

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Козэнтикс, 150 мг, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1 Общее описание

Действующее вещество: секукинумаб.

Секукинумаб представляет собой рекомбинантное моноклональное полностью человеческое антитело, производимое в клетках яичника китайского хомяка.

2.2 Качественный и количественный состав

Каждый флакон содержит 150 мг секукинумаба. 1 мл восстановленного раствора содержит 150 мг секукинумаба.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения.

Лиофилизат белого цвета.

Восстановленный раствор - прозрачный или опалесцирующий, от бесцветного до светло-желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Бляшечный псориаз у взрослых

Козэнтикс применяется для лечения бляшечного псориаза среднетяжелой и тяжелой формы у взрослых, которым показана системная терапия.

Бляшечный псориаз у детей

Козэнтикс применяется для лечения бляшечного псориаза среднетяжелой и тяжелой формы у детей и подростков старше 6 лет, которым показана системная терапия.

Псориатический артрит

Лечение активного псориатического артрита у взрослых пациентов при недостаточном ответе на предыдущую терапию болезнью-модифицирующим антиревматическим препаратом в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом (МТХ) (см. раздел 5.1).

Аксиальный спондилоартрит (axSpA)

Анкилозирующий спондилит (АС, аксиальный спондилоартрит с рентгенологическими признаками)

Козэнтикс применяется для лечения активного анкилозирующего спондилита у взрослых при недостаточном ответе на стандартную терапию.

Нерентгенологический аксиальный спондилоартрит (nr-axSpA)

Козэнтикс применяется для лечения активного нерентгенологического аксиального спондилоартрита с объективными признаками воспалительного процесса, на что указывает повышенное содержание С-реактивного белка (СРБ) и/или магнитно-резонансная томография (МРТ), у взрослых при недостаточном ответе на стандартную терапию нестероидными противовоспалительными лекарственными препаратами (НПВП).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Козэнтикс предназначен для использования под руководством и наблюдением врача, имеющего опыт в диагностике и лечении состояний, при которых показано применение Козэнтикса.

Режим дозирования

Бляшечный псориаз у взрослых

Рекомендованная доза составляет 300 мг секукинумаба подкожно с начальной дозой на 0-й, 1-й, 2-й, 3-й и 4-й неделе, с последующим ежемесячным введением поддерживающей дозы. Каждая доза в 300 мг вводится в виде двух подкожных инъекций по 150 мг.

Бляшечный псориаз у детей и подростков старше 6 лет

Рекомендуемая доза рассчитывается по массе тела (таблица 1) и вводится подкожно с начальной дозой на 0-й, 1-й, 2-й, 3-й и 4-й неделе, с последующим ежемесячным введением поддерживающей дозы. Каждая доза в 75 мг вводится в виде одной подкожной инъекции. Каждая доза в 150 мг вводится в виде одной подкожной инъекции. Каждая доза в 300 мг вводится в виде двух подкожных инъекций по 150 мг.

Таблица 1. Рекомендованные дозы при бляшечном псориазе у детей

Масса тела на момент инъекции	Рекомендуемая доза
< 25 кг	75 мг
25–50 кг	75 мг
≥ 50 кг	150 мг (* с возможностью увеличения до 300 мг)

* У некоторых пациентов при увеличении дозы возможно достижение дополнительного положительного эффекта

Псориатический артрит

У пациентов с бляшечным псориазом среднетяжелой или тяжелой формы, или у пациентов без ответа на терапию препаратами ингибиторами ФНОα, рекомендуемая доза составляет 300 мг секукинумаба подкожно с начальной дозой на 0-й, 1-й, 2-й, 3-й и 4-й неделе, с последующим ежемесячным введением поддерживающей дозы. Каждая доза в 300 мг вводится в виде двух подкожных инъекций по 150 мг.

Для остальных пациентов рекомендуемая доза составляет 150 мг секукинумаба подкожно с начальной дозой на 0-й, 1-й, 2-й, 3-й и 4-й неделе, последующим ежемесячным введением поддерживающей дозы. На основании клинического ответа доза может быть увеличена до 300 мг.

Аксиальный спондилоартрит (axSpA)

Анкилозирующий спондилит (АС, аксиальный спондилоартрит с рентгенологическими признаками).

Рекомендуемая доза составляет 150 мг секукинумаба подкожно с начальной дозой на 0-й, 1-й, 2-й, 3-й и 4-й неделе, с последующим ежемесячным введением поддерживающей дозы. На основании клинического ответа доза может быть увеличена до 300 мг. Каждая доза в 300 мг вводится в виде двух подкожных инъекций по 150 мг.

