

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cosentyx 75 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni siringa preriempita contiene 75 mg di secukinumab in 0,5 ml.

Secukinumab è un anticorpo monoclonale ricombinante interamente umano prodotto in cellule ovariche di criceto cinese (CHO).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniettabile)

La soluzione è limpida e da incolore a leggermente gialla.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Psoriasi a placche in pazienti pediatrici

Cosentyx è indicato per il trattamento della psoriasi a placche di grado da moderato a severo in bambini e adolescenti a partire dai 6 anni di età che sono candidati alla terapia sistemica.

Artrite idiopatica giovanile (JIA)

Artrite correlata all'entesite (ERA)

Cosentyx, da solo o in associazione con metotrexato (MTX), è indicato per il trattamento dell'artrite attiva correlata a entesite in pazienti di età pari o superiore a 6 anni che hanno risposto in modo inadeguato, o non in grado di tollerare, la terapia convenzionale (vedere paragrafo 5.1).

Artrite psoriasica giovanile (JPsA)

Cosentyx, da solo o in associazione con metotrexato (MTX), è indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica giovanile attiva in pazienti di età pari o superiore a 6 anni che hanno risposto in modo inadeguato, o non in grado di tollerare, la terapia convenzionale (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Cosentyx deve essere usato sotto la guida e supervisione di un medico specialista esperto nella diagnosi e nel trattamento di condizioni per le quali Cosentyx è indicato.

Posologia

Psoriasi a placche in pazienti pediatrici (adolescenti e bambini a partire dai 6 anni di età)

La dose raccomandata si basa sul peso corporeo (Tabella 1) ed è somministrata mediante iniezione sottocutanea con dosaggio iniziale alle settimane 0, 1, 2, 3 e 4, seguito da un dosaggio di mantenimento mensile. Ogni dose di 75 mg è somministrata mediante una iniezione sottocutanea di 75 mg. Ogni dose di 150 mg è somministrata mediante una iniezione sottocutanea di 150 mg. Ogni dose di 300 mg è somministrata mediante una iniezione sottocutanea di 300 mg o mediante due iniezioni sottocutanee di 150 mg.

Tabella 1 Dose raccomandata per i pazienti pediatrici con psoriasi a placche

Peso corporeo al momento del dosaggio	Dose raccomandata
<25 kg	75 mg
25 - <50 kg	75 mg
≥50 kg	150 mg (*può essere aumentata a 300 mg)

*Alcuni pazienti possono trarre ulteriori benefici dalla dose più alta.

Artrite idiopatica giovanile (JIA)

Artrite correlata all'entesite (ERA) e artrite psoriasica giovanile (JPsA)

La dose raccomandata si basa sul peso corporeo (Tabella 2) e somministrata mediante iniezione sottocutanea alle settimane 0, 1, 2, 3 e 4, seguita da una dose di mantenimento mensile. Ogni dose di 75 mg viene somministrata come un'iniezione sottocutanea di 75 mg. Ogni dose di 150 mg viene somministrata come un'iniezione sottocutanea di 150 mg.

Tabella 2 Dose raccomandata per l'artrite idiopatica giovanile

Peso corporeo al momento del dosaggio	Dose raccomandata
<50 kg	75 mg
≥50 kg	150 mg

Cosentyx può essere disponibile in altri dosaggi e/o presentazioni a seconda delle esigenze di trattamento individuali.

Per tutte le indicazioni sopra riportate, i dati disponibili indicano che una risposta clinica è di solito raggiunta entro 16 settimane di trattamento. Si deve considerare l'interruzione del trattamento nei pazienti che non abbiano mostrato una risposta entro 16 settimane di terapia. Alcuni pazienti con una risposta iniziale parziale possono successivamente migliorare continuando il trattamento oltre le 16 settimane.

La sicurezza e l'efficacia di Cosentyx nei bambini con psoriasi a placche e nelle categorie di ERA e JPsA dell'artrite idiopatica giovanile (JIA) di età inferiore ai 6 anni non sono state stabilite.

La sicurezza e l'efficacia di Cosentyx nei bambini di età inferiore ai 18 anni in altre indicazioni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Popolazioni speciali

Compromissione renale / compromissione epatica

Cosentyx non è stato studiato in queste popolazioni di pazienti. Non possono essere effettuate raccomandazioni posologiche.

Modo di somministrazione

Cosentyx è da somministrare mediante iniezione sottocutanea. Se possibile, le aree cutanee affette da psoriasi devono essere evitate come sede di iniezione. La siringa non deve essere agitata.

Dopo aver ricevuto adeguate istruzioni sulla modalità di somministrazione sottocutanea, i pazienti possono somministrarsi Cosentyx da soli o farselo somministrare da coloro che li assistono, se il medico lo ritiene appropriato. Comunque il medico dovrà assicurare un adeguato controllo periodico dei pazienti. Ai pazienti o a coloro che li assistono deve essere spiegato di somministrare l'intera quantità di Cosentyx, secondo le istruzioni fornite nel foglio illustrativo. Le istruzioni complete per la somministrazione sono riportate nel foglio illustrativo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Infezione attiva, clinicamente rilevante, per esempio tubercolosi attiva (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Infezioni

Secukinumab può aumentare il rischio di infezioni. Dopo la commercializzazione sono state osservate gravi infezioni in pazienti in trattamento con secukinumab. Si deve prestare attenzione quando si prende in considerazione l'uso di secukinumab in pazienti con un'infezione cronica o con storia di infezioni ricorrenti.

I pazienti devono essere istruiti a chiedere un parere medico se si manifestano segni o sintomi che possono essere indicativi di un'infezione. Se un paziente sviluppa una grave infezione, deve essere attentamente monitorato e secukinumab non deve essere somministrato finché l'infezione non si risolve.

In studi clinici sono state osservate infezioni in pazienti in trattamento con secukinumab (vedere paragrafo 4.8). La maggior parte di queste erano infezioni delle vie respiratorie superiori di grado lieve o moderato come nasofaringite e non hanno richiesto l'interruzione del trattamento.

Infezioni non gravi da candida mucocutanea, correlate al meccanismo d'azione di secukinumab, sono state riportate negli studi clinici sulla psoriasi più frequentemente per secukinumab rispetto al placebo (3,55 per 100 anni/paziente per secukinumab 300 mg rispetto a 1,00 per 100 anni/paziente per il placebo) (vedere paragrafo 4.8).

Da studi clinici non è stato riportato un aumento della suscettibilità alla tubercolosi. Comunque, secukinumab non deve essere somministrato a pazienti con tubercolosi attiva. Si deve considerare una terapia anti-tubercolare prima di iniziare secukinumab nei pazienti con tubercolosi latente.

Malattia infiammatoria intestinale (inclusa malattia di Crohn e colite ulcerosa)

Sono stati riportati nuovi casi o casi di esacerbazione di malattia infiammatoria intestinale con secukinumab (vedere paragrafo 4.8). Secukinumab non è raccomandato nei pazienti con malattia infiammatoria intestinale. Se un paziente sviluppa segni e sintomi di malattia infiammatoria intestinale o manifesta una esacerbazione di una malattia infiammatoria intestinale preesistente, secukinumab deve essere interrotto e deve essere avviata un'appropriata gestione clinica.

Reazioni di ipersensibilità

In studi clinici, sono stati osservati rari casi di reazioni anafilattiche in pazienti in trattamento con secukinumab. Nel caso in cui si manifestasse una reazione anafilattica o altre reazioni allergiche gravi, si deve interrompere immediatamente la somministrazione di secukinumab e istituire una terapia adeguata.

Individui sensibili al lattice

Il cappuccio rimovibile dell'ago di Cosentyx 75 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita contiene un derivato del lattice di gomma naturale. Nel cappuccio rimovibile dell'ago non è stato rilevato finora lattice di gomma naturale. Nonostante ciò, l'uso di Cosentyx 75 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita non è stato studiato in individui sensibili al lattice e vi è pertanto un potenziale rischio di reazioni di ipersensibilità che non può essere completamente escluso.

Vaccinazioni

I vaccini vivi non devono essere co-somministrati con secukinumab.

I pazienti in terapia con secukinumab possono essere trattati contemporaneamente con vaccini inattivati o non vivi. In uno studio, in seguito alla somministrazione del vaccino antimeningococcico e del vaccino antiinfluenzale inattivato, una proporzione simile di volontari sani trattati con 150 mg di secukinumab o con placebo è stata in grado di sviluppare una risposta immunitaria adeguata con un incremento di almeno 4 volte dei titoli anticorpali ai vaccini antimeningococcico e antiinfluenzale. I dati indicano che secukinumab non sopprime la risposta immunitaria umorale ai vaccini antimeningococcico e antiinfluenzale.

Prima di iniziare la terapia con Cosentyx, si raccomanda che i pazienti pediatrici ricevano tutte le vaccinazioni appropriate all'età secondo le attuali linee guida sulle vaccinazioni.

Terapia immunosoppressiva concomitante

La sicurezza e l'efficacia di secukinumab in associazione a immunosoppressori, compresi gli agenti biologici, o alla fototerapia non sono state valutate negli studi clinici sulla psoriasi. Secukinumab è stato somministrato in associazione a metotrexato (MTX), sulfasalazina e/o corticosteroidi in studi effettuati su pazienti affetti da artrite (compreso in pazienti con artrite psoriasica e spondilite anchilosante). Si deve usare cautela quando si considera l'uso concomitante di altri immunosoppressori e secukinumab (vedere anche paragrafo 4.5).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

I vaccini vivi non devono essere co-somministrati con secukinumab (vedere anche paragrafo 4.4).

In uno studio in soggetti adulti con psoriasi a placche, non è stata osservata alcuna interazione tra secukinumab e midazolam (substrato del CYP3A4).

Non sono state osservate interazioni quando secukinumab è stato somministrato in associazione a metotrexato (MTX) e/o corticosteroidi in studi effettuati su pazienti affetti da artrite (compresi pazienti con artrite psoriasica e spondiloartrite assiale).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili

Le donne potenzialmente fertili devono usare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e per almeno 20 settimane dopo il trattamento.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di secukinumab in donne in gravidanza non sono sufficienti.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Cosentyx durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se secukinumab sia escreto nel latte materno. Le immunoglobuline sono escrete nel latte materno e non è noto se secukinumab sia assorbito per via sistemica dopo ingestione. Per il rischio potenziale di reazioni avverse da secukinumab in lattanti, si deve decidere se interrompere l'allattamento al seno durante il trattamento e fino a 20 settimane dopo il trattamento o interrompere la terapia con Cosentyx, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e quello della terapia per la donna.

Fertilità

L'effetto di secukinumab sulla fertilità nell'uomo non è stato valutato. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Cosentyx non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequentemente riportate sono infezioni delle vie respiratorie superiori (17,1%) (più frequentemente nasofaringite, rinite).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse da studi clinici e da segnalazioni successive alla commercializzazione (Tabella 3) sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi MedDRA. All'interno di ciascuna classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono classificate per frequenza, partendo dalle più frequenti. All'interno di ciascun raggruppamento di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità. Inoltre, la categoria di frequenza corrispondente per ciascuna reazione avversa si basa sulla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); molto raro ($< 1/10\ 000$); e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Oltre 20 000 pazienti sono stati trattati con secukinumab in studi clinici in cieco e in aperto in diverse indicazioni (psoriasi a placche, artrite psoriasica, spondiloartrite assiale, idrosadenite suppurativa [HS] e altre condizioni autoimmuni) rappresentando 34 908 anni paziente di esposizione. Di questi, oltre 14 000 pazienti sono stati esposti a secukinumab per almeno un anno. Il profilo di sicurezza di secukinumab è coerente in tutte le indicazioni.

Tabella 3 Elenco delle reazioni avverse negli studi clinici¹⁾ ed esperienza successiva alla commercializzazione

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Infezioni ed infestazioni	Molto comune	Infezioni delle vie respiratorie superiori
	Comune	Herpes orale
	Non comune	Candidiasi orale
		Otite esterna
		Infezioni delle vie respiratorie inferiori
Non nota	Tinea pedis	
Non nota	Candidiasi delle mucose e della pelle (compresa candidiasi esofagea)	
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non comune	Neutropenia
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Reazioni anafilattiche
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea
Patologie dell'occhio	Non comune	Congiuntivite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Rinorrea
Patologie gastrointestinali	Comune	Diarrea
	Comune	Nausea
	Non comune	Malattia infiammatoria intestinale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Orticaria
		Eczema disidrosico
	Raro	Dermatite esfoliativa ²⁾
	Non nota	Vasculite da ipersensibilità
Non nota	Pioderma gangrenoso	
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Stanchezza
¹⁾ Studi clinici controllati verso placebo (fase III) nella psoriasi a placche, nell'artrite psoriasica (PsA), nella AS, nella nr-axSpA e nell'HS in pazienti esposti a 300 mg, 150 mg, 75 mg o placebo fino a 12 settimane (psoriasi) o 16 settimane (PsA, AS, nr-axSpA e HS) di durata di trattamento.		
²⁾ Sono stati segnalati casi in pazienti con diagnosi di psoriasi.		

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Infezioni

Negli studi clinici controllati verso placebo nella psoriasi a placche (un totale di 1 382 pazienti trattati con secukinumab e 694 pazienti trattati con placebo fino a 12 settimane), le infezioni sono state riportate nel 28,7% dei pazienti trattati con secukinumab rispetto al 18,9% dei pazienti trattati con placebo. La maggioranza delle infezioni comprendeva infezioni non gravi da lievi a moderate delle vie respiratorie superiori come nasofaringite, che non hanno richiesto l'interruzione del trattamento. Vi è stato un aumento della candidiasi della cute e delle mucose, correlabile al meccanismo d'azione del farmaco, ma i casi sono stati di entità da lieve a moderata, non gravi, sensibili al trattamento standard e non hanno richiesto l'interruzione della terapia. Infezioni gravi si sono verificate nello 0,14% dei pazienti trattati con secukinumab e nello 0,3% dei pazienti trattati con placebo (vedere paragrafo 4.4).

Per tutto il periodo di trattamento (un totale di 3 430 pazienti trattati con secukinumab fino a 52 settimane per la maggioranza dei pazienti), le infezioni sono state riportate nel 47,5% dei pazienti trattati con secukinumab (0,9 per anno-paziente di follow-up). Infezioni gravi sono state riportate nell'1,2% dei pazienti trattati con secukinumab (0,015 per anno-paziente di follow-up).

La frequenza di infezioni osservata negli studi clinici sulla artrite psoriasica e sulla spondiloartrite assiale (spondilite anchilosante e spondiloartrite assiale non radiografica) è risultata simile a quella osservata negli studi sulla psoriasi.

I pazienti con idrosadenite suppurativa sono più suscettibili alle infezioni. Negli studi clinici controllati verso placebo nell'idrosadenite suppurativa (un totale di 721 pazienti trattati con secukinumab e 363 pazienti trattati con placebo fino a 16 settimane), le infezioni sono state numericamente più elevate rispetto a quelle osservate negli studi sulla psoriasi (30,7% dei pazienti trattati con secukinumab rispetto al 31,7% dei pazienti trattati con placebo). La maggior parte di queste infezioni non era grave, con severità lieve o moderata e non hanno richiesto la sospensione o l'interruzione del trattamento.

Neutropenia

Negli studi clinici di fase III sulla psoriasi, è stata osservata neutropenia più frequentemente con secukinumab che con placebo, ma la maggior parte dei casi è stata lieve, transitoria e reversibile. È stata riportata neutropenia $<1,0-0,5 \times 10^9/l$ (grado 3 CTCAE) in 18 pazienti su 3 430 (0,5%) in trattamento con secukinumab, senza dose dipendenza e senza relazione temporale con le infezioni, in 15 casi su 18. Non ci sono stati casi segnalati di neutropenia più severa. Negli altri 3 casi sono state riportate infezioni non gravi con normale risposta alla terapia standard e che non hanno richiesto l'interruzione di secukinumab.

La frequenza di neutropenia nell'artrite psoriasica, nella spondiloartrite assiale (spondilite anchilosante e spondiloartrite assiale non radiografica) e nell'idrosadenite suppurativa è risultata simile a quella riscontrata nella psoriasi.

Sono stati riportati rari casi di neutropenia $<0,5 \times 10^9/l$ (grado 4 CTCAE).

Reazioni di ipersensibilità

Negli studi clinici, sono stati osservati orticaria e rari casi di reazione anafilattica a secukinumab (vedere anche paragrafo 4.4).

Immunogenicità

Negli studi clinici sulla psoriasi, sull'artrite psoriasica, sulla spondiloartrite assiale (spondilite anchilosante e spondiloartrite assiale non radiografica) e sull'idrosadenite suppurativa, meno dell'1% dei pazienti trattati con secukinumab fino a 52 settimane ha sviluppato anticorpi anti- secukinumab. Circa la metà degli anticorpi anti-farmaco conseguenti al trattamento era neutralizzante, ma ciò non è stato associato a perdita di efficacia o ad anomalie farmacocinetiche.

Popolazione pediatrica

Effetti indesiderati in pazienti pediatrici a partire dai 6 anni di età con psoriasi a placche

La sicurezza di secukinumab è stata valutata in due studi di fase III in pazienti pediatrici con psoriasi a placche. Il primo studio (studio pediatrico 1) è stato uno studio in doppio cieco controllato verso placebo su 162 pazienti di età compresa tra 6 e meno di 18 anni con psoriasi a placche severa. Il secondo studio (studio pediatrico 2) è uno studio in aperto su 84 pazienti di età compresa tra 6 e meno di 18 anni affetti da psoriasi a placche da moderata a severa. Il profilo di sicurezza riportato in questi due studi era coerente con il profilo di sicurezza riportato per i pazienti adulti con psoriasi a placche.

Effetti indesiderati nei pazienti pediatrici con JIA

La sicurezza di secukinumab è stata valutata anche in uno studio di fase III su 86 pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile con ERA e JPsA di età compresa tra 2 e meno di 18 anni. Il profilo di sicurezza riportato in questo studio era coerente con il profilo di sicurezza riportato nei pazienti adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

In studi clinici, dosi fino a 30 mg/kg (circa da 2000 a 3000 mg) sono state somministrate per via endovenosa, senza comparsa di tossicità dose limitante. In caso di sovradosaggio, si raccomanda di monitorare il paziente per la comparsa di qualsiasi segno o sintomo di reazioni avverse e di istituire immediatamente una appropriata terapia sintomatica.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, inibitori dell'interleuchina, codice ATC: L04AC10

Meccanismo d'azione

Secukinumab è un anticorpo monoclonale IgG1/κ completamente umano che lega selettivamente e neutralizza la citochina proinfiammatoria interleuchina-17A (IL-17A). Secukinumab ha come bersaglio l'interleuchina IL-17A e ne inibisce l'interazione con il suo recettore che è espresso su diversi tipi di cellule compresi i cheratinociti. Di conseguenza secukinumab inibisce il rilascio di citochine proinfiammatorie, chemochine e mediatori di danno tissutale e riduce il contributo mediato da IL-17A alla patogenesi delle malattie autoimmuni e infiammatorie. Livelli clinicamente rilevanti di secukinumab sono reperibili a livello cutaneo dove riducono i marker infiammatori locali. Come diretta conseguenza il trattamento con secukinumab riduce eritema, indurimento e desquamazione presenti nelle lesioni della psoriasi a placche.

IL-17A è una citochina di origine naturale che è coinvolta nelle normali risposte infiammatorie e immunitarie. IL-17A gioca un ruolo chiave nella patogenesi della psoriasi a placche, dell'artrite psoriasica e della spondiloartrite assiale (spondilite anchilosante e spondiloartrite assiale non radiografica) ed è iperespressa nella cute lesionata rispetto a quella non lesionata nei pazienti con psoriasi a placche e nel tessuto sinoviale nei pazienti con artrite psoriasica. La frequenza di cellule produttrici IL-17 è stata significativamente maggiore anche nel midollo osseo subcondrale a livello delle faccette articolari di pazienti con spondilite anchilosante. Un aumento del numero di linfociti che producono IL-17A è stato riscontrato anche in pazienti con spondiloartrite assiale non radiografica. L'inibizione dell'IL-17A si è dimostrata efficace nel trattamento della spondilite anchilosante, stabilendo così il ruolo chiave di questa citochina nella spondiloartrite assiale.

Effetti farmacodinamici

I livelli sierici di IL-17A totale (libera e IL-17A legata a secukinumab) sono inizialmente aumentati in pazienti in trattamento con secukinumab. Ciò è seguito da una lenta diminuzione per una clearance ridotta dell'IL-17A legata a secukinumab, indicando che secukinumab cattura selettivamente la forma libera di IL-17A, che ha un ruolo chiave nella patogenesi della psoriasi a placche.

In uno studio con secukinumab, l'infiltrato di neutrofili nell'epidermide e diversi markers associati ai neutrofili che risultano aumentati nella cute lesionata di pazienti con psoriasi a placche sono risultati significativamente ridotti dopo una o due settimane di trattamento.

Secukinumab ha mostrato di ridurre (entro 1-2 settimane di trattamento) i livelli di proteina C reattiva, un marcatore di infiammazione.

Efficacia e sicurezza clinica

Psoriasi a placche in pazienti adulti

La sicurezza e l'efficacia di secukinumab sono state valutate in quattro studi di fase III, randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo, condotti in pazienti affetti da psoriasi a placche di grado da moderato a severo che erano candidabili alla fototerapia o alla terapia sistemica [ERASURE, FIXTURE, FEATURE, JUNCTURE]. L'efficacia e la sicurezza di secukinumab 150 mg e 300 mg sono state valutate rispetto al placebo o a etanercept. Inoltre, uno studio ha valutato uno schema di trattamento cronico rispetto ad uno schema di "ritrattamento quando necessario" [SCULPTURE].

Dei 2 403 pazienti che erano stati inclusi negli studi controllati verso placebo, il 79% non era mai stato trattato con un medicinale biologico, il 45% aveva fallito il trattamento con medicinali immunosoppressori non biologici e l'8% aveva fallito il trattamento con medicinali biologici (6% aveva fallito il trattamento con TNF e il 2% aveva fallito il trattamento anti-p40). Circa il 15 - 25% dei pazienti negli studi di fase III era affetto da artrite psoriasica (PsA) al basale.

Lo studio 1 sulla psoriasi (ERASURE) ha valutato 738 pazienti. I pazienti randomizzati a ricevere secukinumab sono stati trattati con dosi di 150 mg o 300 mg alle settimane 0, 1, 2, 3 e 4, e successivamente alla stessa dose ogni mese. Lo studio 2 sulla psoriasi (FIXTURE) ha valutato 1 306 pazienti. I pazienti randomizzati a ricevere secukinumab sono stati trattati con dosi di 150 mg o 300 mg alle settimane 0, 1, 2, 3 e 4, e successivamente alla stessa dose ogni mese. I pazienti randomizzati a ricevere etanercept sono stati trattati con dosi di 50 mg due volte alla settimana per 12 settimane e successivamente con 50 mg ogni settimana. In entrambi gli studi, studio 1 e studio 2, i pazienti randomizzati al trattamento con il placebo che non avevano risposto alla settimana 12, sono passati al trattamento con secukinumab (150 mg o 300 mg) alle settimane 12, 13, 14 e 15, successivamente alla stessa dose ogni mese a partire dalla settimana 16. Tutti i pazienti sono stati seguiti per un totale di 52 settimane dopo la prima somministrazione del trattamento in studio.

Lo studio 3 sulla psoriasi (FEATURE) ha valutato 177 pazienti che utilizzavano una siringa preimpilata rispetto al placebo dopo 12 settimane di trattamento per determinare la sicurezza, tollerabilità e la maneggevolezza dell'autosomministrazione di secukinumab mediante la siringa preimpilata. Lo studio 4 sulla psoriasi (JUNCTURE) ha valutato 182 pazienti che utilizzavano una penna preimpilata rispetto al placebo dopo 12 settimane di trattamento per determinare la sicurezza, tollerabilità e la maneggevolezza dell'autosomministrazione di secukinumab mediante la penna preimpilata. In entrambi gli studi, studio 3 e studio 4, i pazienti randomizzati a secukinumab sono stati trattati con dosi di 150 mg o 300 mg alle settimane 0, 1, 2, 3 e 4, e successivamente con la stessa dose ogni mese. I pazienti sono stati anche randomizzati per essere trattati con il placebo alle settimane 0, 1, 2, 3 e 4, e successivamente con la stessa dose ogni mese.

Lo studio 5 sulla psoriasi (SCULPTURE) ha valutato 966 pazienti. Tutti i pazienti sono stati trattati con dosi di 150 mg o 300 mg di secukinumab alle settimane 0, 1, 2, 3, 4, 8 e 12 e quindi sono stati randomizzati per essere trattati con un regime di mantenimento alla stessa dose ogni mese a partire dalla settimana 12 o con un regime di "ritrattamento al bisogno (*retreatment as needed*)" alla stessa dose. I pazienti randomizzati al "ritrattamento al bisogno" non hanno raggiunto un mantenimento adeguato della risposta e quindi si raccomanda un regime di mantenimento fisso mensile.

Negli studi controllati verso placebo e verso comparatore attivo gli endpoint co-primari sono stati la percentuale di pazienti che ha raggiunto alla settimana 12 una risposta dell'indice di severità della psoriasi per area (Psoriasis Area Severity Index) PASI 75 e una risposta sulla base della valutazione globale dello sperimentatore (Investigator Global Assessment) IGA "cute pulita" o "cute quasi pulita" rispetto al placebo (vedere Tabelle 4 e 5). La dose di 300 mg ha mostrato un miglioramento relativamente all'ottenimento di una cute "pulita" o "quasi pulita" e ha permesso di raggiungere gli endpoint di efficacia PASI 90, PASI 100 e IGA mod. 2011 0 o 1 in tutti gli studi con un effetto di picco di efficacia alla settimana 16, pertanto questa è la dose raccomandata.

Tabella 4 Sintesi della risposta clinica PASI 50/75/90/100 & IGA* mod. 2011 “cute pulita” o “cute quasi pulita” negli studi 1, 3 e 4 sulla psoriasi (ERASURE, FEATURE e JUNCTURE)

	Settimana 12			Settimana 16		Settimana 52	
	Placebo	150 mg	300 mg	150 mg	300 mg	150 mg	300 mg
Studio 1							
Numero di pazienti	246	244	245	244	245	244	245
Risposta PASI 50 n (%)	22 (8,9%)	203 (83,5%)	222 (90,6%)	212 (87,2%)	224 (91,4%)	187 (77%)	207 (84,5%)
Risposta PASI 75 n (%)	11 (4,5%)	174 (71,6%)**	200 (81,6%)**	188 (77,4%)	211 (86,1%)	146 (60,1%)	182 (74,3%)
Risposta PASI 90 n (%)	3 (1,2%)	95 (39,1%)**	145 (59,2%)**	130 (53,5%)	171 (69,8%)	88 (36,2%)	147 (60,0%)
Risposta PASI 100 n (%)	2 (0,8%)	31 (12,8%)	70 (28,6%)	51 (21,0%)	102 (41,6%)	49 (20,2%)	96 (39,2%)
Risposta IGA mod. 2011 “cute pulita” o “cute quasi pulita” n (%)	6 (2,40%)	125 (51,2%)**	160 (65,3%)**	142 (58,2%)	180 (73,5%)	101 (41,4%)	148 (60,4%)
Studio 3							
Numero di pazienti	59	59	58	-	-	-	-
Risposta PASI 50 n (%)	3 (5,1%)	51 (86,4%)	51 (87,9%)	-	-	-	-
Risposta PASI 75 n (%)	0 (0,0%)	41 (69,5%)**	44 (75,9%)**	-	-	-	-
Risposta PASI 90 n (%)	0 (0,0%)	27 (45,8%)	35 (60,3%)	-	-	-	-
Risposta PASI 100 n (%)	0 (0,0%)	5 (8,5%)	25 (43,1%)	-	-	-	-
Risposta IGA mod. 2011 “cute pulita” o “cute quasi pulita” n (%)	0 (0,0%)	31 (52,5%)**	40 (69,0%)**	-	-	-	-
Studio 4							
Numero di pazienti	61	60	60	-	-	-	-
Risposta PASI 50 n (%)	5 (8,2%)	48 (80,0%)	58 (96,7%)	-	-	-	-
Risposta PASI 75 n (%)	2 (3,3%)	43 (71,7%)**	52 (86,7%)**	-	-	-	-
Risposta PASI 90 n (%)	0 (0,0%)	24 (40,0%)	33 (55,0%)	-	-	-	-
Risposta PASI 100 n (%)	0 (0,0%)	10 (16,7%)	16 (26,7%)	-	-	-	-
Risposta IGA mod 2011 “cute pulita” o “cute quasi pulita” n (%)	0 (0,0%)	32 (53,3%)**	44 (73,3%)**	-	-	-	-

* L'IGA mod. 2011 è una scala che include 5 categorie “0=cute pulita”, “1=cute quasi pulita”, “2=psoriasi lieve”, “3=psoriasi moderata” o “4=psoriasi severa”, che indica la valutazione complessiva del medico della severità della psoriasi focalizzandosi su ispessimento cutaneo, eritema e desquamazione. Un trattamento efficace con “cute pulita” o “quasi pulita” consiste nell'assenza di segni di psoriasi o colorazione delle lesioni da normale a rosata, assenza di ispessimento della placca e assenza o minima presenza di desquamazione locale.

** valori di p verso placebo e aggiustati per molteplicità: p<0,0001.

Tabella 5 Sintesi della risposta clinica nello studio 2 (FIXTURE) sulla psoriasi

	Settimana 12				Settimana 16			Settimana 52		
	Placebo	150 mg	300 mg	Etanercept	150 mg	300 mg	Etanercept	150 mg	300 mg	Etanercept
Numero di pazienti	324	327	323	323	327	323	323	327	323	323
Risposta PASI 50 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%)
Risposta PASI 75 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%)
Risposta PASI 90 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%)
Risposta PASI 100 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%)
Risposta IGA mod. 2011 “cute pulita” o “cute quasi pulita” 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%)

**valori di p rispetto a etanercept: p=0,0250

In uno studio addizionale sulla psoriasi (CLEAR) sono stati valutati 676 pazienti. Secukinumab 300 mg ha raggiunto sia l'endpoint primario sia l'endpoint secondario, dimostrando la superiorità rispetto a ustekinumab sulla base della risposta PASI 90 alla settimana 16 (endpoint primario), della rapidità di insorgenza della risposta PASI 75 alla settimana 4 e della risposta a lungo termine PASI 90 alla settimana 52. Una maggiore efficacia di secukinumab rispetto a ustekinumab è stata precocemente osservata e si è mantenuta fino alla settimana 52, per quanto riguarda gli endpoint PASI 75/90/100 e per la risposta IGA mod 2011 0 o 1 (“cute pulita” o “cute quasi pulita”) (Tabella 6).

Tabella 6 Sintesi della risposta clinica nello studio CLEAR

	Settimana 4		Settimana 16		Settimana 52	
	Secukinumab 300 mg	Ustekinumab*	Secukinumab 300 mg	Ustekinumab*	Secukinumab 300 mg	Ustekinumab *
Numero di pazienti	334	335	334	335	334	335
Risposta PASI 75 n (%)	166 (49,7%)**	69 (20,6%)	311 (93,1%)	276 (82,4%)	306 (91,6%)	262 (78,2%)
Risposta PASI 90 n (%)	70 (21,0%)	18 (5,4%)	264 (79,0%)**	192 (57,3%)	250 (74,9%)***	203 (60,6%)
Risposta PASI 100 n (%)	14 (4,2%)	3 (0,9%)	148 (44,3%)	95 (28,4%)	150 (44,9%)	123 (36,7%)
Risposta IGA mod 2011 “cute pulita” o “quasi pulita” n (%)	128 (38,3%)	41 (12,2%)	278 (83,2%)	226 (67,5%)	261 (78,1%)	213 (63,6%)

* I pazienti trattati con secukinumab hanno ricevuto la dose 300 mg alle settimane 0, 1, 2, 3 e 4, seguite dalla stessa dose ogni 4 settimane fino alla settimana 52. I pazienti trattati con ustekinumab hanno ricevuto le dosi 45 mg o 90 mg alle settimane 0 e 4, quindi ogni 12 settimane fino alla settimana 52 (dosato in base al peso corporeo come da posologia approvata)

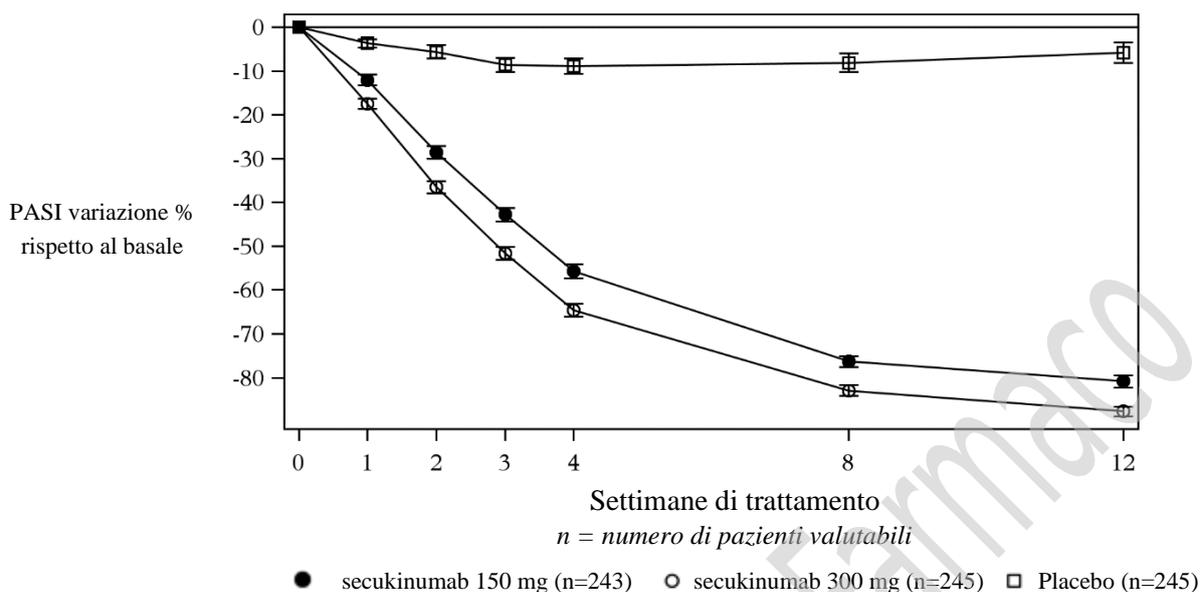
** valori di p rispetto a ustekinumab: p<0,0001 per l'endpoint primario PASI 90 alla settimana 16 e per l'endpoint secondario PASI 75 alla settimana 4

*** valori di p rispetto a ustekinumab: p=0,0001 per l'endpoint secondario PASI 90 alla settimana 52

Secukinumab è risultato efficace in pazienti mai trattati con un medicinale sistemico, in pazienti mai trattati con un medicinale biologico, in pazienti esposti a biologico/anti-TNF e in pazienti che hanno fallito il trattamento con biologico/anti-TNF. Il miglioramento del PASI 75 in pazienti con concomitante artrite psoriasica è risultato simile a quello osservato nella popolazione complessiva affetta da psoriasi a placche.

Secukinumab è stato associato a una rapida insorgenza dell'efficacia con una riduzione del 50% del PASI medio dalla settimana 3 per la dose di 300 mg.

Figura 1 Andamento della variazione percentuale rispetto al basale del punteggio medio PASI nello studio 1 (ERASURE)



Forme/localizzazioni specifiche della psoriasi a placche

In due studi controllati verso placebo aggiuntivi, è stato osservato un miglioramento sia della psoriasi ungueale (TRANSFIGURE, 198 pazienti) sia della psoriasi a placche palmoplantare (GESTURE, 205 pazienti). Nello studio TRANSFIGURE, secukinumab è risultato superiore al placebo alla settimana 16 sulla base del miglioramento significativo rispetto al basale dell'indice Nail Psoriasis Severity Index, NAPSI %, (46,1% per 300 mg, 38,4% per 150 mg e 11,7% per il placebo) in pazienti affetti da psoriasi a placche di grado da moderato a severo con coinvolgimento ungueale. Nello studio GESTURE, secukinumab è risultato superiore al placebo alla settimana 16 sulla base di un miglioramento significativo della risposta ppIGA 0 o 1, "cute pulita" o "cute quasi pulita", (33,3% per 300 mg, 22,1% per 150 mg, e 1,5% per il placebo) in pazienti affetti da psoriasi a placche palmoplantare di grado da moderato a severo.

Uno studio controllato verso placebo ha valutato 102 pazienti affetti da psoriasi del cuoio capelluto di grado da moderato a severo, definita da un punteggio dell'indice di gravità della psoriasi del cuoio capelluto PSSI (Psoriasis Scalp Severity Index) ≥ 12 , un punteggio di IGA mod 2011 per il solo cuoio capelluto di 3 o maggiore e dal coinvolgimento di almeno il 30% della superficie del cuoio capelluto. Secukinumab 300 mg è risultato superiore al placebo alla settimana 12 sulla base di un miglioramento significativo rispetto al basale sia della risposta PSSI 90 (52,9% verso 2,0%) sia della risposta IGA mod 2011, 0 o 1, riferita al solo cuoio capelluto (56,9% verso 5,9%). Il miglioramento di entrambi gli endpoint si è mantenuto per i pazienti in secukinumab che hanno continuato il trattamento fino alla settimana 24.

Qualità della vita/esiti riportati dal paziente

Sono stati dimostrati miglioramenti statisticamente significativi alla settimana 12 (studi 1-4) dell'indice dermatologico della qualità di vita (Dermatology Life Quality Index, DLQI) basale rispetto al placebo. Diminuzioni medie (miglioramenti) del DLQI basale variavano da -10,4 a -11,6 con secukinumab 300 mg, da -7,7 a -10,1 con secukinumab 150 mg rispetto a valori da -1,1 a -1,9 per il placebo alla settimana 12. Questi miglioramenti si sono mantenuti per tutte le 52 settimane (studi 1 e 2).

Il diario dei sintomi della psoriasi (Psoriasis Symptom Diary[®]) è stato completato dal quaranta per cento dei partecipanti agli studi 1 e 2. Per i partecipanti che hanno completato il diario in ciascuno degli studi, sono stati dimostrati miglioramenti statisticamente significativi alla settimana 12 rispetto al placebo nei segni e sintomi di prurito, dolore e desquamazione riportati dal paziente.

Rispetto al basale, alla settimana 4 sono stati dimostrati miglioramenti statisticamente significativi nei pazienti trattati con secukinumab rispetto ai pazienti trattati con ustekinumab (CLEAR) del DLQI e questi miglioramenti sono stati mantenuti fino a 52 settimane.

Alla settimana 16 e alla settimana 52 sono stati dimostrati miglioramenti statisticamente significativi, nei pazienti trattati con secukinumab rispetto ai pazienti trattati con ustekinumab, dei segni e sintomi relativi a prurito, dolore e desquamazione riportati dal paziente (CLEAR) nel diario dei sintomi della psoriasi (Psoriasis Symptom Diary[®]).

Nello studio sulla psoriasi del cuoio capelluto alla settimana 12 rispetto alla visita basale sono stati dimostrati miglioramenti (diminuzioni) statisticamente significativi rispetto al placebo dei segni e sintomi di prurito, dolore e desquamazione del cuoio capelluto riportati dal paziente.

Popolazione pediatrica

Psoriasi a placche in pazienti pediatrici

Secukinumab ha dimostrato di migliorare i segni e i sintomi, e la qualità della vita correlata alla salute nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 6 anni con psoriasi a placche (vedere Tabelle 8 e 10).

Psoriasi a placche severa

La sicurezza e l'efficacia di secukinumab sono state valutate in uno studio di fase III randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo e verso etanercept in pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e <18 anni con psoriasi a placche severa, come definito da un punteggio PASI ≥ 20 , un punteggio IGA mod 2011 di 4, e un coinvolgimento BSA $\geq 10\%$, che erano candidati alla terapia sistemica. Circa il 43% dei pazienti aveva una precedente esposizione alla fototerapia, il 53% alla terapia sistemica convenzionale, il 3% ai farmaci biologici e il 9% aveva concomitante artrite psoriasica.

Lo studio 1 sulla psoriasi pediatrica ha valutato 162 pazienti che erano stati randomizzati a ricevere secukinumab a basso dosaggio (75 mg per peso corporeo <50 kg o 150 mg per peso corporeo ≥ 50 kg), secukinumab ad alto dosaggio (75 mg per peso corporeo <25 kg, 150 mg per il peso corporeo tra ≥ 25 kg e <50 kg, o 300 mg per il peso corporeo ≥ 50 kg) o placebo alle settimane 0, 1, 2, 3 e 4, seguite dalla stessa dose ogni 4 settimane o ad etanercept. I pazienti randomizzati ad etanercept hanno ricevuto 0,8 mg/kg settimanalmente (fino a un massimo di 50 mg). La distribuzione dei pazienti per peso ed età alla randomizzazione è descritta nella Tabella 7.

Tabella 7 Distribuzione dei pazienti per peso ed età per lo studio 1 sulla psoriasi pediatrica

Randomizzazione	Descrizione	Secukinumab basso dosaggio n=40	Secukinumab alto dosaggio n=40	Placebo n=41	Etanercept n=41	Totale n=162
Età	6-<12 anni	8	9	10	10	37
	≥12- <18 anni	32	31	31	31	125
Peso	<25 kg	2	3	3	4	12
	≥25-<50 kg	17	15	17	16	65
	≥50 kg	21	22	21	21	85

I pazienti randomizzati a ricevere il placebo che non rispondevano alla terapia (*non responder*) alla settimana 12 sono passati al gruppo secukinumab a basso o alto dosaggio (dosaggio in base al gruppo del peso corporeo) e hanno ricevuto il farmaco in studio alle settimane 12, 13, 14 e 15, seguito dalla stessa dose ogni 4 settimane a partire dalla settimana 16. Gli endpoint co-primari sono stati la percentuale di pazienti che ha raggiunto alla settimana 12 una risposta PASI 75 e una risposta IGA mod 2011 "cute pulita" o "cute quasi pulita" (0 o 1).

Durante la settimana 12 con placebo, l'efficacia sia del basso che dell'alto dosaggio di secukinumab era simile per gli endpoint co-primari. Gli odds-ratio a favore di entrambi i dosaggi di secukinumab erano statisticamente significative per entrambe le risposte PASI 75 e IGA mod 2011 0 o 1.

Tutti i pazienti sono stati seguiti per valutare l'efficacia e la sicurezza durante le 52 settimane successive alla prima dose. La percentuale di pazienti che ha raggiunto le risposte PASI 75 e mod IGA 2011 "cute pulita" o "cute quasi pulita" (0 o 1) ha mostrato separazione tra i gruppi di trattamento con secukinumab e placebo alla prima visita post-basale alla settimana 4, differenza che diventa più evidente alla settimana 12. La risposta è stata mantenuta per tutto il periodo di 52 settimane (vedere Tabella 8). Anche il miglioramento delle percentuali di risposta PASI 50, 90, 100 e dell'indice dermatologico della qualità di vita dei bambini (Children's Dermatology Life Quality Index CDLQI) valori 0 o 1 è stato mantenuto per tutto il periodo di 52 settimane.

In aggiunta, le percentuali di risposta PASI 75, IGA 0 o 1, PASI 90 alle settimane 12 e 52 per i gruppi di secukinumab sia a basso che ad alto dosaggio erano più alte delle percentuali dei pazienti trattati con etanercept (vedere Tabella 8).

Dopo la settimana 12, l'efficacia sia del basso che dell'alto dosaggio di secukinumab era simile, sebbene l'efficacia dell'alto dosaggio fosse superiore per i pazienti ≥50 kg. I profili di sicurezza del basso e dell'alto dosaggio erano simili e coerenti con il profilo di sicurezza negli adulti.

Tabella 8 Sintesi della risposta clinica nella psoriasi pediatrica severa alle settimane 12 e 52 (studio 1 sulla psoriasi pediatrica)*

Criterio di risposta	Trattamento di confronto	'test'	'controllo'	Stima del rapporto di probabilità (IC 95%)	p-value
	'test' vs. 'controllo'	n**/m (%)	n**/m (%)		
Alla settimana 12***					
PASI 75	secukinumab basso dosaggio vs. placebo	32/40 (80,0)	6/41 (14,6)	25,78 (7,08;114,66)	<0,0001
	secukinumab alto dosaggio vs. placebo	31/40 (77,5)	6/41 (14,6)	22,65 (6,31;98,93)	<0,0001
	secukinumab basso dosaggio vs. etanercept	32/40 (80,0)	26/41 (63,4)	2,25 (0,73;7,38)	
	secukinumab alto dosaggio vs. etanercept	31/40 (77,5)	26/41 (63,4)	1,92 (0,64;6,07)	
IGA 0/1	secukinumab basso dosaggio vs. placebo	28/40 (70,0)	2/41 (4,9)	51,77 (10,02;538,64)	<0,0001
	secukinumab alto dosaggio vs. placebo	24/40 (60,0)	2/41 (4,9)	32,52 (6,48;329,52)	<0,0001
	secukinumab basso dosaggio vs. etanercept	28/40 (70,0)	14/41 (34,1)	4,49 (1,60;13,42)	
	secukinumab alto dosaggio vs. etanercept	24/40 (60,0)	14/41 (34,1)	2,86 (1,05;8,13)	
PASI 90	secukinumab basso dosaggio vs. placebo	29/40 (72,5)	1/41 (2,4)	133,67 (16,83;6395,22)	<0,0001
	secukinumab alto dosaggio vs. placebo	27/40 (67,5)	1/41 (2,4)	102,86 (13,22;4850,13)	<0,0001
	secukinumab basso dosaggio vs. etanercept	29/40 (72,5)	12/41 (29,3)	7,03 (2,34;23,19)	
	secukinumab alto dosaggio vs. etanercept	27/40 (67,5)	12/41 (29,3)	5,32 (1,82;16,75)	
Alla settimana 52					
PASI 75	secukinumab basso dosaggio vs. etanercept	35/40 (87,5)	28/41 (68,3)	3,12 (0,91;12,52)	
	secukinumab alto dosaggio vs. etanercept	35/40 (87,5)	28/41 (68,3)	3,09 (0,90;12,39)	
IGA 0/1	secukinumab basso dosaggio vs. etanercept	29/40 (72,5)	23/41 (56,1)	2,02 (0,73;5,77)	
	secukinumab alto dosaggio vs. etanercept	30/40 (75,0)	23/41 (56,1)	2,26 (0,81;6,62)	
PASI 90	secukinumab basso dosaggio vs. etanercept	30/40 (75,0)	21/41 (51,2)	2,85 (1,02;8,38)	
	secukinumab alto dosaggio vs. etanercept	32/40 (80,0)	21/41 (51,2)	3,69 (1,27;11,61)	
<p>* L'imputazione dei pazienti che non rispondono alla terapia (<i>non-responder</i>) è stata usata per gestire i valori mancanti</p> <p>** n è il numero dei pazienti che rispondono alla terapia, m = numero dei pazienti valutabili</p> <p>*** finestra di visita estesa alla settimana 12</p> <p>Rapporto di probabilità, 95% intervallo di confidenza, e p-value derivano da un modello esatto di regressione logistica con il gruppo di trattamento, con la categoria di peso corporeo basale e con la categoria di età come fattori</p>					

Una percentuale maggiore dei pazienti pediatrici trattati con secukinumab ha riportato un miglioramento della qualità della vita correlata alla salute misurata come punteggio CDLQI pari a 0 o 1 rispetto al placebo alla settimana 12 (dose bassa 44,7%, dose alta 50%, placebo 15%). Nel tempo fino alla settimana 52 inclusa, entrambi i gruppi di dosaggio di secukinumab erano numericamente più alti rispetto al gruppo etanercept (dose bassa 60,6%, dose alta 66,7%, etanercept 44,4%).

Psoriasi a placche da moderata a severa

L'efficacia di secukinumab per il trattamento dei pazienti pediatrici con psoriasi a placche moderata era stata prevista sulla base dell'efficacia dimostrata e della relazione esposizione-risposta nei pazienti adulti con psoriasi a placche da moderata a severa, e sulla base della somiglianza del decorso della malattia, della patofisiologia, e dell'effetto del farmaco negli adulti e nei pazienti pediatrici con gli stessi livelli di esposizione.

Inoltre, la sicurezza e l'efficacia di secukinumab sono state valutate in uno studio di fase III multicentrico in aperto, a due bracci, a gruppi paralleli, in pazienti pediatrici da 6 a <18 anni di età con psoriasi a placche da moderata a severa, come definito da un punteggio PASI ≥ 12 , un punteggio IGA mod 2011 ≥ 3 , e un coinvolgimento BSA $\geq 10\%$, che erano candidati alla terapia sistemica.

Lo studio 2 sulla psoriasi pediatrica ha valutato 84 pazienti che erano stati randomizzati a ricevere secukinumab a basso dosaggio (75 mg per peso corporeo <50 kg o 150 mg per peso corporeo ≥ 50 kg) o secukinumab ad alto dosaggio (75 mg per peso corporeo <25 kg, 150 mg per il peso corporeo tra ≥ 25 kg e <50 kg o 300 mg per il peso corporeo ≥ 50 kg) alle settimane 0, 1, 2, 3 e 4, seguite dalla stessa dose ogni 4 settimane. La distribuzione dei pazienti in base al peso e all'età alla randomizzazione è descritta nella Tabella 9.

Tabella 9 Distribuzione dei pazienti per peso ed età per lo studio 2 sulla psoriasi pediatrica

Sottogruppi	Descrizione	Secukinumab basso dosaggio n=42	Secukinumab alto dosaggio n=42	Totale N=84
Età	6-<12 anni	17	16	33
	≥ 12 -<18 anni	25	26	51
Peso	<25 kg	4	4	8
	≥ 25 -<50 kg	13	12	25
	≥ 50 kg	25	26	51

Gli endpoint co-primari sono stati la percentuale di pazienti che ha raggiunto alla settimana 12 una risposta PASI 75 e una risposta IGA mod 2011 "cute pulita" o "cute quasi pulita" (0 o 1).

L'efficacia sia della dose bassa che della dose alta di secukinumab era simile e ha mostrato un miglioramento statisticamente significativo rispetto al placebo storico per gli endpoint co-primari. La probabilità a posteriori stimata di un effetto di trattamento positivo era del 100%.

I pazienti sono stati seguiti per l'efficacia per un periodo di 52 settimane dopo la prima somministrazione. L'efficacia (definita come risposta PASI 75 e mod IGA 2011 "cute pulita" o "cute quasi pulita" [0 o 1]) è stata osservata già dalla prima visita post-basale alla settimana 2, e la percentuale di pazienti che ha ottenuto una risposta PASI 75 e IGA mod 2011 "cute pulita" o "cute quasi pulita" (0 o 1) è aumentata fino alla settimana 24 e si è mantenuta fino alla settimana 52. Il miglioramento di PASI 90 e PASI 100 è stato anche osservato alla settimana 12, è aumentato fino alla settimana 24, e si è mantenuto fino alla settimana 52 (vedere Tabella 10).

I profili di sicurezza del basso e dell'alto dosaggio erano simili e coerenti con il profilo di sicurezza negli adulti.

Tabella 10 Sintesi della risposta clinica nella psoriasi pediatrica da moderata a severa alle settimane 12 e 52 (studio 2 sulla psoriasi pediatrica)*

	Settimana 12		Settimana 52	
	Secukinumab basso dosaggio	Secukinumab alto dosaggio	Secukinumab basso dosaggio	Secukinumab alto dosaggio
Numero di pazienti	42	42	42	42
Risposta PASI 75 n (%)	39 (92,9%)	39 (92,9%)	37 (88,1%)	38 (90,5%)
Risposta IGA mod. 2011 "cute pulita" o "cute quasi pulita" n (%)	33 (78,6%)	35 (83,3%)	36 (85,7%)	35 (83,3%)
Risposta PASI 90 n (%)	29 (69%)	32 (76,2%)	32 (76,2%)	35 (83,3%)
Risposta PASI 100 n (%)	25 (59,5%)	23 (54,8%)	22 (52,4%)	29 (69,0%)
* L'imputazione dei pazienti che non rispondono alla terapia (<i>non-responder</i>) è stata usata per gestire i valori mancanti				

Questi risultati nella popolazione pediatrica con psoriasi a placche da moderata a severa hanno confermato le ipotesi predittive basate sull'efficacia e sulla relazione di risposta nei pazienti adulti, sopra menzionate.

Nel gruppo a basso dosaggio, il 50% e il 70,7% dei pazienti ha ottenuto un punteggio CDLQI 0 o 1 rispettivamente alle settimane 12 e 52. Nel gruppo ad alto dosaggio, il 61,9% e il 70,3% ha ottenuto un punteggio CDLQI 0 o 1 rispettivamente alle settimane 12 e 52.

Artrite idiopatica giovanile (JIA)

Artrite correlata all'entesite (ERA) e artrite psoriasica giovanile (JPsA)

L'efficacia e la sicurezza di secukinumab sono state valutate in 86 pazienti in uno studio di fase III suddiviso in 3 parti, in doppio cieco, controllato con placebo, event driven, randomizzato, in pazienti di età compresa tra 2 e < 18 anni affetti da ERA attiva o JPsA alla diagnosi sulla base dei criteri classificativi JIA modificati a cura della International League of Associations for Rheumatology (ILAR). Lo studio consisteva in una parte in aperto (Parte 1) in cui tutti i pazienti hanno ricevuto secukinumab fino alla settimana 12. I pazienti che hanno dimostrato una risposta JIA ACR 30 alla settimana 12 sono entrati nella fase in doppio cieco della Parte 2 e sono stati randomizzati 1:1 per continuare il trattamento con secukinumab o iniziare il trattamento con placebo (sospensione randomizzata) fino alla settimana 104 o fino al verificarsi di riacutizzazione. I pazienti che hanno manifestato una riacutizzazione sono poi entrati in trattamento con secukinumab in aperto fino alla settimana 104 (Parte 3).

I sottotipi di pazienti JIA all'ingresso nello studio erano: 60,5% ERA e 39,5% JPsA, che avevano una risposta inadeguata o erano intolleranti a ≥ 1 farmaci antireumatici in grado di modificare il decorso della malattia (DMARD) e a ≥ 1 farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS). Al basale, l'uso di MTX è stato riportato nel 65,1% dei pazienti; (63,5% [33/52] dei pazienti con ERA e 67,6% [23/34] dei pazienti con JPsA). 12 pazienti ERA su 52 erano trattati in concomitanza con sulfasalazina (23,1%). Ai pazienti con un peso corporeo al basale <50 kg (n=30) è stata somministrata una dose di 75 mg e ai pazienti con un peso corporeo ≥ 50 kg (n=56) è stata somministrata una dose di 150 mg. L'età al basale variava da 2 a 17 anni, con 3 pazienti da 2 a <6 anni, 22 pazienti da 6 a <12 anni e 61 pazienti da 12 a <18 anni. Al basale il punteggio dell'attività di malattia dell'artrite giovanile (Juvenile Arthritis Disease Activity Score JADAS)-27 era 15,1 (SD:7,1).

L'endpoint primario era il tempo alla riacutizzazione nel periodo randomizzato di sospensione (Parte 2). La riacutizzazione della malattia è stata definita come un peggioramento $\geq 30\%$ in almeno tre dei sei criteri di risposta ACR JIA e come un miglioramento $\geq 30\%$ in non più di uno dei sei criteri di risposta ACR JIA e un minimo di due articolazioni attive.

Alla fine della Parte 1, 75 su 86 (87,2%) pazienti hanno dimostrato una risposta JIA ACR 30 ed sono entrati nella Parte 2.

Lo studio ha raggiunto il suo endpoint primario dimostrando un prolungamento statisticamente significativo del tempo alla riacutizzazione della malattia nei pazienti trattati con secukinumab rispetto al placebo nella Parte 2. Il rischio di riacutizzazione è stato ridotto del 72% per i pazienti in trattamento con secukinumab rispetto ai pazienti trattati con placebo nella Parte 2 (Hazard ratio=0,28, IC 95%: da 0,13 a 0,63, p<0,001) (Figura 2 e Tabella 11). Durante la Parte 2, un totale di 21 pazienti nel gruppo placebo ha manifestato un evento di riacutizzazione (11 JPsa e 10 ERA) rispetto a 10 pazienti nel gruppo secukinumab (4 JPsa e 6 ERA).

Figura 2 Stime di Kaplan-Meier del tempo alla riacutizzazione della malattia nella Parte 2

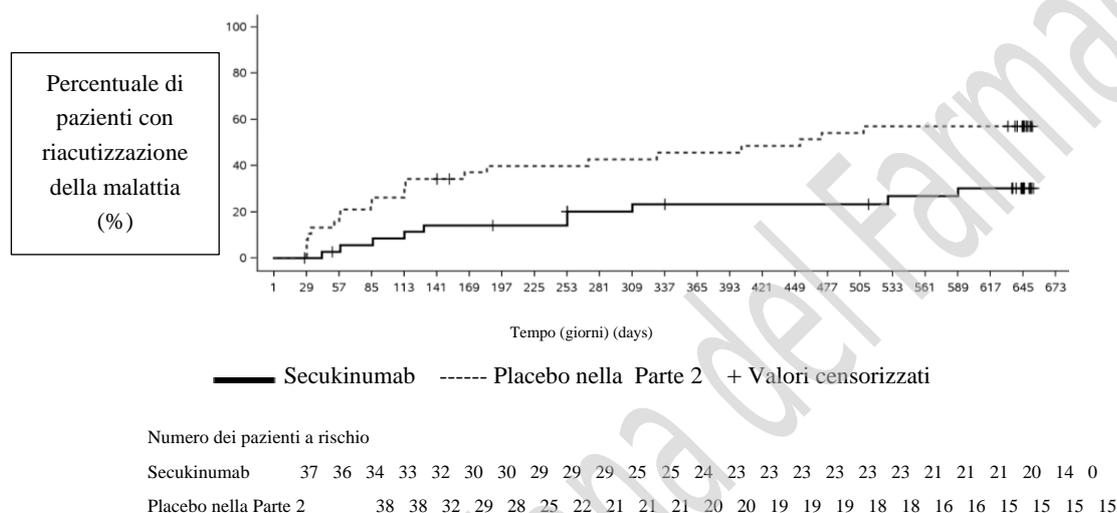


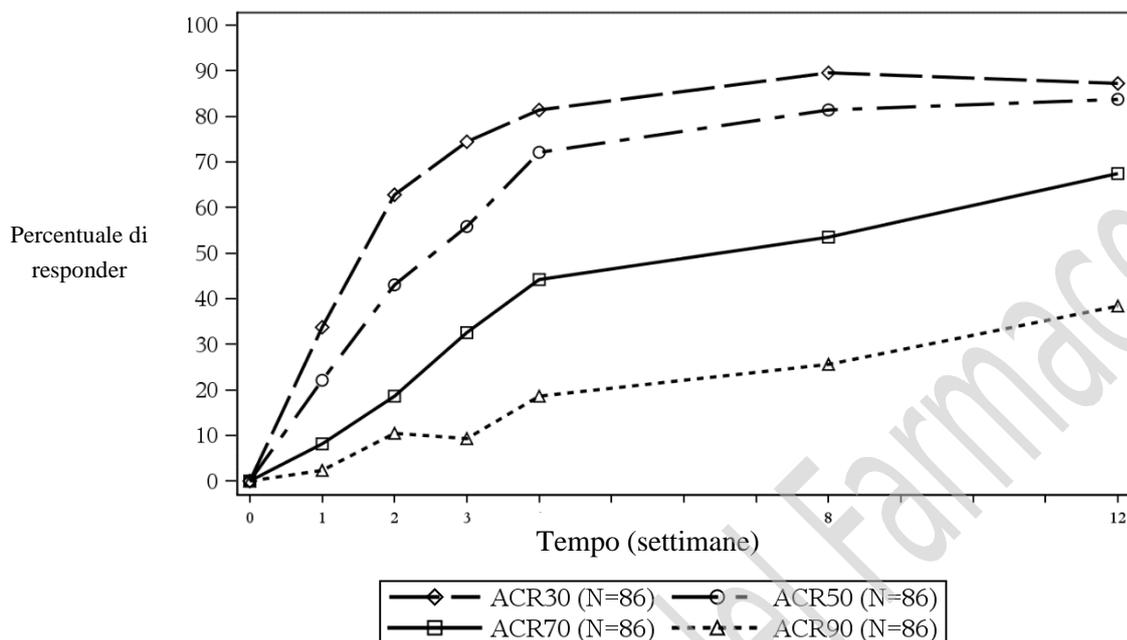
Tabella 11 Analisi di sopravvivenza del tempo alla riacutizzazione della malattia – Parte 2

	Secukinumab (N=37)	Placebo nella Parte 2 (N=38)
Numero di eventi di riacutizzazione alla fine della Parte 2, n (%)	10 (27,0)	21 (55,3)
Stime di Kaplan-Meier:		
Mediana, in giorni (95% CI)	NC (NC; NC)	453,0 (114,0; NC)
Percentuali di assenza di riacutizzazione a 6 mesi (95% CI)	85,8 (69,2; 93,8)	60,1 (42,7; 73,7)
Percentuali di assenza di riacutizzazione a 12 mesi (95% CI)	76,7 (58,7; 87,6)	54,3 (37,1; 68,7)
Percentuali di assenza di riacutizzazione a 18 mesi (95% CI)	73,2 (54,6; 85,1)	42,9 (26,7; 58,1)
Hazard ratio al placebo: Stima (95% CI)	0,28 (0,13; 0,63)	
p-value del test log-rank stratificato	<0,001**	
L'analisi è stata condotta su tutti i pazienti randomizzati che hanno ricevuto almeno una dose del farmaco in studio nella Parte 2.		
Secukinumab: tutti i pazienti che non hanno assunto placebo. Placebo nella Parte 2: tutti i pazienti che hanno assunto placebo nella Parte 2 e secukinumab in altri periodi. NC = Non calcolabile. ** = statisticamente significativo con una soglia di significatività ad una coda di 0,025.		

Nella Parte 1 in aperto, tutti i pazienti hanno ricevuto secukinumab fino alla settimana 12. Alla settimana 12, l'83,7%, il 67,4% e il 38,4% dei bambini manifestavano una risposta JIA ACR 50, 70 e 90 (Figura 3) rispettivamente. L'inizio dell'azione di secukinumab si è verificato già alla settimana 1.

Alla settimana 12 il punteggio JADAS-27 era 4,64 (SD:4,73) e la diminuzione media dal basale in JADAS-27 era -10,487 (SD:7,23).

Figura 3 Risposta JIA ACR 30/50/70/90 per soggetti fino alla settimana 12 nella Parte 1*



*Imputazione dei pazienti che non rispondono alla terapia (*non-responder*) è stata utilizzata per gestire i valori mancanti

I dati nella fascia di età da 2 a <6 anni non sono stati conclusivi a causa del basso numero di pazienti di età inferiore a 6 anni arruolati nello studio.

L'Agencia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Cosentyx nella psoriasi a placche in pazienti pediatrici di età compresa tra la nascita a meno di 6 anni e nell'artrite cronica idiopatica in pazienti pediatrici di età inferiore a 2 anni (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La maggior parte delle proprietà farmacocinetiche osservate in pazienti con psoriasi a placche, artrite psoriasica e spondilite anchilosante erano simili.

Popolazione pediatrica

Psoriasi a placche

Nel pool dei due studi pediatrici, ai pazienti con psoriasi a placche da moderata a severa (da 6 a meno di 18 anni di età) è stato somministrato secukinumab al regime posologico pediatrico raccomandato. Alla settimana 24, i pazienti di peso ≥ 25 e < 50 kg presentavano una concentrazione media \pm DS allo stato stazionario di $19,8 \pm 6,96$ $\mu\text{g/ml}$ (n=24) dopo 75 mg di secukinumab e i pazienti di peso ≥ 50 presentavano una concentrazione media \pm DS allo stato stazionario di $27,3 \pm 10,1$ $\mu\text{g/ml}$ (n=36) dopo 150 mg di secukinumab. La concentrazione media \pm DS allo stato stazionario nei pazienti di peso < 25 kg (n=8) era di $32,6 \pm 10,8$ $\mu\text{g/ml}$ alla settimana 24 dopo una dose di 75 mg.

Artrite idiopatica giovanile

In uno studio pediatrico, ai pazienti con ERA e JPsA (da 2 a meno di 18 anni) è stato somministrato secukinumab al regime di dosaggio pediatrico raccomandato. Alla settimana 24, i pazienti di peso < 50 kg e ≥ 50 kg avevano una concentrazione media \pm DS allo stato stazionario di $25,2 \pm 5,45$ $\mu\text{g/ml}$ (n=10) e $27,9 \pm 9,57$ $\mu\text{g/ml}$ (n=19), rispettivamente.

Adulti

Assorbimento

Dopo una singola somministrazione per via sottocutanea della dose di 300 mg come formulazione liquida in volontari sani, secukinumab ha raggiunto la concentrazione sierica massima di $43,2 \pm 10,4$ $\mu\text{g/ml}$ tra 2 e 14 giorni dopo la somministrazione.

Sulla base di un'analisi sulla farmacocinetica di popolazione, dopo una singola somministrazione per via sottocutanea di 150 mg o 300 mg in pazienti con psoriasi a placche, secukinumab ha raggiunto le concentrazioni sieriche massime di $13,7 \pm 4,8$ $\mu\text{g/ml}$ o $27,3 \pm 9,5$ $\mu\text{g/ml}$, rispettivamente, fra i 5 e i 6 giorni dopo la somministrazione.

Dopo la somministrazione settimanale iniziale durante il primo mese, sulla base di un'analisi sulla farmacocinetica di popolazione, il tempo per raggiungere la concentrazione massima è stato compreso tra 31 e 34 giorni.

Sulla base di dati simulati, le concentrazioni di picco allo stato stazionario ($C_{\text{max,ss}}$) dopo somministrazione sottocutanea di 150 mg o 300 mg sono state 27,6 $\mu\text{g/ml}$ e 55,2 $\mu\text{g/ml}$, rispettivamente. Un'analisi sulla farmacocinetica di popolazione indica che lo stato stazionario è stato raggiunto dopo 20 settimane con regimi di dosaggio mensili.

Rispetto all'esposizione dopo una dose singola, un'analisi sulla farmacocinetica di popolazione ha evidenziato che i pazienti hanno mostrato un incremento di 2 volte delle concentrazioni sieriche di picco e dell'area sotto la curva (AUC), dopo somministrazioni mensili ripetute durante la fase di mantenimento.

Un'analisi sulla farmacocinetica di popolazione ha mostrato che secukinumab era assorbito con una biodisponibilità assoluta media del 73% nei pazienti con psoriasi a placche. Tra gli studi, la biodisponibilità assoluta era stimata tra il 60 e 77%.

La biodisponibilità di secukinumab nei pazienti con PsA è stata dell'85% sulla base del modello di farmacocinetica di popolazione.

Dopo una singola iniezione sottocutanea di 300 mg di soluzione iniettabile in siringa preriempita in pazienti con psoriasi a placche, l'esposizione sistemica di secukinumab è risultata simile a quella osservata in precedenza con due iniezioni di 150 mg.

Distribuzione

Il volume medio di distribuzione durante la fase terminale (V_z) dopo una singola somministrazione per via endovenosa in pazienti affetti da psoriasi a placche variava tra 7,10 e 8,60 litri, suggerendo che secukinumab subisce una limitata distribuzione nei compartimenti periferici.

Biotrasformazione

La maggior parte dell'eliminazione delle IgG avviene mediante catabolismo intracellulare, a seguito di endocitosi in fase fluida o recettore-mediata.

Eliminazione

La clearance (CL) sistemica media in pazienti con psoriasi a placche dopo una singola somministrazione per via endovenosa era compresa tra 0,13 e 0,36 l/die. In un'analisi di popolazione sul profilo farmacocinetico, la clearance (CL) sistemica media è stata 0,19 l/die in pazienti con psoriasi a placche. La CL non è stata influenzata dal sesso. La clearance è stata indipendente dalla dose e dal tempo di somministrazione.

L'emivita media di eliminazione, come stimata dall'analisi sulla farmacocinetica di popolazione, è stata di 27 giorni nei pazienti affetti da psoriasi a placche, variando tra i 18 e i 46 giorni negli studi sulla psoriasi con somministrazione per via endovenosa.

Linearità/non linearità

La farmacocinetica della dose singola o multipla di secukinumab nei pazienti affetti da psoriasi a placche è stata determinata in diversi studi con somministrazioni endovenose di dosi variabili tra 1x 0,3 mg/kg e 3x 10 mg/kg e con somministrazioni sottocutanee di dosi variabili tra 1x 25 mg e dosi multiple di 300 mg. L'esposizione è stata proporzionale alla dose per tutti i regimi di trattamento.

Popolazioni speciali

Pazienti con compromissione della funzione renale o epatica

Non sono disponibili dati farmacocinetici nei pazienti con compromissione della funzione renale o epatica. Si stima che l'eliminazione renale di secukinumab intatto, un anticorpo monoclonale IgG, sia bassa e di scarsa importanza. Le IgG sono eliminate principalmente per via catabolica e non ci si attende che la clearance di secukinumab sia influenzata dalla compromissione della funzionalità epatica.

Effetto del peso sulla farmacocinetica

La clearance e il volume di distribuzione di secukinumab aumentano in funzione dell'aumento del peso corporeo.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo (adulto o pediatrico) sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute e tossicità della riproduzione, o di reattività crociata tissutale.

Non sono stati condotti studi su animali per valutare il potenziale carcinogenico di secukinumab.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Trealosio diidrato
Istidina
Istidina cloridrato monoidrato
Metionina
Polisorbato 80
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni

Se necessario, Cosentyx può essere conservato non refrigerato per una sola volta fino a 4 giorni a temperatura ambiente, non superiore a 30 °C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C - 8°C). Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Cosentyx 75 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita è fornito in una siringa preriempita di vetro da 0,5 ml con tappo stantuffo in gomma bromobutilica rivestito di silicone, ago puntato da 27G x ½" e protezione rigida dell'ago in gomma stirene butadiene assemblato in una protezione automatica dell'ago di policarbonato.

Cosentyx 75 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita è disponibile in confezioni singole contenenti 1 siringa preriempita e in confezioni multiple contenenti 3 (3 confezioni da 1) siringhe preriempite.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Cosentyx 75 mg soluzione iniettabile è fornito come una siringa preriempita monouso per uso personale. La siringa deve essere tolta dal frigorifero 20 minuti prima dell'iniezione per permettere di raggiungere la temperatura ambiente.

Prima dell'uso è raccomandata un'ispezione visiva della siringa preriempita. Il liquido deve essere limpido. Il colore può variare da incolore a leggermente giallo. Potrebbero essere visibili bolle d'aria di piccole dimensioni, il che è normale. Non usare se il liquido contiene particelle facilmente visibili, è torbido o è chiaramente marrone.

Istruzioni dettagliate per l'uso sono fornite nel foglio illustrativo.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/980/012-013

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 gennaio 2015

Data del rinnovo più recente: 03 settembre 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cosentyx 150 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
Cosentyx 300 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
Cosentyx 150 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
Cosentyx 300 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cosentyx 150 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ogni siringa preriempita contiene 150 mg di secukinumab in 1 ml.

Cosentyx 300 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ogni siringa preriempita contiene 300 mg di secukinumab in 2 ml.

Cosentyx 150 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

Ogni penna preriempita contiene 150 mg di secukinumab in 1 ml.

Cosentyx 300 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

Ogni penna preriempita contiene 300 mg di secukinumab in 2 ml.

Secukinumab è un anticorpo monoclonale ricombinante interamente umano prodotto in cellule ovariche di criceto cinese (CHO).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniettabile)

La soluzione è limpida e da incolore a leggermente gialla.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Psoriasi a placche in pazienti adulti

Cosentyx è indicato per il trattamento della psoriasi a placche di grado da moderato a severo in adulti che sono candidati alla terapia sistemica.

Psoriasi a placche in pazienti pediatriche

Cosentyx è indicato per il trattamento della psoriasi a placche di grado da moderato a severo in bambini e adolescenti a partire dai 6 anni di età che sono candidati alla terapia sistemica.

Idrosadenite suppurativa (HS)

Cosentyx è indicato per il trattamento dell'idrosadenite suppurativa (acne inversa) attiva di grado da moderato a severo in adulti con una risposta inadeguata alla terapia sistemica convenzionale per l'HS (vedere paragrafo 5.1).

Artrite psoriasica

Cosentyx, da solo o in associazione a metotrexato (MTX), è indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica attiva in pazienti adulti quando la risposta a precedente terapia con farmaci antireumatici in grado di modificare il decorso della malattia (DMARD) è risultata inadeguata (vedere paragrafo 5.1).

Spondiloartrite assiale (axSpA)

Spondilite anchilosante (AS, spondiloartrite assiale radiografica)

Cosentyx è indicato per il trattamento della spondilite anchilosante attiva in adulti con risposta inadeguata alla terapia convenzionale.

Spondiloartrite assiale non radiografica (nr-axSpA)

Cosentyx è indicato per il trattamento della spondiloartrite assiale non radiografica attiva con segni oggettivi di infiammazione come indicato da elevati livelli di proteina C reattiva (CRP) e/o da immagini di risonanza magnetica (MRI) in adulti con risposta inadeguata a farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS).

Artrite idiopatica giovanile (JIA)

Artrite correlata all'entesite (ERA)

Cosentyx, da solo o in associazione con metotrexato (MTX), è indicato per il trattamento dell'artrite attiva correlata a entesite in pazienti di età pari o superiore a 6 anni che hanno risposto in modo inadeguato, o non in grado di tollerare, la terapia convenzionale (vedere paragrafo 5.1).

Artrite psoriasica giovanile (JPsA)

Cosentyx, da solo o in associazione con metotrexato (MTX), è indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica giovanile attiva in pazienti di età pari o superiore a 6 anni che hanno risposto in modo inadeguato, o non in grado di tollerare, la terapia convenzionale (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Cosentyx deve essere usato sotto la guida e supervisione di un medico specialista esperto nella diagnosi e nel trattamento di condizioni per le quali Cosentyx è indicato.

Posologia

Psoriasi a placche in pazienti adulti

La dose raccomandata è 300 mg di secukinumab mediante iniezione sottocutanea con dosaggio iniziale alle settimane 0, 1, 2, 3 e 4, seguito da un dosaggio di mantenimento mensile. Sulla base della risposta clinica, una dose di mantenimento di 300 mg ogni 2 settimane può fornire benefici addizionali per pazienti con un peso corporeo pari o superiore ai 90 kg. Ogni dose di 300 mg viene somministrata mediante una iniezione sottocutanea di 300 mg o mediante due iniezioni sottocutanee di 150 mg.

Psoriasi a placche in pazienti pediatrici (adolescenti e bambini a partire dai 6 anni di età)

La dose raccomandata si basa sul peso corporeo (Tabella 1) ed è somministrata mediante iniezione sottocutanea con dosaggio iniziale alle settimane 0, 1, 2, 3 e 4, seguito da un dosaggio di mantenimento mensile. Ogni dose di 75 mg è somministrata mediante una iniezione sottocutanea di 75 mg. Ogni dose di 150 mg è somministrata mediante una iniezione sottocutanea di 150 mg. Ogni dose di 300 mg è somministrata mediante una iniezione sottocutanea di 300 mg o mediante due iniezioni sottocutanee di 150 mg.

Tabella 1 Dose raccomandata per i pazienti pediatrici con psoriasi a placche

Peso corporeo al momento del dosaggio	Dose raccomandata
<25 kg	75 mg
25 - <50 kg	75 mg
≥50 kg	150 mg (*può essere aumentata a 300 mg)

*Alcuni pazienti possono trarre ulteriori benefici dalla dose più alta.

La soluzione iniettabile di 150 mg e di 300 mg in siringa preriempita e in penna preriempita non sono indicate per la somministrazione in pazienti pediatrici di peso <50 kg. Cosentyx può essere disponibile in altri dosaggi e/o presentazioni a seconda delle esigenze di trattamento individuali.

Idrosadenite Suppurativa (HS)

La dose raccomandata è 300 mg di secukinumab mediante iniezione sottocutanea con dosaggio iniziale alle settimane 0, 1, 2, 3 e 4, seguito da un dosaggio di mantenimento mensile. Sulla base della risposta clinica, la dose di mantenimento può essere aumentata a 300 mg ogni 2 settimane. Ogni dose di 300 mg viene somministrata mediante una iniezione sottocutanea di 300 mg o mediante due iniezioni sottocutanee di 150 mg.

Artrite psoriasica

Per i pazienti con concomitante psoriasi a placche di grado da moderato a severo, fare riferimento alle raccomandazioni per adulti con psoriasi a placche.

Per i pazienti che hanno risposto in modo inadeguato (*inadequate responder*, IR) alla terapia con anti-TNF α , la dose raccomandata è 300 mg per iniezione sottocutanea con dosaggio iniziale alle settimane 0, 1, 2, 3 e 4, seguito da un dosaggio di mantenimento mensile. Ogni dose di 300 mg viene somministrata mediante una iniezione sottocutanea di 300 mg o mediante due iniezioni sottocutanee di 150 mg.

Per gli altri pazienti, la dose raccomandata è 150 mg per iniezione sottocutanea con dosaggio iniziale alle settimane 0, 1, 2, 3 e 4, seguito da un dosaggio di mantenimento mensile. Sulla base della risposta clinica, la dose può essere aumentata a 300 mg.

Spondiloartrite assiale (axSpA)

Spondilite anchilosante (AS, spondiloartrite assiale radiografica)

La dose raccomandata è 150 mg per iniezione sottocutanea con dosaggio iniziale alle settimane 0, 1, 2, 3 e 4, seguito da un dosaggio di mantenimento mensile. Sulla base della risposta clinica, la dose può essere aumentata a 300 mg. Ogni dose di 300 mg viene somministrata mediante una iniezione sottocutanea di 300 mg o mediante due iniezioni sottocutanee di 150 mg.

Spondiloartrite assiale non radiografica (nr-axSpA)

La dose raccomandata è 150 mg per iniezione sottocutanea con dosaggio iniziale alle settimane 0, 1, 2, 3 e 4, seguito da un dosaggio di mantenimento mensile.

Artrite idiopatica giovanile (JIA)

Artrite correlata all'entesite (ERA) e artrite psoriasica giovanile (JPsA)

La dose raccomandata si basa sul peso corporeo (Tabella 2) e somministrata mediante iniezione sottocutanea alle settimane 0, 1, 2, 3 e 4, seguita da una dose di mantenimento mensile. Ogni dose di 75 mg viene somministrata come un'iniezione sottocutanea di 75 mg. Ogni dose di 150 mg viene somministrata come un'iniezione sottocutanea di 150 mg.

Tabella 2 Dose raccomandata per l'artrite idiopatica giovanile

Peso corporeo al momento del dosaggio	Dose raccomandata
<50 kg	75 mg
≥50 kg	150 mg

La soluzione iniettabile di 150 mg e di 300 mg in siringa preriempita e in penna preriempita non sono indicate per la somministrazione in pazienti pediatrici di peso <50 kg. Cosentyx può essere disponibile in altri dosaggi e/o presentazioni a seconda delle esigenze di trattamento individuali.

Per tutte le indicazioni sopra riportate, i dati disponibili indicano che una risposta clinica è di solito raggiunta entro 16 settimane di trattamento. Si deve considerare l'interruzione del trattamento nei pazienti che non abbiano mostrato una risposta entro 16 settimane di terapia. Alcuni pazienti con una risposta iniziale parziale possono successivamente migliorare continuando il trattamento oltre le 16 settimane.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani (di età pari o superiore a 65 anni)

Non è richiesto l'aggiustamento del dosaggio (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale / compromissione epatica

Cosentyx non è stato studiato in queste popolazioni di pazienti. Non possono essere effettuate raccomandazioni posologiche.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Cosentyx nei bambini con psoriasi a placche e nelle categorie di ERA e JPsA dell'artrite idiopatica giovanile (JIA) di età inferiore ai 6 anni non sono state stabilite.

La sicurezza e l'efficacia di Cosentyx nei bambini di età inferiore ai 18 anni nelle altre indicazioni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Cosentyx è da somministrare mediante iniezione sottocutanea. Se possibile, le aree cutanee affette da psoriasi devono essere evitate come sede di iniezione. La siringa o la penna non deve essere agitata.

Dopo aver ricevuto adeguate istruzioni sulla modalità di somministrazione sottocutanea, i pazienti possono somministrarsi Cosentyx da soli o farselo somministrare da coloro che li assistono, se il medico lo ritiene appropriato. Comunque il medico dovrà assicurare un adeguato controllo periodico dei pazienti. Ai pazienti o a coloro che li assistono deve essere spiegato di somministrare l'intera quantità di Cosentyx, secondo le istruzioni fornite nel foglio illustrativo. Le istruzioni complete per la somministrazione sono riportate nel foglio illustrativo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Infezione attiva, clinicamente rilevante, per esempio tubercolosi attiva (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Infezioni

Secukinumab può aumentare il rischio di infezioni. Dopo la commercializzazione sono state osservate gravi infezioni in pazienti in trattamento con secukinumab. Si deve prestare attenzione quando si prende in considerazione l'uso di secukinumab in pazienti con un'infezione cronica o con storia di infezioni ricorrenti.

I pazienti devono essere istruiti a chiedere un parere medico se si manifestano segni o sintomi che possono essere indicativi di un'infezione. Se un paziente sviluppa una grave infezione, deve essere attentamente monitorato e secukinumab non deve essere somministrato finché l'infezione non si risolve.

In studi clinici sono state osservate infezioni in pazienti in trattamento con secukinumab (vedere paragrafo 4.8). La maggior parte di queste erano infezioni delle vie respiratorie superiori di grado lieve o moderato come nasofaringite e non hanno richiesto l'interruzione del trattamento.