Нерентгенологический аксиальный спондилоартрит (nr-axSpA)

Рекомендуемая доза составляет 150 мг секукинумаба подкожно с начальной дозой на 0-й, 1-й, 2-й, 3-й и 4-й неделе, с последующим ежемесячным введением поддерживающей дозы.

По всем указанным выше показаниям, доступные данные указывают на то, что клинический ответ обычно достигается в течение 16 недель лечения. Следует рассмотреть возможность отмены лечения у пациентов без ответа на 16-недельный курс лечения. У некоторых пациентов с первоначально частичным ответом может впоследствии улучшиться состояние после лечения, продолжающегося свыше 16 недель.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты (в возрасте 65 лет и старше)

Коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2).

Почечная недостаточность/печеночная недостаточность

Действие препарата Козэнтикс не изучалось в данных группах пациентов. Рекомендации о дозировке отсутствуют.

Пациенты детского возраста

Безопасность и эффективность Козэнтикса у детей с бляшечным псориазом в возрасте до 6 лет не изучены.

Безопасность и эффективность Козэнтикса у детей в возрасте до 18 лет и с другими показаниями не изучены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Козэнтикс следует вводить подкожно. По возможности следует избегать инъекций на участках кожи, пораженных псориазом. Лиофилизат необходимо перед применением восстановить до раствора.

Восстановление, подготовка к введению и введение должно осуществляться медицинским работником.

Инструкция по восстановлению препарата перед применением приведена в разделе 6.6, а также в разделе «Инструкция по применению» листка-вкладыша.

4.3. Противопоказания

Повышенная чувствительность к секукиномумабу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Клинически значимая инфекция в активной фазе, например, активная форма туберкулеза (см. раздел 4.4).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Прослеживаемость

Для улучшения прослеживаемости биологических медицинских препаратов, наименование и номер серии введенного препарата должны быть четким образом указаны.

Инфекции

Секукиномуаб может повысить риск возникновения инфекций. В пострегистрационных исследованиях у пациентов, получающих секукиномуаб, отмечалось развитие серьезных инфекций. Следует соблюдать осторожность при назначении секукиномуаба пациентам с хроническими инфекциями или рецидивирующими инфекциями в анамнезе.

Пациенты должны быть проинструктированы о необходимости обращения к врачу при появлении признаков и симптомов, указывающих на развитие инфекции. Если у пациента развивается тяжелая форма инфекции, то необходимо обеспечить тщательное наблюдение за

пациентом и отмену введения секукиномаба до устранения симптомов инфекции.

В клинических исследованиях у пациентов, получающих секукиномаб, отмечалось развитие инфекций (см. раздел 4.8). Большинство из них относились к инфекциям верхних дыхательных путей легкой или средней степеней тяжести, например, назофарингит, и не требовали прекращения лечения.

Легкие формы кандидозов кожи и слизистых оболочек, связанных с механизмом действия секукиномаба, чаще отмечались у пациентов, получавших секукиномаб, чем у пациентов, получавших плацебо, в клинических исследованиях псориаза (3,55 на 100 пациенто-лет для 300 мг секукиномаба по сравнению с 1,00 на 100 пациенто-лет в группе плацебо) (см. раздел 4.8).

В клинических исследованиях не сообщалось о повышенной восприимчивости к туберкулезу. Тем не менее, секукиномаб не следует назначать пациентам с активной формой туберкулеза. Необходимо назначить противотуберкулезную терапию пациентам с латентной формой туберкулеза до начала приема секукиномаба.

Воспалительные заболевания кишечника (включая болезнь Крона и язвенный колит)

Сообщалось о новых эпизодах или эпизодах обострения воспалительных заболеваний кишечника при терапии секукиномабом (см. раздел 4.8). Не рекомендуется применять секукиномаб у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Если у пациента развиваются новые признаки и симптомы воспалительных заболеваний кишечника или наблюдаются обострения ранее существующих, следует прекратить прием секукиномаба и начать соответствующее лечение.

Реакции гиперчувствительности

В клинических исследованиях у пациентов, получающих секукиномаб, отмечались редкие случаи анафилактических реакций. При возникновении анафилактических или других серьезных аллергических реакций необходимо немедленно прекратить прием секукиномаба и инициировать соответствующую терапию.

Вакцинация

Не следует назначать живые вакцины одновременно с секукиномабом.