Infezioni non gravi da candida mucocutanea, correlate al meccanismo d'azione di secukinumab, sono state riportate negli studi clinici sulla psoriasi più frequentemente per secukinumab rispetto al placebo (3,55 per 100 anni/paziente per secukinumab 300 mg rispetto a 1,00 per 100 anni/paziente per il placebo) (vedere paragrafo 4.8).

Da studi clinici non è stato riportato un aumento della suscettibilità alla tubercolosi. Comunque, secukinumab non deve essere somministrato a pazienti con tubercolosi attiva. Si deve considerare una terapia anti-tubercolare prima di iniziare secukinumab nei pazienti con tubercolosi latente.

Malattia infiammatoria intestinale (inclusa malattia di Crohn e colite ulcerosa)

Sono stati riportati nuovi casi o casi di esacerbazione di malattia infiammatoria intestinale con secukinumab (vedere paragrafo 4.8). Secukinumab non è raccomandato nei pazienti con malattia infiammatoria intestinale. Se un paziente sviluppa segni e sintomi di malattia infiammatoria intestinale o manifesta una esacerbazione di una malattia infiammatoria intestinale preesistente, secukinumab deve essere interrotto e deve essere avviata un'appropriata gestione clinica.

Reazioni di ipersensibilità

In studi clinici, sono stati osservati rari casi di reazioni anafilattiche in pazienti in trattamento con secukinumab. Nel caso in cui si manifestasse una reazione anafilattica o altre reazioni allergiche gravi, si deve interrompere immediatamente la somministrazione di secukinumab e istituire una terapia adeguata.

Individui sensibili al lattice – solo per Cosentyx 150 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita e 150 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

Il cappuccio rimovibile dell'ago di Cosentyx 150 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita e Cosentyx 150 mg soluzione iniettabile in penna preriempita contiene un derivato del lattice di gomma naturale. Nel cappuccio rimovibile dell'ago non è stato rilevato finora lattice di gomma naturale. Nonostante ciò, l'uso di Cosentyx 150 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita e di Cosentyx 150 mg soluzione iniettabile in penna preriempita non è stato studiato in individui sensibili al lattice e vi è pertanto un potenziale rischio di reazioni di ipersensibilità che non può essere completamente escluso.

Vaccinazioni

I vaccini vivi non devono essere co-somministrati con secukinumab.

I pazienti in terapia con secukinumab possono essere trattati contemporaneamente con vaccini inattivati o non vivi. In uno studio, in seguito alla somministrazione del vaccino antimeningococcico e del vaccino antiinfluenzale inattivato, una proporzione simile di volontari sani trattati con 150 mg di secukinumab o con placebo è stata in grado di sviluppare una risposta immunitaria adeguata con un incremento di almeno 4 volte dei titoli anticorpali ai vaccini antimeningococcico e antiinfluenzale. I dati indicano che secukinumab non sopprime la risposta immunitaria umorale ai vaccini antimeningococcico e antiinfluenzale.

Prima di iniziare la terapia con Cosentyx, si raccomanda che i pazienti pediatrici ricevano tutte le vaccinazioni appropriate all'età secondo le attuali linee guida sulle vaccinazioni.

Terapia immunosoppressiva concomitante

La sicurezza e l'efficacia di secukinumab in associazione a immunosoppressori, compresi gli agenti biologici, o alla fototerapia non sono state valutate negli studi clinici sulla psoriasi. Secukinumab è stato somministrato in associazione a metotrexato (MTX), sulfasalazina e/o corticosteroidi in studi effettuati su pazienti affetti da artrite (compreso in pazienti con artrite psoriasica e spondilite anchilosante). Si deve usare cautela quando si considera l'uso concomitante di altri immunosoppressori e secukinumab (vedere anche paragrafo 4.5).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

I vaccini vivi non devono essere co-somministrati con secukinumab (vedere anche paragrafo 4.4).

In uno studio in soggetti adulti con psoriasi a placche, non è stata osservata alcuna interazione tra secukinumab e midazolam (substrato del CYP3A4).

Non sono state osservate interazioni quando secukinumab è stato somministrato in associazione a metotrexato (MTX) e/o corticosteroidi in studi effettuati su pazienti affetti da artrite (compresi pazienti con artrite psoriasica e spondiloartrite assiale).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili

Le donne potenzialmente fertili devono usare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e per almeno 20 settimane dopo il trattamento.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di secukinumab in donne in gravidanza non sono sufficienti.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Cosentyx durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se secukinumab sia escreto nel latte materno. Le immunoglobuline sono escrete nel latte materno e non è noto se secukinumab sia assorbito per via sistemica dopo ingestione. Per il rischio potenziale di reazioni avverse da secukinumab in lattanti, si deve decidere se interrompere l'allattamento al seno durante il trattamento e fino a 20 settimane dopo il trattamento o interrompere la terapia con Cosentyx, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e quello della terapia per la donna.

Fertilità

L'effetto di secukinumab sulla fertilità nell'uomo non è stato valutato. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Cosentyx non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequentemente riportate sono infezioni delle vie respiratorie superiori (17,1%) (più frequentemente nasofaringite, rinite).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse da studi clinici e da segnalazioni successive alla commercializzazione (Tabella 3) sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi MedDRA. All'interno di ciascuna classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono classificate per frequenza, partendo dalle più frequenti. All'interno di ciascun raggruppamento di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità. Inoltre, la categoria di frequenza corrispondente per ciascuna reazione avversa si basa sulla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); molto raro ($< 1/10\ 000$); e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Oltre 20 000 pazienti sono stati trattati con secukinumab in studi clinici in cieco e in aperto in diverse indicazioni (psoriasi a placche, artrite psoriasica, spondiloartrite assiale, idrosadenite suppurativa e altre condizioni autoimmuni) rappresentando 34 908 anni paziente di esposizione. Di questi, oltre 14 000 pazienti sono stati esposti a secukinumab per almeno un anno. Il profilo di sicurezza di secukinumab è coerente in tutte le indicazioni.

Tabella 3 Elenco delle reazioni avverse negli studi clinici¹⁾ ed esperienza successiva alla commercializzazione

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Infezioni ed infestazioni	Molto comune	Infezioni delle vie respiratorie superiori
	Comune	Herpes orale
	Non comune	Candidiasi orale
		Otite esterna
		Infezioni delle vie respiratorie inferiori
		Tinea pedis
Non nota	Candidiasi delle mucose e della pelle (compresa candidiasi esofagea)	
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non comune	Neutropenia
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Reazioni anafilattiche
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea
Patologie dell'occhio	Non comune	Congiuntivite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Rinorrea
Patologie gastrointestinali	Comune	Diarrea
	Comune	Nausea
	Non comune	Malattia infiammatoria intestinale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Orticaria
		Eczema disidrosico
	Raro	Dermatite esfoliativa ²⁾
		Vasculite da ipersensibilità
	Non nota	Pioderma gangrenoso
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Stanchezza
¹⁾ Studi clinici controllati verso placebo (fase III) nella psoriasi a placche, nell'artrite psoriasica (PsA), nella AS, nella nr-axSpA e nell'HS in pazienti esposti a 300 mg, 150 mg, 75 mg o placebo fino a 12 settimane (psoriasi) o 16 settimane (PsA, AS, nr-axSpA e HS) di durata di trattamento. ²⁾ Sono stati segnalati casi in pazienti con diagnosi di psoriasi.		

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Infezioni

Negli studi clinici controllati verso placebo nella psoriasi a placche (un totale di 1 382 pazienti trattati con secukinumab e 694 pazienti trattati con placebo fino a 12 settimane), le infezioni sono state riportate nel 28,7% dei pazienti trattati con secukinumab rispetto al 18,9% dei pazienti trattati con placebo. La maggioranza delle infezioni comprendeva infezioni non gravi da lievi a moderate delle vie respiratorie superiori come nasofaringite, che non hanno richiesto l'interruzione del trattamento. Vi è stato un aumento della candidiasi della cute e delle mucose, correlabile al meccanismo d'azione del farmaco, ma i casi sono stati di entità da lieve a moderata, non gravi, sensibili al trattamento standard e non hanno richiesto l'interruzione della terapia. Infezioni gravi si sono verificate nello 0,14% dei pazienti trattati con secukinumab e nello 0,3% dei pazienti trattati con placebo (vedere paragrafo 4.4).

Per tutto il periodo di trattamento (un totale di 3 430 pazienti trattati con secukinumab fino a 52 settimane per la maggioranza dei pazienti), le infezioni sono state riportate nel 47,5% dei pazienti trattati con secukinumab (0,9 per anno-paziente di follow-up). Infezioni gravi sono state riportate nell'1,2% dei pazienti trattati con secukinumab (0,015 per anno-paziente di follow-up).

La frequenza di infezioni osservata negli studi clinici sulla artrite psoriasica e sulla spondiloartrite assiale (spondilite anchilosante e spondiloartrite assiale non radiografica) è risultata simile a quella osservata negli studi sulla psoriasi.

I pazienti con idrosadenite suppurativa sono più suscettibili alle infezioni. Negli studi clinici controllati verso placebo nell'idrosadenite suppurativa (un totale di 721 pazienti trattati con secukinumab e 363 pazienti trattati con placebo fino a 16 settimane), le infezioni sono state numericamente più elevate rispetto a quelle osservate negli studi sulla psoriasi (30,7% dei pazienti trattati con secukinumab rispetto al 31,7% dei pazienti trattati con placebo). La maggior parte di queste infezioni non era grave, con severità lieve o moderata e non hanno richiesto la sospensione o l'interruzione del trattamento.

Neutropenia

Negli studi clinici di fase III sulla psoriasi, è stata osservata neutropenia più frequentemente con secukinumab che con placebo, ma la maggior parte dei casi è stata lieve, transitoria e reversibile. È stata riportata neutropenia $<1,0-0,5 \times 10^9/l$ (grado 3 CTCAE) in 18 pazienti su 3 430 (0,5%) in trattamento con secukinumab, senza dose dipendenza e senza relazione temporale con le infezioni, in 15 casi su 18. Non ci sono stati casi segnalati di neutropenia più severa. Negli altri 3 casi sono state riportate infezioni non gravi con normale risposta alla terapia standard e che non hanno richiesto l'interruzione di secukinumab.

La frequenza di neutropenia nell'artrite psoriasica, nella spondiloartrite assiale (spondilite anchilosante e spondiloartrite assiale non radiografica) e nell'idrosadenite suppurativa è risultata simile a quella riscontrata nella psoriasi.

Sono stati riportati rari casi di neutropenia $<0,5 \times 10^9/l$ (grado 4 CTCAE).

Reazioni di ipersensibilità

Negli studi clinici, sono stati osservati orticaria e rari casi di reazione anafilattica a secukinumab (vedere anche paragrafo 4.4).

Immunogenicità

Negli studi clinici sulla psoriasi, sull'artrite psoriasica, sulla spondiloartrite assiale (spondilite anchilosante e spondiloartrite assiale non radiografica) e sull'idrosadenite suppurativa, meno dell'1% dei pazienti trattati con secukinumab fino a 52 settimane ha sviluppato anticorpi anti- secukinumab. Circa la metà degli anticorpi anti-farmaco conseguenti al trattamento era neutralizzante, ma ciò non è stato associato a perdita di efficacia o ad anomalie farmacocinetiche.

Popolazione pediatrica

Effetti indesiderati in pazienti pediatrici a partire dai 6 anni di età con psoriasi a placche

La sicurezza di secukinumab è stata valutata in due studi di fase III in pazienti pediatrici con psoriasi a placche. Il primo studio (studio pediatrico 1) è stato uno studio in doppio cieco controllato verso placebo su 162 pazienti di età compresa tra 6 e meno di 18 anni con psoriasi a placche severa. Il secondo studio (studio pediatrico 2) è uno studio in aperto su 84 pazienti di età compresa tra 6 e meno di 18 anni affetti da psoriasi a placche da moderata a severa. Il profilo di sicurezza riportato in questi due studi era coerente con il profilo di sicurezza riportato per i pazienti adulti con psoriasi a placche.

Effetti indesiderati nei pazienti pediatrici con JIA

La sicurezza di secukinumab è stata valutata anche in uno studio di fase III su 86 pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile con ERA e JPsA di età compresa tra 2 e meno di 18 anni. Il profilo di sicurezza riportato in questo studio era coerente con il profilo di sicurezza riportato nei pazienti adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

In studi clinici, dosi fino a 30 mg/kg (circa da 2000 a 3000 mg) sono state somministrate per via endovenosa, senza comparsa di tossicità dose limitante. In caso di sovradosaggio, si raccomanda di monitorare il paziente per la comparsa di qualsiasi segno o sintomo di reazioni avverse e di istituire immediatamente una appropriata terapia sintomatica.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, inibitori dell'interleuchina, codice ATC: L04AC10

Meccanismo d'azione

Secukinumab è un anticorpo monoclonale IgG1/κ completamente umano che lega selettivamente e neutralizza la citochina proinfiammatoria interleuchina-17A (IL-17A). Secukinumab ha come bersaglio l'interleuchina IL-17A e ne inibisce l'interazione con il suo recettore che è espresso su diversi tipi di cellule compresi i cheratinociti. Di conseguenza secukinumab inibisce il rilascio di citochine proinfiammatorie, chemochine e mediatori di danno tissutale e riduce il contributo mediato da IL-17A alla patogenesi delle malattie autoimmuni e infiammatorie. Livelli clinicamente rilevanti di secukinumab sono reperibili a livello cutaneo dove riducono i marker infiammatori locali. Come diretta conseguenza il trattamento con secukinumab riduce eritema, indurimento e desquamazione presenti nelle lesioni della psoriasi a placche.

IL-17A è una citochina di origine naturale che è coinvolta nelle normali risposte infiammatorie e immunitarie. IL-17A gioca un ruolo chiave nella patogenesi della psoriasi a placche, dell'idrosadenite suppurativa, dell'artrite psoriasica e della spondiloartrite assiale (spondilite anchilosante e spondiloartrite assiale non radiografica) ed è iperespressa nella cute lesionata rispetto a quella non lesionata nei pazienti con psoriasi a placche e nel tessuto sinoviale nei pazienti con artrite psoriasica. IL-17A è iperespressa anche nelle lesioni da idrosadenite suppurativa e sono stati osservati livelli sierici aumentati di IL-17A nei pazienti affetti da idrosadenite suppurativa. La frequenza di cellule produttrici IL-17 è stata significativamente maggiore anche nel midollo osseo subcondrale a livello delle faccette articolari di pazienti con spondilite anchilosante. Un aumento del numero di linfociti che producono IL-17A è stato riscontrato anche in pazienti con spondiloartrite assiale non radiografica. L'inibizione dell'IL-17A si è dimostrata efficace nel trattamento della spondilite anchilosante, stabilendo così il ruolo chiave di questa citochina nella spondiloartrite assiale.

Effetti farmacodinamici

I livelli sierici di IL-17A totale (libera e IL-17A legata a secukinumab) sono inizialmente aumentati in pazienti in trattamento con secukinumab. Ciò è seguito da una lenta diminuzione per una clearance ridotta dell'IL-17A legata a secukinumab, indicando che secukinumab cattura selettivamente la forma libera di IL-17A, che ha un ruolo chiave nella patogenesi della psoriasi a placche.

In uno studio con secukinumab, l'infiltrato di neutrofili nell'epidermide e diversi markers associati ai neutrofili che risultano aumentati nella cute lesionata di pazienti con psoriasi a placche sono risultati significativamente ridotti dopo una o due settimane di trattamento.

Secukinumab ha mostrato di ridurre (entro 1-2 settimane di trattamento) i livelli di proteina C reattiva, un marcatore di infiammazione.

Efficacia e sicurezza clinica

Psoriasi a placche in pazienti adulti

La sicurezza e l'efficacia di secukinumab sono state valutate in quattro studi di fase III, randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo, condotti in pazienti affetti da psoriasi a placche di grado da moderato a severo che erano candidabili alla fototerapia o alla terapia sistemica [ERASURE, FIXTURE, FEATURE, JUNCTURE]. L'efficacia e la sicurezza di secukinumab 150 mg e 300 mg sono state valutate rispetto al placebo o a etanercept. Inoltre, uno studio ha valutato uno schema di trattamento cronico rispetto ad uno schema di "ritrattamento quando necessario" [SCULPTURE].

Dei 2 403 pazienti che erano stati inclusi negli studi controllati verso placebo, il 79% non era mai stato trattato con un medicinale biologico, il 45% aveva fallito il trattamento con medicinali immunosoppressori non biologici e l'8% aveva fallito il trattamento con medicinali biologici (6% aveva fallito il trattamento con TNF e il 2% aveva fallito il trattamento anti-p40). Circa il 15 - 25% dei pazienti negli studi di fase III era affetto da artrite psoriasica (PsA) al basale.

Lo studio 1 sulla psoriasi (ERASURE) ha valutato 738 pazienti. I pazienti randomizzati a ricevere secukinumab sono stati trattati con dosi di 150 mg o 300 mg alle settimane 0, 1, 2, 3 e 4, e successivamente alla stessa dose ogni mese. Lo studio 2 sulla psoriasi (FIXTURE) ha valutato 1 306 pazienti. I pazienti randomizzati a ricevere secukinumab sono stati trattati con dosi di 150 mg o 300 mg alle settimane 0, 1, 2, 3 e 4, e successivamente alla stessa dose ogni mese. I pazienti randomizzati a ricevere etanercept sono stati trattati con dosi di 50 mg due volte alla settimana per 12 settimane e successivamente con 50 mg ogni settimana. In entrambi gli studi, studio 1 e studio 2, i pazienti randomizzati al trattamento con il placebo che non avevano risposto alla settimana 12, sono passati al trattamento con secukinumab (150 mg o 300 mg) alle settimane 12, 13, 14 e 15, successivamente alla stessa dose ogni mese a partire dalla settimana 16. Tutti i pazienti sono stati seguiti per un totale di 52 settimane dopo la prima somministrazione del trattamento in studio.

Lo studio 3 sulla psoriasi (FEATURE) ha valutato 177 pazienti che utilizzavano una siringa preriempita rispetto al placebo dopo 12 settimane di trattamento per determinare la sicurezza, tollerabilità e la maneggevolezza dell'autosomministrazione di secukinumab mediante la siringa preriempita. Lo studio 4 sulla psoriasi (JUNCTURE) ha valutato 182 pazienti che utilizzavano una penna preriempita rispetto al placebo dopo 12 settimane di trattamento per determinare la sicurezza, tollerabilità e la maneggevolezza dell'autosomministrazione di secukinumab mediante la penna preriempita. In entrambi gli studi, studio 3 e studio 4, i pazienti randomizzati a secukinumab sono stati trattati con dosi di 150 mg o 300 mg alle settimane 0, 1, 2, 3 e 4, e successivamente con la stessa dose ogni mese. I pazienti sono stati anche randomizzati per essere trattati con il placebo alle settimane 0, 1, 2, 3 e 4, e successivamente con la stessa dose ogni mese.

Lo studio 5 sulla psoriasi (SCULPTURE) ha valutato 966 pazienti. Tutti i pazienti sono stati trattati con dosi di 150 mg o 300 mg di secukinumab alle settimane 0, 1, 2, 3, 4, 8 e 12 e quindi sono stati randomizzati per essere trattati con un regime di mantenimento alla stessa dose ogni mese a partire dalla settimana 12 o con un regime di "ritrattamento al bisogno (*retreatment as needed*)" alla stessa dose. I pazienti randomizzati al "ritrattamento al bisogno" non hanno raggiunto un mantenimento adeguato della risposta e quindi si raccomanda un regime di mantenimento fisso mensile.

Negli studi controllati verso placebo e verso comparatore attivo gli endpoint co-primari sono stati la percentuale di pazienti che ha raggiunto alla settimana 12 una risposta dell'indice di severità della psoriasi per area (Psoriasis Area Severity Index) PASI 75 e una risposta sulla base della valutazione globale dello sperimentatore (Investigator Global Assessment) IGA "cute pulita" o "cute quasi pulita" rispetto al placebo (vedere Tabelle 4 e 5). La dose di 300 mg ha mostrato un miglioramento relativamente all'ottenimento di una cute "pulita" o "quasi pulita" e ha permesso di raggiungere gli endpoint di efficacia PASI 90, PASI 100 e IGA mod. 2011 0 o 1 in tutti gli studi con un effetto di picco di efficacia alla settimana 16, pertanto questa è la dose raccomandata.

Tabella 4 Sintesi della risposta clinica PASI 50/75/90/100 & IGA* mod. 2011 “cute pulita” o “cute quasi pulita” negli studi 1, 3 e 4 sulla psoriasi (ERASURE, FEATURE e JUNCTURE)

	Settimana 12			Settimana 16		Settimana 52	
	Placebo	150 mg	300 mg	150 mg	300 mg	150 mg	300 mg
Studio 1							
Numero di pazienti	246	244	245	244	245	244	245
Risposta PASI 50 n (%)	22 (8,9%)	203 (83,5%)	222 (90,6%)	212 (87,2%)	224 (91,4%)	187 (77%)	207 (84,5%)
Risposta PASI 75 n (%)	11 (4,5%)	174 (71,6%)**	200 (81,6%)**	188 (77,4%)	211 (86,1%)	146 (60,1%)	182 (74,3%)
Risposta PASI 90 n (%)	3 (1,2%)	95 (39,1%)**	145 (59,2%)**	130 (53,5%)	171 (69,8%)	88 (36,2%)	147 (60,0%)
Risposta PASI 100 n (%)	2 (0,8%)	31 (12,8%)	70 (28,6%)	51 (21,0%)	102 (41,6%)	49 (20,2%)	96 (39,2%)
Risposta IGA mod. 2011 “cute pulita” o “cute quasi pulita” n (%)	6 (2,40%)	125 (51,2%)**	160 (65,3%)**	142 (58,2%)	180 (73,5%)	101 (41,4%)	148 (60,4%)
Studio 3							
Numero di pazienti	59	59	58	-	-	-	-
Risposta PASI 50 n (%)	3 (5,1%)	51 (86,4%)	51 (87,9%)	-	-	-	-
Risposta PASI 75 n (%)	0 (0,0%)	41 (69,5%)**	44 (75,9%)**	-	-	-	-
Risposta PASI 90 n (%)	0 (0,0%)	27 (45,8%)	35 (60,3%)	-	-	-	-
Risposta PASI 100 n (%)	0 (0,0%)	5 (8,5%)	25 (43,1%)	-	-	-	-
Risposta IGA mod. 2011 “cute pulita” o “cute quasi pulita” n (%)	0 (0,0%)	31 (52,5%)**	40 (69,0%)**	-	-	-	-
Studio 4							
Numero di pazienti	61	60	60	-	-	-	-
Risposta PASI 50 n (%)	5 (8,2%)	48 (80,0%)	58 (96,7%)	-	-	-	-
Risposta PASI 75 n (%)	2 (3,3%)	43 (71,7%)**	52 (86,7%)**	-	-	-	-
Risposta PASI 90 n (%)	0 (0,0%)	24 (40,0%)	33 (55,0%)	-	-	-	-
Risposta PASI 100 n (%)	0 (0,0%)	10 (16,7%)	16 (26,7%)	-	-	-	-
Risposta IGA mod 2011 “cute pulita” o “cute quasi pulita” n (%)	0 (0,0%)	32 (53,3%)**	44 (73,3%)**	-	-	-	-

* L'IGA mod. 2011 è una scala che include 5 categorie “0=cute pulita”, “1=cute quasi pulita”, “2=psoriasi lieve”, “3=psoriasi moderata” o “4=psoriasi severa”, che indica la valutazione complessiva del medico della severità della psoriasi focalizzandosi su ispessimento cutaneo, eritema e desquamazione. Un trattamento efficace con “cute pulita” o “quasi pulita” consiste nell'assenza di segni di psoriasi o colorazione delle lesioni da normale a rosata, assenza di ispessimento della placca e assenza o minima presenza di desquamazione locale.

** valori di p verso placebo e aggiustati per molteplicità: p<0,0001.

Tabella 5 Sintesi della risposta clinica nello studio 2 (FIXTURE) sulla psoriasi

	Settimana 12				Settimana 16			Settimana 52		
	Placebo	150 mg	300 mg	Etanercept	150 mg	300 mg	Etanercept	150 mg	300 mg	Etanercept
Numero di pazienti	324	327	323	323	327	323	323	327	323	323
Risposta PASI 50 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%)
Risposta PASI 75 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%)
Risposta PASI 90 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%)
Risposta PASI 100 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%)
Risposta IGA mod. 2011 “cute pulita” o “cute quasi pulita” 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%)

**valori di p rispetto a etanercept: p=0,0250

In uno studio addizionale sulla psoriasi (CLEAR) sono stati valutati 676 pazienti. Secukinumab 300 mg ha raggiunto sia l'endpoint primario sia l'endpoint secondario, dimostrando la superiorità rispetto a ustekinumab sulla base della risposta PASI 90 alla settimana 16 (endpoint primario), della rapidità di insorgenza della risposta PASI 75 alla settimana 4 e della risposta a lungo termine PASI 90 alla settimana 52. Una maggiore efficacia di secukinumab rispetto a ustekinumab è stata precocemente osservata e si è mantenuta fino alla settimana 52, per quanto riguarda gli endpoint PASI 75/90/100 e per la risposta IGA mod 2011 0 o 1 (“cute pulita” o “cute quasi pulita”) (Tabella 6).

Tabella 6 Sintesi della risposta clinica nello studio CLEAR

	Settimana 4		Settimana 16		Settimana 52	
	Secukinumab 300 mg	Ustekinumab*	Secukinumab 300 mg	Ustekinumab*	Secukinumab 300 mg	Ustekinumab*
Numero di pazienti	334	335	334	335	334	335
Risposta PASI 75 n (%)	166 (49,7%)**	69 (20,6%)	311 (93,1%)	276 (82,4%)	306 (91,6%)	262 (78,2%)
Risposta PASI 90 n (%)	70 (21,0%)	18 (5,4%)	264 (79,0%)**	192 (57,3%)	250 (74,9%)***	203 (60,6%)
Risposta PASI 100 n (%)	14 (4,2%)	3 (0,9%)	148 (44,3%)	95 (28,4%)	150 (44,9%)	123 (36,7%)
Risposta IGA mod 2011 “cute pulita” o “quasi pulita” n (%)	128 (38,3%)	41 (12,2%)	278 (83,2%)	226 (67,5%)	261 (78,1%)	213 (63,6%)

* I pazienti trattati con secukinumab hanno ricevuto la dose 300 mg alle settimane 0, 1, 2, 3 e 4, seguite dalla stessa dose ogni 4 settimane fino alla settimana 52. I pazienti trattati con ustekinumab hanno ricevuto le dosi 45 mg o 90 mg alle settimane 0 e 4, quindi ogni 12 settimane fino alla settimana 52 (dosato in base al peso corporeo come da posologia approvata)

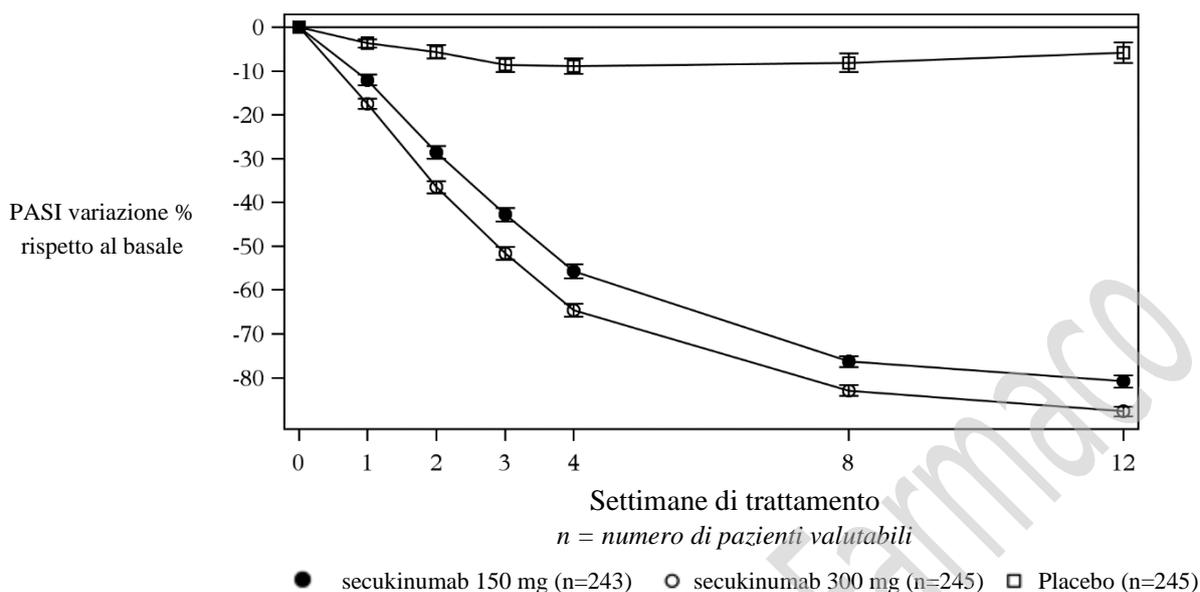
** valori di p rispetto a ustekinumab: p<0,0001 per l'endpoint primario PASI 90 alla settimana 16 e per l'endpoint secondario PASI 75 alla settimana 4

*** valori di p rispetto a ustekinumab: p=0,0001 per l'endpoint secondario PASI 90 alla settimana 52

Secukinumab è risultato efficace in pazienti mai trattati con un medicinale sistemico, in pazienti mai trattati con un medicinale biologico, in pazienti esposti a biologico/anti-TNF e in pazienti che hanno fallito il trattamento con biologico/anti-TNF. Il miglioramento del PASI 75 in pazienti con concomitante artrite psoriasica è risultato simile a quello osservato nella popolazione complessiva affetta da psoriasi a placche.

Secukinumab è stato associato a una rapida insorgenza dell'efficacia con una riduzione del 50% del PASI medio dalla settimana 3 per la dose di 300 mg.

Figura 1 Andamento della variazione percentuale rispetto al basale del punteggio medio PASI nello studio 1 (ERASURE)



Forme/localizzazioni specifiche della psoriasi a placche

In due studi controllati verso placebo aggiuntivi, è stato osservato un miglioramento sia della psoriasi ungueale (TRANSFIGURE, 198 pazienti) sia della psoriasi a placche palmoplantare (GESTURE, 205 pazienti). Nello studio TRANSFIGURE, secukinumab è risultato superiore al placebo alla settimana 16 sulla base del miglioramento significativo rispetto al basale dell'indice Nail Psoriasis Severity Index, NAPSI %, (46,1% per 300 mg, 38,4% per 150 mg e 11,7% per il placebo) in pazienti affetti da psoriasi a placche di grado da moderato a severo con coinvolgimento ungueale. Nello studio GESTURE, secukinumab è risultato superiore al placebo alla settimana 16 sulla base di un miglioramento significativo della risposta ppIGA 0 o 1, "cute pulita" o "cute quasi pulita", (33,3% per 300 mg, 22,1% per 150 mg, e 1,5% per il placebo) in pazienti affetti da psoriasi a placche palmoplantare di grado da moderato a severo.

Uno studio controllato verso placebo ha valutato 102 pazienti affetti da psoriasi del cuoio capelluto di grado da moderato a severo, definita da un punteggio dell'indice di gravità della psoriasi del cuoio capelluto PSSI (Psoriasis Scalp Severity Index) ≥ 12 , un punteggio di IGA mod 2011 per il solo cuoio capelluto di 3 o maggiore e dal coinvolgimento di almeno il 30% della superficie del cuoio capelluto. Secukinumab 300 mg è risultato superiore al placebo alla settimana 12 sulla base di un miglioramento significativo rispetto al basale sia della risposta PSSI 90 (52,9% verso 2,0%) sia della risposta IGA mod 2011, 0 o 1, riferita al solo cuoio capelluto (56,9% verso 5,9%). Il miglioramento di entrambi gli endpoint si è mantenuto per i pazienti in secukinumab che hanno continuato il trattamento fino alla settimana 24.

Qualità della vita/esiti riportati dal paziente

Sono stati dimostrati miglioramenti statisticamente significativi alla settimana 12 (studi 1-4) dell'indice dermatologico della qualità di vita (Dermatology Life Quality Index, DLQI) basale rispetto al placebo. Diminuzioni medie (miglioramenti) del DLQI basale variavano da -10,4 a -11,6 con secukinumab 300 mg, da -7,7 a -10,1 con secukinumab 150 mg rispetto a valori da -1,1 a -1,9 per il placebo alla settimana 12. Questi miglioramenti si sono mantenuti per tutte le 52 settimane (studi 1 e 2).

Il diario dei sintomi della psoriasi (Psoriasis Symptom Diary[®]) è stato completato dal quaranta per cento dei partecipanti agli studi 1 e 2. Per i partecipanti che hanno completato il diario in ciascuno degli studi, sono stati dimostrati miglioramenti statisticamente significativi alla settimana 12 rispetto al placebo nei segni e sintomi di prurito, dolore e desquamazione riportati dal paziente.

Rispetto al basale, alla settimana 4 sono stati dimostrati miglioramenti statisticamente significativi nei pazienti trattati con secukinumab rispetto ai pazienti trattati con ustekinumab (CLEAR) del DLQI e questi miglioramenti sono stati mantenuti fino a 52 settimane.

Alla settimana 16 e alla settimana 52 sono stati dimostrati miglioramenti statisticamente significativi, nei pazienti trattati con secukinumab rispetto ai pazienti trattati con ustekinumab, dei segni e sintomi relativi a prurito, dolore e desquamazione riportati dal paziente (CLEAR) nel diario dei sintomi della psoriasi (Psoriasis Symptom Diary®).

Nello studio sulla psoriasi del cuoio capelluto alla settimana 12 rispetto alla visita basale sono stati dimostrati miglioramenti (diminuzioni) statisticamente significativi rispetto al placebo dei segni e sintomi di prurito, dolore e desquamazione del cuoio capelluto riportati dal paziente.

Flessibilità della dose nella psoriasi a placche

Uno studio multicentrico, in doppio cieco, randomizzato ha valutato due regimi posologici di mantenimento (300 mg ogni 2 settimane [Q2W] e 300 mg ogni 4 settimane [Q4W]) somministrati tramite siringa preriempita di 150 mg a 331 pazienti con peso corporeo ≥ 90 kg con psoriasi da moderata a severa. I pazienti sono stati randomizzati con un rapporto 1:1 come segue:

- secukinumab 300 mg alle settimane 0, 1, 2, 3, e 4, seguita dalla stessa dose ogni 2 settimane (Q2W) fino alla settimana 52 (n=165).
- secukinumab 300 mg alle settimane 0, 1, 2, 3, e 4, seguita dalla stessa dose ogni 4 settimane (Q4W) fino alla settimana 16 (n=166).
 - I pazienti randomizzati a ricevere secukinumab 300 mg Q4W che avevano raggiunto la risposta PASI 90 alla settimana 16 continuavano a ricevere lo stesso regime posologico fino alla settimana 52. I pazienti randomizzati a ricevere secukinumab 300 mg Q4W che non avevano raggiunto la risposta PASI 90 alla settimana 16 continuavano il trattamento con lo stesso regime posologico o erano riassegnati al trattamento con secukinumab 300 mg Q2W fino alla settimana 52.

Complessivamente, le percentuali di risposta di efficacia per il gruppo trattato con il regime posologico a ogni 2 settimane sono state maggiori rispetto a quelle del gruppo trattato con il regime posologico a ogni 4 settimane (Tabella 7).

Tabella 7 Sintesi della risposta clinica nello studio sulla flessibilità della dose nella psoriasi a placche*

	Settimana 16		Settimana 52	
	secukinumab 300 mg Q2W	secukinumab 300 mg Q4W	secukinumab 300 mg Q2W	secukinumab 300 mg Q4W ¹
Numero di pazienti	165	166	165	83
Risposta PASI 90 n (%)	121 (73,2%) **	92 (55,5%)	126 (76,4%)	44 (52,4%)
Risposta IGA mod 2011 “cute pulita” o “cute quasi pulita” n (%)	122 (74,2%) ²	109 (65,9%) ²	125 (75,9%)	46 (55,6%)
* Imputazione multipla				
¹ 300 mg Q4W: pazienti trattati sempre con 300 mg Q4W indipendentemente dallo stato di risposta PASI 90 alla settimana 16; 43 pazienti avevano raggiunto una risposta PASI 90 alla settimana 16 e 40 pazienti non avevano raggiunto una risposta PASI 90 alla settimana 16				
**P-value one sided = 0,0003 per l’endpoint primario di PASI 90 alla settimana 16				
² Statisticamente non significativo				

Nei pazienti che non avevano raggiunto una risposta PASI 90 alla settimana 16 che avevano ricevuto un incremento della dose di secukinumab passando a 300 mg Q2W, la percentuale di risposta PASI 90 migliorava rispetto a coloro che erano rimasti nel regime posologico secukinumab 300 mg Q4W, mentre la percentuale di risposta IGA mod 2011 0/1 rimaneva stabile nel tempo in entrambi i gruppi di trattamento.

I profili di sicurezza dei due regimi posologici, Cosentyx 300 mg somministrato ogni 4 settimane e Cosentyx 300 mg somministrato ogni 2 settimane, in pazienti con peso corporeo ≥ 90 kg erano simili e coerenti con il profilo di sicurezza riportato nei pazienti con psoriasi.

Idrosadenite suppurativa

La sicurezza e l'efficacia di secukinumab sono state valutate in 1 084 pazienti in due studi di fase III randomizzati, in doppio cieco e controllati con placebo condotti su pazienti adulti affetti da idrosadenite suppurativa (HS) di grado da moderato a severo e candidati alla terapia biologica sistemica. Al basale i pazienti dovevano avere almeno cinque lesioni infiammatorie che interessavano almeno due aree anatomiche. Nello studio HS 1 (SUNSHINE) e nello studio HS 2 (SUNRISE), rispettivamente, il 4,6% e il 2,8% dei pazienti avevano uno stadio Hurley I, il 61,4% e il 56,7% uno stadio Hurley II e il 34,0% e il 40,5% uno stadio Hurley III. La percentuale di pazienti di peso ≥ 90 kg era del 54,7% nello studio HS 1 e del 50,8% nello studio HS 2. I pazienti di questi studi avevano una diagnosi di HS da moderata a grave da una media di 7,3 anni e il 56,3% dei partecipanti allo studio era di sesso femminile.

Nello studio HS 1 e nello studio HS 2, rispettivamente il 23,8% e il 23,2% dei pazienti erano stati precedentemente trattati con un biologico. L'82,3% e l'83,6% dei pazienti, rispettivamente, erano stati precedentemente trattati con antibiotici sistemici.

Lo studio HS 1 ha valutato 541 pazienti e lo studio HS 2 ha valutato 543 pazienti, di cui il 12,8% e il 10,7%, rispettivamente, hanno ricevuto in concomitanza una dose stabile di antibiotici. In entrambi gli studi, i pazienti randomizzati a secukinumab hanno ricevuto 300 mg per via sottocutanea alle settimane 0, 1, 2, 3 e 4, seguiti da 300 mg ogni 2 settimane (Q2W) o ogni 4 settimane (Q4W). Alla settimana 16, i pazienti randomizzati al placebo sono stati riassegnati a ricevere secukinumab 300 mg alle settimane 16, 17, 18, 19 e 20, seguiti da secukinumab 300 mg Q2W o secukinumab 300 mg Q4W.

L'endpoint primario in entrambi gli studi (studio HS 1 e studio HS 2) era la percentuale di pazienti che ottenevano una risposta clinica dell'idrosadenite suppurativa definita come una diminuzione di almeno il 50% nella conta degli ascessi e dei noduli infiammatori senza aumento del numero di ascessi e/o del numero di fistole drenanti rispetto al valore basale (HiSCR50) alla settimana 16. La riduzione del dolore cutaneo riferito all'HS è stata valutata come endpoint secondario sui dati aggregati dello studio HS 1 e dello studio HS 2 utilizzando la Scala di Valutazione Numerica (NRS) nei pazienti che sono entrati negli studi con un punteggio basale iniziale pari a 3 o superiore.

Nello studio HS 1 e nello studio HS 2, una percentuale maggiore di pazienti trattati con secukinumab 300 mg Q2W ha ottenuto una risposta HiSCR50 con una diminuzione della conta degli ascessi e dei noduli infiammatori (AN) rispetto al placebo alla settimana 16. Nello studio HS 2, è stata osservata una differenza nella risposta HiSCR50 e nel conteggio AN anche con il regime di secukinumab 300 mg Q4W. Nel gruppo secukinumab 300 mg Q2W nello studio HS 1 e nel gruppo secukinumab 300 mg Q4W nello studio HS 2, un tasso inferiore di pazienti ha manifestato riacutizzazioni rispetto al placebo fino alla settimana 16. Una percentuale maggiore di pazienti trattati con secukinumab 300 mg Q2W (dati aggregati) ha manifestato una diminuzione clinicamente rilevante del dolore cutaneo riferito all'HS rispetto al placebo alla settimana 16 (Tabella 8).

Tabella 8 Risposta clinica nello studio HS 1 e nello studio HS 2 alla settimana 16¹

	Studio HS 1			Studio HS 2		
	Placebo	300 mg Q4W	300 mg Q2W	Placebo	300 mg Q4W	300 mg Q2W
Numero di pazienti randomizzati	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*)
Conta AN, variazione media % rispetto al valore basale	-24,3	-42,4	-46,8*	-22,4	-45,5*	-39,3*
Riacutizzazioni, n. (%)	52 (29,0)	42 (23,2)	28 (15,4*)	50 (27,0)	28 (15,6*)	36 (20,1)
Dati aggregati (studio HS 1 e studio HS 2)						
	Placebo		300 mg Q4W	300 mg Q2W		
Numero di pazienti con NRS ≥ 3 al basale	251		252	266		
Riduzione del dolore cutaneo $\geq 30\%$, risposta NRS30, n. (%)	58 (23,0)		84 (33,5)	97 (36,6*)		
¹ È stata implementata l'imputazione multipla per gestire i dati mancanti n: Numero medio arrotondato di soggetti con risposte in 100 imputazioni *Statisticamente significativo rispetto al placebo in base alla gerarchia predefinita con alfa complessivo=0,05 AN: Ascessi e Noduli Infiammatori; HiSCR: Hidradenitis Suppurativa Clinical Response; NRS: Scala di Valutazione Numerica						

In entrambi gli studi, l'inizio dell'azione di secukinumab si è verificato già alla settimana 2, l'efficacia è aumentata progressivamente fino alla settimana 16 e si è mantenuta fino alla settimana 52.

Sono stati osservati miglioramenti per l'endpoint primario e per i principali endpoint secondari nei pazienti con HS indipendentemente dal trattamento antibiotico precedente o concomitante.

Le risposte HiSCR50 sono migliorate alla settimana 16 sia nei pazienti naïve ai biologici che in quelli già esposti a farmaci biologici.

Miglioramenti maggiori alla settimana 16 dal basale rispetto al placebo sono stati dimostrati nella qualità della vita correlata alla salute misurata dal Dermatology Life Quality Index.

Artrite psoriasica

La sicurezza e l'efficacia di secukinumab sono state valutate in 1 999 pazienti in tre studi di fase III randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo effettuati su pazienti con artrite psoriasica attiva (≥ 3 articolazioni tumefatte e ≥ 3 articolazioni dolenti) nonostante la terapia con farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS), corticosteroidi o farmaci antireumatici in grado di modificare il decorso della malattia (DMARD). In questi studi sono stati arruolati pazienti con le diverse varianti di PsA, incluse l'artrite poliarticolare senza noduli reumatoidi, la spondilite con artrite periferica, l'artrite periferica asimmetrica, quella con interessamento delle articolazioni interfalangee distali e l'artrite mutilante. I pazienti in questi studi presentavano una diagnosi di PsA da almeno cinque anni. La maggioranza dei pazienti presentava anche lesioni cutanee compatibili con psoriasi attiva o una storia documentata di psoriasi. Oltre il 61% e il 42% dei pazienti con PsA presentava rispettivamente entesite o dattilite al basale. Per tutti gli studi, l'obiettivo primario era la risposta ACR 20 (American College of Rheumatology). Per lo studio 1 (studio 1 PsA) e per lo studio 2 sull'artrite psoriasica (PsA studio 2), l'endpoint primario è stato alla settimana 24. Per lo studio 3 sull'artrite psoriasica (PsA studio 3), l'endpoint primario è stato alla settimana 16 con il principale endpoint secondario, la variazione rispetto al basale dell'indice totale di Sharp modificato (mTSS), alla settimana 24.

Negli studi 1, 2 e 3 sull'artrite psoriasica, il 29%, il 35% e il 30% dei pazienti, rispettivamente, era stato precedentemente trattato con un agente anti-TNF α e aveva interrotto il trattamento per mancanza di efficacia o per intolleranza (pazienti IR- anti-TNF α).

Lo studio 1 sulla PsA (FUTURE 1) ha valutato 606 pazienti, il 60,7% dei quali assumeva in concomitanza MTX. I pazienti randomizzati a secukinumab hanno ricevuto una dose di 10 mg/kg per via endovenosa alle settimane 0, 2 e 4, seguita da 75 mg o 150 mg per via sottocutanea ogni mese a partire dalla settimana 8. I pazienti randomizzati al placebo che non avevano risposto alla settimana 16 (*early rescue*) e gli altri pazienti in placebo alla settimana 24 sono passati al trattamento con secukinumab (75 mg o 150 mg per via sottocutanea) seguito dalla somministrazione della stessa dose ogni mese.

Lo studio 2 sulla PsA (FUTURE 2) ha valutato 397 pazienti, il 46,6% dei quali assumeva in concomitanza MTX. I pazienti randomizzati a secukinumab hanno ricevuto una dose di 75 mg, 150 mg o 300 mg per via sottocutanea alle settimane 0, 1, 2, 3 e 4, seguite dalla somministrazione della stessa dose ogni mese. I pazienti randomizzati al trattamento con placebo che non avevano risposto alla settimana 16 (*early rescue*) sono passati al trattamento con secukinumab (150 mg o 300 mg per via sottocutanea) alla settimana 16, seguito dalla somministrazione della stessa dose ogni mese. I pazienti randomizzati al trattamento con il placebo che avevano risposto alla settimana 16 sono passati al trattamento con secukinumab (150 mg o 300 mg per via sottocutanea) alla settimana 24, seguito dalla somministrazione della stessa dose ogni mese.

Lo studio 3 sulla PsA (FUTURE 5) ha valutato 996 pazienti, il 50,1% dei quali assumeva in concomitanza MTX. I pazienti sono stati randomizzati al trattamento con secukinumab 150 mg, 300 mg o placebo per via sottocutanea alle settimane 0, 1, 2, 3 e 4, seguite dalla somministrazione della stessa dose ogni mese o da un'iniezione di secukinumab 150 mg una volta al mese (senza dose di carico). I pazienti randomizzati al trattamento con placebo che non avevano risposto alla settimana 16 (*early rescue*) sono passati al trattamento con secukinumab (150 mg o 300 mg per via sottocutanea) alla settimana 16, seguito dalla somministrazione della stessa dose ogni mese. I pazienti randomizzati al trattamento con il placebo che avevano risposto alla settimana 16 sono passati al trattamento con secukinumab (150 mg o 300 mg per via sottocutanea) alla settimana 24, seguito dalla somministrazione della stessa dose ogni mese.

Segni e sintomi

Il trattamento con secukinumab ha determinato un miglioramento significativo degli indici di attività della malattia rispetto al placebo alle settimane 16 e 24 (vedere Tabella 9).

Tabella 9 Risposta clinica negli studi 2 e 3 sulla PsA alla settimana 16 e 24

	Studio 2 sulla PsA			Studio 3 sulla PsA		
	Placebo	150 mg ¹	300 mg ¹	Placebo	150 mg ¹	300 mg ¹
Numero di pazienti randomizzati	98	100	100	332	220	222
Risposta ACR 20 n (%)						
Settimana 16	18 (18,4%)	60 (60,0%***)	57 (57,0%***)	91 ^o (27,4%)	122 ^o (55,5%***)	139 ^o (62,6%***)
Settimana 24	15 ^o (15,3%)	51 ^o (51,0%***)	54 ^o (54,0%***)	78 (23,5%)	117 (53,2%***)	141 (63,5%***)
Risposta ACR 50 n (%)						
Settimana 16	6 (6,1%)	37 (37,0%***)	35 (35,0%***)	27 (8,1%)	79 (35,9%*)	88 (39,6%*)
Settimana 24	7 (7,1%)	35 (35,0%)	35 (35,0%**)	29 (8,7%)	86 (39,1%***)	97 (43,7%***)
Risposta ACR 70 n (%)						
Settimana 16	2 (2,0%)	17 (17,0%**)	15 (15,0%**)	14 (4,2%)	40 (18,2%***)	45 (20,3%***)
Settimana 24	1 (1,0%)	21 (21,0%**)	20 (20,0%**)	13 (3,9%)	53 (24,1%***)	57 (25,7%***)
DAS28-CRP						
Settimana 16	-0,50	-1,45***	-1,51***	-0,63	-1,29*	-1,49*
Settimana 24	-0,96	-1,58**	-1,61**	-0,84	-1,57***	-1,68***
Numero di pazienti con psoriasi cutanea e con BSA_≥3% al basale	43 (43,9%)	58 (58,0%)	41 (41,0%)	162 (48,8%)	125 (56,8%)	110 (49,5%)
Risposta PASI 75 n (%)						
Settimana 16	3 (7,0%)	33 (56,9%***)	27 (65,9%***)	20 (12,3%)	75 (60,0%*)	77 (70,0%*)
Settimana 24	7 (16,3%)	28 (48,3%**)	26 (63,4%***)	29 (17,9%)	80 (64,0%***)	78 (70,9%***)
Risposta PASI 90 n (%)						
Settimana 16	3 (7,0%)	22 (37,9%***)	18 (43,9%***)	15 (9,3%)	46 (36,8%*)	59 (53,6%*)
Settimana 24	4 (9,3%)	19 (32,8%**)	20 (48,8%***)	19 (11,7%)	51 (40,8%***)	60 (54,5%***)
Risoluzione della dattilite n (%) †						
Settimana 16	10 (37%)	21 (65,6%*)	26 (56,5%)	40 (32,3%)	46 (57,5%*)	54 (65,9%*)
Settimana 24	4 (14,8%)	16 (50,0%**)	26 (56,5%**)	42 (33,9%)	51 (63,8%***)	52 (63,4%***)

Risoluzione dell'entesite n (%)‡						
Settimana 16	17 (26,2%)	32 (50,0%**)	32 (57,1%***)	68 (35,4%)	77 (54,6%*)	78 (55,7%*)
Settimana 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; verso placebo

Tutti i valori di p sono stati aggiustati per molteplicità del test sulla base di gerarchia predefinita alla settimana 24 per lo studio 2 sulla PsA, ad eccezione degli endpoint esplorativi ACR 70, dattilite e entesite, e di tutti gli endpoint alla settimana 16.

Tutti i valori di p sono stati aggiustati per molteplicità del test sulla base di gerarchia predefinita alla settimana 16 per lo studio 3 sulla PsA, ad eccezione dell'endpoint esplorativo ACR 70 e di tutti gli endpoint alla settimana 24.

Imputazione dei pazienti che non rispondono alla terapia (*non-responder*) per l'endpoint binario mancante.

ACR: American College of Rheumatology; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; DAS: punteggio di attività della malattia; BSA: Area di superficie corporea

◊Endpoint primario

¹Secukinumab 150 mg o 300 mg s.c. alle settimane 0, 1, 2, 3 e 4, seguito dalla stessa dose ogni mese

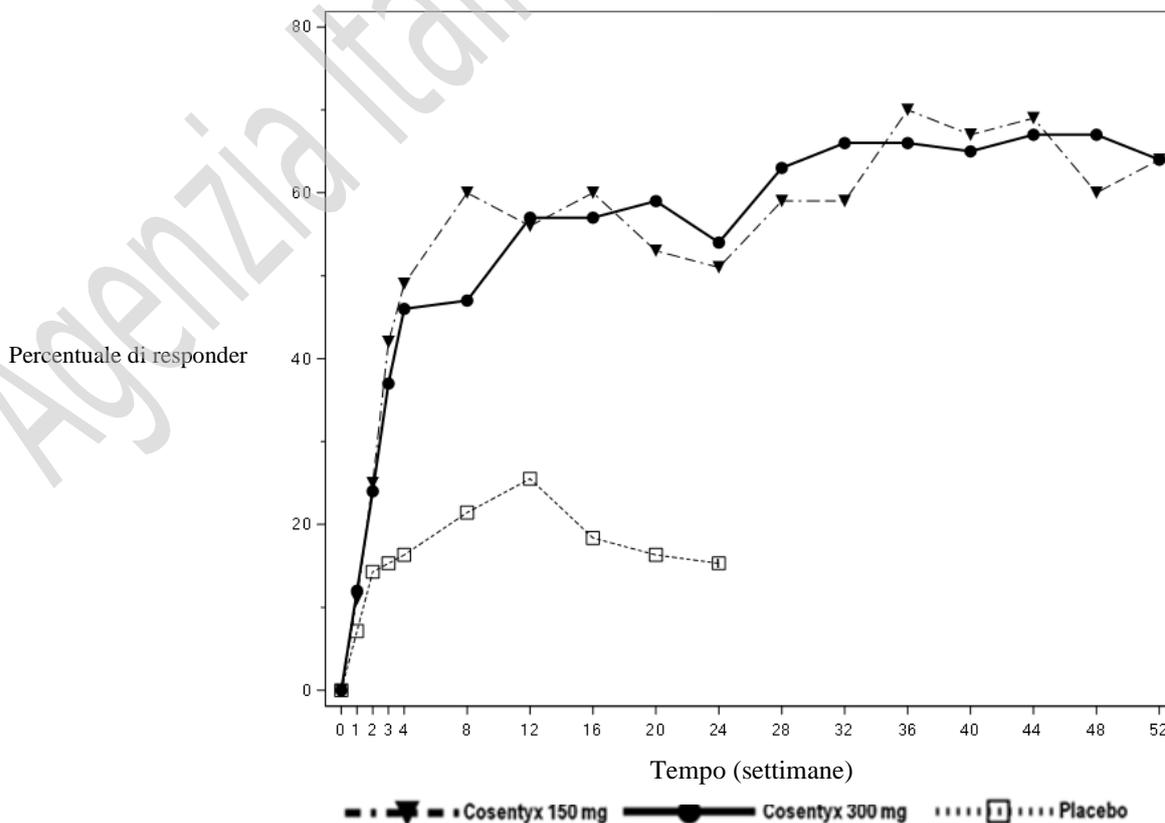
†In pazienti con dattilite al basale (n=27, 32, 46, rispettivamente per lo studio 2 nella PsA e n=124, 80, 82, rispettivamente per lo studio 3 nella PsA)

‡In pazienti con entesite al basale (n=65, 64, 56, rispettivamente per lo studio 2 nella PsA e n=192, 141, 140, rispettivamente per lo studio 3 nella PsA)

L'effetto di secukinumab si è verificato già dalla settimana 2. È stata raggiunta una differenza statisticamente significativa dell'ACR 20 rispetto al placebo alla settimana 3.

La percentuale di pazienti che ha raggiunto una risposta ACR 20 relativamente alla visita è mostrata nella Figura 2.

Figura 2 Risposta ACR 20 nello studio 2 sulla PsA fino alla settimana 52



Nei pazienti con PsA sono state osservate risposte simili per l'endpoint primario e per i principali endpoint secondari indipendentemente dal fatto che fossero o meno in trattamento concomitante con MTX. Nello studio 2 sulla PsA, alla settimana 24, i pazienti trattati con secukinumab con uso concomitante di MTX hanno avuto sia una risposta ACR 20 superiore (47,7% e 54,4% rispettivamente per 150 mg e 300 mg rispetto al placebo 20,0%) che una risposta ACR 50 superiore (31,8% e 38,6% rispettivamente per 150 mg e 300 mg, rispetto al placebo 8,0%). I pazienti trattati con secukinumab senza uso concomitante di MTX hanno avuto una maggiore risposta ACR 20 (53,6% e 53,6% per 150 mg e 300 mg, rispettivamente, rispetto al placebo 10,4%) e ACR 50 (37,5% e 32,1% per 150 mg e 300 mg, rispettivamente, rispetto al placebo 6,3%).

Nello studio 2 sulla PsA, i pazienti trattati con secukinumab, sia quelli mai trattati con anti-TNF α sia quelli anti-TNF α -IR, hanno avuto una risposta ACR 20 significativamente superiore rispetto al placebo alla settimana 24, con una risposta leggermente superiore nel gruppo di pazienti mai trattati con anti-TNF α (pazienti anti-TNF α -naïve: 64% e 58% rispettivamente per 150 mg e 300 mg rispetto al placebo 15,9%; pazienti anti-TNF α -IR: 30% e 46% rispettivamente per 150 mg e 300 mg rispetto al placebo 14,3%). Nel sottogruppo di pazienti anti-TNF α -IR, solo il dosaggio di 300 mg ha mostrato una percentuale di risposta ACR 20 significativamente superiore rispetto al placebo ($p < 0,05$) e ha dimostrato un beneficio clinico significativo rispetto a 150 mg su molteplici endpoint secondari. Sono stati osservati miglioramenti della risposta PASI 75 in entrambi i sottogruppi e il dosaggio di 300 mg ha mostrato un beneficio statisticamente significativo nei pazienti anti-TNF α -IR.

Sono stati osservati miglioramenti in tutti i componenti del punteggio ACR, compresa la valutazione del dolore da parte del paziente. Nello studio 2 sulla PsA, la proporzione di pazienti che ha raggiunto una risposta PsARC modificata (*PsA Response Criteria*) è stata maggiore nei pazienti trattati con secukinumab (59,0% e 61,0% per 150 mg e 300 mg, rispettivamente) rispetto al placebo (26,5%) alla settimana 24.

Sia nello studio 1 che nello studio 2 sulla PsA, l'efficacia è stata mantenuta fino alla settimana 104. Nello studio 2 sulla PsA, tra 200 pazienti inizialmente randomizzati a secukinumab 150 mg e 300 mg, 178 (89%) pazienti erano ancora in trattamento alla settimana 52. Dei 100 pazienti randomizzati a secukinumab 150 mg, 64, 39 e 20 hanno avuto una risposta ACR 20/50/70, rispettivamente. Dei 100 pazienti randomizzati a secukinumab 300 mg, 64, 44 e 24 hanno avuto una risposta ACR 20/50/70, rispettivamente.

Risposta radiografica

Nello studio 3 sulla PsA, l'inibizione della progressione del danno strutturale è stata valutata radiologicamente ed è stata espressa in termini di variazione dell'indice totale di Sharp modificato (mTSS) e dei suoi componenti, dell'indice di erosione (ES) e dell'indice di restringimento della rima articolare (JSN). Sono state ottenute radiografie delle mani, dei polsi e dei piedi al basale, alla settimana 16 e/o alla settimana 24, e sono state valutate autonomamente da almeno due radiologi in cieco rispetto al gruppo di trattamento e al numero della visita. Il trattamento con secukinumab 150 mg e 300 mg ha inibito significativamente il tasso di progressione del danno articolare periferico rispetto al trattamento con il placebo, misurato come variazione dell'indice mTSS alla settimana 24 rispetto al basale (Tabella 10).

L'inibizione della progressione del danno strutturale è stata valutata anche nello studio 1 sulla PsA radiologicamente alle settimane 24 e 52, rispetto al basale. I dati alla settimana 24 sono presentati nella Tabella 10.

Tabella 10 Variazione dell'indice totale di Sharp modificato nell'artrite psoriasica

	Studio 3 sulla PsA			Studio 1 sulla PsA	
	Placebo n=296	secukinumab 150 mg ¹ n=213	secukinumab 300 mg ¹ n=217	Placebo n=179	secukinumab 150 mg ² n=185
Punteggio totale					
Basale (DS)	15,0 (38,2)	13,5 (25,6)	12,9 (23,8)	28,4 (63,5)	22,3 (48,0)
Variazione media alla settimana 24	0,50	0,13*	0,02*	0,57	0,13*
*p<0,05 valore di p su base nominale ma non aggiustato					
¹ secukinumab 150 mg o 300 mg s.c. alle settimane 0, 1, 2, 3 e 4, seguito dalla stessa dose ogni mese					
² 10 mg/kg alle settimane 0, 2 e 4 seguito da dosi sottocutanee di 75 mg o 150 mg					

Nello studio 1 sulla PsA, l'inibizione del danno strutturale è stata mantenuta con il trattamento di secukinumab fino alla settimana 52.

Nello studio 3 sulla PsA, la percentuale di pazienti senza progressione di malattia (definita come variazione rispetto al basale del mTSSa di $\leq 0,5$) dalla randomizzazione alla settimana 24 è stata dell'80,3%, 88,5% e 73,6% per secukinumab 150 mg, 300 mg e placebo, rispettivamente. È stato osservato un effetto di inibizione del danno strutturale nei pazienti mai trattati con anti-TNF α , in quelli anti-TNF α -IR e nei pazienti trattati con o senza concomitante MTX.

Nello studio 1 sulla PsA, la percentuale di pazienti senza progressione di malattia (definita come una variazione rispetto al basale del mTSSa di $\leq 0,5$) dalla randomizzazione alla settimana 24 è stata dell'82,3% in secukinumab 10 mg/kg dose di carico per via endovenosa – 150 mg dose di mantenimento per via sottocutanea e del 75,7% in placebo. La percentuale di pazienti senza progressione della malattia dalla settimana 24 alla settimana 52 per il braccio di trattamento secukinumab 10 mg/kg dose di carico per via endovenosa – seguita da 150 mg dose di mantenimento, e per i pazienti in placebo che erano stati avviati al trattamento con 75 mg o 150 mg per via sottocutanea ogni 4 settimane alla settimana 16 o alla settimana 24 è stata dell'85,7% e dell'86,8%, rispettivamente.

Manifestazioni assiali nella PsA

Uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo (MAXIMISE) ha valutato l'efficacia di secukinumab in 485 pazienti affetti da PsA con manifestazioni assiali che non erano mai stati trattati con un biologico e che avevano risposto in modo non adeguato al trattamento con i FANS. La variabile primaria di un miglioramento di almeno il 20% dei criteri di valutazione stabiliti da parte della Società Internazionale sulle spondiloartriti (ASAS 20) è stata raggiunta alla settimana 12. Il trattamento con secukinumab 300 mg e 150 mg rispetto al placebo ha anche determinato un importante miglioramento dei segni e dei sintomi (inclusa la diminuzione del dolore spinale rispetto al basale) e il miglioramento della funzione fisica (vedere Tabella 11).

Tabella 11 Risposta clinica nello studio MAXIMISE alla settimana 12

	Placebo (n=164)	150 mg (n=157)	300 mg (n=164)
Risposta ASAS 20, % (IC 95%)	31,2 (24,6; 38,7)	66,3 (58,4; 73,3)*	62,9 (55,2; 70,0)*
Risposta ASAS 40, % (IC 95%)	12,2 (7,8; 18,4)	39,5 (32,1; 47,4)**	43,6 (36,2; 51,3)**
BASDAI 50, % (IC 95%)	9,8 (5,9; 15,6)	32,7 (25,8; 40,5)**	37,4 (30,1; 45,4)**
Dolore spinale, VAS (IC 95%)	-13,6 (-17,2; -10,0)	-28,5 (-32,2; -24,8)**	-26,5 (-30,1; -22,9)**
Funzione fisica, HAQ-DI (IC 95%)	-0,155 (-0,224; -0,086)	-0,330 (-0,401; -0,259)**	-0,389 (-0,458; -0,320)**
<p>* p<0,0001; verso placebo usando imputazione multipla. **Il confronto verso placebo non è stato aggiustato per la molteplicità. ASAS: criteri di valutazione da parte della Società Internazionale sulla spondiloartrite; BASDAI: indice Bath di attività della malattia spondilite anchilosante; VAS: Scala Analogica Visiva; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index.</p>			

Sono stati osservati miglioramenti di ASAS 20 e ASAS 40 per entrambe le dosi di secukinumab dalla settimana 4 e si sono mantenuti fino a 52 settimane.

Funzionalità fisica e qualità della vita

Nello studio 2 sulla PsA e nello studio 3 sulla PsA, i pazienti trattati con secukinumab 150 mg (p=0,0555 e p<0,0001) e 300 mg (p=0,0040 e p<0,0001) hanno mostrato miglioramenti della funzionalità fisica rispetto ai pazienti trattati con placebo, valutati mediante Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) alla settimana 24 e alla settimana 16, rispettivamente. Sono stati osservati miglioramenti dell'indice HAQ-DI indipendentemente da precedente esposizione ad anti-TNF α . Risposte simili sono state osservate nello studio 1 PsA.

I pazienti trattati con secukinumab hanno riportato miglioramenti significativi della qualità di vita, misurati mediante il punteggio riassuntivo delle componenti fisiche del Short Form-36 Health Survey (SF-36 PCS) (p<0,001). Ci sono stati anche miglioramenti statisticamente significativi dimostrati negli endpoint esplorativi valutati mediante Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue (FACIT-F) per 150 mg e 300 mg rispetto al placebo (7,97, 5,97 verso 1,63, rispettivamente) e questi miglioramenti sono stati mantenuti fino alla settimana 104 nella studio 2 sulla PsA.

Risposte simili sono state osservate nello Studio 1 sulla PsA e l'efficacia è stata mantenuta fino alla settimana 52.

Spondiloartrite assiale (axSpA)

Spondilite anchilosante (AS / Spondiloartrite assiale radiografica)

La sicurezza e l'efficacia di secukinumab sono state valutate in 816 pazienti in tre studi di fase III randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo effettuati in pazienti affetti da spondilite anchilosante (AS) attiva con Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) \geq 4 nonostante la terapia con farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS), corticosteroidi o farmaci antireumatici in grado di modificare il decorso della malattia (DMARD). Negli studi 1 e 2 sulla spondilite anchilosante (studio 1 AS e studio 2 AS, rispettivamente) i pazienti presentavano una diagnosi di AS da una mediana di 2,7 a 5,8 anni. Per entrambi gli studi, l'endpoint primario era un miglioramento di almeno il 20% dei criteri di valutazione stabiliti da parte della Società Internazionale sulle spondiloartriti (ASAS 20) alla settimana 16.

Negli studi 1 AS, 2 AS, e 3 (studio 3 AS) sulla spondilite anchilosante, il 27,0%, il 38,8% e il 23,5% dei pazienti, rispettivamente, era stato precedentemente trattato con un agente anti-TNF α e aveva interrotto il trattamento per mancanza di efficacia o per intolleranza (pazienti anti-TNF α -IR).

Lo studio 1 sulla AS (MEASURE 1) ha valutato 371 pazienti, dei quali il 14,8% e il 33,4% ha utilizzato in concomitanza MTX o sulfasalazina, rispettivamente. I pazienti randomizzati a secukinumab hanno ricevuto una dose di 10 mg/kg per via endovenosa alle settimane 0, 2 e 4, seguita da 75 mg o 150 mg per via sottocutanea ogni mese dalla settimana 8. I pazienti randomizzati al placebo che non avevano risposto alla settimana 16 (*early rescue*) e tutti gli altri pazienti in placebo alla settimana 24 sono stati avviati al trattamento con secukinumab (75 mg o 150 mg per via sottocutanea), seguito dalla somministrazione della stessa dose ogni mese.

Lo studio 2 sulla AS (MEASURE 2) ha valutato 219 pazienti, dei quali l'11,9% e il 14,2% ha utilizzato in concomitanza MTX o sulfasalazina, rispettivamente. I pazienti randomizzati a secukinumab hanno ricevuto una dose di 75 mg o 150 mg per via sottocutanea alle settimane 0, 1, 2, 3 e 4, seguita dalla somministrazione della stessa dose ogni mese. Alla settimana 16, i pazienti che erano stati randomizzati al braccio placebo al basale sono stati di nuovo randomizzati per ricevere secukinumab (75 mg o 150 mg per via sottocutanea) ogni mese.

Lo studio 3 sulla AS (MEASURE 3) ha valutato 226 pazienti, dei quali il 13,3% e il 23,5% ha utilizzato in concomitanza MTX o sulfasalazina, rispettivamente. I pazienti randomizzati a secukinumab hanno ricevuto una dose di 10 mg/kg per via endovenosa alle settimane 0, 2 e 4 seguita da 150 mg o 300 mg per via sottocutanea ogni mese. Alla settimana 16, i pazienti che al basale erano stati randomizzati al braccio placebo sono stati di nuovo randomizzati per ricevere secukinumab (150 mg o 300 mg per via sottocutanea) ogni mese. L'endpoint primario era l'ASAS 20 alla settimana 16. La somministrazione è rimasta in cieco fino alla settimana 52, e lo studio è continuato fino alla settimana 156.

Segni e sintomi:

Nello studio 2 sulla AS, il trattamento con secukinumab 150 mg ha determinato un importante miglioramento di tutti gli indici relativi all'attività di malattia rispetto al placebo alla settimana 16 (vedere la Tabella 12).

Tabella 12 Risposta clinica nello studio 2 sulla AS alla settimana 16

Esito (p-value verso placebo)	Placebo (n=74)	75 mg (n=73)	150 mg (n=72)
Risposta ASAS 20, %	28,4	41,1	61,1***
Risposta ASAS 40, %	10,8	26,0	36,1***
hsCRP, (rapporto post-BSL/BSL)	1,13	0,61	0,55***
ASAS 5/6, %	8,1	34,2	43,1***
Remissione parziale, %	4,1	15,1	13,9
BASDAI 50, %	10,8	24,7*	30,6**
Miglioramento importante ASDAS-CRP	4,1	15,1*	25,0***

* p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001; verso placebo
Tutti valori di p aggiustati per la molteplicità del test sulla base della gerarchia predefinita, ad eccezione di BASDAI 50 e ASDAS-CRP
Imputazione dei pazienti che non rispondono alla terapia (*non-responder*) per l'endpoint binario mancante

ASAS: criteri di valutazione da parte della Società Internazionale sulla spondiloartrite;
BASDAI: indice Bath di attività della malattia spondilite anchilosante; hsCRP: proteina C reattiva ad alta sensibilità; ASDAS: punteggio di attività della malattia spondilite anchilosante; BSL: basale

L'effetto di secukinumab 150 mg si è manifestato già dalla settimana 1 prendendo in considerazione l'ASAS 20 e dalla settimana 2 prendendo in considerazione l'ASAS 40 (superiore al placebo) nello studio 2 sulla AS.

Le risposte ASAS 20 per secukinumab 150 mg erano superiori rispetto al placebo alla settimana 16 sia nei pazienti mai trattati con anti-TNF α (68,2% verso 31,1%; $p<0,05$) sia in quelli anti-TNF α -IR (50,0% versus 24,1%; $p<0,05$), rispettivamente.

Nello studio 1 AS e nello studio 2 AS, i pazienti trattati con secukinumab (150 mg nello studio 2 sulla AS e entrambi i dosaggi nello studio 1 sulla AS) hanno dimostrato un miglioramento significativo di segni e sintomi alla settimana 16, con una intensità di risposta confrontabile e un mantenimento dell'efficacia fino alla settimana 52 sia nei pazienti mai trattati con anti-TNF α sia in quelli anti-TNF α -IR. Nello studio 2 sulla AS, tra 72 pazienti inizialmente randomizzati a secukinumab 150 mg, 61 (84,7%) pazienti erano ancora in trattamento alla settimana 52. Dei 72 pazienti randomizzati a secukinumab 150 mg, 45 e 35 hanno avuto una risposta ASAS 20/40, rispettivamente.

Nello studio 3 AS, i pazienti trattati con secukinumab (150 mg e 300 mg) hanno dimostrato un miglioramento di segni e sintomi e, indipendentemente dalla dose ricevuta, hanno mostrato risposte di efficacia simili, che erano superiori a quelle ottenute con il placebo alla settimana 16 per l'endpoint primario (ASAS 20). Complessivamente, le percentuali di risposta di efficacia per il gruppo di 300 mg sono state costantemente superiori rispetto a quelle del gruppo di 150 mg rispetto agli endpoint secondari. Durante il periodo di somministrazione in cieco, le risposte ASAS 20 e ASAS 40 sono state rispettivamente del 69,7% e 47,6% per il gruppo di 150 mg e del 74,3% e 57,4% per quello di 300 mg alla settimana 52. Le risposte ASAS 20 e ASAS 40 sono state mantenute fino alla settimana 156 (69,5% e 47,6% per il gruppo di 150 mg versus 74,8% e 55,6% per il gruppo di 300 mg). Percentuali di risposta più elevate a favore del gruppo di 300 mg sono state osservate anche per la risposta ASAS di remissione parziale (ASAS PR) alla settimana 16 e sono state mantenute fino alla settimana 156. Differenze maggiori nelle percentuali di risposta, a favore del gruppo di 300 mg rispetto a quello da 150 mg, sono state osservate nei pazienti che ricevevano anti-TNF α -IR ($n=36$) rispetto a quelli anti-TNF α -naive ($n=114$).

Mobilità assiale:

I pazienti trattati con secukinumab 150 mg hanno mostrato miglioramenti della mobilità assiale, misurata come variazione dal basale del BASMI alla settimana 16 sia nello studio 1 sulla AS (-0,40 verso -0,12 per il placebo; $p=0,0114$) sia nello studio 2 sulla AS (-0,51 verso -0,22 per il placebo; $p=0,0533$). Questi miglioramenti sono stati mantenuti fino alla settimana 52.

Funzione fisica e qualità di vita:

Negli studi 1 e 2 sulla AS, i pazienti trattati con secukinumab 150 mg hanno mostrato miglioramenti della qualità di vita misurati mediante AS Quality of Life Questionnaire (ASQoL) ($p=0,001$) e SF-36 Physical Component Summary (SF-36 PCS) ($p<0,001$). I pazienti trattati con secukinumab 150 mg hanno mostrato miglioramenti statisticamente significativi anche negli endpoint esplorativi della funzionalità fisica valutata mediante Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) rispetto al placebo (-2,15 verso -0,68) e del senso di affaticamento valutato mediante Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-Stanchezza) rispetto al placebo (8,10 verso 3,30). Questi miglioramenti sono stati mantenuti fino alla settimana 52.

Spondiloartrite assiale non radiografica (nr-axSpA)

La sicurezza e l'efficacia di secukinumab sono state valutate in 555 pazienti in uno studio di fase III randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, (PREVENT), costituito da una fase principale di 2 anni e una fase di estensione di 2 anni, in pazienti con spondiloartrite assiale non radiografica (nr- axSpA) che soddisfa i criteri di valutazione da parte della Società Internazionale sulle spondiloartriti (ASAS) per la spondiloartrite assiale (axSpA) senza evidenza radiografica di alterazioni a livello delle articolazioni sacroiliache che soddisferebbero i criteri di New York modificati per la spondilite anchilosante (AS). I pazienti arruolati presentavano malattia attiva, definita come Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) ≥ 4 , una Scala Analogica Visiva (VAS) per il mal di schiena totale ≥ 40 (su una scala di 0-100 mm), nonostante concomitante o precedente terapia con farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) e aumento della proteina C reattiva (CRP) e/o evidenza di sacroileite mediante immagini di risonanza magnetica (MRI). In questo studio i pazienti avevano ricevuto diagnosi di axSpA in media da 2,1 a 3,0 anni e il 54% dei partecipanti dello studio erano donne.

Nello studio PREVENT, il 9,7% dei pazienti era stato precedentemente trattato con un agente anti TNF α e aveva interrotto il trattamento per mancanza di efficacia o per intolleranza (paziente anti-TNF α -IR).

Nello studio PREVENT, il 9,9% e il 14,8% dei pazienti ha utilizzato in concomitanza MTX o sulfasalazina, rispettivamente. Nel periodo in doppio cieco, i pazienti hanno ricevuto placebo o secukinumab per 52 settimane. I pazienti randomizzati a secukinumab hanno ricevuto una dose di 150 mg per via sottocutanea alle settimane 0, 1, 2, 3 e 4, seguita dalla somministrazione della stessa dose ogni mese, o da un'iniezione di secukinumab 150 mg una volta al mese. L'endpoint primario era un miglioramento di almeno il 40% dei criteri di valutazione stabiliti dalla Società Internazionale sulle spondiloartriti (ASAS 50) alla settimana 16 nei pazienti anti-TNF α naïve.

Segni e sintomi:

Nello studio PREVENT, il trattamento con secukinumab 150 mg ha determinato miglioramenti significativi nelle valutazioni dell'attività della malattia rispetto al placebo alla settimana 16. Queste valutazioni includono ASAS 40, ASAS 5/6, punteggio BASDAI, BASDAI 50, proteina C reattiva ad alta sensibilità (hsCRP), ASAS 20 e risposta ASAS di remissione parziale rispetto al placebo (Tabella 13). Questi miglioramenti sono stati mantenuti fino alla settimana 52.

Tabella 13 Risposta clinica nello studio PREVENT alla settimana 16

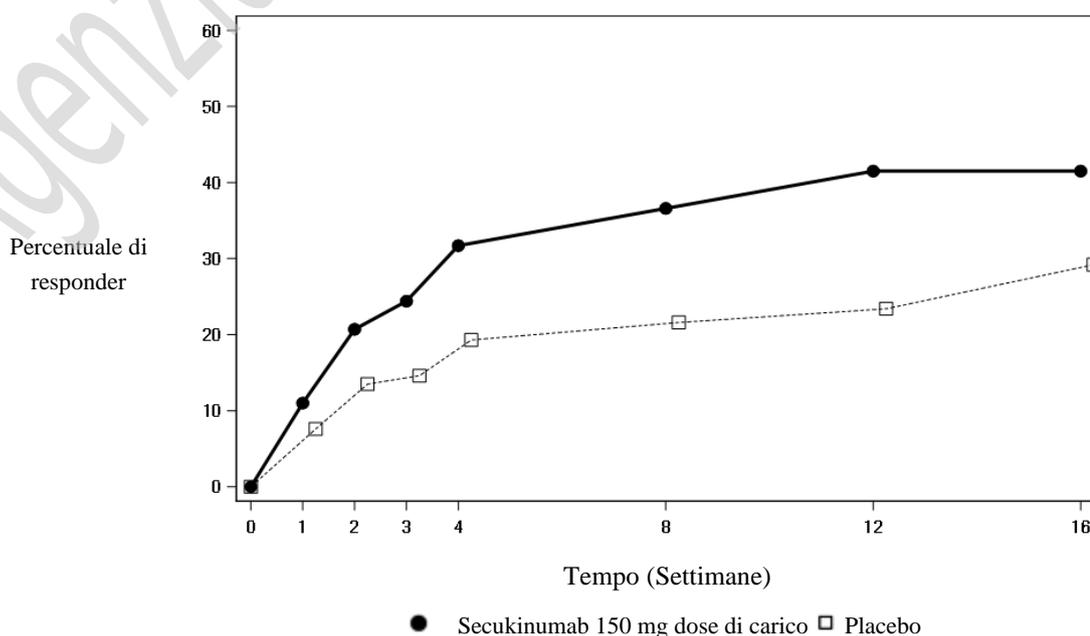
Esito (p-value verso placebo)	Placebo	150 mg ¹
Numero di pazienti anti-TNFα naive randomizzati	171	164
Risposta ASAS 40, %	29,2	41,5*
Numero totale di pazienti randomizzati	186	185
Risposta ASAS 40, %	28,0	40,0*
ASAS 5/6, %	23,7	40,0*
BASDAI, variazione media LS rispetto al punteggio basale	-1,46	-2,35*
BASDAI 50, %	21,0	37,3*
hsCRP (rapporto post-BSL/BSL)	0,91	0,64*
Risposta ASAS 20 %	45,7	56,8*
Remissione parziale ASAS, %	7,0	21,6*

* p<0,05 verso placebo
Tutti valori di p aggiustati per la molteplicità del test sulla base della gerarchia predefinita
Imputazione dei pazienti che non rispondono alla terapia (*non-responder*) per l'endpoint binario mancante
¹secukinumab 150 mg s.c. alle settimane 0, 1, 2, 3, e 4 seguito dalla stessa dose ogni mese

ASAS: criteri di valutazione da parte della Società Internazionale sulla spondiloartrite;
BASDAI: indice Bath di attività della malattia spondilite anchilosante; hsCRP: proteina C reattiva ad alta sensibilità; BSL: basale; LS: quadrati minimi

L'effetto di secukinumab 150 mg si è manifestato già dalla settimana 3 prendendo in considerazione l'ASAS 40 nei pazienti anti-TNF α naive (superiore al placebo) nello studio PREVENT. La percentuale di pazienti che ha raggiunto una risposta ASAS 40 tra i pazienti anti-TNF α naive relativamente alla visita è mostrata nella Figura 3.

Figura 3 Risposte ASAS 40 nei pazienti anti-TNF α naive nello studio PREVENT fino alla settimana 16



Le risposte ASAS 40 per secukinumab 150 mg erano superiori rispetto al placebo alla settimana 16 nei pazienti anti-TNF α -IR.

Funzione fisica e qualità della vita:

I pazienti trattati con secukinumab 150 mg hanno mostrato miglioramenti statisticamente significativi della funzionalità fisica dalla settimana 16 rispetto ai pazienti trattati con placebo, valutati mediante BASFI (settimana 16: -1,75 versus -1,01; $p < 0,05$). I pazienti trattati con secukinumab 150 mg hanno mostrato miglioramenti significativi nella qualità di vita dalla settimana 16 rispetto ai pazienti trattati con placebo, valutati mediante ASQoL (variazione media LS: settimana 16: -3,45 versus -1,84; $p < 0,05$) e SF-36 Physical Component Summary (SF-36 PCS) (variazione media LS: settimana 16: 5,71 versus 2,93; $p < 0,05$). Questi miglioramenti sono stati mantenuti fino alla settimana 52.