Пациенты, получающие секукиномаб, могут одновременно получать инактивированные или неживые вакцины. В исследовании равное соотношение здоровых добровольцев, получавших 150 мг секукиномаба, и пациентов, получавших плацебо, демонстрировали адекватный иммунный ответ после применения *менингококковой* вакцины и

инактивированной вакцины *против гриппа* с минимум 4-кратным увеличением титров антител к *менингококковой* вакцине и вакцине *против гриппа*. Эти данные свидетельствуют о том, что секукинумаб не подавляет гуморальный иммунный ответ на *менингококковые* вакцины или вакцины *против гриппа*.

Рекомендуется, чтобы все пациенты детского возраста до начала приема препарата Козэнтикс получили соответствующие возрасту прививки в соответствии с планом вакцинации.

Одновременное применение иммуносупрессивной терапии

В исследованиях псориаза, оценка безопасности и эффективности секукинумаба в сочетании с иммунодепрессантами, в том числе биологическими, или фототерапией не проводилась. Не выявлено лекарственного взаимодействия секукинумаба с метотрексатом (MTX), сульфасалазином и/или кортикостероидами в ходе исследований артрита (включая пациентов с псориатическим артритом и анкилозирующим спондилитом). Необходимо уделять особое внимание при сопутствующем приеме других иммунодепрессантов и секукинумаба (см. также раздел 4.5).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Не следует применять живые вакцины одновременно с секукинумабом (см. также раздел 4.4).

В исследовании с участием взрослых пациентов с бляшечным псориазом не выявлено взаимодействия между секукинумабом и мидазоламом (субстрат CYP3A4).

Не выявлено лекарственного взаимодействия секукинумаба с метотрексатом (MTX) и/или кортикостероидами в ходе исследований артрита (включая пациентов с псориатическим артритом и аксиальным спондилоартритом).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с репродуктивным потенциалом

Женщины с репродуктивным потенциалом должны использовать эффективные методы контрацепции во время лечения и в течение, по крайней мере, 20 недель после лечения.

Беременность

Достоверные данные об использовании секукинумаба у беременных женщин отсутствуют. Исследования на животных не подтверждают прямые или косвенные вредные последствия репродуктивной токсичности (см. раздел 5.3). В качестве меры предосторожности желательно избегать использования препарата Козэнтикс во время беременности.

Грудное вскармливание

Не установлено, выделяется ли секукинумаб в грудное молоко. Иммуноглобулины выделяются в грудное молоко, но не известно, усваивается ли секукинумаб системно после приема внутрь. Из-за вероятности развития нежелательных реакций на секукинумаб у грудных младенцев, целесообразно рассмотреть возможность прекращения грудного вскармливания во время лечения и до 20 недель после лечения или прекращения лечения препаратом Козэнтикс, принимая во внимание соотношение пользы кормления грудью для ребенка и пользы лечения для матери.

Фертильность

Влияние секукинумаба на фертильность человека не оценивалось. Исследования на животных не подтверждают прямые или косвенные вредные последствия в отношении фертильности.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Козэнтикс не имеет или имеет незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Обзор профиля безопасности

К наиболее часто упоминаемым нежелательным лекарственным реакциям (НЛР) относятся инфекции верхних дыхательных путей (чаще всего — назофарингит, ринит).

Перечень нежелательных реакций в виде таблицы

Данные клинических исследований касательно нежелательных реакций и пострегистрационные данные (таблица 2) перечислены в соответствии с системно-органным классом медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA. В каждом классе системы органов НЛР распределены по частоте, начиная с наиболее часто выявленной реакции. В каждой группе по частоте, нежелательные реакции представлены в порядке убывания их степени тяжести. Категории частоты: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (исходя из имеющихся данных, частоту возникновения определить невозможно).

Более 18 000 пациентов прошли лечение секукинумабом в слепых и открытых клинических исследованиях при различных показаниях к применению (бляшечный псориаз, псориатический артрит, аксиальный спондилоартрит и другие аутоиммунные состояния), что составляет 30 565 пациента-лет воздействия. Из них 11 700 пациентов получали секукинумаб

минимум на протяжении одного года. Профиль безопасности секукинумаба одинаков независимо от показаний.