Mobilità assiale:

La mobilità assiale è stata valutata mediante BASMI fino alla settimana 16. Nei pazienti trattati con secukinumab rispetto ai pazienti trattati con placebo sono stati dimostrati miglioramenti numericamente maggiori alle settimane 4, 8, 12 e 16.

Inibizione dell'infiammazione valutata mediante immagini di risonanza magnetica (MRI):

I segni di infiammazione sono stati valutati mediante immagini di risonanza magnetica al basale e alla settimana 16 ed espressi come variazione rispetto al basale del punteggio di Berlino per la valutazione dell'edema a livello delle articolazioni sacroiliache e del punteggio ASSpiMRI-a e del punteggio di Berlino per la valutazione dell'edema a livello del rachide. L'inibizione dell'infiammazione sia a livello delle articolazioni sacroiliache che della colonna vertebrale è stata osservata nei pazienti trattati con secukinumab. La variazione media rispetto al basale del punteggio di Berlino per la valutazione dell'edema a livello delle articolazioni sacroiliache era: -1,68 per i pazienti trattati con secukinumab 150 mg (n=180) versus -0,39 per i pazienti trattati con placebo (n=174) ($p < 0,05$).

Popolazione pediatrica

Psoriasi a placche in pazienti pediatrici

Secukinumab ha dimostrato di migliorare i segni e i sintomi, e la qualità della vita correlata alla salute nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 6 anni con psoriasi a placche (vedere Tabelle 15 e 17).

Psoriasi a placche severa

La sicurezza e l'efficacia di secukinumab sono state valutate in uno studio di fase III randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo e verso etanercept in pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e <18 anni con psoriasi a placche severa, come definito da un punteggio PASI ≥ 20 , un punteggio IGA mod 2011 di 4, e un coinvolgimento BSA $\geq 10\%$, che erano candidati alla terapia sistemica. Circa il 43% dei pazienti aveva una precedente esposizione alla fototerapia, il 53% alla terapia sistemica convenzionale, il 3% ai farmaci biologici e il 9% aveva concomitante artrite psoriasica.

Lo studio 1 sulla psoriasi pediatrica ha valutato 162 pazienti che erano stati randomizzati a ricevere secukinumab a basso dosaggio (75 mg per peso corporeo <50 kg o 150 mg per peso corporeo ≥ 50 kg), secukinumab ad alto dosaggio (75 mg per peso corporeo <25 kg, 150 mg per il peso corporeo tra ≥ 25 kg e <50 kg, o 300 mg per il peso corporeo ≥ 50 kg) o placebo alle settimane 0, 1, 2, 3 e 4, seguite dalla stessa dose ogni 4 settimane o ad etanercept. I pazienti randomizzati ad etanercept hanno ricevuto 0,8 mg/kg settimanalmente (fino a un massimo di 50 mg). La distribuzione dei pazienti per peso ed età alla randomizzazione è descritta nella Tabella 14.

Tabella 14 Distribuzione dei pazienti per peso ed età per lo studio 1 sulla psoriasi pediatrica

Randomizzazione	Descrizione	Secukinumab basso dosaggio n=40	Secukinumab alto dosaggio n=40	Placebo n=41	Etanercept n=41	Totale n=162
Età	6-<12 anni	8	9	10	10	37
	≥12- <18 anni	32	31	31	31	125
Peso	<25 kg	2	3	3	4	12
	≥25-<50 kg	17	15	17	16	65
	≥50 kg	21	22	21	21	85

I pazienti randomizzati a ricevere il placebo che non rispondevano alla terapia (*non responder*) alla settimana 12 sono passati al gruppo secukinumab a basso o alto dosaggio (dosaggio in base al gruppo del peso corporeo) e hanno ricevuto il farmaco in studio alle settimane 12, 13, 14 e 15, seguito dalla stessa dose ogni 4 settimane a partire dalla settimana 16. Gli endpoint co-primari sono stati la percentuale di pazienti che ha raggiunto alla settimana 12 una risposta PASI 75 e una risposta IGA mod 2011 "cute pulita" o "cute quasi pulita" (0 o 1).

Durante la settimana 12 con placebo, l'efficacia sia del basso che dell'alto dosaggio di secukinumab era simile per gli endpoint co-primari. Gli odds-ratio a favore di entrambi i dosaggi di secukinumab erano statisticamente significative per entrambe le risposte PASI 75 e IGA mod 2011 0 o 1.

Tutti i pazienti sono stati seguiti per valutare l'efficacia e la sicurezza durante le 52 settimane successive alla prima dose. La percentuale di pazienti che ha raggiunto le risposte PASI 75 e mod IGA 2011 "cute pulita" o "cute quasi pulita" (0 o 1) ha mostrato separazione tra i gruppi di trattamento con secukinumab e placebo alla prima visita post-basale alla settimana 4, differenza che diventa più evidente alla settimana 12. La risposta è stata mantenuta per tutto il periodo di 52 settimane (vedere Tabella 15). Anche il miglioramento delle percentuali di risposta PASI 50, 90, 100 e dell'indice dermatologico della qualità di vita dei bambini (Children's Dermatology Life Quality Index CDLQI) valori 0 o 1 è stato mantenuto per tutto il periodo di 52 settimane.

In aggiunta, le percentuali di risposta PASI 75, IGA 0 o 1, PASI 90 alle settimane 12 e 52 per i gruppi di secukinumab sia a basso che ad alto dosaggio erano più alte delle percentuali dei pazienti trattati con etanercept (vedere Tabella 15).

Dopo la settimana 12, l'efficacia sia del basso che dell'alto dosaggio di secukinumab era simile, sebbene l'efficacia dell'alto dosaggio fosse superiore per i pazienti ≥50 kg. I profili di sicurezza del basso e dell'alto dosaggio erano simili e coerenti con il profilo di sicurezza negli adulti.

Tabella 15 Sintesi della risposta clinica nella psoriasi pediatrica severa alle settimane 12 e 52 (studio 1 sulla psoriasi pediatrica)*

Criterio di risposta	Trattamento di confronto	'test'	'controllo'	Stima del rapporto di probabilità (IC 95%)	p-value
	'test' vs. 'controllo'	n**/m (%)	n**/m (%)		
Alla settimana 12***					
PASI 75	secukinumab basso dosaggio vs. placebo	32/40 (80,0)	6/41 (14,6)	25,78 (7,08;114,66)	<0,0001
	secukinumab alto dosaggio vs. placebo	31/40 (77,5)	6/41 (14,6)	22,65 (6,31;98,93)	<0,0001
	secukinumab basso dosaggio vs. etanercept	32/40 (80,0)	26/41 (63,4)	2,25 (0,73;7,38)	
	secukinumab alto dosaggio vs. etanercept	31/40 (77,5)	26/41 (63,4)	1,92 (0,64;6,07)	
IGA 0/1	secukinumab basso dosaggio vs. placebo	28/40 (70,0)	2/41 (4,9)	51,77 (10,02;538,64)	<0,0001
	secukinumab alto dosaggio vs. placebo	24/40 (60,0)	2/41 (4,9)	32,52 (6,48;329,52)	<0,0001
	secukinumab basso dosaggio vs. etanercept	28/40 (70,0)	14/41 (34,1)	4,49 (1,60;13,42)	
	secukinumab alto dosaggio vs. etanercept	24/40 (60,0)	14/41 (34,1)	2,86 (1,05;8,13)	
PASI 90	secukinumab basso dosaggio vs. placebo	29/40 (72,5)	1/41 (2,4)	133,67 (16,83;6395,22)	<0,0001
	secukinumab alto dosaggio vs. placebo	27/40 (67,5)	1/41 (2,4)	102,86 (13,22;4850,13)	<0,0001
	secukinumab basso dosaggio vs. etanercept	29/40 (72,5)	12/41 (29,3)	7,03 (2,34;23,19)	
	secukinumab alto dosaggio vs. etanercept	27/40 (67,5)	12/41 (29,3)	5,32 (1,82;16,75)	
Alla settimana 52					
PASI 75	secukinumab basso dosaggio vs. etanercept	35/40 (87,5)	28/41 (68,3)	3,12 (0,91;12,52)	
	secukinumab alto dosaggio vs. etanercept	35/40 (87,5)	28/41 (68,3)	3,09 (0,90;12,39)	
IGA 0/1	secukinumab basso dosaggio vs. etanercept	29/40 (72,5)	23/41 (56,1)	2,02 (0,73;5,77)	
	secukinumab alto dosaggio vs. etanercept	30/40 (75,0)	23/41 (56,1)	2,26 (0,81;6,62)	
PASI 90	secukinumab basso dosaggio vs. etanercept	30/40 (75,0)	21/41 (51,2)	2,85 (1,02;8,38)	
	secukinumab alto dosaggio vs. etanercept	32/40 (80,0)	21/41 (51,2)	3,69 (1,27;11,61)	
<p>* L'imputazione dei pazienti che non rispondono alla terapia (<i>non-responder</i>) è stata usata per gestire i valori mancanti</p> <p>** n è il numero dei pazienti che rispondono alla terapia, m = numero dei pazienti valutabili</p> <p>*** finestra di visita estesa alla settimana 12</p> <p>Rapporto di probabilità, 95% intervallo di confidenza, e p-value derivano da un modello esatto di regressione logistica con il gruppo di trattamento, con la categoria di peso corporeo basale e con la categoria di età come fattori</p>					

Una percentuale maggiore dei pazienti pediatrici trattati con secukinumab ha riportato un miglioramento della qualità della vita correlata alla salute misurata come punteggio CDLQI pari a 0 o 1 rispetto al placebo alla settimana 12 (dose bassa 44,7%, dose alta 50%, placebo 15%). Nel tempo fino alla settimana 52 inclusa, entrambi i gruppi di dosaggio di secukinumab erano numericamente più alti rispetto al gruppo etanercept (dose bassa 60,6%, dose alta 66,7%, etanercept 44,4%).

Psoriasi a placche da moderata a severa

L'efficacia di secukinumab per il trattamento dei pazienti pediatrici con psoriasi a placche moderata era stata prevista sulla base dell'efficacia dimostrata e della relazione esposizione-risposta nei pazienti adulti con psoriasi a placche da moderata a severa, e sulla base della somiglianza del decorso della malattia, della patofisiologia, e dell'effetto del farmaco negli adulti e nei pazienti pediatrici con gli stessi livelli di esposizione.

Inoltre, la sicurezza e l'efficacia di secukinumab sono state valutate in uno studio di fase III multicentrico in aperto, a due bracci, a gruppi paralleli, in pazienti pediatrici da 6 a <18 anni di età con psoriasi a placche da moderata a severa, come definito da un punteggio PASI ≥ 12 , un punteggio IGA mod 2011 ≥ 3 , e un coinvolgimento BSA $\geq 10\%$, che erano candidati alla terapia sistemica.

Lo studio 2 sulla psoriasi pediatrica ha valutato 84 pazienti che erano stati randomizzati a ricevere secukinumab a basso dosaggio (75 mg per peso corporeo <50 kg o 150 mg per peso corporeo ≥ 50 kg) o secukinumab ad alto dosaggio (75 mg per peso corporeo <25 kg, 150 mg per il peso corporeo tra ≥ 25 kg e <50 kg o 300 mg per il peso corporeo ≥ 50 kg) alle settimane 0, 1, 2, 3 e 4, seguite dalla stessa dose ogni 4 settimane. La distribuzione dei pazienti in base al peso e all'età alla randomizzazione è descritta nella Tabella 16.

Tabella 16 Distribuzione dei pazienti per peso ed età per lo studio 2 sulla psoriasi pediatrica

Sottogruppi	Descrizione	Secukinumab basso dosaggio n=42	Secukinumab alto dosaggio n=42	Totale N=84
Età	6-<12 anni	17	16	33
	≥ 12 -<18 anni	25	26	51
Peso	<25 kg	4	4	8
	≥ 25 -<50 kg	13	12	25
	≥ 50 kg	25	26	51

Gli endpoint co-primari sono stati la percentuale di pazienti che ha raggiunto alla settimana 12 una risposta PASI 75 e una risposta IGA mod 2011 "cute pulita" o "cute quasi pulita" (0 o 1).

L'efficacia sia della dose bassa che della dose alta di secukinumab era simile e ha mostrato un miglioramento statisticamente significativo rispetto al placebo storico per gli endpoint co-primari. La probabilità a posteriori stimata di un effetto di trattamento positivo era del 100%.

I pazienti sono stati seguiti per l'efficacia per un periodo di 52 settimane dopo la prima somministrazione. L'efficacia (definita come risposta PASI 75 e mod IGA 2011 "cute pulita" o "cute quasi pulita" [0 o 1]) è stata osservata già dalla prima visita post-basale alla settimana 2, e la percentuale di pazienti che ha ottenuto una risposta PASI 75 e IGA mod 2011 "cute pulita" o "cute quasi pulita" (0 o 1) è aumentata fino alla settimana 24 e si è mantenuta fino alla settimana 52. Il miglioramento di PASI 90 e PASI 100 è stato anche osservato alla settimana 12, è aumentato fino alla settimana 24, e si è mantenuto fino alla settimana 52 (vedere Tabella 17).

I profili di sicurezza del basso e dell'alto dosaggio erano simili e coerenti con il profilo di sicurezza negli adulti.

Tabella 17 Sintesi della risposta clinica nella psoriasi pediatrica da moderata a severa alle settimane 12 e 52 (studio 2 sulla psoriasi pediatrica)*

	Settimana 12		Settimana 52	
	Secukinumab basso dosaggio	Secukinumab alto dosaggio	Secukinumab basso dosaggio	Secukinumab alto dosaggio
Numero di pazienti	42	42	42	42
Risposta PASI 75 n (%)	39 (92,9%)	39 (92,9%)	37 (88,1%)	38 (90,5%)
Risposta IGA mod. 2011 “cute pulita” o “cute quasi pulita” n (%)	33 (78,6%)	35 (83,3%)	36 (85,7%)	35 (83,3%)
Risposta PASI 90 n (%)	29 (69%)	32 (76,2%)	32 (76,2%)	35 (83,3%)
Risposta PASI 100 n (%)	25 (59,5%)	23 (54,8%)	22 (52,4%)	29 (69,0%)
* L'imputazione dei pazienti che non rispondono alla terapia (<i>non-responder</i>) è stata usata per gestire i valori mancanti				

Questi risultati nella popolazione pediatrica con psoriasi a placche da moderata a severa hanno confermato le ipotesi predittive basate sull'efficacia e sulla relazione di risposta nei pazienti adulti, sopra menzionate.

Nel gruppo a basso dosaggio, il 50% e il 70,7% dei pazienti ha ottenuto un punteggio CDLQI 0 o 1 rispettivamente alle settimane 12 e 52. Nel gruppo ad alto dosaggio, il 61,9% e il 70,3% ha ottenuto un punteggio CDLQI 0 o 1 rispettivamente alle settimane 12 e 52.

Artrite idiopatica giovanile (JIA)

Artrite correlata all'entesite (ERA) e artrite psoriasica giovanile (JPsA)

L'efficacia e la sicurezza di secukinumab sono state valutate in 86 pazienti in uno studio di fase III suddiviso in 3 parti, in doppio cieco, controllato con placebo, event driven, randomizzato, in pazienti di età compresa tra 2 e < 18 anni affetti da ERA attiva o JPsA alla diagnosi sulla base dei criteri classificativi JIA modificati a cura della International League of Associations for Rheumatology (ILAR). Lo studio consisteva in una parte in aperto (Parte 1) in cui tutti i pazienti hanno ricevuto secukinumab fino alla settimana 12. I pazienti che hanno dimostrato una risposta JIA ACR 30 alla settimana 12 sono entrati nella fase in doppio cieco della Parte 2 e sono stati randomizzati 1:1 per continuare il trattamento con secukinumab o iniziare il trattamento con placebo (sospensione randomizzata) fino alla settimana 104 o fino al verificarsi di riacutizzazione. I pazienti che hanno manifestato una riacutizzazione sono poi entrati in trattamento con secukinumab in aperto fino alla settimana 104 (Parte 3).

I sottotipi di pazienti JIA all'ingresso nello studio erano: 60,5% ERA e 39,5% JPsA, che avevano una risposta inadeguata o erano intolleranti a ≥ 1 farmaci antireumatici in grado di modificare il decorso della malattia (DMARD) e a ≥ 1 farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS). Al basale, l'uso di MTX è stato riportato nel 65,1% dei pazienti; (63,5% [33/52] dei pazienti con ERA e 67,6% [23/34] dei pazienti con JPsA). 12 pazienti ERA su 52 erano trattati in concomitanza con sulfasalazina (23,1%). Ai pazienti con un peso corporeo al basale <50 kg (n=30) è stata somministrata una dose di 75 mg e ai pazienti con un peso corporeo ≥ 50 kg (n=56) è stata somministrata una dose di 150 mg. L'età al basale variava da 2 a 17 anni, con 3 pazienti da 2 a <6 anni, 22 pazienti da 6 a <12 anni e 61 pazienti da 12 a <18 anni. Al basale il punteggio dell'attività di malattia dell'artrite giovanile (Juvenile Arthritis Disease Activity Score JADAS)-27 era 15,1 (SD:7,1).

L'endpoint primario era il tempo alla riacutizzazione nel periodo randomizzato di sospensione (Parte 2). La riacutizzazione della malattia è stata definita come un peggioramento $\geq 30\%$ in almeno tre dei sei criteri di risposta ACR JIA e come un miglioramento $\geq 30\%$ in non più di uno dei sei criteri di risposta ACR JIA e un minimo di due articolazioni attive.

Alla fine della Parte 1, 75 su 86 (87,2%) pazienti hanno dimostrato una risposta JIA ACR 30 ed sono entrati nella Parte 2.

Lo studio ha raggiunto il suo endpoint primario dimostrando un prolungamento statisticamente significativo del tempo alla riacutizzazione della malattia nei pazienti trattati con secukinumab rispetto al placebo nella Parte 2. Il rischio di riacutizzazione è stato ridotto del 72% per i pazienti in trattamento con secukinumab rispetto ai pazienti trattati con placebo nella Parte 2 (Hazard ratio=0,28, IC 95%: da 0,13 a 0,63, p<0,001) (Figura 4 e Tabella 18). Durante la Parte 2, un totale di 21 pazienti nel gruppo placebo ha manifestato un evento di riacutizzazione (11 JPsa e 10 ERA) rispetto a 10 pazienti nel gruppo secukinumab (4 JPsa e 6 ERA).

Figura 4 Stime di Kaplan-Meier del tempo alla riacutizzazione della malattia nella Parte 2

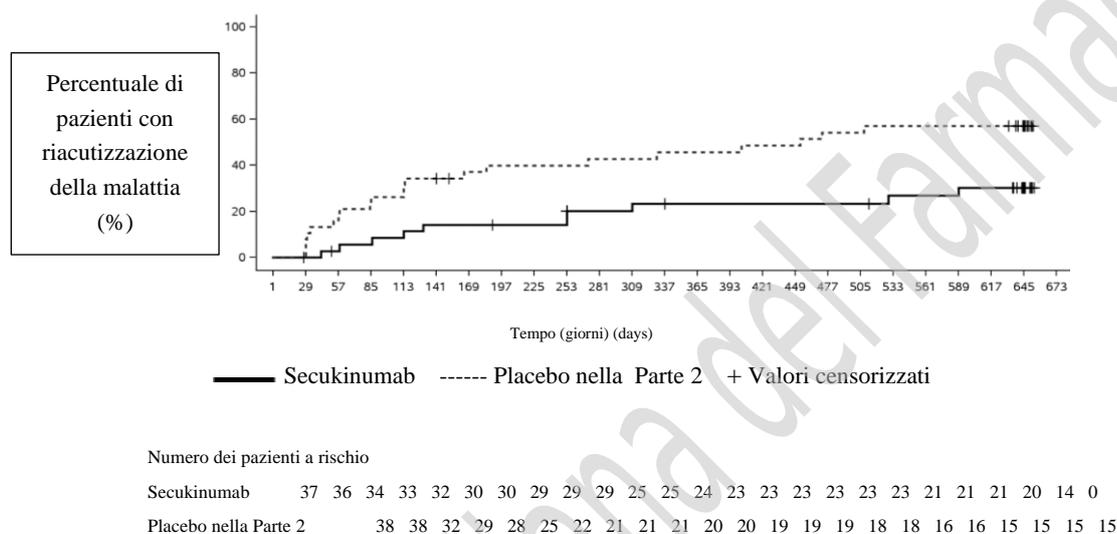
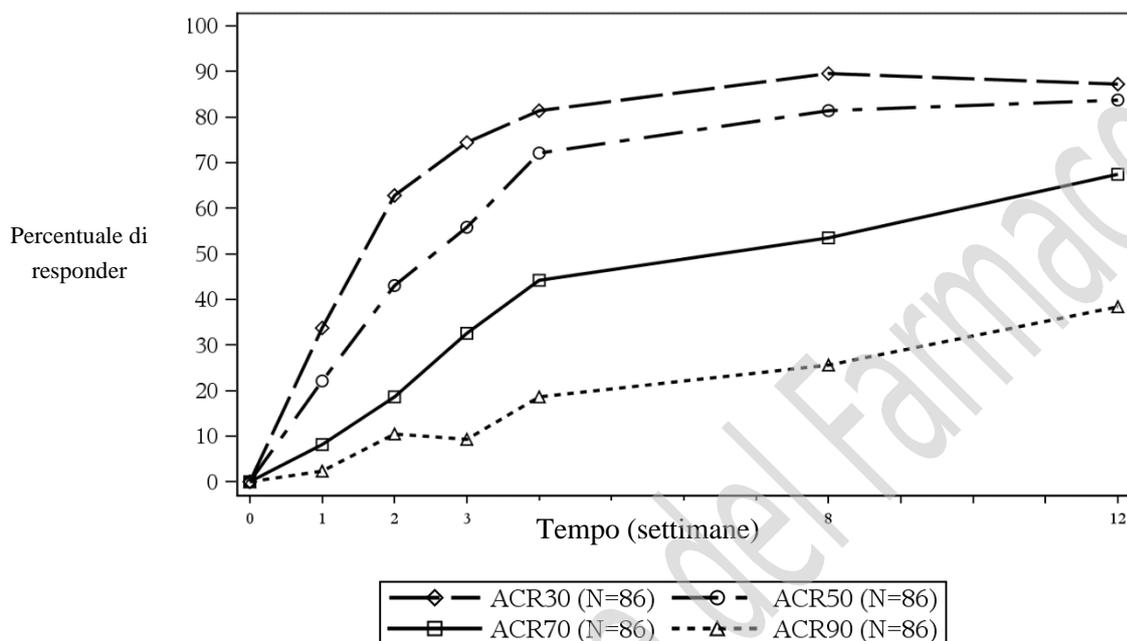


Tabella 18 Analisi di sopravvivenza del tempo alla riacutizzazione della malattia – Parte 2

	Secukinumab (N=37)	Placebo nella Parte 2 (N=38)
Numero di eventi di riacutizzazione alla fine della Parte 2, n (%)	10 (27,0)	21 (55,3)
Stime di Kaplan-Meier:		
Mediana, in giorni (95% CI)	NC (NC; NC)	453,0 (114,0; NC)
Percentuali di assenza di riacutizzazione a 6 mesi (95% CI)	85,8 (69,2; 93,8)	60,1 (42,7; 73,7)
Percentuali di assenza di riacutizzazione a 12 mesi (95% CI)	76,7 (58,7; 87,6)	54,3 (37,1; 68,7)
Percentuali di assenza di riacutizzazione a 18 mesi (95% CI)	73,2 (54,6; 85,1)	42,9 (26,7; 58,1)
Hazard ratio al placebo: Stima (95% CI)	0,28 (0,13; 0,63)	
p-value del test log-rank stratificato	<0,001**	
L'analisi è stata condotta su tutti i pazienti randomizzati che hanno ricevuto almeno una dose del farmaco in studio nella Parte 2. Secukinumab: tutti i pazienti che non hanno assunto placebo. Placebo nella Parte 2: tutti i pazienti che hanno assunto placebo nella Parte 2 e secukinumab in altri periodi. NC = Non calcolabile. ** = statisticamente significativo con una soglia di significatività ad una coda di 0,025.		

Nella Parte 1 in aperto, tutti i pazienti hanno ricevuto secukinumab fino alla settimana 12. Alla settimana 12, l'83,7%, il 67,4% e il 38,4% dei bambini manifestavano una risposta JIA ACR 50, 70 e 90 (Figura 5) rispettivamente. L'inizio dell'azione di secukinumab si è verificato già alla settimana 1. Alla settimana 12 il punteggio JADAS-27 era 4,64 (SD:4,73) e la diminuzione media dal basale in JADAS-27 era -10,487 (SD:7,23).

Figura 5 Risposta JIA ACR 30/50/70/90 per soggetti fino alla settimana 12 nella Parte 1*



*Imputazione dei pazienti che non rispondono alla terapia (*non-responder*) è stata utilizzata per gestire i valori mancanti

I dati nella fascia di età da 2 a <6 anni non sono stati conclusivi a causa del basso numero di pazienti di età inferiore a 6 anni arruolati nello studio.

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Cosentyx nella psoriasi a placche in pazienti pediatrici di età compresa tra la nascita a meno di 6 anni e nell'artrite cronica idiopatica in pazienti pediatrici di età inferiore a 2 anni (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La maggior parte delle proprietà farmacocinetiche osservate in pazienti con psoriasi a placche, artrite psoriasica e spondilite anchilosante erano simili.

Assorbimento

Dopo una singola somministrazione per via sottocutanea della dose di 300 mg come formulazione liquida in volontari sani, secukinumab ha raggiunto la concentrazione sierica massima di $43,2 \pm 10,4$ $\mu\text{g/ml}$ tra 2 e 14 giorni dopo la somministrazione.

Sulla base di un'analisi sulla farmacocinetica di popolazione, dopo una singola somministrazione per via sottocutanea di 150 mg o 300 mg in pazienti con psoriasi a placche, secukinumab ha raggiunto le concentrazioni sieriche massime di $13,7 \pm 4,8$ $\mu\text{g/ml}$ o $27,3 \pm 9,5$ $\mu\text{g/ml}$, rispettivamente, fra i 5 e i 6 giorni dopo la somministrazione.

Dopo la somministrazione settimanale iniziale durante il primo mese, sulla base di un'analisi sulla farmacocinetica di popolazione, il tempo per raggiungere la concentrazione massima è stato compreso tra 31 e 34 giorni.

Sulla base di dati simulati, le concentrazioni di picco allo stato stazionario ($C_{max,ss}$) dopo somministrazione sottocutanea di 150 mg o 300 mg sono state 27,6 µg/ml e 55,2 µg/ml, rispettivamente. Un'analisi sulla farmacocinetica di popolazione indica che lo stato stazionario è stato raggiunto dopo 20 settimane con regimi di dosaggio mensili.

Rispetto all'esposizione dopo una dose singola, un'analisi sulla farmacocinetica di popolazione ha evidenziato che i pazienti hanno mostrato un incremento di 2 volte delle concentrazioni sieriche di picco e dell'area sotto la curva (AUC), dopo somministrazioni mensili ripetute durante la fase di mantenimento.

Un'analisi sulla farmacocinetica di popolazione ha mostrato che secukinumab era assorbito con una biodisponibilità assoluta media del 73% nei pazienti con psoriasi a placche. Tra gli studi, la biodisponibilità assoluta era stimata tra il 60 e 77%.

La biodisponibilità di secukinumab nei pazienti con PsA è stata dell'85% sulla base del modello di farmacocinetica di popolazione.

Dopo una singola iniezione sottocutanea di 300 mg di soluzione iniettabile in siringa preriempita in pazienti con psoriasi a placche, l'esposizione sistemica di secukinumab è risultata simile a quella osservata in precedenza con due iniezioni di 150 mg.

Dopo la somministrazione sottocutanea di 300 mg alle settimane 0, 1, 2, 3 e 4 seguiti di 300 mg ogni 2 settimane, la concentrazione minima media \pm DS allo stato stazionario di secukinumab alla settimana 16 era di circa 55,1 \pm 26,7 µg/ml e 58,1 \pm 30,1 µg/ml nello studio HS 1 e nello studio HS 2, rispettivamente.

Distribuzione

Il volume medio di distribuzione durante la fase terminale (V_z) dopo una singola somministrazione per via endovenosa in pazienti affetti da psoriasi a placche variava tra 7,10 e 8,60 litri, suggerendo che secukinumab subisce una limitata distribuzione nei compartimenti periferici.

Biotrasformazione

La maggior parte dell'eliminazione delle IgG avviene mediante catabolismo intracellulare, a seguito di endocitosi in fase fluida o recettore-mediata.

Eliminazione

La clearance (CL) sistemica media in pazienti con psoriasi a placche dopo una singola somministrazione per via endovenosa era compresa tra 0,13 e 0,36 l/die. In un'analisi di popolazione sul profilo farmacocinetico, la clearance (CL) sistemica media è stata 0,19 l/die in pazienti con psoriasi a placche. La CL non è stata influenzata dal sesso. La clearance è stata indipendente dalla dose e dal tempo di somministrazione.

L'emivita media di eliminazione, come stimata dall'analisi sulla farmacocinetica di popolazione, è stata di 27 giorni nei pazienti con psoriasi a placche, variando tra i 18 e i 46 giorni negli studi sulla psoriasi con somministrazione per via endovenosa.

In un'analisi farmacocinetica di popolazione, la CL sistemica media dopo somministrazione sottocutanea di 300 mg alle settimane 0, 1, 2, 3 e 4 seguita da 300 mg ogni 2 settimane in pazienti con idrosadenite suppurativa era di 0,26 l/die.

L'emivita media di eliminazione, come stimata dall'analisi farmacocinetica di popolazione, era di 23 giorni nei pazienti affetti da idrosadenite suppurativa.

Linearità/non linearità

La farmacocinetica della dose singola o multipla di secukinumab nei pazienti affetti da psoriasi a placche è stata determinata in diversi studi con somministrazioni endovenose di dosi variabili tra 1x 0,3 mg/kg e 3x 10 mg/kg e con somministrazioni sottocutanee di dosi variabili tra 1x 25 mg e dosi multiple di 300 mg. L'esposizione è stata proporzionale alla dose per tutti i regimi di trattamento.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

In base ai dati di un'analisi di farmacocinetica di popolazione con un numero limitato di pazienti anziani (n=71 per età ≥ 65 anni e n=7 per età ≥ 75 anni), la clearance è risultata simile nei pazienti anziani e nei pazienti di età inferiori a 65 anni.

Pazienti con compromissione della funzione renale o epatica

Non sono disponibili dati farmacocinetici nei pazienti con compromissione della funzione renale o epatica. Si stima che l'eliminazione renale di secukinumab intatto, un anticorpo monoclonale IgG, sia bassa e di scarsa importanza. Le IgG sono eliminate principalmente per via catabolica e non ci si attende che la clearance di secukinumab sia influenzata dalla compromissione della funzionalità epatica.

Effetto del peso sulla farmacocinetica

La clearance e il volume di distribuzione di secukinumab aumentano in funzione dell'aumento del peso corporeo.

Popolazione pediatrica

Psoriasi a placche

Nel pool dei due studi pediatrici, ai pazienti con psoriasi a placche da moderata a severa (da 6 a meno di 18 anni di età) è stato somministrato secukinumab al regime posologico pediatrico raccomandato. Alla settimana 24, i pazienti di peso ≥ 25 e < 50 kg presentavano una concentrazione media \pm DS allo stato stazionario di $19,8 \pm 6,96$ $\mu\text{g/ml}$ (n=24) dopo 75 mg di secukinumab e i pazienti di peso ≥ 50 presentavano una concentrazione media \pm DS allo stato stazionario di $27,3 \pm 10,1$ $\mu\text{g/ml}$ (n=36) dopo 150 mg di secukinumab. La concentrazione media \pm DS allo stato stazionario nei pazienti di peso < 25 kg (n=8) era di $32,6 \pm 10,8$ $\mu\text{g/ml}$ alla settimana 24 dopo una dose di 75 mg.

Artrite idiopatica giovanile

In uno studio pediatrico, ai pazienti con ERA e JPsA (da 2 a meno di 18 anni) è stato somministrato secukinumab al regime di dosaggio pediatrico raccomandato. Alla settimana 24, i pazienti di peso < 50 kg e ≥ 50 kg avevano una concentrazione media \pm DS allo stato stazionario di $25,2 \pm 5,45$ $\mu\text{g/ml}$ (n=10) e $27,9 \pm 9,57$ $\mu\text{g/ml}$ (n=19), rispettivamente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo (adulto o pediatrico) sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute e tossicità della riproduzione, o di reattività crociata tissutale

Non sono stati condotti studi su animali per valutare il potenziale carcinogenico di secukinumab.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Trealosio diidrato
Istidina
Istidina cloridrato monoidrato
Metionina
Polisorbato 80
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni

Se necessario, Cosentyx può essere conservato non refrigerato per una sola volta fino a 4 giorni a temperatura ambiente, non superiore a 30 C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 C - 8°C). Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Cosentyx 150 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Cosentyx 150 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita è fornito in una siringa preriempita di vetro da 1 ml con tappo stantuffo in gomma bromobutilica rivestito di silicone, ago puntato da 27G x ½" e protezione rigida dell'ago in gomma stirene butadiene assemblato in una protezione automatica dell'ago di policarbonato.

Cosentyx 150 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita è disponibile in confezioni singole contenenti 1 o 2 siringhe preriempite e confezioni multiple contenenti 6 (3 confezioni da 2) siringhe preriempite.

Cosentyx 300 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Cosentyx 300 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita è fornito in una siringa preriempita di vetro da 2,25 ml con tappo stantuffo in gomma bromobutilica rivestito di silicone, ago puntato da 27G x ½" e protezione rigida dell'ago in gomma poli-isopropene sintetica assemblato in una protezione automatica dell'ago di policarbonato.

Cosentyx 300 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita è disponibile in confezioni singole contenenti 1 siringa preriempita e in confezioni multiple contenenti 3 (3 confezioni da 1) siringhe preriempite.

Cosentyx 150 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

Cosentyx 150 mg soluzione iniettabile in penna preriempita è fornito in una siringa preriempita monouso assemblata dentro una penna di forma triangolare con una finestra trasparente ed etichetta. La siringa preriempita all'interno della penna è una siringa di vetro da 1 ml con tappo stantuffo in gomma bromobutilica rivestito di silicone, ago puntato da 27G x ½" e protezione rigida dell'ago in gomma stirene butadiene.

Cosentyx 150 mg soluzione iniettabile in penna preriempita è disponibile in confezioni singole contenenti 1 o 2 penne preriempite e in confezioni multiple contenenti 6 (3 confezioni da 2) penne preriempite.

Cosentyx 300 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

Cosentyx 300 mg soluzione iniettabile in penna preriempita è fornito in una siringa preriempita monouso assemblata dentro una penna di forma quadrata con una finestra trasparente ed etichetta. La siringa preriempita all'interno della penna è una siringa di vetro da 2,25 ml con tappo stantuffo in gomma bromobutilica rivestito di silicone, ago puntato da 27G x ½" e protezione rigida dell'ago in gomma poli-isopropene sintetica.

Cosentyx 300 mg soluzione iniettabile in penna preriempita è disponibile in confezioni singole contenenti 1 penna preriempita e in confezioni multiple contenenti 3 (3 confezioni da 1) penne preriempite.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Cosentyx 150 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Cosentyx 150 mg soluzione iniettabile è fornito come una siringa preriempita monouso per uso personale. La siringa deve essere tolta dal frigorifero 20 minuti prima dell'iniezione per permettere di raggiungere la temperatura ambiente.

Cosentyx 300 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Cosentyx 300 mg soluzione iniettabile è fornito come una siringa preriempita monouso per uso personale. La siringa deve essere tolta dal frigorifero 30-45 minuti prima dell'iniezione per permettere di raggiungere la temperatura ambiente.

Cosentyx 150 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

Cosentyx 150 mg soluzione iniettabile è fornito come una penna preriempita monouso per uso personale. La penna deve essere tolta dal frigorifero 20 minuti prima dell'iniezione per permettere di raggiungere la temperatura ambiente.

Cosentyx 300 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

Cosentyx 300 mg soluzione iniettabile è fornito come una penna preriempita monouso per uso personale. La penna deve essere tolta dal frigorifero 30-45 minuti prima dell'iniezione per permettere di raggiungere la temperatura ambiente.

Prima dell'uso è raccomandata un'ispezione visiva della siringa preriempita o della penna preriempita. Il liquido deve essere limpido. Il colore può variare da incolore a leggermente giallo. Potrebbero essere visibili bolle d'aria di piccole dimensioni, il che è normale. Non usare se il liquido contiene particelle facilmente visibili, è torbido o è chiaramente marrone. Istruzioni dettagliate per l'uso sono fornite nel foglio illustrativo.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Cosentyx 150 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

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

Cosentyx 300 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

EU/1/14/980/008-009

Cosentyx 150 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

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

Cosentyx 300 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

EU/1/14/980/010-011

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 gennaio 2015

Data del rinnovo più recente: 03 settembre 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cosentyx 150 mg polvere per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino di polvere contiene 150 mg di secukinumab. Dopo ricostituzione, 1 ml di soluzione contiene 150 mg di secukinumab.

Secukinumab è un anticorpo monoclonale ricombinante interamente umano prodotto in cellule ovariche di criceto cinese (CHO).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile

La polvere è un liofilizzato solido di colore bianco.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Psoriasi a placche in pazienti adulti

Cosentyx è indicato per il trattamento della psoriasi a placche di grado da moderato a severo in adulti che sono candidati alla terapia sistemica.

Psoriasi a placche in pazienti pediatrici

Cosentyx è indicato per il trattamento della psoriasi a placche di grado da moderato a severo in bambini e adolescenti a partire dai 6 anni di età che sono candidati alla terapia sistemica.

Idrosadenite suppurativa (HS)

Cosentyx è indicato per il trattamento dell'idrosadenite suppurativa (acne inversa) attiva di grado da moderato a severo in adulti con una risposta inadeguata alla terapia sistemica convenzionale per l'HS (vedere paragrafo 5.1).

Artrite psoriasica

Cosentyx, da solo o in associazione a metotrexato (MTX), è indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica attiva in pazienti adulti quando la risposta a precedente terapia con farmaci antireumatici in grado di modificare il decorso della malattia (DMARD) è risultata inadeguata (vedere paragrafo 5.1).

Spondiloartrite assiale (axSpA)

Spondilite anchilosante (AS, spondiloartrite assiale radiografica)

Cosentyx è indicato per il trattamento della spondilite anchilosante attiva in adulti con risposta inadeguata alla terapia convenzionale.

Spondiloartrite assiale non radiografica (nr-axSpA)

Cosentyx è indicato per il trattamento della spondiloartrite assiale non radiografica attiva con segni oggettivi di infiammazione come indicato da elevati livelli di proteina C reattiva (CRP) e/o da immagini di risonanza magnetica (MRI) in adulti con risposta inadeguata a farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS).

Artrite idiopatica giovanile (JIA)

Artrite correlata all'entesite (ERA)

Cosentyx, da solo o in associazione con metotrexato (MTX), è indicato per il trattamento dell'artrite attiva correlata a entesite in pazienti di età pari o superiore a 6 anni che hanno risposto in modo inadeguato, o non in grado di tollerare, la terapia convenzionale (vedere paragrafo 5.1).

Artrite psoriasica giovanile (JPsA)

Cosentyx, da solo o in associazione con metotrexato (MTX), è indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica giovanile attiva in pazienti di età pari o superiore a 6 anni che hanno risposto in modo inadeguato, o non in grado di tollerare, la terapia convenzionale (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Cosentyx deve essere usato sotto la guida e supervisione di un medico specialista esperto nella diagnosi e nel trattamento di condizioni per le quali Cosentyx è indicato.

Posologia

Psoriasi a placche in pazienti adulti

La dose raccomandata è 300 mg di secukinumab mediante iniezione sottocutanea con dosaggio iniziale alle settimane 0, 1, 2, 3 e 4, seguito da un dosaggio di mantenimento mensile. Sulla base della risposta clinica, una dose di mantenimento di 300 mg ogni 2 settimane può fornire benefici addizionali per pazienti con un peso corporeo pari o superiore ai 90 kg. Ogni dose di 300 mg viene somministrata in due iniezioni sottocutanee di 150 mg.

Psoriasi a placche in pazienti pediatrici (adolescenti e bambini a partire dai 6 anni di età)

La dose raccomandata si basa sul peso corporeo (Tabella 1) ed è somministrata mediante iniezione sottocutanea con dosaggio iniziale alle settimane 0, 1, 2, 3 e 4, seguito da un dosaggio di mantenimento mensile. Ogni dose di 75 mg è somministrata mediante una iniezione sottocutanea di 75 mg. Ogni dose di 150 mg è somministrata mediante una iniezione sottocutanea di 150 mg. Ogni dose di 300 mg è somministrata mediante due iniezioni sottocutanee di 150 mg.

Tabella 1 Dose raccomandata per i pazienti pediatrici con psoriasi a placche

Peso corporeo al momento del dosaggio	Dose raccomandata
<25 kg	75 mg
25 - <50 kg	75 mg
≥50 kg	150 mg (*può essere aumentata a 300 mg)

*Alcuni pazienti possono trarre ulteriori benefici dalla dose più alta.