Таблица 2. Перечень нежелательных реакций в клинических исследованиях¹ и пострегистрационном опыте применения

Класс систем органов	Частота возникновения	Нежелательная реакция
Инфекции и инвазии	Очень часто	Инфекции верхних дыхательных путей
	Часто	Герпес полости рта
		Микотическое поражение кожи стоп
		Кандидоз ротовой полости
	Нечасто	Наружный отит
Инфекции нижних дыхательных путей		
Неизвестно	Кандидоз слизистых и кожных покровов (включая кандидоз пищевода)	
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Нечасто	Нейтропения
Нарушения со стороны иммунной системы	Редко	Анафилактические реакции
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головная боль
Нарушения со стороны органа зрения	Нечасто	Конъюнктивит
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто	Ринорея
Желудочно-кишечные нарушения	Часто	Диарея
	Часто	Тошнота
	Нечасто	Воспалительное заболевание кишечника
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто	Крапивница
		Дисгидротическая экзема
	Редко	Эксфолиативный дерматит ²
		Аллергический васкулит
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	Утомляемость

¹ Плацебо-контролируемые клинические исследования (фаза III) у пациентов с бляшечным псориазом, псориатическим артритом, анкилозирующим спондилитом (АС) и рентгенологическим аксиальным спондилоартритом, получавших 300 мг, 150 мг, 75 мг или плацебо, с длительностью лечения до 12 недель (псориаз) или 16 недель (АС, АС и ps-axSpA)

² Случаи отмечались у пациентов с диагнозом псориаз.

Описание отдельных нежелательных реакций

Инфекции

В плацебо-контролируемом периоде клинических исследований бляшечного псориаза (итого 1382 пациента, получавших секукинумаб, и 694 пациента, получавших плацебо, в течение 12 недель) сообщалось о выявлении инфекции у 28,7 % пациентов, получавших секукинумаб, по сравнению с 18,9 % пациентов, получавших плацебо. Большинство инфекций отнесены к незначительным и легким или среднетяжелым формам инфекций верхних дыхательных путей, например, назофарингит, которые не требовали прекращения лечения. Выявлен рост числа случаев кандидоза слизистых или кожных покровов, связанный с механизмом действия препарата; выявленные случаи были отнесены к несерьезным, от легкой до средней степени тяжести, реагирующим на стандартное лечение и не требующим прекращения лечения. Серьезные инфекции зафиксированы у 0,14 % пациентов, получавших секукинумаб, и у 0,3 % пациентов, получавших плацебо (см раздел 4.4).

За весь период лечения (итого 3430 пациентов, получавших секукинумаб, вплоть до 52 недель для большинства пациентов) сообщалось о развитии инфекции у 47,5 % пациентов, получавших секукинумаб (0,9 на пациенто-лет последующего наблюдения). Серьезные инфекции были зарегистрированы у 1,2 % пациентов, получавших секукинумаб (0,015 на пациенто-лет последующего наблюдения).

Частота инфекций, наблюдаемых в клинических исследованиях у пациентов с псориатическим артритом и аксиальным спондилоартритом (анкилозирующий спондилит и нерентгенологический аксиальный спондилоартрит), была идентична таковой в ходе исследований псориаза.

Нейтропения

В клинических исследованиях псориаза фазы III нейтропения чаще наблюдалась при приеме секукинумаба, чем при приеме плацебо, но в большинстве случаев была легкой, преходящей и обратимой. Об уровне нейтропении $< 1,0-0,5 \times 10^9/\text{л}$ (класс 3 в соответствии с Общими терминологическими критериями оценки нежелательных явлений [CTCAE]) сообщалось у 18 из 3430 (0,5 %) пациентов, получавших секукинумаб, вне зависимости от дозы и без связи по времени с инфекциями в 15 из 18 случаев. Сообщения о случаях более тяжелых форм нейтропении отсутствуют. В оставшихся 3 случаях сообщалось о нетяжелых инфекциях с обычным ответом на стандартную терапию, не требующих прекращения приема секукинумаба.

Частота возникновения нейтропении при псориатическом артрите и аксиальном спондилоартрите (анкилозирующем спондилите и нерентгенологическом аксиальном спондилоартрите) была идентична таковой при псориазе.

Сообщалось о редких случаях нейтропении $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ (класс 4 в соответствии с CTCAE).

Реакции гиперчувствительности

В клинических исследованиях отмечалось развитие крапивницы и один случай анафилактической реакции на секукинумаб (см. также раздел 4.4).

Иммуногенность

По данным клинических исследований препарата Козэнтикс у пациентов с псориазом, псориатическим артритом и аксиальным спондилоартритом (анкилозирующим спондилитом и нерентгенологическим аксиальным спондилоартритом), менее чем в 1 % случаев наблюдалось образование антител к секукинумабу к 52 неделе терапии. Около половины антител, образовавшихся на фоне терапии, являлись нейтрализующими, но это не ассоциировалось с потерей эффективности терапии или влиянием на фармакокинетические параметры препарата.

Пациенты детского возраста

Нежелательные эффекты у пациентов детского возраста старше 6 лет с бляшечным псориазом

Безопасность препарата при бляшечном псориазе у детей и подростков в возрасте старше 6 лет была изучена в двух клинических исследованиях III фазы: плацебо-контролируемое исследование с участием 162 пациентов в возрасте ≥ 6 и ≤ 18 лет с тяжелым бляшечным псориазом и открытое исследование с участием 84 пациентов в возрасте ≥ 6 и ≤ 18 лет с бляшечным псориазом среднетяжелой и тяжелой формы. Нежелательные реакции, зарегистрированные в данных исследованиях, соответствовали данным, полученным в предшествующих исследованиях у взрослых пациентов с бляшечным псориазом.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата.

Медицинским работникам рекомендуется сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242 00 29; факс: +375 (17) 242 00 29.

Эл. почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

<http://www.rceth.by>

Республика Армения

0051, Ереван, пр. Комитаса 49/5

«НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ЭКСПЕРТИЗЫ ЛЕКАРСТВ И МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ ИМ. АКАДЕМИКА Э. ГАБРИЕЛЯНА»

Телефон: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Электронная почта: naira@pharm.am; vigilance@pharm.am

Сайт: www.pharm.am.

4.9 Передозировка

В клинических исследованиях внутривенное введение в дозе до 30 мг/кг (т.е. приблизительно 2000-3000 мг) не сопровождалось развитием дозолимитирующей токсичности. В случае передозировки рекомендуется наблюдение пациента для выявления признаков и симптомов нежелательных реакций. При необходимости следует незамедлительно провести симптоматическое лечение.

5 ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Иммунодепрессанты, ингибиторы интерлейкина.

Код АТХ: L04AC10

Механизм действия

Секукинумаб представляет собой полностью человеческое антитело (иммуноглобулин G1, IgG1), которое селективно связывается и нейтрализует провоспалительный цитокин - интерлейкин-17А (ИЛ-17А). Секукинумаб оказывает направленное действие на ИЛ-17А и ингибирует его взаимодействие с рецептором ИЛ-17, который экспрессируется разными типами клеток, включая кератиноциты. В результате этого секукинумаб ингибирует высвобождение провоспалительных цитокинов, хемокинов и медиаторов повреждения тканей, снижает вклад ИЛ-17А в аутоиммунные и воспалительные заболевания. Секукинумаб в клинически значимых концентрациях достигает кожи и снижает концентрацию воспалительных маркеров. Прямым следствием лечения секукинумабом является уменьшение выраженности покраснения, уплотнения и шелушения кожи, что наблюдается в очагах поражения при бляшечном псориазе.

ИЛ-17А является естественным цитокином, который участвует в нормально протекающих

реакциях воспаления и иммунного ответа. ИЛ-17А играет ключевую роль в патогенезе бляшечного псориаза, псориатического артрита и аксиального спондилоартрита (анкилозирующего спондилита и нерентгенологического аксиального спондилоартрита). В крови у пациентов с бляшечным псориазом, псориатическим артритом и аксиальным спондилоартритом, а также в клетках пораженных участков кожи у пациентов с бляшечным псориазом обнаружено увеличение концентрации ИЛ-17А, а также увеличение количества лимфоцитов и клеток врожденного иммунитета, продуцирующих ИЛ-17А. Продукция ИЛ-17А существенно повышена в пораженных участках по сравнению со здоровыми участками кожи у пациентов с бляшечным псориазом. Кроме того, у пациентов с псориатическим артритом в синовиальной жидкости отмечается увеличение количества клеток, продуцирующих ИЛ-17А. У пациентов с аксиальным спондилоартритом значительное увеличение количества клеток, продуцирующих ИЛ-17А, отмечается в субхондральном костном мозге фасеточных суставов. Доказана эффективность ингибирования ИЛ-17А в лечении пациентов с анкилозирующим спондилитом, что подтверждает ключевую роль этого цитокина при аксиальном спондилоартрите.

5.1.2 Фармакодинамические эффекты

Концентрация общего ИЛ-17А в сыворотке (свободного и связанного с секукинумабом ИЛ-17А) первоначально увеличилась у пациентов, получающих секукинумаб. За этим следует медленное снижение в связи со сниженным клиренсом связанного с секукинумабом ИЛ-17А, подтверждающее, что секукинумаб выборочно захватывает свободный ИЛ-17А, который играет ключевую роль в патогенезе бляшечного псориаза.

В исследовании у пациентов с бляшечным псориазом после одной-двух недель лечения секукинумабом значительно снижались инфильтрация эпидермиса нейтрофилами и количество различных ассоциированных с ними маркеров, которое часто повышено в пораженных участках кожи у данных пациентов. Секукинумаб снижал (в течение 1–2 недель лечения) уровень С-реактивного белка, который является маркером воспаления.