Cosentyx può essere disponibile in altri dosaggi e/o presentazioni a seconda delle esigenze di trattamento individuali.

Idrosadenite Suppurativa (HS)

La dose raccomandata è 300 mg di secukinumab mediante iniezione sottocutanea con dosaggio iniziale alle settimane 0, 1, 2, 3 e 4, seguito da un dosaggio di mantenimento mensile. Sulla base della risposta clinica, la dose di mantenimento può essere aumentata a 300 mg ogni 2 settimane. Ogni dose di 300 mg viene somministrata mediante due iniezioni sottocutanee di 150 mg.

Artrite psoriasica

Per i pazienti con concomitante psoriasi a placche di grado da moderato a severo, fare riferimento alle raccomandazioni per adulti con psoriasi a placche.

Per i pazienti che hanno risposto in modo inadeguato (*inadequate responder*, IR) alla terapia con anti-TNF α , la dose raccomandata è 300 mg per iniezione sottocutanea con dosaggio iniziale alle settimane 0, 1, 2, 3 e 4, seguito da un dosaggio di mantenimento mensile. Ogni dose di 300 mg viene somministrata in due iniezioni sottocutanee di 150 mg.

Per gli altri pazienti, la dose raccomandata è 150 mg per iniezione sottocutanea con dosaggio iniziale alle settimane 0, 1, 2, 3 e 4, seguito da un dosaggio di mantenimento mensile. Sulla base della risposta clinica, la dose può essere aumentata a 300 mg.

Spondiloartrite assiale (axSpA)

Spondilite anchilosante (AS, spondiloartrite assiale radiografica)

La dose raccomandata è 150 mg per iniezione sottocutanea con dosaggio iniziale alle settimane 0, 1, 2, 3 e 4, seguito da un dosaggio di mantenimento mensile. Sulla base della risposta clinica, la dose può essere aumentata a 300 mg. Ogni dose di 300 mg viene somministrata in due iniezioni sottocutanee di 150 mg.

Spondiloartrite assiale non radiografica (nr-axSpA)

La dose raccomandata è 150 mg per iniezione sottocutanea con dosaggio iniziale alle settimane 0, 1, 2, 3 e 4, seguito da un dosaggio di mantenimento mensile.

Artrite idiopatica giovanile (JIA)

Artrite correlata all'entesite (ERA) e artrite psoriasica giovanile (JPsA)

La dose raccomandata si basa sul peso corporeo (Tabella 2) e somministrata mediante iniezione sottocutanea alle settimane 0, 1, 2, 3 e 4, seguita da una dose di mantenimento mensile. Ogni dose di 75 mg viene somministrata come un'iniezione sottocutanea di 75 mg. Ogni dose di 150 mg viene somministrata come un'iniezione sottocutanea di 150 mg.

Tabella 2 Dose raccomandata per l'artrite idiopatica giovanile

Peso corporeo al momento del dosaggio	Dose raccomandata
<50 kg	75 mg
\geq 50 kg	150 mg

Cosentyx può essere disponibile in altri dosaggi e/o presentazioni a seconda delle esigenze di trattamento individuali.

Per tutte le indicazioni sopra riportate, i dati disponibili indicano che una risposta clinica è di solito raggiunta entro 16 settimane di trattamento. Si deve considerare l'interruzione del trattamento nei pazienti che non abbiano mostrato una risposta entro 16 settimane di terapia. Alcuni pazienti con una risposta iniziale parziale possono successivamente migliorare continuando il trattamento oltre le 16 settimane.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani (di età pari o superiore a 65 anni)

Non è richiesto l'aggiustamento del dosaggio (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale / compromissione epatica

Cosentyx non è stato studiato in queste popolazioni di pazienti. Non possono essere effettuate raccomandazioni posologiche.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Cosentyx nei bambini con psoriasi a placche e nelle categorie di ERA e JPsa dell'artrite idiopatica giovanile (JIA) di età inferiore ai 6 anni non sono state stabilite.

La sicurezza e l'efficacia di Cosentyx nei bambini di età inferiore ai 18 anni nelle altre indicazioni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Cosentyx è da somministrare mediante iniezione sottocutanea. Se possibile, le aree cutanee affette da psoriasi devono essere evitate come sede di iniezione. La polvere per soluzione iniettabile deve essere ricostituita prima della somministrazione.

La ricostituzione, la preparazione della dose e la somministrazione della polvere per soluzione iniettabile devono essere a cura di un operatore sanitario. Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6 e le istruzioni per l'uso nel foglio illustrativo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Infezione attiva, clinicamente rilevante, per esempio tubercolosi attiva (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Infezioni

Secukinumab può aumentare il rischio di infezioni. Dopo la commercializzazione sono state osservate gravi infezioni in pazienti in trattamento con secukinumab. Si deve prestare attenzione quando si prende in considerazione l'uso di secukinumab in pazienti con un'infezione cronica o con storia di infezioni ricorrenti.

I pazienti devono essere istruiti a chiedere un parere medico se si manifestano segni o sintomi che possono essere indicativi di un'infezione. Se un paziente sviluppa una grave infezione, deve essere attentamente monitorato e secukinumab non deve essere somministrato finché l'infezione non si risolve.

In studi clinici sono state osservate infezioni in pazienti in trattamento con secukinumab (vedere paragrafo 4.8). La maggior parte di queste erano infezioni delle vie respiratorie superiori di grado lieve o moderato come nasofaringite e non hanno richiesto l'interruzione del trattamento.

Infezioni non gravi da candida mucocutanea, correlate al meccanismo d'azione di secukinumab, sono state riportate negli studi clinici sulla psoriasi più frequentemente per secukinumab rispetto al placebo (3,55 per 100 anni/paziente per secukinumab 300 mg rispetto a 1,00 per 100 anni/paziente per il placebo) (vedere paragrafo 4.8).

Da studi clinici non è stato riportato un aumento della suscettibilità alla tubercolosi. Comunque, secukinumab non deve essere somministrato a pazienti con tubercolosi attiva. Si deve considerare una terapia anti-tubercolare prima di iniziare secukinumab nei pazienti con tubercolosi latente.

Malattia infiammatoria intestinale (inclusa malattia di Crohn e colite ulcerosa)

Sono stati riportati nuovi casi o casi di esacerbazione di malattia infiammatoria intestinale con secukinumab (vedere paragrafo 4.8). Secukinumab non è raccomandato nei pazienti con malattia infiammatoria intestinale. Se un paziente sviluppa segni e sintomi di malattia infiammatoria intestinale o manifesta una esacerbazione di una malattia infiammatoria intestinale preesistente, secukinumab deve essere interrotto e deve essere avviata un'appropriata gestione clinica.

Reazioni di ipersensibilità

In studi clinici, sono stati osservati rari casi di reazioni anafilattiche in pazienti in trattamento con secukinumab. Nel caso in cui si manifestasse una reazione anafilattica o altre reazioni allergiche gravi, si deve interrompere immediatamente la somministrazione di secukinumab e istituire una terapia adeguata.

Vaccinazioni

I vaccini vivi non devono essere co-somministrati con secukinumab.

I pazienti in terapia con secukinumab possono essere trattati contemporaneamente con vaccini inattivati o non vivi. In uno studio, in seguito alla somministrazione del vaccino antimeningococcico e del vaccino antiinfluenzale inattivato, una proporzione simile di volontari sani trattati con 150 mg di secukinumab o con placebo è stata in grado di sviluppare una risposta immunitaria adeguata con un incremento di almeno 4 volte dei titoli anticorpali ai vaccini antimeningococcico e antiinfluenzale. I dati indicano che secukinumab non sopprime la risposta immunitaria umorale ai vaccini antimeningococcico e antiinfluenzale.

Prima di iniziare la terapia con Cosentyx, si raccomanda che i pazienti pediatrici ricevano tutte le vaccinazioni appropriate all'età secondo le attuali linee guida sulle vaccinazioni.

Terapia immunosoppressiva concomitante

La sicurezza e l'efficacia di secukinumab in associazione a immunosoppressori, compresi gli agenti biologici, o alla fototerapia non sono state valutate negli studi clinici sulla psoriasi. Secukinumab è stato somministrato in associazione a metotrexato (MTX), sulfasalazina e/o corticosteroidi in studi effettuati su pazienti affetti da artrite (compreso in pazienti con artrite psoriasica e spondilite anchilosante). Si deve usare cautela quando si considera l'uso concomitante di altri immunosoppressori e secukinumab (vedere anche paragrafo 4.5).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

I vaccini vivi non devono essere co-somministrati con secukinumab (vedere anche paragrafo 4.4).

In uno studio in soggetti adulti con psoriasi a placche, non è stata osservata alcuna interazione tra secukinumab e midazolam (substrato del CYP3A4).

Non sono state osservate interazioni quando secukinumab è stato somministrato in associazione a metotrexato (MTX) e/o corticosteroidi in studi effettuati su pazienti affetti da artrite (compresi pazienti con artrite psoriasica e spondiloartrite assiale).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili

Le donne potenzialmente fertili devono usare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e per almeno 20 settimane dopo il trattamento.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di secukinumab in donne in gravidanza non sono sufficienti.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Cosentyx durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se secukinumab sia escreto nel latte materno. Le immunoglobuline sono escrete nel latte materno e non è noto se secukinumab sia assorbito per via sistemica dopo ingestione. Per il rischio potenziale di reazioni avverse da secukinumab in lattanti, si deve decidere se interrompere l'allattamento al seno durante il trattamento e fino a 20 settimane dopo il trattamento o interrompere la terapia con Cosentyx, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e quello della terapia per la donna.

Fertilità

L'effetto di secukinumab sulla fertilità nell'uomo non è stato valutato. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Cosentyx non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequentemente riportate sono infezioni delle vie respiratorie superiori (17,1%) (più frequentemente nasofaringite, rinite).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse da studi clinici e da segnalazioni successive alla commercializzazione (Tabella 3) sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi MedDRA. All'interno di ciascuna classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono classificate per frequenza, partendo dalle più frequenti. All'interno di ciascun raggruppamento di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità. Inoltre, la categoria di frequenza corrispondente per ciascuna reazione avversa si basa sulla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); molto raro ($< 1/10\ 000$); e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Oltre 20 000 pazienti sono stati trattati con secukinumab in studi clinici in cieco e in aperto in diverse indicazioni (psoriasi a placche, artrite psoriasica, spondiloartrite assiale, idrosadenite suppurativa e altre condizioni autoimmuni) rappresentando 34 908 anni paziente di esposizione. Di questi, oltre 14 000 pazienti sono stati esposti a secukinumab per almeno un anno. Il profilo di sicurezza di secukinumab è coerente in tutte le indicazioni.

Tabella 3 Elenco delle reazioni avverse negli studi clinici¹⁾ ed esperienza successiva alla commercializzazione

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Infezioni ed infestazioni	Molto comune	Infezioni delle vie respiratorie superiori
	Comune	Herpes orale
	Non comune	Candidiasi orale
		Otite esterna
		Infezioni delle vie respiratorie inferiori
	Non nota	Tinea pedis
Non nota	Candidiasi delle mucose e della pelle (compresa candidiasi esofagea)	
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non comune	Neutropenia
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Reazioni anafilattiche
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea
Patologie dell'occhio	Non comune	Congiuntivite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Rinorrea
Patologie gastrointestinali	Comune	Diarrea
	Comune	Nausea
	Non comune	Malattia infiammatoria intestinale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Orticaria
		Eczema disidrosico
	Raro	Dermatite esfoliativa ²⁾
		Vasculite da ipersensibilità
	Non nota	Pioderma gangrenoso
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Stanchezza
¹⁾ Studi clinici controllati verso placebo (fase III) nella psoriasi a placche, nell'artrite psoriasica (PsA), nella AS, nella nr-axSpA e nell'HS in pazienti esposti a 300 mg, 150 mg, 75 mg o placebo fino a 12 settimane (psoriasi) o 16 settimane (PsA, AS, nr-axSpA e HS) di durata di trattamento. ²⁾ Sono stati segnalati casi in pazienti con diagnosi di psoriasi.		

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Infezioni

Negli studi clinici controllati verso placebo nella psoriasi a placche (un totale di 1 382 pazienti trattati con secukinumab e 694 pazienti trattati con placebo fino a 12 settimane), le infezioni sono state riportate nel 28,7% dei pazienti trattati con secukinumab rispetto al 18,9% dei pazienti trattati con placebo. La maggioranza delle infezioni comprendeva infezioni non gravi da lievi a moderate delle vie respiratorie superiori come nasofaringite, che non hanno richiesto l'interruzione del trattamento. Vi è stato un aumento della candidiasi della cute e delle mucose, correlabile al meccanismo d'azione del farmaco, ma i casi sono stati di entità da lieve a moderata, non gravi, sensibili al trattamento standard e non hanno richiesto l'interruzione della terapia. Infezioni gravi si sono verificate nello 0,14% dei pazienti trattati con secukinumab e nello 0,3% dei pazienti trattati con placebo (vedere paragrafo 4.4).

Per tutto il periodo di trattamento (un totale di 3 430 pazienti trattati con secukinumab fino a 52 settimane per la maggioranza dei pazienti), le infezioni sono state riportate nel 47,5% dei pazienti trattati con secukinumab (0,9 per anno-paziente di follow-up). Infezioni gravi sono state riportate nell'1,2% dei pazienti trattati con secukinumab (0,015 per anno-paziente di follow-up).

La frequenza di infezioni osservata negli studi clinici sulla artrite psoriasica e sulla spondiloartrite assiale (spondilite anchilosante e spondiloartrite assiale non radiografica) è risultata simile a quella osservata negli studi sulla psoriasi.

I pazienti con idrosadenite suppurativa sono più suscettibili alle infezioni. Negli studi clinici controllati verso placebo nell'idrosadenite suppurativa (un totale di 721 pazienti trattati con secukinumab e 363 pazienti trattati con placebo fino a 16 settimane), le infezioni sono state numericamente più elevate rispetto a quelle osservate negli studi sulla psoriasi (30,7% dei pazienti trattati con secukinumab rispetto al 31,7% dei pazienti trattati con placebo). La maggior parte di queste infezioni non era grave, con severità lieve o moderata e non hanno richiesto la sospensione o l'interruzione del trattamento.

Neutropenia

Negli studi clinici di fase III sulla psoriasi, è stata osservata neutropenia più frequentemente con secukinumab che con placebo, ma la maggior parte dei casi è stata lieve, transitoria e reversibile. È stata riportata neutropenia $<1,0-0,5 \times 10^9/l$ (grado 3 CTCAE) in 18 pazienti su 3 430 (0,5%) in trattamento con secukinumab, senza dose dipendenza e senza relazione temporale con le infezioni, in 15 casi su 18. Non ci sono stati casi segnalati di neutropenia più severa. Negli altri 3 casi sono state riportate infezioni non gravi con normale risposta alla terapia standard e che non hanno richiesto l'interruzione di secukinumab.

La frequenza di neutropenia nell'artrite psoriasica, nella spondiloartrite assiale (spondilite anchilosante e spondiloartrite assiale non radiografica) e nell'idrosadenite suppurativa è risultata simile a quella riscontrata nella psoriasi.

Sono stati riportati rari casi di neutropenia $<0,5 \times 10^9/l$ (grado 4 CTCAE).

Reazioni di ipersensibilità

Negli studi clinici, sono stati osservati orticaria e rari casi di reazione anafilattica a secukinumab (vedere anche paragrafo 4.4).

Immunogenicità

Negli studi clinici sulla psoriasi, sull'artrite psoriasica, sulla spondiloartrite assiale (spondilite anchilosante e spondiloartrite assiale non radiografica) e sull'idrosadenite suppurativa, meno dell'1% dei pazienti trattati con secukinumab fino a 52 settimane ha sviluppato anticorpi anti-secukinumab. Circa la metà degli anticorpi anti-farmaco conseguenti al trattamento era neutralizzante, ma ciò non è stato associato a perdita di efficacia o ad anomalie farmacocinetiche.

Popolazione pediatrica

Effetti indesiderati in pazienti pediatrici a partire dai 6 anni di età con psoriasi a placche

La sicurezza di secukinumab è stata valutata in due studi di fase III in pazienti pediatrici con psoriasi a placche. Il primo studio (studio pediatrico 1) è stato uno studio in doppio cieco controllato verso placebo su 162 pazienti di età compresa tra 6 e meno di 18 anni con psoriasi a placche severa. Il secondo studio (studio pediatrico 2) è uno studio in aperto su 84 pazienti di età compresa tra 6 e meno di 18 anni affetti da psoriasi a placche da moderata a severa. Il profilo di sicurezza riportato in questi due studi era coerente con il profilo di sicurezza riportato per i pazienti adulti con psoriasi a placche.

Effetti indesiderati nei pazienti pediatrici con JIA

La sicurezza di secukinumab è stata valutata anche in uno studio di fase III su 86 pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile con ERA e JPsA di età compresa tra 2 e meno di 18 anni. Il profilo di sicurezza riportato in questo studio era coerente con il profilo di sicurezza riportato nei pazienti adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

In studi clinici, dosi fino a 30 mg/kg (circa da 2000 a 3000 mg) sono state somministrate per via endovenosa, senza comparsa di tossicità dose limitante. In caso di sovradosaggio, si raccomanda di monitorare il paziente per la comparsa di qualsiasi segno o sintomo di reazioni avverse e di istituire immediatamente una appropriata terapia sintomatica.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, inibitori dell'interleuchina, codice ATC: L04AC10

Meccanismo d'azione

Secukinumab è un anticorpo monoclonale IgG1/κ completamente umano che lega selettivamente e neutralizza la citochina proinfiammatoria interleuchina-17A (IL-17A). Secukinumab ha come bersaglio l'interleuchina IL-17A e ne inibisce l'interazione con il suo recettore che è espresso su diversi tipi di cellule compresi i cheratinociti. Di conseguenza secukinumab inibisce il rilascio di citochine proinfiammatorie, chemochine e mediatori di danno tissutale e riduce il contributo mediato da IL-17A alla patogenesi delle malattie autoimmuni e infiammatorie. Livelli clinicamente rilevanti di secukinumab sono reperibili a livello cutaneo dove riducono i marker infiammatori locali. Come diretta conseguenza il trattamento con secukinumab riduce eritema, indurimento e desquamazione presenti nelle lesioni della psoriasi a placche.

IL-17A è una citochina di origine naturale che è coinvolta nelle normali risposte infiammatorie e immunitarie. IL-17A gioca un ruolo chiave nella patogenesi della psoriasi a placche, dell'idrosadenite suppurativa, dell'artrite psoriasica e della spondiloartrite assiale (spondilite anchilosante e spondiloartrite assiale non radiografica) ed è iperespressa nella cute lesionata rispetto a quella non lesionata nei pazienti con psoriasi a placche e nel tessuto sinoviale nei pazienti con artrite psoriasica. IL-17A è iperespressa anche nelle lesioni da idrosadenite suppurativa e sono stati osservati livelli sierici aumentati di IL-17A nei pazienti affetti da idrosadenite suppurativa. La frequenza di cellule produttrici IL-17 è stata significativamente maggiore anche nel midollo osseo subcondrale a livello delle faccette articolari di pazienti con spondilite anchilosante. Un aumento del numero di linfociti che producono IL-17A è stato riscontrato anche in pazienti con spondiloartrite assiale non radiografica. L'inibizione dell'IL-17A si è dimostrata efficace nel trattamento della spondilite anchilosante, stabilendo così il ruolo chiave di questa citochina nella spondiloartrite assiale.

Effetti farmacodinamici

I livelli sierici di IL-17A totale (libera e IL-17A legata a secukinumab) sono inizialmente aumentati in pazienti in trattamento con secukinumab. Ciò è seguito da una lenta diminuzione per una clearance ridotta dell'IL-17A legata a secukinumab, indicando che secukinumab cattura selettivamente la forma libera di IL-17A, che ha un ruolo chiave nella patogenesi della psoriasi a placche.

In uno studio con secukinumab, l'infiltrato di neutrofili nell'epidermide e diversi markers associati ai neutrofili che risultano aumentati nella cute lesionata di pazienti con psoriasi a placche sono risultati significativamente ridotti dopo una o due settimane di trattamento.

Secukinumab ha mostrato di ridurre (entro 1-2 settimane di trattamento) i livelli di proteina C reattiva, un marcatore di infiammazione.

Efficacia e sicurezza clinica

Psoriasi a placche in pazienti adulti

La sicurezza e l'efficacia di secukinumab sono state valutate in quattro studi di fase III, randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo, condotti in pazienti affetti da psoriasi a placche di grado da moderato a severo che erano candidabili alla fototerapia o alla terapia sistemica [ERASURE, FIXTURE, FEATURE, JUNCTURE]. L'efficacia e la sicurezza di secukinumab 150 mg e 300 mg sono state valutate rispetto al placebo o a etanercept. Inoltre, uno studio ha valutato uno schema di trattamento cronico rispetto ad uno schema di "ritrattamento quando necessario" [SCULPTURE].

Dei 2 403 pazienti che erano stati inclusi negli studi controllati verso placebo, il 79% non era mai stato trattato con un medicinale biologico, il 45% aveva fallito il trattamento con medicinali immunosoppressori non biologici e l'8% aveva fallito il trattamento con medicinali biologici (6% aveva fallito il trattamento con TNF e il 2% aveva fallito il trattamento anti-p40). Circa il 15 - 25% dei pazienti negli studi di fase III era affetto da artrite psoriasica (PsA) al basale.

Lo studio 1 sulla psoriasi (ERASURE) ha valutato 738 pazienti. I pazienti randomizzati a ricevere secukinumab sono stati trattati con dosi di 150 mg o 300 mg alle settimane 0, 1, 2, 3 e 4, e successivamente alla stessa dose ogni mese. Lo studio 2 sulla psoriasi (FIXTURE) ha valutato 1 306 pazienti. I pazienti randomizzati a ricevere secukinumab sono stati trattati con dosi di 150 mg o 300 mg alle settimane 0, 1, 2, 3 e 4, e successivamente alla stessa dose ogni mese. I pazienti randomizzati a ricevere etanercept sono stati trattati con dosi di 50 mg due volte alla settimana per 12 settimane e successivamente con 50 mg ogni settimana. In entrambi gli studi, studio 1 e studio 2, i pazienti randomizzati al trattamento con il placebo che non avevano risposto alla settimana 12, sono passati al trattamento con secukinumab (150 mg o 300 mg) alle settimane 12, 13, 14 e 15, successivamente alla stessa dose ogni mese a partire dalla settimana 16. Tutti i pazienti sono stati seguiti per un totale di 52 settimane dopo la prima somministrazione del trattamento in studio.

Lo studio 3 sulla psoriasi (FEATURE) ha valutato 177 pazienti che utilizzavano una siringa preriempita rispetto al placebo dopo 12 settimane di trattamento per determinare la sicurezza, tollerabilità e la maneggevolezza dell'autosomministrazione di secukinumab mediante la siringa preriempita. Lo studio 4 sulla psoriasi (JUNCTURE) ha valutato 182 pazienti che utilizzavano una penna preriempita rispetto al placebo dopo 12 settimane di trattamento per determinare la sicurezza, tollerabilità e la maneggevolezza dell'autosomministrazione di secukinumab mediante la penna preriempita. In entrambi gli studi, studio 3 e studio 4, i pazienti randomizzati a secukinumab sono stati trattati con dosi di 150 mg o 300 mg alle settimane 0, 1, 2, 3 e 4, e successivamente con la stessa dose ogni mese. I pazienti sono stati anche randomizzati per essere trattati con il placebo alle settimane 0, 1, 2, 3 e 4, e successivamente con la stessa dose ogni mese.

Lo studio 5 sulla psoriasi (SCULPTURE) ha valutato 966 pazienti. Tutti i pazienti sono stati trattati con dosi di 150 mg o 300 mg di secukinumab alle settimane 0, 1, 2, 3, 4, 8 e 12 e quindi sono stati randomizzati per essere trattati con un regime di mantenimento alla stessa dose ogni mese a partire dalla settimana 12 o con un regime di "ritrattamento al bisogno (*retreatment as needed*)" alla stessa dose. I pazienti randomizzati al "ritrattamento al bisogno" non hanno raggiunto un mantenimento adeguato della risposta e quindi si raccomanda un regime di mantenimento fisso mensile.

Negli studi controllati verso placebo e verso comparatore attivo gli endpoint co-primari sono stati la percentuale di pazienti che ha raggiunto alla settimana 12 una risposta dell'indice di severità della psoriasi per area (Psoriasis Area Severity Index) PASI 75 e una risposta sulla base della valutazione globale dello sperimentatore (Investigator Global Assessment) IGA "cute pulita" o "cute quasi pulita" rispetto al placebo (vedere Tabelle 4 e 5). La dose di 300 mg ha mostrato un miglioramento relativamente all'ottenimento di una cute "pulita" o "quasi pulita" e ha permesso di raggiungere gli endpoint di efficacia PASI 90, PASI 100 e IGA mod. 2011 0 o 1 in tutti gli studi con un effetto di picco di efficacia alla settimana 16, pertanto questa è la dose raccomandata.

Tabella 4 Sintesi della risposta clinica PASI 50/75/90/100 & IGA* mod. 2011 “cute pulita” o “cute quasi pulita” negli studi 1, 3 e 4 sulla psoriasi (ERASURE, FEATURE e JUNCTURE)

	Settimana 12			Settimana 16		Settimana 52	
	Placebo	150 mg	300 mg	150 mg	300 mg	150 mg	300 mg
Studio 1							
Numero di pazienti	246	244	245	244	245	244	245
Risposta PASI 50 n (%)	22 (8,9%)	203 (83,5%)	222 (90,6%)	212 (87,2%)	224 (91,4%)	187 (77%)	207 (84,5%)
Risposta PASI 75 n (%)	11 (4,5%)	174 (71,6%)**	200 (81,6%)**	188 (77,4%)	211 (86,1%)	146 (60,1%)	182 (74,3%)
Risposta PASI 90 n (%)	3 (1,2%)	95 (39,1%)**	145 (59,2%)**	130 (53,5%)	171 (69,8%)	88 (36,2%)	147 (60,0%)
Risposta PASI 100 n (%)	2 (0,8%)	31 (12,8%)	70 (28,6%)	51 (21,0%)	102 (41,6%)	49 (20,2%)	96 (39,2%)
Risposta IGA mod. 2011 “cute pulita” o “cute quasi pulita” n (%)	6 (2,40%)	125 (51,2%)**	160 (65,3%)**	142 (58,2%)	180 (73,5%)	101 (41,4%)	148 (60,4%)
Studio 3							
Numero di pazienti	59	59	58	-	-	-	-
Risposta PASI 50 n (%)	3 (5,1%)	51 (86,4%)	51 (87,9%)	-	-	-	-
Risposta PASI 75 n (%)	0 (0,0%)	41 (69,5%)**	44 (75,9%)**	-	-	-	-
Risposta PASI 90 n (%)	0 (0,0%)	27 (45,8%)	35 (60,3%)	-	-	-	-
Risposta PASI 100 n (%)	0 (0,0%)	5 (8,5%)	25 (43,1%)	-	-	-	-
Risposta IGA mod. 2011 “cute pulita” o “cute quasi pulita” n (%)	0 (0,0%)	31 (52,5%)**	40 (69,0%)**	-	-	-	-
Studio 4							
Numero di pazienti	61	60	60	-	-	-	-
Risposta PASI 50 n (%)	5 (8,2%)	48 (80,0%)	58 (96,7%)	-	-	-	-
Risposta PASI 75 n (%)	2 (3,3%)	43 (71,7%)**	52 (86,7%)**	-	-	-	-
Risposta PASI 90 n (%)	0 (0,0%)	24 (40,0%)	33 (55,0%)	-	-	-	-
Risposta PASI 100 n(%)	0 (0,0%)	10 (16,7%)	16 (26,7%)	-	-	-	-
Risposta IGA mod 2011 “cute pulita” o “cute quasi pulita” n (%)	0 (0,0%)	32 (53,3%)**	44 (73,3%)**	-	-	-	-

* L'IGA mod. 2011 è una scala che include 5 categorie “0=cute pulita”, “1=cute quasi pulita”, “2=psoriasi lieve”, “3=psoriasi moderata” o “4=psoriasi severa”, che indica la valutazione complessiva del medico della severità della psoriasi focalizzandosi su ispessimento cutaneo, eritema e desquamazione. Un trattamento efficace con “cute pulita” o “quasi pulita” consiste nell'assenza di segni di psoriasi o colorazione delle lesioni da normale a rosata, assenza di ispessimento della placca e assenza o minima presenza di desquamazione locale.

** valori di p verso placebo e aggiustati per molteplicità: p<0,0001.

Tabella 5 Sintesi della risposta clinica nello studio 2 (FIXTURE) sulla psoriasi

	Settimana 12				Settimana 16				Settimana 52		
	Placebo	150 mg	300 mg	Etanercept	150 mg	300 mg	Etanercept	150 mg	300 mg	Etanercept	
Numero di pazienti	324	327	323	323	327	323	323	327	323	323	
Risposta PASI 50 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%)	
Risposta PASI 75 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%)	
Risposta PASI 90 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%)	
Risposta PASI 100 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%)	
Risposta IGA mod. 2011 “cute pulita” o “cute quasi pulita” 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%)	

** valori di p rispetto a etanercept: p=0,0250

In uno studio addizionale sulla psoriasi (CLEAR) sono stati valutati 676 pazienti. Secukinumab 300 mg ha raggiunto sia l'endpoint primario sia l'endpoint secondario, dimostrando la superiorità rispetto a ustekinumab sulla base della risposta PASI 90 alla settimana 16 (endpoint primario), della rapidità di insorgenza della risposta PASI 75 alla settimana 4 e della risposta a lungo termine PASI 90 alla settimana 52. Una maggiore efficacia di secukinumab rispetto a ustekinumab è stata precocemente osservata e si è mantenuta fino alla settimana 52, per quanto riguarda gli endpoint PASI 75/90/100 e per la risposta IGA mod 2011 0 o 1 (“cute pulita” o “cute quasi pulita”) (Tabella 6).

Tabella 6 Sintesi della risposta clinica nello studio CLEAR

	Settimana 4		Settimana 16		Settimana 52	
	Secukinumab 300 mg	Ustekinumab*	Secukinumab 300 mg	Ustekinumab*	Secukinumab 300 mg	Ustekinumab*
Numero di pazienti	334	335	334	335	334	335
Risposta PASI 75 n (%)	166 (49,7%)**	69 (20,6%)	311 (93,1%)	276 (82,4%)	306 (91,6%)	262 (78,2%)
Risposta PASI 90 n (%)	70 (21,0%)	18 (5,4%)	264 (79,0%)**	192 (57,3%)	250 (74,9%)***	203 (60,6%)
Risposta PASI 100 n (%)	14 (4,2%)	3 (0,9%)	148 (44,3%)	95 (28,4%)	150 (44,9%)	123 (36,7%)
Risposta IGA mod 2011 “cute pulita” o “quasi pulita” n (%)	128 (38,3%)	41 (12,2%)	278 (83,2%)	226 (67,5%)	261 (78,1%)	213 (63,6%)

* I pazienti trattati con secukinumab hanno ricevuto la dose 300 mg alle settimane 0, 1, 2, 3 e 4, seguite dalla stessa dose ogni 4 settimane fino alla settimana 52. I pazienti trattati con ustekinumab hanno ricevuto le dosi 45 mg o 90 mg alle settimane 0 e 4, quindi ogni 12 settimane fino alla settimana 52 (dosato in base al peso corporeo come da posologia approvata)

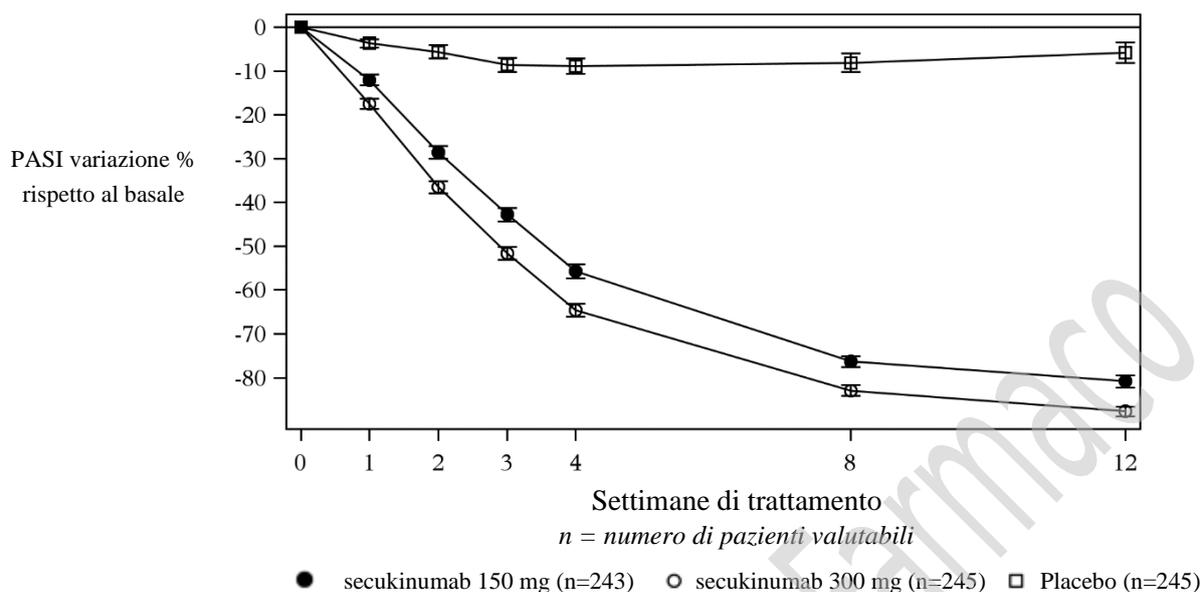
** valori di p rispetto a ustekinumab: p<0,0001 per l'endpoint primario PASI 90 alla settimana 16 e per l'endpoint secondario PASI 75 alla settimana 4

*** valori di p rispetto a ustekinumab: p=0,0001 per l'endpoint secondario PASI 90 alla settimana 52

Secukinumab è risultato efficace in pazienti mai trattati con un medicinale sistemico, in pazienti mai trattati con un medicinale biologico, in pazienti esposti a biologico/anti-TNF e in pazienti che hanno fallito il trattamento con biologico/anti-TNF. Il miglioramento del PASI 75 in pazienti con concomitante artrite psoriasica è risultato simile a quello osservato nella popolazione complessiva affetta da psoriasi a placche.

Secukinumab è stato associato a una rapida insorgenza dell'efficacia con una riduzione del 50% del PASI medio dalla settimana 3 per la dose di 300 mg.

Figura 1 Andamento della variazione percentuale rispetto al basale del punteggio medio PASI nello studio 1 (ERASURE)



Forme/localizzazioni specifiche della psoriasi a placche

In due studi controllati verso placebo aggiuntivi, è stato osservato un miglioramento sia della psoriasi ungueale (TRANSFIGURE, 198 pazienti) sia della psoriasi a placche palmoplantare (GESTURE, 205 pazienti). Nello studio TRANSFIGURE, secukinumab è risultato superiore al placebo alla settimana 16 sulla base del miglioramento significativo rispetto al basale dell'indice Nail Psoriasis Severity Index, NAPSI %, (46,1% per 300 mg, 38,4% per 150 mg e 11,7% per il placebo) in pazienti affetti da psoriasi a placche di grado da moderato a severo con coinvolgimento ungueale. Nello studio GESTURE, secukinumab è risultato superiore al placebo alla settimana 16 sulla base di un miglioramento significativo della risposta ppIGA 0 o 1, "cute pulita" o "cute quasi pulita", (33,3% per 300 mg, 22,1% per 150 mg, e 1,5% per il placebo) in pazienti affetti da psoriasi a placche palmoplantare di grado da moderato a severo.

Uno studio controllato verso placebo ha valutato 102 pazienti affetti da psoriasi del cuoio capelluto di grado da moderato a severo, definita da un punteggio dell'indice di gravità della psoriasi del cuoio capelluto PSSI (Psoriasis Scalp Severity Index) ≥ 12 , un punteggio di IGA mod 2011 per il solo cuoio capelluto di 3 o maggiore e dal coinvolgimento di almeno il 30% della superficie del cuoio capelluto. Secukinumab 300 mg è risultato superiore al placebo alla settimana 12 sulla base di un miglioramento significativo rispetto al basale sia della risposta PSSI 90 (52,9% verso 2,0%) sia della risposta IGA mod 2011, 0 o 1, riferita al solo cuoio capelluto (56,9% verso 5,9%). Il miglioramento di entrambi gli endpoint si è mantenuto per i pazienti in secukinumab che hanno continuato il trattamento fino alla settimana 24.

Qualità della vita/esiti riportati dal paziente

Sono stati dimostrati miglioramenti statisticamente significativi alla settimana 12 (studi 1-4) dell'indice dermatologico della qualità di vita (Dermatology Life Quality Index, DLQI) basale rispetto al placebo. Diminuzioni medie (miglioramenti) del DLQI basale variavano da -10,4 a -11,6 con secukinumab 300 mg, da -7,7 a -10,1 con secukinumab 150 mg rispetto a valori da -1,1 a -1,9 per il placebo alla settimana 12. Questi miglioramenti si sono mantenuti per tutte le 52 settimane (Studi 1 e 2).

Il diario dei sintomi della psoriasi (Psoriasis Symptom Diary[®]) è stato completato dal quaranta per cento dei partecipanti agli studi 1 e 2. Per i partecipanti che hanno completato il diario in ciascuno degli studi, sono stati dimostrati miglioramenti statisticamente significativi alla settimana 12 rispetto al placebo nei segni e sintomi di prurito, dolore e desquamazione riportati dal paziente.

Rispetto al basale, alla settimana 4 sono stati dimostrati miglioramenti statisticamente significativi nei pazienti trattati con secukinumab rispetto ai pazienti trattati con ustekinumab (CLEAR) del DLQI e questi miglioramenti sono stati mantenuti fino a 52 settimane.

Alla settimana 16 e alla settimana 52 sono stati dimostrati miglioramenti statisticamente significativi, nei pazienti trattati con secukinumab rispetto ai pazienti trattati con ustekinumab, dei segni e sintomi relativi a prurito, dolore e desquamazione riportati dal paziente (CLEAR) nel diario dei sintomi della psoriasi (Psoriasis Symptom Diary[®]).

Nello studio sulla psoriasi del cuoio capelluto alla settimana 12 rispetto alla visita basale sono stati dimostrati miglioramenti (diminuzioni) statisticamente significativi rispetto al placebo dei segni e sintomi di prurito, dolore e desquamazione del cuoio capelluto riportati dal paziente.

Flessibilità della dose nella psoriasi a placche

Uno studio multicentrico, in doppio cieco, randomizzato ha valutato due regimi posologici di mantenimento (300 mg ogni 2 settimane [Q2W] e 300 mg ogni 4 settimane [Q4W]) somministrati tramite siringa preriempita da 150 mg a 331 pazienti con peso corporeo ≥ 90 kg con psoriasi da moderata a severa. I pazienti sono stati randomizzati con un rapporto 1:1 come segue:

- secukinumab 300 mg alle settimane 0, 1, 2, 3, e 4, seguita dalla stessa dose ogni 2 settimane (Q2W) fino alla settimana 52 (n=165).
- secukinumab 300 mg alle settimane 0, 1, 2, 3, e 4, seguita dalla stessa dose ogni 4 settimane (Q4W) fino alla settimana 16 (n=166).
 - I pazienti randomizzati a ricevere secukinumab 300 mg Q4W che avevano raggiunto la risposta PASI 90 alla settimana 16 continuavano a ricevere lo stesso regime posologico fino alla settimana 52. I pazienti randomizzati a ricevere secukinumab 300 mg Q4W che non avevano raggiunto la risposta PASI 90 alla settimana 16 continuavano il trattamento con lo stesso regime posologico o erano riassegnati al trattamento con secukinumab 300 mg Q2W fino alla settimana 52.

Complessivamente, le percentuali di risposta di efficacia per il gruppo trattato con il regime posologico a ogni 2 settimane sono state maggiori rispetto a quelle del gruppo trattato con il regime posologico a ogni 4 settimane (Tabella 7).