5.1.3 Клиническая эффективность и безопасность

Была проведена оценка эффективности и безопасности секукинумаба в рамках четырех рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований III фазы у пациентов с бляшечным псориазом среднетяжелой или тяжелой формы, которые нуждались в фототерапии или системной терапии [ERASURE, FIXTURE, FEATURE, JUNCTURE]. Оценивалась эффективность и безопасность секукинумаба в дозах 150 мг и 300 мг по сравнению с плацебо или этанерцептом. Кроме того, в одном исследовании длительный курс

лечения оценивался в сравнении с «повторяющимся по мере необходимости» режимом лечения [SCULPTURE].

Из 2403 пациентов, которые были включены в плацебо-контролируемые исследования, 79 % ранее не получали лечение биологическими препаратами, у 45 % не отмечалось неэффективности в лечении биологическими препаратами, а у 8 % лечение биологическими препаратами было неэффективным (6 % с отсутствием эффекта при лечении ингибиторами ФНО, 2 % с отсутствием эффекта при использовании анти-p40). Примерно у 15–25 % пациентов в III фазе исследования отмечался псориазический артрит (ПсА) в начале исследования.

В исследовании псориаза 1 (ERASURE) оценивались 738 пациентов. Пациенты, рандомизированные в группу лечения секукинумабом, получали дозу в 150 мг или 300 мг на 0-й, 1-й, 2-й, 3-й и 4-й неделе, а затем ту же дозу каждый месяц. В исследовании псориаза 2 (FIXTURE) оценивалось 1306 пациентов. Пациенты, рандомизированные в группу лечения секукинумабом, получали дозу в 150 мг или 300 мг на 0-й, 1-й, 2-й, 3-й и 4-й неделе, а затем ту же дозу каждый месяц. Пациенты, рандомизированные в группу лечения этанерцепта, получали дозу в 50 мг два раза в неделю в течение 12 недель с последующей дозой в 50 мг каждую неделю. В обоих исследованиях (1 и 2) пациенты, рандомизированные для получения плацебо, у которых отсутствовал ответ на 12-й неделе, были переведены на секукинумаб (150 мг или 300 мг) на 12-й, 13-й, 14-й и 15-й неделе, а затем на ту же дозу каждый месяц, начиная с 16-й недели. Наблюдение пациентов проводилось до 52 недель после первого введения исследуемого препарата.

В исследовании псориаза 3 (FEATURE) оценивали 177 пациентов с использованием предварительно заполненных шприцев в автоинжекторах (ручках) в сравнении с плацебо после 12 недель лечения для оценки безопасности, переносимости и удобства самостоятельного введения секукинумаба. Исследование псориаза 4 (JUNCTURE) оценивало 182 пациента с использованием предварительно заполненных шприцев в автоинжекторах (ручках) по сравнению с плацебо после 12 недель лечения для оценки безопасности, переносимости и удобства применения секукинумаба с помощью предварительно заполненной шприца в автоинжекторе (ручке). В обоих исследованиях (3 и 4) пациенты, рандомизированные для получения секукинумаба, получали дозу в 150 мг или 300 мг на 0-й, 1-й, 2-й, 3-й и 4-й неделе, а затем ту же дозу каждый месяц. Пациенты были также рандомизированы для получения плацебо на 0-й, 1-й, 2-й, 3-й и 4-й неделе, а затем в той же дозе каждый месяц.

Исследование 5 (SCULPTURE) оценивало 966 пациентов. Все пациенты, получавшие секукинумаб в дозе 150 мг или 300 мг на 0-й, 1-й, 2-й, 3-й, 4-й, 8-й и 12-й неделе и далее, были рандомизированы для получения длительного лечения в той же дозе каждый месяц, начиная с 12-й недели, либо «возобновления терапии при необходимости» в той же дозе. У пациентов, рандомизированных в группу «возобновления терапии при необходимости», не удалось достичь надлежащего ответа, следовательно, рекомендуется длительный режим с ежемесячным введением.

Первичные конечные точки в плацебо- и активно контролируемых исследованиях отображали долю пациентов, достигших индекса площади и тяжести псориаза PASI75, и «чистого» или «почти чистого» ответа по сравнению с плацебо по системе глобальной оценки исследователя 2011 г. на 12-й неделе (см. таблицы 3 и 4). Доза в 300 мг обеспечила лучшее очищение кожи, особенно для «чистой» или «почти чистой» кожи, наряду с основными конечными точками индекса площади и тяжести псориаза 90 и 100 и ответом 0 и 1 по системе глобальной оценки исследователя (ГОИ) 2011, во всех исследованиях с наблюдаемым пиковым эффектом на 16-й неделе, следовательно, именно эта доза является рекомендуемой.

Таблица 3. Обзор индексов площади и тяжести поражения псориазом (PASI) 50/75/90/100 и «чистого» или «почти чистого» клинического ответа по системе глобальной оценки исследователя* 2011 г. в исследованиях псориаза 1, 3 и 4 (ERASURE, FEATURE и JUNCTURE)

	Неделя 12			Неделя 16		Неделя 52	
	Плацебо	150 мг	300 мг	150 мг	300 мг	150 мг	300 мг
Исследование 1							
Число пациентов	246	244	245	244	245	244	245
Число ответов п (%) с индексом 50	22 (8,9 %)	203 (83,5 %)	222 (90,6 %)	212 (87,2 %)	224 (91,4 %)	187 (77 %)	207 (84,5 %)
Число ответов п (%) с индексом 75	11 (4,5 %)	174 (71,6 %) **	200 (81,6 %) **	188 (77,4 %)	211 (86,1 %)	146 (60,1 %)	182 (74,3 %)
Число ответов п (%) с индексом 90	3 (1,2 %)	95 (39,1 %) **	145 (59,2 %) **	130 (53,5 %)	171 (69,8 %)	88 (36,2 %)	147 (60,0 %)
Число ответов п (%) с индексом 100	2 (0,8 %)	31 (12,8 %)	70 (28,6 %)	51 (21,0 %)	102 (41,6 %)	49 (20,2 %)	96 (39,2 %)
Число «чистых» или «почти чистых» ответов по системе IGA 2011 г. (%)	6 (2,40 %)	125 (51,2 %) **	160 (65,3 %) **	142 (58,2 %)	180 (73,5 %)	101 (41,4 %)	148 (60,4 %)
Исследование 3							
Число пациентов	59	59	58	—	—	—	—
Число ответов п (%) с индексом 50	3 (5,1 %)	51 (86,4 %)	51 (87,9 %)	—	—	—	—
Число ответов п (%) с индексом 75	0 (0,0 %)	41 (69,5 %) **	44 (75,9 %) **	—	—	—	—
Число ответов п (%) с индексом 90	0 (0,0 %)	27 (45,8 %)	35 (60,3 %)	—	—	—	—
Число ответов п (%) с индексом 100	0 (0,0 %)	5 (8,5 %)	25 (43,1 %)	—	—	—	—

Число «чистых» или «почти чистых» ответов по системе IGA 2011 г. (%)	0 (0,0 %)	31 (52,5 %) **	40 (69,0 %) **				
Исследование 4							
Число пациентов	61	60	60				
Число ответов с индексом 50	5 (8,2 %)	48 (80,0 %)	58 (96,7 %)				
Число ответов с индексом 75	2 (3,3 %)	43 (71,7 %) **	52 (86,7 %) **				
Число ответов с индексом 90	0 (0,0 %)	24 (40,0 %)	33 (55,0 %)				
Число ответов с индексом 100	0 (0,0 %)	10 (16,7 %)	16 (26,7 %)				
Число «чистых» или «почти чистых» ответов по системе IGA 2011 г. (%)	0 (0,0 %)	32 (53,3 %) **	44 (73,3 %) **				

* Система глобальной оценки 2011 г. представляет собой шкалу, состоящую из пяти показателей: «0 = чистый», «1 = почти чистый», «2 = слабый», «3 = среднетяжелый» или «4 = тяжелый», определяющих общую оценку врачом степени тяжести псориаза с учетом наличия уплотнений, эритем и шелушений. Успех лечения при оценке «чистый» или «почти чистый» состоял в отсутствии признаков псориаза или нормальной или розовой окраске мест поражений, отсутствии утолщения бляшек, отсутствии или минимальном уровне очаговых образований.