Tabella 7 Sintesi della risposta clinica nello studio sulla flessibilità della dose nella psoriasi a placche*

	Settimana 16		Settimana 52	
	secukinumab 300 mg Q2W	secukinumab 300 mg Q4W	secukinumab 300 mg Q2W	secukinumab 300 mg Q4W ¹
Numero di pazienti	165	166	165	83
Risposta PASI 90 n (%)	121 (73,2%) **	92 (55,5%)	126 (76,4%)	44 (52,4%)
Risposta IGA mod 2011 “cute pulita” o “cute quasi pulita” n (%)	122 (74,2%) ²	109 (65,9%) ²	125 (75,9%)	46 (55,6%)
* Imputazione multipla ¹ 300 mg Q4W: pazienti trattati sempre con 300 mg Q4W indipendentemente dallo stato di risposta PASI 90 alla settimana 16; 43 pazienti avevano raggiunto una risposta PASI 90 alla settimana 16 e 40 pazienti non avevano raggiunto una risposta PASI 90 alla settimana 16 **P-value one sided = 0,0003 per l’endpoint primario di PASI 90 alla settimana 16 ² Statisticamente non significativo				

Nei pazienti che non avevano raggiunto una risposta PASI 90 alla settimana 16 che avevano ricevuto un incremento della dose di secukinumab passando a 300 mg Q2W, la percentuale di risposta PASI 90 migliorava rispetto a coloro che erano rimasti nel regime posologico secukinumab 300 mg Q4W mentre la percentuale di risposta IGA mod 2011 0/1 rimaneva stabile nel tempo in entrambi i gruppi di trattamento.

I profili di sicurezza dei due regimi posologici, Cosentyx 300 mg somministrato ogni 4 settimane e Cosentyx 300 mg somministrato ogni 2 settimane, in pazienti con peso corporeo ≥ 90 kg erano simili e coerenti con il profilo di sicurezza riportato nei pazienti con psoriasi.

Idrosadenite suppurativa

La sicurezza e l'efficacia di secukinumab sono state valutate in 1 084 pazienti in due studi di fase III randomizzati, in doppio cieco e controllati con placebo condotti su pazienti adulti affetti da idrosadenite suppurativa (HS) di grado da moderato a severo e candidati alla terapia biologica sistemica. Al basale i pazienti dovevano avere almeno cinque lesioni infiammatorie che interessavano almeno su due aree anatomiche. Nello studio HS 1 (SUNSHINE) e nello studio HS 2 (SUNRISE), rispettivamente, il 4,6% e il 2,8% dei pazienti avevano uno stadio Hurley I, il 61,4% e il 56,7% uno stadio Hurley II e il 34,0% e il 40,5% uno stadio Hurley III. La percentuale di pazienti di peso ≥ 90 kg era del 54,7% nello studio HS 1 e del 50,8% nello studio HS 2. I pazienti di questi studi avevano una diagnosi di HS da moderata a grave da una media di 7,3 anni e il 56,3% dei partecipanti allo studio era di sesso femminile.

Nello studio HS 1 e nello studio HS 2, rispettivamente il 23,8% e il 23,2% dei pazienti erano stati precedentemente trattati con un biologico. L'82,3% e l'83,6% dei pazienti, rispettivamente, erano stati precedentemente trattati con antibiotici sistemici.

Lo studio HS 1 ha valutato 541 pazienti e lo studio HS 2 ha valutato 543 pazienti, di cui il 12,8% e il 10,7%, rispettivamente, hanno ricevuto in concomitanza una dose stabile di antibiotici. In entrambi gli studi, i pazienti randomizzati a secukinumab hanno ricevuto 300 mg per via sottocutanea alle settimane 0, 1, 2, 3 e 4, seguiti da 300 mg ogni 2 settimane (Q2W) o ogni 4 settimane (Q4W). Alla settimana 16, i pazienti randomizzati al placebo sono stati riassegnati a ricevere secukinumab 300 mg alle settimane 16, 17, 18, 19 e 20, seguiti da secukinumab 300 mg Q2W o secukinumab 300 mg Q4W.

L'endpoint primario in entrambi gli studi (studio HS 1 e studio HS 2) era la percentuale di pazienti che ottenevano una risposta clinica dell'idrosadenite suppurativa definita come una diminuzione di almeno il 50% nella conta degli ascessi e dei noduli infiammatori senza aumento del numero di ascessi e/o del numero di fistole drenanti rispetto al valore basale (HiSCR50) alla settimana 16. La riduzione del dolore cutaneo riferito all'HS è stata valutata come endpoint secondario sui dati aggregati dello studio HS 1 e dello studio HS 2 utilizzando la Scala di Valutazione Numerica (NRS) nei pazienti che sono entrati negli studi con un punteggio basale iniziale pari a 3 o superiore.

Nello studio HS 1 e nello studio HS 2, una percentuale maggiore di pazienti trattati con secukinumab 300 mg Q2W ha ottenuto una risposta HiSCR50 con una diminuzione della conta degli ascessi e dei noduli infiammatori (AN) rispetto al placebo alla settimana 16. Nello studio HS 2, è stata osservata una differenza nella risposta HiSCR50 e nel conteggio AN anche con il regime di secukinumab 300 mg Q4W. Nel gruppo secukinumab 300 mg Q2W nello studio HS 1 e nel gruppo secukinumab 300 mg Q4W nello studio HS 2, un tasso inferiore di pazienti ha manifestato riacutizzazioni rispetto al placebo fino alla settimana 16. Una percentuale maggiore di pazienti trattati con secukinumab 300 mg Q2W (dati aggregati) ha manifestato una diminuzione clinicamente rilevante del dolore cutaneo riferito all'HS rispetto al placebo alla settimana 16 (Tabella 8).

Tabella 8 Risposta clinica nello studio HS 1 e nello studio HS 2 alla settimana 16¹

	Studio HS 1			Studio HS 2		
	Placebo	300 mg Q4W	300 mg Q2W	Placebo	300 mg Q4W	300 mg Q2W
Numero di pazienti randomizzati	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*)
Conta AN, variazione media % rispetto al valore basale	-24,3	-42,4	-46,8*	-22,4	-45,5*	-39,3*
Riacutizzazioni, n.(%)	52 (29,0)	42 (23,2)	28 (15,4*)	50 (27,0)	28 (15,6*)	36 (20,1)
Dati aggregati (studio HS 1 e studio HS 2)						
	Placebo		300 mg Q4W	300 mg Q2W		
Numero di pazienti con NRS ≥ 3 al basale	251		252	266		
Riduzione del dolore cutaneo $\geq 30\%$, risposta NRS30, n. (%)	58 (23,0)		84 (33,5)	97 (36,6*)		
¹ È stata implementata l'imputazione multipla per gestire i dati mancanti n: Numero medio arrotondato di soggetti con risposte in 100 imputazioni *Statisticamente significativo rispetto al placebo in base alla gerarchia predefinita con alfa complessivo=0,05 AN: Accessi e Noduli Infiammatori; HiSCR: Hidradenitis Suppurativa Clinical Response; NRS: Scala di Valutazione Numerica						

In entrambi gli studi, l'inizio dell'azione di secukinumab si è verificato già alla settimana 2, l'efficacia è aumentata progressivamente fino alla settimana 16 e si è mantenuta fino alla settimana 52.

Sono stati osservati miglioramenti per l'endpoint primario e per i principali endpoint secondari nei pazienti con HS indipendentemente dal trattamento antibiotico precedente o concomitante.

Le risposte HiSCR50 sono migliorate alla settimana 16 sia nei pazienti naïve ai biologici che in quelli già esposti a farmaci biologici.

Miglioramenti maggiori alla settimana 16 dal basale rispetto al placebo sono stati dimostrati nella qualità della vita correlata alla salute misurata dal Dermatology Life Quality Index.

Artrite psoriasica

La sicurezza e l'efficacia di secukinumab sono state valutate in 1 999 pazienti in tre studi di fase III randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo effettuati su pazienti con artrite psoriasica attiva (≥ 3 articolazioni tumefatte e ≥ 3 articolazioni dolenti) nonostante la terapia con farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS), corticosteroidi o farmaci antireumatici in grado di modificare il decorso della malattia (DMARD). In questi studi sono stati arruolati pazienti con le diverse varianti di PsA, incluse l'artrite poliarticolare senza noduli reumatoidi, la spondilite con artrite periferica, l'artrite periferica asimmetrica, quella con interessamento delle articolazioni interfalangee distali e l'artrite mutilante. I pazienti in questi studi presentavano una diagnosi di PsA da almeno cinque anni. La maggioranza dei pazienti presentava anche lesioni cutanee compatibili con psoriasi attiva o una storia documentata di psoriasi. Oltre il 61% e il 42% dei pazienti con PsA presentava rispettivamente entesite o dattilite al basale. Per tutti gli studi, l'obiettivo primario era la risposta ACR 20 (American College of Rheumatology). Per lo studio 1 (studio 1 PsA) e per lo studio 2 sull'artrite psoriasica (PsA studio 2), l'endpoint primario è stato alla settimana 24. Per lo studio 3 sull'artrite psoriasica (PsA studio 3), l'endpoint primario è stato alla settimana 16 con il principale endpoint secondario, la variazione rispetto al basale dell'indice totale di Sharp modificato (mTSS), alla settimana 24.

Negli studi 1, 2 e 3 sull'artrite psoriasica, il 29%, il 35% e il 30% dei pazienti, rispettivamente, era stato precedentemente trattato con un agente anti-TNF α e aveva interrotto il trattamento per mancanza di efficacia o per intolleranza (pazienti IR- anti-TNF α).

Lo studio 1 sulla PsA (FUTURE 1) ha valutato 606 pazienti, il 60,7% dei quali assumeva in concomitanza MTX. I pazienti randomizzati a secukinumab hanno ricevuto una dose di 10 mg/kg per via endovenosa alle settimane 0, 2 e 4, seguita da 75 mg o 150 mg per via sottocutanea ogni mese a partire dalla settimana 8. I pazienti randomizzati al placebo che non avevano risposto alla settimana 16 (*early rescue*) e gli altri pazienti in placebo alla settimana 24 sono passati al trattamento con secukinumab (75 mg o 150 mg per via sottocutanea) seguito dalla somministrazione della stessa dose ogni mese.

Lo studio 2 sulla PsA (FUTURE 2) ha valutato 397 pazienti, il 46,6% dei quali assumeva in concomitanza MTX. I pazienti randomizzati a secukinumab hanno ricevuto una dose di 75 mg, 150 mg o 300 mg per via sottocutanea alle settimane 0, 1, 2, 3 e 4, seguite dalla somministrazione della stessa dose ogni mese. I pazienti randomizzati al trattamento con placebo che non avevano risposto alla settimana 16 (*early rescue*) sono passati al trattamento con secukinumab (150 mg o 300 mg per via sottocutanea) alla settimana 16, seguito dalla somministrazione della stessa dose ogni mese. I pazienti randomizzati al trattamento con il placebo che avevano risposto alla settimana 16 sono passati al trattamento con secukinumab (150 mg o 300 mg per via sottocutanea) alla settimana 24, seguito dalla somministrazione della stessa dose ogni mese.

Lo studio 3 sulla PsA (FUTURE 5) ha valutato 996 pazienti, il 50,1% dei quali assumeva in concomitanza MTX. I pazienti sono stati randomizzati al trattamento con secukinumab 150 mg, 300 mg o placebo per via sottocutanea alle settimane 0, 1, 2, 3 e 4, seguite dalla somministrazione della stessa dose ogni mese o da un'iniezione di secukinumab 150 mg una volta al mese (senza dose di carico). I pazienti randomizzati al trattamento con placebo che non avevano risposto alla settimana 16 (*early rescue*) sono passati al trattamento con secukinumab (150 mg o 300 mg per via sottocutanea) alla settimana 16, seguito dalla somministrazione della stessa dose ogni mese. I pazienti randomizzati al trattamento con il placebo che avevano risposto alla settimana 16 sono passati al trattamento con secukinumab (150 mg o 300 mg per via sottocutanea) alla settimana 24, seguito dalla somministrazione della stessa dose ogni mese.

Segni e sintomi

Il trattamento con secukinumab ha determinato un miglioramento significativo degli indici di attività della malattia rispetto al placebo alle settimane 16 e 24 (vedere Tabella 9).

Tabella 9 Risposta clinica negli studi 2 e 3 sulla PsA alla settimana 16 e 24

	Studio 2 sulla PsA			Studio 3 sulla PsA		
	Placebo	150 mg ¹	300 mg ¹	Placebo	150 mg ¹	300 mg ¹
Numero di pazienti randomizzati	98	100	100	332	220	222
Risposta ACR 20 n (%)						
Settimana 16	18 (18,4%)	60 (60,0%***)	57 (57,0%***)	91 ^o (27,4%)	122 ^o (55,5%***)	139 ^o (62,6%***)
Settimana 24	15 ^o (15,3%)	51 ^o (51,0%***)	54 ^o (54,0%***)	78 (23,5%)	117 (53,2%***)	141 (63,5%***)
Risposta ACR 50 n (%)						
Settimana 16	6 (6,1%)	37 (37,0%***)	35 (35,0%***)	27 (8,1%)	79 (35,9%*)	88 (39,6%*)
Settimana 24	7 (7,1%)	35 (35,0%)	35 (35,0%**)	29 (8,7%)	86 (39,1%***)	97 (43,7%***)
Risposta ACR 70 n (%)						
Settimana 16	2 (2,0%)	17 (17,0%**)	15 (15,0%**)	14 (4,2%)	40 (18,2%***)	45 (20,3%***)
Settimana 24	1 (1,0%)	21 (21,0%**)	20 (20,0%**)	13 (3,9%)	53 (24,1%***)	57 (25,7%***)
DAS28-CRP						
Settimana 16	-0,50	-1,45***	-1,51***	-0,63	-1,29*	-1,49*
Settimana 24	-0,96	-1,58**	-1,61**	-0,84	-1,57***	-1,68***
Numero di pazienti con psoriasi cutanea e con BSA_≥3% al basale	43 (43,9%)	58 (58,0%)	41 (41,0%)	162 (48,8%)	125 (56,8%)	110 (49,5%)
Risposta PASI 75 n (%)						
Settimana 16	3 (7,0%)	33 (56,9%***)	27 (65,9%***)	20 (12,3%)	75 (60,0%*)	77 (70,0%*)
Settimana 24	7 (16,3%)	28 (48,3%**)	26 (63,4%***)	29 (17,9%)	80 (64,0%***)	78 (70,9%***)
Risposta PASI 90 n (%)						
Settimana 16	3 (7,0%)	22 (37,9%***)	18 (43,9%***)	15 (9,3%)	46 (36,8%*)	59 (53,6%*)
Settimana 24	4 (9,3%)	19 (32,8%**)	20 (48,8%***)	19 (11,7%)	51 (40,8%***)	60 (54,5%***)
Risoluzione della dattilite n (%) †						
Settimana 16	10 (37%)	21 (65,6%*)	26 (56,5%)	40 (32,3%)	46 (57,5%*)	54 (65,9%*)
Settimana 24	4 (14,8%)	16 (50,0%**)	26 (56,5%**)	42 (33,9%)	51 (63,8%***)	52 (63,4%***)

Risoluzione dell'entesite n (%)‡						
Settimana 16	17 (26,2%)	32 (50,0%**)	32 (57,1%***)	68 (35,4%)	77 (54,6%*)	78 (55,7%*)
Settimana 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; verso placebo

Tutti i valori di p sono stati aggiustati per molteplicità del test sulla base di gerarchia predefinita alla settimana 24 per lo studio 2 sulla PsA, ad eccezione degli endpoint esplorativi ACR 70, dattilite e entesite, e di tutti gli endpoint alla settimana 16.

Tutti i valori di p sono stati aggiustati per molteplicità del test sulla base di gerarchia predefinita alla settimana 16 per lo studio 3 sulla PsA, ad eccezione dell'endpoint esplorativo ACR 70 e di tutti gli endpoint alla settimana 24.

Imputazione dei pazienti che non rispondono alla terapia (*non-responder*) per l'endpoint binario mancante.

ACR: American College of Rheumatology; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; DAS: punteggio di attività della malattia; BSA: Area di superficie corporea

◊Endpoint primario

¹Secukinumab 150 mg o 300 mg s.c. alle settimane 0, 1, 2, 3 e 4, seguito dalla stessa dose ogni mese

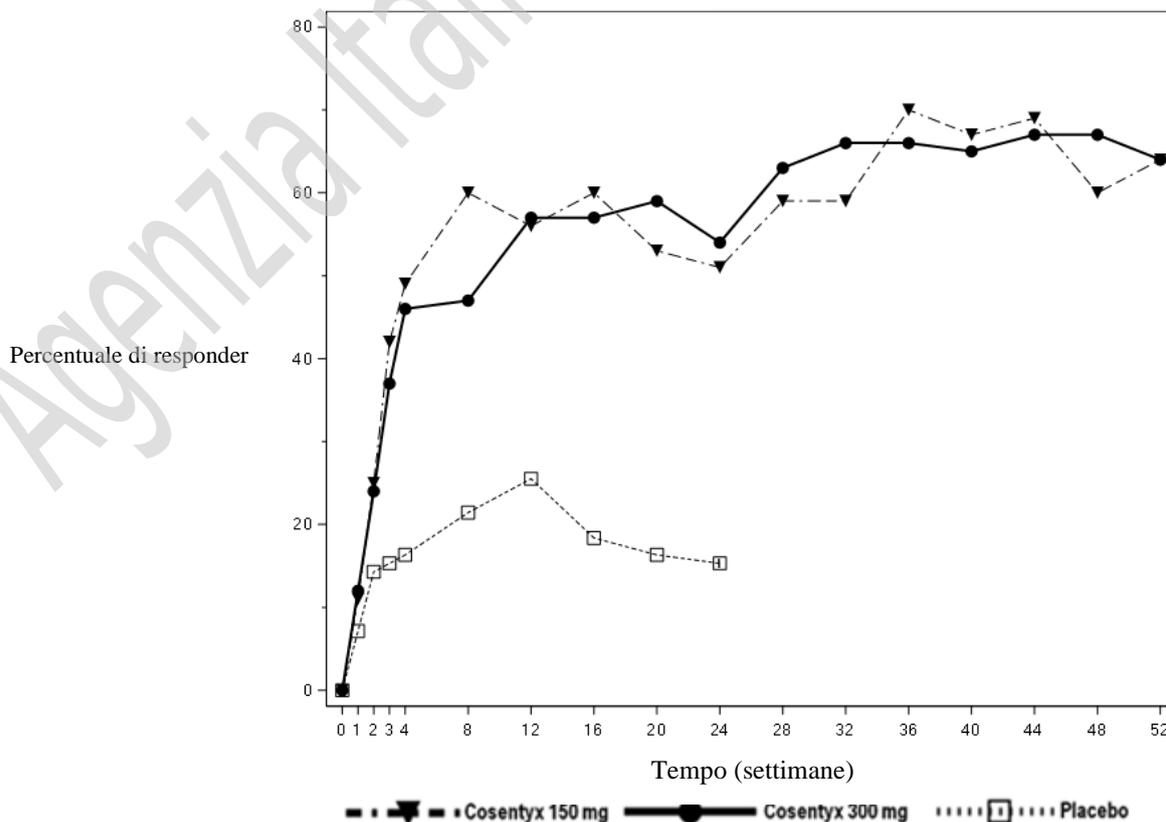
†In pazienti con dattilite al basale (n=27, 32, 46, rispettivamente per lo studio 2 nella PsA e n=124, 80, 82, rispettivamente per lo studio 3 nella PsA)

‡In pazienti con entesite al basale (n=65, 64, 56, rispettivamente per lo studio 2 nella PsA e n=192, 141, 140, rispettivamente per lo studio 3 nella PsA)

L'effetto di secukinumab si è verificato già dalla settimana 2. È stata raggiunta una differenza statisticamente significativa dell'ACR 20 rispetto al placebo alla settimana 3.

La percentuale di pazienti che ha raggiunto una risposta ACR 20 relativamente alla visita è mostrata nella Figura 2.

Figura 2 Risposta ACR 20 nello studio 2 sulla PsA fino alla settimana 52



Nei pazienti con PsA sono state osservate risposte simili per l'endpoint primario e per i principali endpoint secondari indipendentemente dal fatto che fossero o meno in trattamento concomitante con MTX. Nello studio 2 sulla PsA, alla settimana 24, i pazienti trattati con secukinumab con uso concomitante di MTX hanno avuto sia una risposta ACR 20 superiore (47,7% e 54,4% rispettivamente per 150 mg e 300 mg rispetto al placebo 20,0%) che una risposta ACR 50 superiore (31,8% e 38,6% rispettivamente per 150 mg e 300 mg, rispetto al placebo 8,0%). I pazienti trattati con secukinumab senza uso concomitante di MTX hanno avuto una maggiore risposta ACR 20 (53,6% e 53,6% per 150 mg e 300 mg, rispettivamente, rispetto al placebo 10,4%) e ACR 50 (37,5% e 32,1% per 150 mg e 300 mg, rispettivamente, rispetto al placebo 6,3%).

Nello studio 2 sulla PsA, i pazienti trattati con secukinumab, sia quelli mai trattati con anti-TNF α sia quelli anti-TNF α -IR, hanno avuto una risposta ACR 20 significativamente superiore rispetto al placebo alla settimana 24, con una risposta leggermente superiore nel gruppo di pazienti mai trattati con anti-TNF α (pazienti anti-TNF α -naïve: 64% e 58% rispettivamente per 150 mg e 300 mg rispetto al placebo 15,9%; pazienti anti-TNF α -IR: 30% e 46% rispettivamente per 150 mg e 300 mg rispetto al placebo 14,3%). Nel sottogruppo di pazienti anti-TNF α -IR, solo il dosaggio di 300 mg ha mostrato una percentuale di risposta ACR 20 significativamente superiore rispetto al placebo ($p < 0,05$) e ha dimostrato un beneficio clinico significativo rispetto a 150 mg su molteplici endpoint secondari. Sono stati osservati miglioramenti della risposta PASI 75 in entrambi i sottogruppi e il dosaggio di 300 mg ha mostrato un beneficio statisticamente significativo nei pazienti anti-TNF α -IR.

Sono stati osservati miglioramenti in tutti i componenti del punteggio ACR, compresa la valutazione del dolore da parte del paziente. Nello studio 2 sulla PsA, la proporzione di pazienti che ha raggiunto una risposta PsARC modificata (*PsA Response Criteria*) è stata maggiore nei pazienti trattati con secukinumab (59,0% e 61,0% per 150 mg e 300 mg, rispettivamente) rispetto al placebo (26,5%) alla settimana 24.

Sia nello studio 1 che nello studio 2 sulla PsA, l'efficacia è stata mantenuta fino alla settimana 104. Nello studio 2 sulla PsA, tra 200 pazienti inizialmente randomizzati a secukinumab 150 mg e 300 mg, 178 (89%) pazienti erano ancora in trattamento alla settimana 52. Dei 100 pazienti randomizzati a secukinumab 150 mg, 64, 39 e 20 hanno avuto una risposta ACR 20/50/70, rispettivamente. Dei 100 pazienti randomizzati a secukinumab 300 mg, 64, 44 e 24 hanno avuto una risposta ACR 20/50/70, rispettivamente.

Risposta radiografica

Nello studio 3 sulla PsA, l'inibizione della progressione del danno strutturale è stata valutata radiologicamente ed è stata espressa in termini di variazione dell'indice totale di Sharp modificato (mTSS) e dei suoi componenti, dell'indice di erosione (ES) e dell'indice di restringimento della rima articolare (JSN). Sono state ottenute radiografie delle mani, dei polsi e dei piedi al basale, alla settimana 16 e/o alla settimana 24, e sono state valutate autonomamente da almeno due radiologi in cieco rispetto al gruppo di trattamento e al numero della visita. Il trattamento con secukinumab 150 mg e 300 mg ha inibito significativamente il tasso di progressione del danno articolare periferico rispetto al trattamento con il placebo, misurato come variazione dell'indice mTSS alla settimana 24 rispetto al basale (Tabella 10).

L'inibizione della progressione del danno strutturale è stata valutata anche nello studio 1 sulla PsA radiologicamente alle settimane 24 e 52, rispetto al basale. I dati alla settimana 24 sono presentati nella Tabella 10.

Tabella 10 Variazione dell'indice totale di Sharp modificato nell'artrite psoriasica

	Studio 3 sulla PsA			Studio 1 sulla PsA	
	Placebo n=296	secukinumab 150 mg ¹ n=213	secukinumab 300 mg ¹ n=217	Placebo n=179	secukinumab 150 mg ² n=185
Punteggio totale					
Basale (DS)	15,0 (38,2)	13,5 (25,6)	12,9 (23,8)	28,4 (63,5)	22,3 (48,0)
Variazione media alla settimana 24	0,50	0,13*	0,02*	0,57	0,13*
*p<0,05 valore di p su base nominale ma non aggiustato					
¹ secukinumab 150 mg o 300 mg s.c. alle settimane 0, 1, 2, 3 e 4, seguito dalla stessa dose ogni mese					
² 10 mg/kg alle settimane 0, 2 e 4 seguito da dosi sottocutanee di 75 mg o 150 mg					

Nello studio 1 sulla PsA, l'inibizione del danno strutturale è stata mantenuta con il trattamento di secukinumab fino alla settimana 52.

Nello studio 3 sulla PsA, la percentuale di pazienti senza progressione di malattia (definita come variazione rispetto al basale del mTSSa di $\leq 0,5$) dalla randomizzazione alla settimana 24 è stata dell'80,3%, 88,5% e 73,6% per secukinumab 150 mg, 300 mg e placebo, rispettivamente. È stato osservato un effetto di inibizione del danno strutturale nei pazienti mai trattati con anti-TNF α , in quelli anti-TNF α -IR e nei pazienti trattati con o senza concomitante MTX.

Nello studio 1 sulla PsA, la percentuale di pazienti senza progressione di malattia (definita come una variazione rispetto al basale del mTSSa di $\leq 0,5$) dalla randomizzazione alla settimana 24 è stata dell'82,3% in secukinumab 10 mg/kg dose di carico per via endovenosa – 150 mg dose di mantenimento per via sottocutanea e del 75,7% in placebo. La percentuale di pazienti senza progressione della malattia dalla settimana 24 alla settimana 52 per il braccio di trattamento secukinumab 10 mg/kg dose di carico per via endovenosa – seguita da 150 mg dose di mantenimento, e per i pazienti in placebo che erano stati avviati al trattamento con 75 mg o 150 mg per via sottocutanea ogni 4 settimane alla settimana 16 o alla settimana 24 è stata dell'85,7% e dell'86,8%, rispettivamente.

Manifestazioni assiali nella PsA

Uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo (MAXIMISE) ha valutato l'efficacia di secukinumab in 485 pazienti affetti da PsA con manifestazioni assiali che non erano mai stati trattati con un biologico e che avevano risposto in modo non adeguato al trattamento con i FANS. La variabile primaria di un miglioramento di almeno il 20% dei criteri di valutazione stabiliti da parte della Società Internazionale sulle spondiloartriti (ASAS 20) è stata raggiunta alla settimana 12. Il trattamento con secukinumab 300 mg e 150 mg rispetto al placebo ha anche determinato un importante miglioramento dei segni e dei sintomi (inclusa la diminuzione del dolore spinale rispetto al basale) e il miglioramento della funzione fisica (vedere Tabella 11).

Tabella 11 Risposta clinica nello studio MAXIMISE alla settimana 12

	Placebo (n=164)	150 mg (n=157)	300 mg (n=164)
Risposta ASAS 20, % (IC 95%)	31,2 (24,6; 38,7)	66,3 (58,4; 73,3)*	62,9 (55,2; 70,0)*
Risposta ASAS 40, % (IC 95%)	12,2 (7,8; 18,4)	39,5 (32,1; 47,4)**	43,6 (36,2; 51,3)**
BASDAI 50, % (IC 95%)	9,8 (5,9; 15,6)	32,7 (25,8; 40,5)**	37,4 (30,1; 45,4)**
Dolore spinale, VAS (IC 95%)	-13,6 (-17,2; -10,0)	-28,5 (-32,2; -24,8)**	-26,5 (-30,1; -22,9)**
Funzione fisica, HAQ-DI (IC 95%)	-0,155 (-0,224; -0,086)	-0,330 (-0,401; -0,259)**	-0,389 (-0,458; -0,320)**

* p<0,0001; verso placebo usando imputazione multipla.
**Il confronto verso placebo non è stato aggiustato per la molteplicità.
ASAS: criteri di valutazione da parte della Società Internazionale sulla spondiloartrite; BASDAI: indice Bath di attività della malattia spondilite anchilosante; VAS: Scala Analogica Visiva; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index.

Sono stati osservati miglioramenti di ASAS 20 e ASAS 40 per entrambe le dosi di secukinumab dalla settimana 4 e si sono mantenuti fino a 52 settimane.

Funzionalità fisica e qualità della vita

Nello studio 2 sulla PsA e nello studio 3 sulla PsA, i pazienti trattati con secukinumab 150 mg (p=0,0555 e p<0,0001) e 300 mg (p=0,0040 e p<0,0001) hanno mostrato miglioramenti della funzionalità fisica rispetto ai pazienti trattati con placebo, valutati mediante Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) alla settimana 24 e alla settimana 16, rispettivamente. Sono stati osservati miglioramenti dell'indice HAQ-DI indipendentemente da precedente esposizione ad anti-TNF α . Risposte simili sono state osservate nello studio 1 PsA.

I pazienti trattati con secukinumab hanno riportato miglioramenti significativi della qualità di vita, misurati mediante il punteggio riassuntivo delle componenti fisiche del Short Form-36 Health Survey (SF-36 PCS) (p<0,001). Ci sono stati anche miglioramenti statisticamente significativi dimostrati negli endpoint esplorativi valutati mediante Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue (FACIT-F) per 150 mg e 300 mg rispetto al placebo (7,97, 5,97 verso 1,63, rispettivamente) e questi miglioramenti sono stati mantenuti fino alla settimana 104 nella studio 2 sulla PsA.

Risposte simili sono state osservate nello studio 1 sulla PsA e l'efficacia è stata mantenuta fino alla settimana 52.

Spondiloartrite assiale (axSpA)

Spondilite anchilosante (AS) / Spondiloartrite assiale radiografica

La sicurezza e l'efficacia di secukinumab sono state valutate in 816 pazienti in tre studi di fase III randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo effettuati in pazienti affetti da spondilite anchilosante (AS) attiva con Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) \geq 4 nonostante la terapia con farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS), corticosteroidi o farmaci antireumatici in grado di modificare il decorso della malattia (DMARD). Negli studi 1 e 2 sulla spondilite anchilosante (studio 1 AS e studio 2 AS, rispettivamente) i pazienti presentavano una diagnosi di AS da una mediana di 2,7 a 5,8 anni. Per entrambi gli studi, l'endpoint primario era un miglioramento di almeno il 20% dei criteri di valutazione stabiliti da parte della Società Internazionale sulle spondiloartriti (ASAS 20) alla settimana 16.

Negli studi 1 AS, 2 AS, e 3 (studio 3 AS) sulla spondilite anchilosante, il 27,0%, il 38,8% e il 23,5% dei pazienti, rispettivamente, era stato precedentemente trattato con un agente anti-TNF α e aveva interrotto il trattamento per mancanza di efficacia o per intolleranza (pazienti anti-TNF α -IR).

Lo studio 1 sulla AS (MEASURE 1) ha valutato 371 pazienti, dei quali il 14,8% e il 33,4% ha utilizzato in concomitanza MTX o sulfasalazina, rispettivamente. I pazienti randomizzati a secukinumab hanno ricevuto una dose di 10 mg/kg per via endovenosa alle settimane 0, 2 e 4, seguita da 75 mg o 150 mg per via sottocutanea ogni mese dalla settimana 8. I pazienti randomizzati al placebo che non avevano risposto alla settimana 16 (*early rescue*) e tutti gli altri pazienti in placebo alla settimana 24 sono stati avviati al trattamento con secukinumab (75 mg o 150 mg per via sottocutanea), seguito dalla somministrazione della stessa dose ogni mese.

Lo studio 2 sulla AS (MEASURE 2) ha valutato 219 pazienti, dei quali l'11,9% e il 14,2% ha utilizzato in concomitanza MTX o sulfasalazina, rispettivamente. I pazienti randomizzati a secukinumab hanno ricevuto una dose di 75 mg o 150 mg per via sottocutanea alle settimane 0, 1, 2, 3 e 4, seguita dalla somministrazione della stessa dose ogni mese. Alla settimana 16, i pazienti che erano stati randomizzati al braccio placebo al basale sono stati di nuovo randomizzati per ricevere secukinumab (75 mg o 150 mg per via sottocutanea) ogni mese.

Lo studio 3 sulla AS (MEASURE 3) ha valutato 226 pazienti, dei quali il 13,3% e il 23,5% ha utilizzato in concomitanza MTX o sulfasalazina, rispettivamente. I pazienti randomizzati a secukinumab hanno ricevuto una dose di 10 mg/kg per via endovenosa alle settimane 0, 2 e 4 seguita da 150 mg o 300 mg per via sottocutanea ogni mese. Alla settimana 16, i pazienti che al basale erano stati randomizzati al braccio placebo sono stati di nuovo randomizzati per ricevere secukinumab (150 mg o 300 mg per via sottocutanea) ogni mese. L'endpoint primario era l'ASAS 20 alla settimana 16. La somministrazione è rimasta in cieco fino alla settimana 52, e lo studio è continuato fino alla settimana 156.

Segni e sintomi:

Nello studio 2 sulla AS, il trattamento con secukinumab 150 mg ha determinato un importante miglioramento di tutti gli indici relativi all'attività di malattia rispetto al placebo alla settimana 16 (vedere la Tabella 12).

Tabella 12 Risposta clinica nello studio 2 sulla AS alla settimana 16

Esito (p-value verso placebo)	Placebo (n=74)	75 mg (n=73)	150 mg (n=72)
Risposta ASAS 20, %	28,4	41,1	61,1***
Risposta ASAS 40, %	10,8	26,0	36,1***
hsCRP, (rapporto post-BSL/BSL)	1,13	0,61	0,55***
ASAS 5/6, %	8,1	34,2	43,1***
Remissione parziale, %	4,1	15,1	13,9
BASDAI 50, %	10,8	24,7*	30,6**
Miglioramento importante ASDAS-CRP	4,1	15,1*	25,0***

* p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001; verso placebo

Tutti valori di p aggiustati per la molteplicità del test sulla base della gerarchia predefinita, ad eccezione di BASDAI 50 e ASDAS-CRP

Imputazione dei pazienti che non rispondono alla terapia (*non-responder*) per l'endpoint binario mancante

ASAS: criteri di valutazione da parte della Società Internazionale sulla spondiloartrite;

BASDAI: indice Bath di attività della malattia spondilite anchilosante; hsCRP: proteina C reattiva ad alta sensibilità; ASDAS: punteggio di attività della malattia spondilite anchilosante; BSL: basale

L'effetto di secukinumab 150 mg si è manifestato già dalla settimana 1 prendendo in considerazione l'ASAS 20 e dalla settimana 2 prendendo in considerazione l'ASAS 40 (superiore al placebo) nello studio 2 sulla AS.

Le risposte ASAS 20 per secukinumab 150 mg erano superiori rispetto al placebo alla settimana 16 sia nei pazienti mai trattati con anti-TNF α (68,2% verso 31,1%; $p<0,05$) sia in quelli anti-TNF α -IR (50,0% versus 24,1%; $p<0,05$), rispettivamente.

Nello studio 1 AS e nello studio 2 AS, i pazienti trattati con secukinumab (150 mg nello studio 2 sulla AS e entrambi i dosaggi nello studio 1 sulla AS) hanno dimostrato un miglioramento significativo di segni e sintomi alla settimana 16, con una intensità di risposta confrontabile e un mantenimento dell'efficacia fino alla settimana 52 sia nei pazienti mai trattati con anti-TNF α sia in quelli anti-TNF α -IR. Nello studio 2 sulla AS, tra 72 pazienti inizialmente randomizzati a secukinumab 150 mg, 61 (84,7%) pazienti erano ancora in trattamento alla settimana 52. Dei 72 pazienti randomizzati a secukinumab 150 mg, 45 e 35 hanno avuto una risposta ASAS 20/40, rispettivamente.

Nello studio 3 AS, i pazienti trattati con secukinumab (150 mg e 300 mg) hanno dimostrato un miglioramento di segni e sintomi e, indipendentemente dalla dose ricevuta, hanno mostrato risposte di efficacia simili, che erano superiori a quelle ottenute con il placebo alla settimana 16 per l'endpoint primario (ASAS 20). Complessivamente, le percentuali di risposta di efficacia per il gruppo di 300 mg sono state costantemente superiori rispetto a quelle del gruppo di 150 mg rispetto agli endpoint secondari. Durante il periodo di somministrazione in cieco, le risposte ASAS 20 e ASAS 40 sono state rispettivamente del 69,7% e 47,6% per il gruppo di 150 mg e del 74,3% e 57,4% per quello di 300 mg alla settimana 52. Le risposte ASAS 20 e ASAS 40 sono state mantenute fino alla settimana 156 (69,5% e 47,6% per il gruppo di 150 mg versus 74,8% e 55,6% per il gruppo di 300 mg). Percentuali di risposta più elevate a favore del gruppo di 300 mg sono state osservate anche per la risposta ASAS di remissione parziale (ASAS PR) alla settimana 16 e sono state mantenute fino alla settimana 156. Differenze maggiori nelle percentuali di risposta, a favore del gruppo di 300 mg rispetto a quello da 150 mg, sono state osservate nei pazienti che ricevevano anti-TNF α -IR (n=36) rispetto a quelli anti-TNF α -naive (n=114).

Mobilità assiale:

I pazienti trattati con secukinumab 150 mg hanno mostrato miglioramenti della mobilità assiale, misurata come variazione dal basale del BASMI alla settimana 16 sia nello studio 1 sulla AS (-0,40 verso -0,12 per il placebo; $p=0,0114$) sia nello studio 2 sulla AS (-0,51 verso -0,22 per il placebo; $p=0,0533$). Questi miglioramenti sono stati mantenuti fino alla settimana 52.

Funzione fisica e qualità di vita:

Negli studi 1 e 2 sulla AS, i pazienti trattati con secukinumab 150 mg hanno mostrato miglioramenti della qualità di vita misurati mediante AS Quality of Life Questionnaire (ASQoL) ($p=0,001$) e SF-36 Physical Component Summary (SF-36 PCS) ($p<0,001$). I pazienti trattati con secukinumab 150 mg hanno mostrato miglioramenti statisticamente significativi anche negli endpoint esplorativi della funzionalità fisica valutata mediante Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) rispetto al placebo (-2,15 verso -0,68) e del senso di affaticamento valutato mediante Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-Stanchezza) rispetto al placebo (8,10 verso 3,30). Questi miglioramenti sono stati mantenuti fino alla settimana 52.

Spondiloartrite assiale non radiografica (nr-axSpA)

La sicurezza e l'efficacia di secukinumab sono state valutate in 555 pazienti in uno studio di fase III randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, (PREVENT), costituito da una fase principale di 2 anni e una fase di estensione di 2 anni, in pazienti con spondiloartrite assiale non radiografica (nr- axSpA) che soddisfa i criteri di valutazione da parte della Società Internazionale sulle spondiloartriti (ASAS) per la spondiloartrite assiale (axSpA) senza evidenza radiografica di alterazioni a livello delle articolazioni sacroiliache che soddisferebbero i criteri di New York modificati per la spondilite anchilosante (AS). I pazienti arruolati presentavano malattia attiva, definita come Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) ≥ 4 , una Scala Analogica Visiva (VAS) per il mal di schiena totale ≥ 40 (su una scala di 0-100 mm), nonostante concomitante o precedente terapia con farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) e aumento della proteina C reattiva (CRP) e/o evidenza di sacroilite mediante immagini di risonanza magnetica (MRI). In questo studio i pazienti avevano ricevuto diagnosi di axSpA in media da 2,1 a 3,0 anni e il 54% dei partecipanti dello studio erano donne.

Nello studio PREVENT, il 9,7% dei pazienti era stato precedentemente trattato con un agente anti TNF α e aveva interrotto il trattamento per mancanza di efficacia o per intolleranza (paziente anti-TNF α -IR).

Nello studio PREVENT, il 9,9% e il 14,8% dei pazienti ha utilizzato in concomitanza MTX o sulfasalazina, rispettivamente. Nel periodo in doppio cieco, i pazienti hanno ricevuto placebo o secukinumab per 52 settimane. I pazienti randomizzati a secukinumab hanno ricevuto una dose di 150 mg per via sottocutanea alle settimane 0, 1, 2, 3 e 4, seguita dalla somministrazione della stessa dose ogni mese, o da un'iniezione di secukinumab 150 mg una volta al mese. L'endpoint primario era un miglioramento di almeno il 40% dei criteri di valutazione stabiliti dalla Società Internazionale sulle spondiloartriti (ASAS 50) alla settimana 16 nei pazienti anti-TNF α naïve.

Segni e sintomi:

Nello studio PREVENT, il trattamento con secukinumab 150 mg ha determinato miglioramenti significativi nelle valutazioni dell'attività della malattia rispetto al placebo alla settimana 16. Queste valutazioni includono ASAS 40, ASAS 5/6, punteggio BASDAI, BASDAI 50, proteina C reattiva ad alta sensibilità (hsCRP), ASAS 20 e risposta ASAS di remissione parziale rispetto al placebo (Tabella 13). Questi miglioramenti sono stati mantenuti fino alla settimana 52.

Tabella 13 Risposta clinica nello studio PREVENT alla settimana 16

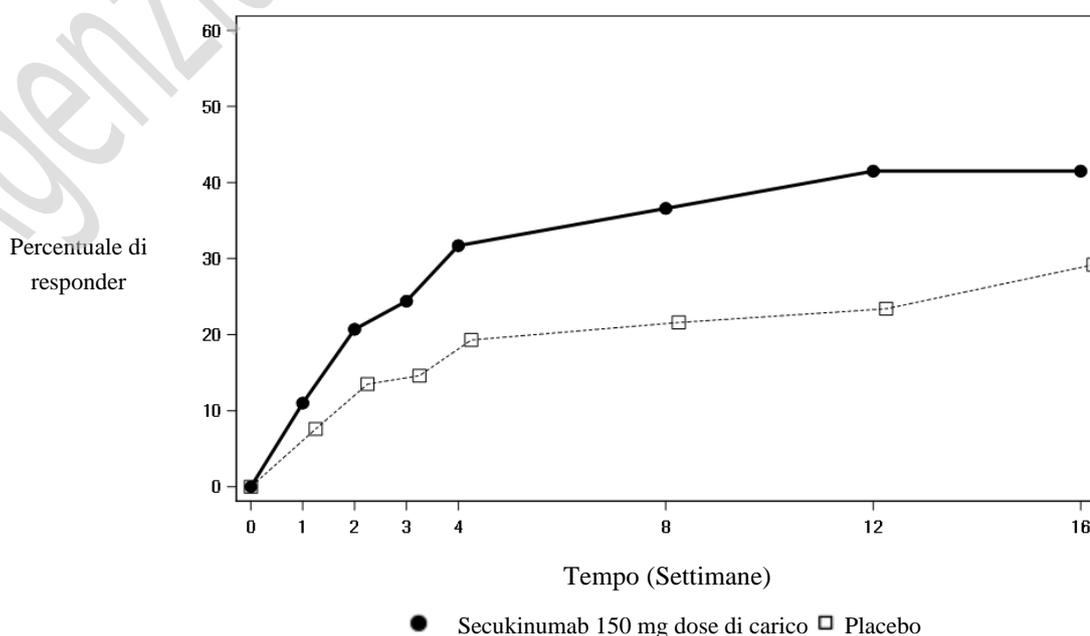
Esito (p-value verso placebo)	Placebo	150 mg ¹
Numero di pazienti anti-TNFα naive randomizzati	171	164
Risposta ASAS 40, %	29,2	41,5*
Numero totale di pazienti randomizzati	186	185
Risposta ASAS 40, %	28,0	40,0*
ASAS 5/6, %	23,7	40,0*
BASDAI, variazione media LS rispetto al punteggio basale	-1,46	-2,35*
BASDAI 50, %	21,0	37,3*
hsCRP (rapporto post-BSL/BSL)	0,91	0,64*
Risposta ASAS 20 %	45,7	56,8*
Remissione parziale ASAS, %	7,0	21,6*

* p<0,05 verso placebo
 Tutti valori di p aggiustati per la molteplicità del test sulla base della gerarchia predefinita
 Imputazione dei pazienti che non rispondono alla terapia (*non-responder*) per l'endpoint binario mancante
¹secukinumab 150 mg s.c. alle settimane 0, 1, 2, 3, e 4 seguito dalla stessa dose ogni mese

ASAS: criteri di valutazione da parte della Società Internazionale sulla spondiloartrite;
 BASDAI: indice Bath di attività della malattia spondilite anchilosante; hsCRP: proteina C reattiva ad alta sensibilità; BSL: basale; LS: quadrati minimi

L'effetto di secukinumab 150 mg si è manifestato già dalla settimana 3 prendendo in considerazione l'ASAS 40 nei pazienti anti-TNF α naive (superiore al placebo) nello studio PREVENT. La percentuale di pazienti che ha raggiunto una risposta ASAS 40 tra i pazienti anti-TNF α naive relativamente alla visita è mostrata nella Figura 3.

Figura 3 Risposte ASAS 40 nei pazienti anti-TNF α naive nello studio PREVENT fino alla settimana 16



Le risposte ASAS 40 per secukinumab 150 mg erano superiori rispetto al placebo alla settimana 16 nei pazienti anti-TNF α -IR.

Funzione fisica e qualità della vita:

I pazienti trattati con secukinumab 150 mg hanno mostrato miglioramenti statisticamente significativi della funzionalità fisica dalla settimana 16 rispetto ai pazienti trattati con placebo, valutati mediante BASFI (settimana 16: -1,75 versus -1,01; $p < 0,05$). I pazienti trattati con secukinumab 150 mg hanno mostrato miglioramenti significativi nella qualità di vita dalla settimana 16 rispetto ai pazienti trattati con placebo, valutati mediante ASQoL (variazione media LS: settimana 16: -3,45 versus -1,84; $p < 0,05$) e SF-36 Physical Component Summary (SF-36 PCS) (variazione media LS: settimana 16: 5,71 versus 2,93; $p < 0,05$). Questi miglioramenti sono stati mantenuti fino alla settimana 52.

Mobilità assiale:

La mobilità assiale è stata valutata mediante BASMI fino alla settimana 16. Nei pazienti trattati con secukinumab rispetto ai pazienti trattati con placebo sono stati dimostrati miglioramenti numericamente maggiori alle settimane 4, 8, 12 e 16.

Inibizione dell'infiammazione valutata mediante immagini di risonanza magnetica (MRI):

I segni di infiammazione sono stati valutati mediante immagini di risonanza magnetica al basale e alla settimana 16 ed espressi come variazione rispetto al basale del punteggio di Berlino per la valutazione dell'edema a livello delle articolazioni sacroiliache e del punteggio ASSpiMRI-a e del punteggio di Berlino per la valutazione dell'edema a livello del rachide. L'inibizione dell'infiammazione sia a livello delle articolazioni sacroiliache che della colonna vertebrale è stata osservata nei pazienti trattati con secukinumab. La variazione media rispetto al basale del punteggio di Berlino per la valutazione dell'edema a livello delle articolazioni sacroiliache era: -1,68 per i pazienti trattati con secukinumab 150 mg (n=180) versus -0,39 per i pazienti trattati con placebo (n=174) ($p < 0,05$).

Popolazione pediatrica

Psoriasi a placche in pazienti pediatrici

Secukinumab ha dimostrato di migliorare i segni e i sintomi, e la qualità della vita correlata alla salute nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 6 anni con psoriasi a placche (vedere Tabelle 15 e 17).

Psoriasi a placche severa

La sicurezza e l'efficacia di secukinumab sono state valutate in uno studio di fase III randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo e verso etanercept in pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e <18 anni con psoriasi a placche severa, come definito da un punteggio PASI ≥ 20 , un punteggio IGA mod 2011 di 4, e un coinvolgimento BSA $\geq 10\%$, che erano candidati alla terapia sistemica. Circa il 43% dei pazienti aveva una precedente esposizione alla fototerapia, il 53% alla terapia sistemica convenzionale, il 3% ai farmaci biologici e il 9% aveva concomitante artrite psoriasica.

Lo studio 1 sulla psoriasi pediatrica ha valutato 162 pazienti che erano stati randomizzati a ricevere secukinumab a basso dosaggio (75 mg per peso corporeo <50 kg o 150 mg per peso corporeo ≥ 50 kg), secukinumab ad alto dosaggio (75 mg per peso corporeo <25 kg, 150 mg per il peso corporeo tra ≥ 25 kg e <50 kg, o 300 mg per il peso corporeo ≥ 50 kg) o placebo alle settimane 0, 1, 2, 3 e 4, seguite dalla stessa dose ogni 4 settimane o ad etanercept. I pazienti randomizzati ad etanercept hanno ricevuto 0,8 mg/kg settimanalmente (fino a un massimo di 50 mg). La distribuzione dei pazienti per peso ed età alla randomizzazione è descritta nella Tabella 14.

Tabella 14 Distribuzione dei pazienti per peso ed età per lo studio 1 sulla psoriasi pediatrica

Randomizzazione	Descrizione	Secukinumab basso dosaggio n=40	Secukinumab alto dosaggio n=40	Placebo n=41	Etanercept n=41	Totale n=162
Età	6-<12 anni	8	9	10	10	37
	≥12- <18 anni	32	31	31	31	125
Peso	<25 kg	2	3	3	4	12
	≥25-<50 kg	17	15	17	16	65
	≥50 kg	21	22	21	21	85

I pazienti randomizzati a ricevere il placebo che non rispondevano alla terapia (*non responder*) alla settimana 12 sono passati al gruppo secukinumab a basso o alto dosaggio (dosaggio in base al gruppo del peso corporeo) e hanno ricevuto il farmaco in studio alle settimane 12, 13, 14 e 15, seguito dalla stessa dose ogni 4 settimane a partire dalla settimana 16. Gli endpoint co-primari sono stati la percentuale di pazienti che ha raggiunto alla settimana 12 una risposta PASI 75 e una risposta IGA mod 2011 "cute pulita" o "cute quasi pulita" (0 o 1).

Durante la settimana 12 con placebo, l'efficacia sia del basso che dell'alto dosaggio di secukinumab era simile per gli endpoint co-primari. Gli odds-ratio a favore di entrambi i dosaggi di secukinumab erano statisticamente significative per entrambe le risposte PASI 75 e IGA mod 2011 0 o 1.

Tutti i pazienti sono stati seguiti per valutare l'efficacia e la sicurezza durante le 52 settimane successive alla prima dose. La percentuale di pazienti che ha raggiunto le risposte PASI 75 e mod IGA 2011 "cute pulita" o "cute quasi pulita" (0 o 1) ha mostrato separazione tra i gruppi di trattamento con secukinumab e placebo alla prima visita post-basale alla settimana 4, differenza che diventa più evidente alla settimana 12. La risposta è stata mantenuta per tutto il periodo di 52 settimane (vedere Tabella 15). Anche il miglioramento delle percentuali di risposta PASI 50, 90, 100 e dell'indice dermatologico della qualità di vita dei bambini (Children's Dermatology Life Quality Index CDLQI) valori 0 o 1 è stato mantenuto per tutto il periodo di 52 settimane.

In aggiunta, le percentuali di risposta PASI 75, IGA 0 o 1, PASI 90 alle settimane 12 e 52 per i gruppi di secukinumab sia a basso che ad alto dosaggio erano più alte delle percentuali dei pazienti trattati con etanercept (vedere Tabella 15).

Dopo la settimana 12, l'efficacia sia del basso che dell'alto dosaggio di secukinumab era simile, sebbene l'efficacia dell'alto dosaggio fosse superiore per i pazienti ≥50 kg. I profili di sicurezza del basso e dell'alto dosaggio erano simili e coerenti con il profilo di sicurezza negli adulti.

Tabella 15 Sintesi della risposta clinica nella psoriasi pediatrica severa alle settimane 12 e 52 (studio 1 sulla psoriasi pediatrica)*

Criterio di risposta	Trattamento di confronto	'test'	'controllo'	Stima del rapporto di probabilità (IC 95%)	p-value
	'test' vs. 'controllo'	n**/m (%)	n**/m (%)		
Alla settimana 12***					
PASI 75	secukinumab basso dosaggio vs. placebo	32/40 (80,0)	6/41 (14,6)	25,78 (7,08;114,66)	<0,0001
	secukinumab alto dosaggio vs. placebo	31/40 (77,5)	6/41 (14,6)	22,65 (6,31;98,93)	<0,0001
	secukinumab basso dosaggio vs. etanercept	32/40 (80,0)	26/41 (63,4)	2,25 (0,73;7,38)	
	secukinumab alto dosaggio vs. etanercept	31/40 (77,5)	26/41 (63,4)	1,92 (0,64;6,07)	
IGA 0/1	secukinumab basso dosaggio vs. placebo	28/40 (70,0)	2/41 (4,9)	51,77 (10,02;538,64)	<0,0001
	secukinumab alto dosaggio vs. placebo	24/40 (60,0)	2/41 (4,9)	32,52 (6,48;329,52)	<0,0001
	secukinumab basso dosaggio vs. etanercept	28/40 (70,0)	14/41 (34,1)	4,49 (1,60;13,42)	
	secukinumab alto dosaggio vs. etanercept	24/40 (60,0)	14/41 (34,1)	2,86 (1,05;8,13)	
PASI 90	secukinumab basso dosaggio vs. placebo	29/40 (72,5)	1/41 (2,4)	133,67 (16,83;6395,22)	<0,0001
	secukinumab alto dosaggio vs. placebo	27/40 (67,5)	1/41 (2,4)	102,86 (13,22;4850,13)	<0,0001
	secukinumab basso dosaggio vs. etanercept	29/40 (72,5)	12/41 (29,3)	7,03 (2,34;23,19)	
	secukinumab alto dosaggio vs. etanercept	27/40 (67,5)	12/41 (29,3)	5,32 (1,82;16,75)	
Alla settimana 52					
PASI 75	secukinumab basso dosaggio vs. etanercept	35/40 (87,5)	28/41 (68,3)	3,12 (0,91;12,52)	
	secukinumab alto dosaggio vs. etanercept	35/40 (87,5)	28/41 (68,3)	3,09 (0,90;12,39)	
IGA 0/1	secukinumab basso dosaggio vs. etanercept	29/40 (72,5)	23/41 (56,1)	2,02 (0,73;5,77)	
	secukinumab alto dosaggio vs. etanercept	30/40 (75,0)	23/41 (56,1)	2,26 (0,81;6,62)	
PASI 90	secukinumab basso dosaggio vs. etanercept	30/40 (75,0)	21/41 (51,2)	2,85 (1,02;8,38)	
	secukinumab alto dosaggio vs. etanercept	32/40 (80,0)	21/41 (51,2)	3,69 (1,27;11,61)	
* L'imputazione dei pazienti che non rispondono alla terapia (<i>non-responder</i>) è stata usata per gestire i valori mancanti					
** n è il numero dei pazienti che rispondono alla terapia, m = numero dei pazienti valutabili					
*** finestra di visita estesa alla settimana 12					
Rapporto di probabilità, 95% intervallo di confidenza, e p-value derivano da un modello esatto di regressione logistica con il gruppo di trattamento, con la categoria di peso corporeo basale e con la categoria di età come fattori					

Una percentuale maggiore dei pazienti pediatrici trattati con secukinumab ha riportato un miglioramento della qualità della vita correlata alla salute misurata come punteggio CDLQI pari a 0 o 1 rispetto al placebo alla settimana 12 (dose bassa 44,7%, dose alta 50%, placebo 15%). Nel tempo fino alla settimana 52 inclusa, entrambi i gruppi di dosaggio di secukinumab erano numericamente più alti rispetto al gruppo etanercept (dose bassa 60,6%, dose alta 66,7%, etanercept 44,4%).

Psoriasi a placche da moderata a severa

L'efficacia di secukinumab per il trattamento dei pazienti pediatrici con psoriasi a placche moderata era stata prevista sulla base dell'efficacia dimostrata e della relazione esposizione-risposta nei pazienti adulti con psoriasi a placche da moderata a severa, e sulla base della somiglianza del decorso della malattia, della patofisiologia, e dell'effetto del farmaco negli adulti e nei pazienti pediatrici con gli stessi livelli di esposizione.

Inoltre, la sicurezza e l'efficacia di secukinumab sono state valutate in uno studio di fase III multicentrico in aperto, a due bracci, a gruppi paralleli, in pazienti pediatrici da 6 a <18 anni di età con psoriasi a placche da moderata a severa, come definito da un punteggio PASI ≥ 12 , un punteggio IGA mod 2011 ≥ 3 , e un coinvolgimento BSA $\geq 10\%$, che erano candidati alla terapia sistemica.

Lo studio 2 sulla psoriasi pediatrica ha valutato 84 pazienti che erano stati randomizzati a ricevere secukinumab a basso dosaggio (75 mg per peso corporeo <50 kg o 150 mg per peso corporeo ≥ 50 kg) o secukinumab ad alto dosaggio (75 mg per peso corporeo <25 kg, 150 mg per il peso corporeo tra ≥ 25 kg e <50 kg o 300 mg per il peso corporeo ≥ 50 kg) alle settimane 0, 1, 2, 3 e 4, seguite dalla stessa dose ogni 4 settimane. La distribuzione dei pazienti in base al peso e all'età alla randomizzazione è descritta nella Tabella 16.

Tabella 16 Distribuzione dei pazienti per peso ed età per lo studio 2 sulla psoriasi pediatrica

Sottogruppi	Descrizione	Secukinumab basso dosaggio n=42	Secukinumab alto dosaggio n=42	Totale N=84
Età	6-<12 anni	17	16	33
	≥ 12 -<18 anni	25	26	51
Peso	<25 kg	4	4	8
	≥ 25 -<50 kg	13	12	25
	≥ 50 kg	25	26	51

Gli endpoint co-primari sono stati la percentuale di pazienti che ha raggiunto alla settimana 12 una risposta PASI 75 e una risposta IGA mod 2011 "cute pulita" o "cute quasi pulita" (0 o 1).

L'efficacia sia della dose bassa che della dose alta di secukinumab era simile e ha mostrato un miglioramento statisticamente significativo rispetto al placebo storico per gli endpoint co-primari. La probabilità a posteriori stimata di un effetto di trattamento positivo era del 100%.

I pazienti sono stati seguiti per l'efficacia per un periodo di 52 settimane dopo la prima somministrazione. L'efficacia (definita come risposta PASI 75 e mod IGA 2011 "cute pulita" o "cute quasi pulita" [0 o 1]) è stata osservata già dalla prima visita post-basale alla settimana 2, e la percentuale di pazienti che ha ottenuto una risposta PASI 75 e IGA mod 2011 "cute pulita" o "cute quasi pulita" (0 o 1) è aumentata fino alla settimana 24 e si è mantenuta fino alla settimana 52. Il miglioramento di PASI 90 e PASI 100 è stato anche osservato alla settimana 12, è aumentato fino alla settimana 24, e si è mantenuto fino alla settimana 52 (vedere Tabella 17).

I profili di sicurezza del basso e dell'alto dosaggio erano simili e coerenti con il profilo di sicurezza negli adulti.

Tabella 17 Sintesi della risposta clinica nella psoriasi pediatrica da moderata a severa alle settimane 12 e 52 (studio 2 sulla psoriasi pediatrica)*

	Settimana 12		Settimana 52	
	Secukinumab basso dosaggio	Secukinumab alto dosaggio	Secukinumab basso dosaggio	Secukinumab alto dosaggio
Numero di pazienti	42	42	42	42
Risposta PASI 75 n (%)	39 (92,9%)	39 (92,9%)	37 (88,1%)	38 (90,5%)
Risposta IGA mod. 2011 "cute pulita" o "cute quasi pulita" n (%)	33 (78,6%)	35 (83,3%)	36 (85,7%)	35 (83,3%)
Risposta PASI 90 n (%)	29 (69%)	32 (76,2%)	32 (76,2%)	35 (83,3%)
Risposta PASI 100 n (%)	25 (59,5%)	23 (54,8%)	22 (52,4%)	29 (69,0%)
* L'imputazione dei pazienti che non rispondono alla terapia (<i>non-responder</i>) è stata usata per gestire i valori mancanti				

Questi risultati nella popolazione pediatrica con psoriasi a placche da moderata a severa hanno confermato le ipotesi predittive basate sull'efficacia e sulla relazione di risposta nei pazienti adulti, sopra menzionate.

Nel gruppo a basso dosaggio, il 50% e il 70,7% dei pazienti ha ottenuto un punteggio CDLQI 0 o 1 rispettivamente alle settimane 12 e 52. Nel gruppo ad alto dosaggio, il 61,9% e il 70,3% ha ottenuto un punteggio CDLQI 0 o 1 rispettivamente alle settimane 12 e 52.

Artrite idiopatica giovanile (JIA)

Artrite correlata all'entesite (ERA) e artrite psoriasica giovanile (JPsA)

L'efficacia e la sicurezza di secukinumab sono state valutate in 86 pazienti in uno studio di fase III suddiviso in 3 parti, in doppio cieco, controllato con placebo, event driven, randomizzato, in pazienti di età compresa tra 2 e < 18 anni affetti da ERA attiva o JPsA alla diagnosi sulla base dei criteri classificativi JIA modificati a cura della International League of Associations for Rheumatology (ILAR). Lo studio consisteva in una parte in aperto (Parte 1) in cui tutti i pazienti hanno ricevuto secukinumab fino alla settimana 12. I pazienti che hanno dimostrato una risposta JIA ACR 30 alla settimana 12 sono entrati nella fase in doppio cieco della Parte 2 e sono stati randomizzati 1:1 per continuare il trattamento con secukinumab o iniziare il trattamento con placebo (sospensione randomizzata) fino alla settimana 104 o fino al verificarsi di riacutizzazione. I pazienti che hanno manifestato una riacutizzazione sono poi entrati in trattamento con secukinumab in aperto fino alla settimana 104 (Parte 3).

I sottotipi di pazienti JIA all'ingresso nello studio erano: 60,5% ERA e 39,5% JPsA, che avevano una risposta inadeguata o erano intolleranti a ≥ 1 farmaci antireumatici in grado di modificare il decorso della malattia (DMARD) e a ≥ 1 farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS). Al basale, l'uso di MTX è stato riportato nel 65,1% dei pazienti; (63,5% [33/52] dei pazienti con ERA e 67,6% [23/34] dei pazienti con JPsA). 12 pazienti ERA su 52 erano trattati in concomitanza con sulfasalazina (23,1%). Ai pazienti con un peso corporeo al basale <50 kg (n=30) è stata somministrata una dose di 75 mg e ai pazienti con un peso corporeo ≥ 50 kg (n=56) è stata somministrata una dose di 150 mg. L'età al basale variava da 2 a 17 anni, con 3 pazienti da 2 a <6 anni, 22 pazienti da 6 a <12 anni e 61 pazienti da 12 a <18 anni. Al basale il punteggio dell'attività di malattia dell'artrite giovanile (Juvenile Arthritis Disease Activity Score JADAS)-27 era 15,1 (SD:7,1).

L'endpoint primario era il tempo alla riacutizzazione nel periodo randomizzato di sospensione (Parte 2). La riacutizzazione della malattia è stata definita come un peggioramento $\geq 30\%$ in almeno tre dei sei criteri di risposta ACR JIA e come un miglioramento $\geq 30\%$ in non più di uno dei sei criteri di risposta ACR JIA e un minimo di due articolazioni attive.

Alla fine della Parte 1, 75 su 86 (87,2%) pazienti hanno dimostrato una risposta JIA ACR 30 ed sono entrati nella Parte 2.

Lo studio ha raggiunto il suo endpoint primario dimostrando un prolungamento statisticamente significativo del tempo alla riacutizzazione della malattia nei pazienti trattati con secukinumab rispetto al placebo nella Parte 2. Il rischio di riacutizzazione è stato ridotto del 72% per i pazienti in trattamento con secukinumab rispetto ai pazienti trattati con placebo nella Parte 2 (Hazard ratio=0,28, IC 95%: da 0,13 a 0,63, p<0,001) (Figura 4 e Tabella 18). Durante la Parte 2, un totale di 21 pazienti nel gruppo placebo ha manifestato un evento di riacutizzazione (11 JPsa e 10 ERA) rispetto a 10 pazienti nel gruppo secukinumab (4 JPsa e 6 ERA).

Figura 4 Stime di Kaplan-Meier del tempo alla riacutizzazione della malattia nella Parte 2

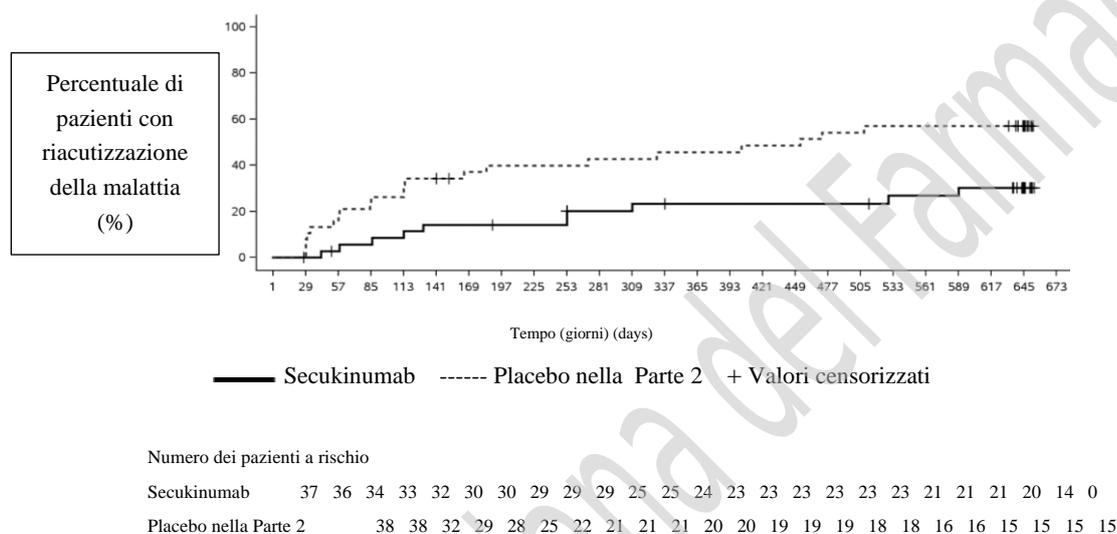
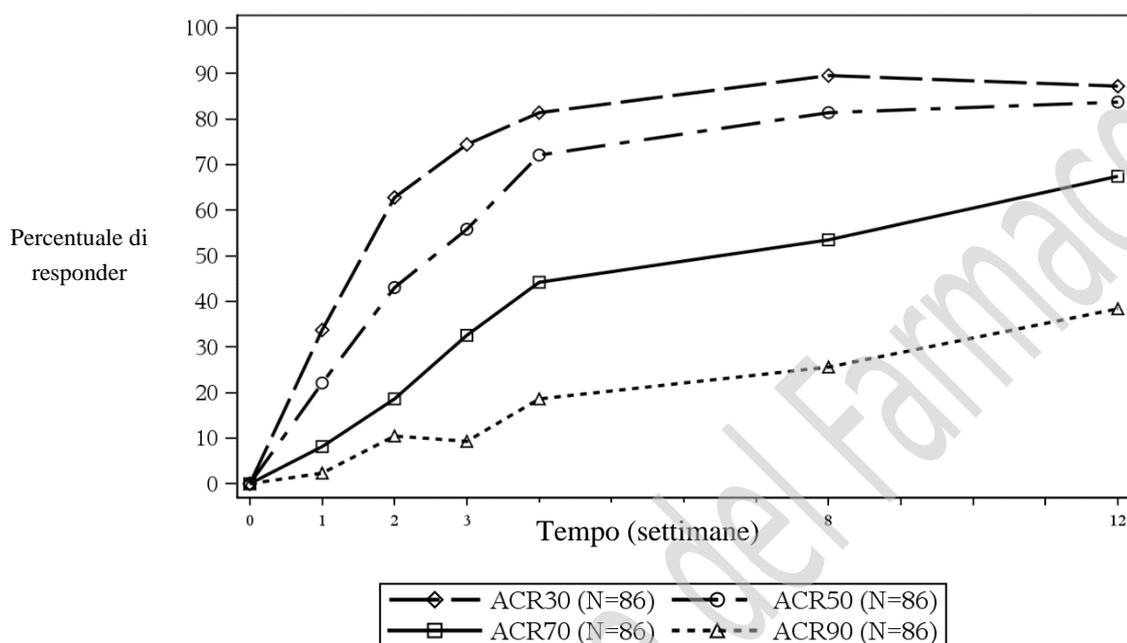


Tabella 18 Analisi di sopravvivenza del tempo alla riacutizzazione della malattia – Parte 2

	Secukinumab (N=37)	Placebo nella Parte 2 (N=38)
Numero di eventi di riacutizzazione alla fine della Parte 2, n (%)	10 (27,0)	21 (55,3)
Stime di Kaplan-Meier:		
Mediana, in giorni (95% CI)	NC (NC; NC)	453,0 (114,0; NC)
Percentuali di assenza di riacutizzazione a 6 mesi (95% CI)	85,8 (69,2; 93,8)	60,1 (42,7; 73,7)
Percentuali di assenza di riacutizzazione a 12 mesi (95% CI)	76,7 (58,7; 87,6)	54,3 (37,1; 68,7)
Percentuali di assenza di riacutizzazione a 18 mesi (95% CI)	73,2 (54,6; 85,1)	42,9 (26,7; 58,1)
Hazard ratio al placebo: Stima (95% CI)	0,28 (0,13; 0,63)	
p-value del test log-rank stratificato	<0,001**	
L'analisi è stata condotta su tutti i pazienti randomizzati che hanno ricevuto almeno una dose del farmaco in studio nella Parte 2. Secukinumab: tutti i pazienti che non hanno assunto placebo. Placebo nella Parte 2: tutti i pazienti che hanno assunto placebo nella Parte 2 e secukinumab in altri periodi. NC = Non calcolabile. ** = statisticamente significativo con una soglia di significatività ad una coda di 0,025.		

Nella Parte 1 in aperto, tutti i pazienti hanno ricevuto secukinumab fino alla settimana 12. Alla settimana 12, l'83,7%, il 67,4% e il 38,4% dei bambini manifestavano una risposta JIA ACR 50, 70 e 90 (Figura 5) rispettivamente. L'inizio dell'azione di secukinumab si è verificato già alla settimana 1. Alla settimana 12 il punteggio JADAS-27 era 4,64 (SD:4,73) e la diminuzione media dal basale in JADAS-27 era -10,487 (SD:7,23).

Figura 5 Risposta JIA ACR 30/50/70/90 per soggetti fino alla settimana 12 nella Parte 1*



*Imputazione dei pazienti che non rispondono alla terapia (*non-responder*) è stata utilizzata per gestire i valori mancanti

I dati nella fascia di età da 2 a <6 anni non sono stati conclusivi a causa del basso numero di pazienti di età inferiore a 6 anni arruolati nello studio.

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Cosentyx nella psoriasi a placche in pazienti pediatrici di età compresa tra la nascita a meno di 6 anni e nell'artrite cronica idiopatica in pazienti pediatrici di età inferiore a 2 anni (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La maggior parte delle proprietà farmacocinetiche osservate in pazienti con psoriasi a placche, artrite psoriasica e spondilite anchilosante erano simili.

Assorbimento

Dopo una singola somministrazione per via sottocutanea della dose di 300 mg come formulazione liquida in volontari sani, secukinumab ha raggiunto la concentrazione sierica massima di $43,2 \pm 10,4$ $\mu\text{g/ml}$ tra 2 e 14 giorni dopo la somministrazione.

Sulla base di un'analisi sulla farmacocinetica di popolazione, dopo una singola somministrazione per via sottocutanea di 150 mg o 300 mg in pazienti con psoriasi a placche, secukinumab ha raggiunto le concentrazioni sieriche massime di $13,7 \pm 4,8$ $\mu\text{g/ml}$ o $27,3 \pm 9,5$ $\mu\text{g/ml}$, rispettivamente, fra i 5 e i 6 giorni dopo la somministrazione.

Dopo la somministrazione settimanale iniziale durante il primo mese, sulla base di un'analisi sulla farmacocinetica di popolazione, il tempo per raggiungere la concentrazione massima è stato compreso tra 31 e 34 giorni.

Sulla base di dati simulati, le concentrazioni di picco allo stato stazionario ($C_{max,ss}$) dopo somministrazione sottocutanea di 150 mg o 300 mg sono state 27,6 µg/ml e 55,2 µg/ml, rispettivamente. Un'analisi sulla farmacocinetica di popolazione indica che lo stato stazionario è stato raggiunto dopo 20 settimane con regimi di dosaggio mensili.

Rispetto all'esposizione dopo una dose singola, un'analisi sulla farmacocinetica di popolazione ha evidenziato che i pazienti hanno mostrato un incremento di 2 volte delle concentrazioni sieriche di picco e dell'area sotto la curva (AUC), dopo somministrazioni mensili ripetute durante la fase di mantenimento.

Un'analisi sulla farmacocinetica di popolazione ha mostrato che secukinumab era assorbito con una biodisponibilità assoluta media del 73% nei pazienti con psoriasi a placche. Tra gli studi, la biodisponibilità assoluta era stimata tra il 60 e 77%.

La biodisponibilità di secukinumab nei pazienti con PsA è stata dell'85% sulla base del modello di farmacocinetica di popolazione.

Dopo la somministrazione sottocutanea di 300 mg alle settimane 0, 1, 2, 3 e 4 seguiti di 300 mg ogni 2 settimane, la concentrazione minima media \pm DS allo stato stazionario di secukinumab alla settimana 16 era di circa 55,1 \pm 26,7 µg/ml e 58,1 \pm 30,1 µg/ml nello studio HS 1 e nello studio HS 2, rispettivamente.

Distribuzione

Il volume medio di distribuzione durante la fase terminale (V_z) dopo una singola somministrazione per via endovenosa in pazienti affetti da psoriasi a placche variava tra 7,10 e 8,60 litri, suggerendo che secukinumab subisce una limitata distribuzione nei compartimenti periferici.

Biotrasformazione

La maggior parte dell'eliminazione delle IgG avviene mediante catabolismo intracellulare, a seguito di endocitosi in fase fluida o recettore-mediata.

Eliminazione

La clearance (CL) sistemica media in pazienti con psoriasi a placche dopo una singola somministrazione per via endovenosa era compresa tra 0,13 e 0,36 l/die. In un'analisi di popolazione sul profilo farmacocinetico, la clearance (CL) sistemica media è stata 0,19 l/die in pazienti con psoriasi a placche. La CL non è stata influenzata dal sesso. La clearance è stata indipendente dalla dose e dal tempo di somministrazione.

L'emivita media di eliminazione, come stimata dall'analisi sulla farmacocinetica di popolazione, è stata di 27 giorni nei pazienti con psoriasi a placche, variando tra i 18 e i 46 giorni negli studi sulla psoriasi con somministrazione per via endovenosa.

In un'analisi farmacocinetica di popolazione, la CL sistemica media dopo somministrazione sottocutanea di 300 mg alle settimane 0, 1, 2, 3 e 4 seguita da 300 mg ogni 2 settimane in pazienti con idrosadenite suppurativa era di 0,26 l/die.

L'emivita media di eliminazione, come stimata dall'analisi farmacocinetica di popolazione, era di 23 giorni nei pazienti affetti da idrosadenite suppurativa.

Linearità/non linearità

La farmacocinetica della dose singola o multipla di secukinumab nei pazienti affetti da psoriasi a placche è stata determinata in diversi studi con somministrazioni endovenose di dosi variabili tra 1x 0,3 mg/kg e 3x 10 mg/kg e con somministrazioni sottocutanee di dosi variabili tra 1x 25 mg e dosi multiple di 300 mg. L'esposizione è stata proporzionale alla dose per tutti i regimi di trattamento.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

In base ai dati di un'analisi di farmacocinetica di popolazione con un numero limitato di pazienti anziani (n=71 per età ≥ 65 anni e n=7 per età ≥ 75 anni), la clearance è risultata simile nei pazienti anziani e nei pazienti di età inferiori a 65 anni.

Pazienti con compromissione della funzione renale o epatica

Non sono disponibili dati farmacocinetici nei pazienti con compromissione della funzione renale o epatica. Si stima che l'eliminazione renale di secukinumab intatto, un anticorpo monoclonale IgG, sia bassa e di scarsa importanza. Le IgG sono eliminate principalmente per via catabolica e non ci si attende che la clearance di secukinumab sia influenzata dalla compromissione della funzionalità epatica.

Effetto del peso sulla farmacocinetica

La clearance e il volume di distribuzione di secukinumab aumentano in funzione dell'aumento del peso corporeo.

Popolazione pediatrica

Psoriasi a placche

Nel pool dei due studi pediatrici, ai pazienti con psoriasi a placche da moderata a severa (da 6 a meno di 18 anni di età) è stato somministrato secukinumab al regime posologico pediatrico raccomandato. Alla settimana 24, i pazienti di peso ≥ 25 e < 50 kg presentavano una concentrazione media \pm DS allo stato stazionario di $19,8 \pm 6,96$ $\mu\text{g/ml}$ (n=24) dopo 75 mg di secukinumab e i pazienti di peso ≥ 50 presentavano una concentrazione media \pm DS allo stato stazionario di $27,3 \pm 10,1$ $\mu\text{g/ml}$ (n=36) dopo 150 mg di secukinumab. La concentrazione media \pm DS allo stato stazionario nei pazienti di peso < 25 kg (n=8) era di $32,6 \pm 10,8$ $\mu\text{g/ml}$ alla settimana 24 dopo una dose di 75 mg.

Artrite idiopatica giovanile

In uno studio pediatrico, ai pazienti con ERA e JPsA (da 2 a meno di 18 anni) è stato somministrato secukinumab al regime di dosaggio pediatrico raccomandato. Alla settimana 24, i pazienti di peso < 50 kg e ≥ 50 kg avevano una concentrazione media \pm DS allo stato stazionario di $25,2 \pm 5,45$ $\mu\text{g/ml}$ (n=10) e $27,9 \pm 9,57$ $\mu\text{g/ml}$ (n=19), rispettivamente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo (adulto o pediatrico) sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute e tossicità della riproduzione, o di reattività crociata tissutale.

Non sono stati condotti studi su animali per valutare il potenziale carcinogenico di secukinumab.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Saccarosio
Istidina
Istidina cloridrato monoidrato
Polisorbato 80

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Dopo ricostituzione

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 24 ore a 2°C - 8°C. Da un punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di ricostituzione non escluda il rischio di contaminazione microbiologica, il medicinale deve essere usato immediatamente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).
Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Cosentyx è fornito in un flaconcino di vetro trasparente chiuso da un tappo di gomma di colore grigio e capsula di alluminio con un componente a strappo (flip-off) bianco contenente 150 mg di secukinumab.

Cosentyx è disponibile in confezioni contenenti un flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il flaconcino monouso contiene 150 mg di secukinumab da ricostituire con acqua sterile per preparazioni iniettabili. La soluzione risultante deve essere limpida e incolore o leggermente gialla. Non usare se la polvere liofilizzata non si è completamente disciolta o se il liquido contiene particelle facilmente visibili, è torbido o è chiaramente marrone.

Ricostituzione

Cosentyx 150 mg polvere per soluzione iniettabile deve essere preparato da un operatore sanitario. La preparazione della soluzione per iniezione sottocutanea deve essere fatta senza interruzioni e con la certezza di usare una tecnica asettica. Il tempo di preparazione dalla foratura del tappo fino alla fine della ricostituzione richiede in media 20 minuti e non deve superare i 90 minuti.

1. Portare il flaconcino di polvere a temperatura ambiente e assicurarsi che l'acqua per preparazioni iniettabili sia a temperatura ambiente.
2. Prelevare poco più di 1,0 ml di acqua per preparazioni iniettabili in una siringa monouso, graduata, da 1 ml e aggiustare a 1,0 ml.
3. Rimuovere il cappuccio di plastica dal flaconcino.
4. Inserire l'ago della siringa nel flaconcino contenente la polvere attraverso il centro del tappo di gomma e ricostituire la polvere iniettando lentamente 1,0 ml di acqua per preparazioni iniettabili dentro il flaconcino. Il flusso di acqua per preparazioni iniettabili deve essere diretto verso la polvere.
5. Ruotare il flaconcino con un angolo di circa 45 gradi e far girare delicatamente tra le dita per 1 minuto circa. Non agitare e capovolgere il flaconcino.
6. Lasciare riposare il flaconcino a temperatura ambiente per un minimo di 10 minuti per permettere la dissoluzione. Da notare che può verificarsi la formazione di schiuma nella soluzione.
7. Ruotare il flaconcino con un angolo di circa 45 gradi e far girare delicatamente tra le dita per 1 minuto circa. Non agitare o capovolgere il flaconcino.
8. Lasciare riposare il flaconcino a temperatura ambiente per 5 minuti. La soluzione risultante deve essere limpida. Il suo colore può variare da incolore a leggermente giallo. Non usare se la polvere liofilizzata non si è completamente disciolta o se il liquido contiene particelle facilmente visibili, è torbido o è chiaramente marrone.
9. Preparare il numero necessario di flaconcini (2 flaconcini per la dose di 300 mg).

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Utilizzo nella popolazione pediatrica

Per i pazienti pediatrici che ricevono la dose da 75 mg dal flaconcino monouso contenente 150 mg di secukinumab per ricostituzione con acqua sterile per preparazioni iniettabili, devono essere prelevati leggermente più di 0,5 ml di soluzione ricostituita per iniezione sottocutanea e il resto della soluzione deve essere immediatamente eliminato. Istruzioni dettagliate per l'uso sono fornite nel foglio illustrativo.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/980/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 gennaio 2015
Data del rinnovo più recente: 03 settembre 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

Novartis Pharma S.A.S.
Centre de Biotechnologie
8, rue de l'Industrie
F-68330 Huningue
Francia

Sandoz GmbH
Business Unit Biologics Technical Development and Manufacturing Drug Substance Schafstau
(BTDM DSS)
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Austria

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Polvere per soluzione iniettabile

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
90429 Nuremberg
Germania

Soluzione iniettabile in siringa preriempita / Soluzione iniettabile in penna preriempita

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
90429 Nuremberg
Germania

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Austria

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Agenzia Italiana del Farmaco