** Значения p в сравнении с плацебо и с поправкой на изменчивость: $p < 0,0001$.

Таблица 4. Обзор клинических ответов в исследовании псориаза 2 (FIXTURE)

	Неделя 12			Неделя 16			Неделя 52			
	Плацебо	150 мг	300 мг	Этанерцепт 150 мг	300 мг	Этанерцепт 150 мг	300 мг	Этанерцепт 150 мг	300 мг	Этанерцепт
Число пациентов	324	327	323	323	327	323	323	327	323	323
Число ответов с индексом 50 (%)	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 %)
Число ответов с индексом 75 (%)	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 %)
Число ответов с индексом 90 (%)	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 %)
Число ответов с индексом 100 (%)	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 %)
Число «чистых» или «почти чистых» ответов по системе IGA 2011 г. (%)	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 %)

** Значения p в сравнении с плацебо и этанерцепт: $p = 0,0250$.

В дополнительном исследовании на пациентах с псориазом (CLEAR) оценили состояние 676 пациентов. Секукинумаб в дозе 300 мг достиг первичные и вторичные конечные точки, демонстрируя лучшую эффективность по сравнению с устекинумабом по достижению

индекса PASI 90 на 16-й неделе (первичная конечная точка), скорость возникновения ответа PASI 75 на 4-й неделе и долгосрочного ответа PASI 90 на 52-й неделе. Повышенную эффективность секукинумаба в сравнении с устекинумабом для конечных точек PASI 75/90/100 и баллы 0 или 1 по системе глобальной оценки 2011 г. («чистый» или «почти чистый») наблюдали на начальном этапе и далее до 52-й недели.

Таблица 5. Обзор клинических ответов в исследовании CLEAR

	Неделя 4		Неделя 16		Неделя 52	
	Секукинумаб 300 мг	Устекинумаб*	Секукинумаб 300 мг	Устекинумаб*	Секукинумаб 300 мг	Устекинумаб*
Число пациентов	334	335	334	335	334	335
Число ответов n 166 (49,7 %) ** (%) с индексом 75		69 (20,6 %)	311 (93,1 %)	276 (82,4 %)	306 (91,6 %)	262 (78,2 %)
Число ответов n 70 (21,0 %) ** (%) с индексом 90		18 (5,4 %)	264 (79,0 %) **	192 (57,3 %)	250 (74,9 %) ***	203 (60,6 %)
Число ответов n 14 (4,2 %) ** (%) с индексом 100		3 (0,9 %)	148 (44,3 %)	95 (28,4 %)	150 (44,9 %)	123 (36,7 %)
Число «чистых» или «почти чистых» ответов по системе IGA 2011 г. (%)	128 (38,3 %)	41 (12,2 %)	278 (83,2 %)	226 (67,5 %)	261 (78,1 %)	213 (63,6 %)

* Пациенты в группе лечения секукинумабом, получали дозу 300 мг на 0-й, 1-й, 2-й, 3-й и 4-й неделе, а затем ту же дозу каждые 4 недели до 52-й недели. Пациенты в группе лечения устекинумабом получали препарат в дозе 45 мг или 90 мг на 0-й и 4-й неделе, а затем ту же дозу каждые 12 недель до 52-й недели (с учетом веса в соответствии с утвержденной дозировкой).

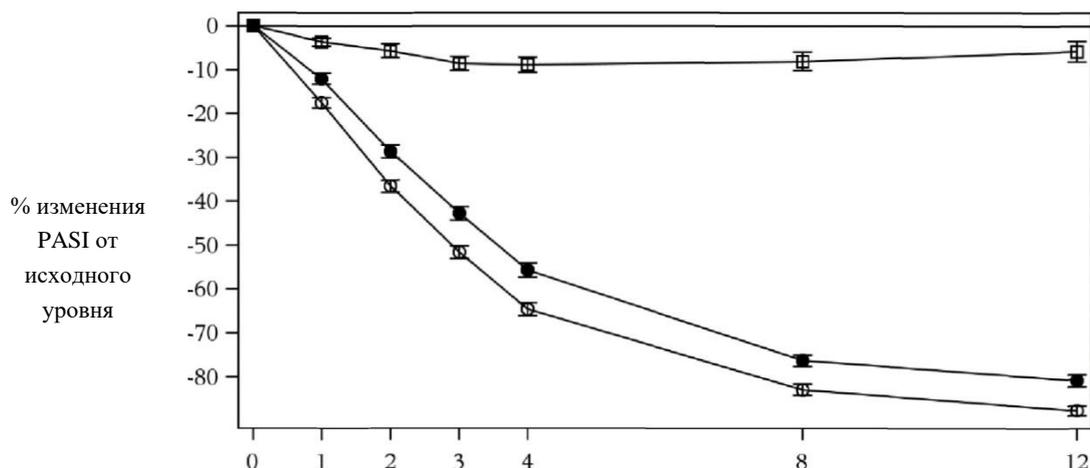
** р-значения в сравнении с устекинумабом: $p < 0,0001$ для первичной конечной точки по индексу PASI 90 на 16-й неделе и вторичной конечной точки согласно PASI 75 на 4-й неделе.

*** р-значения в сравнении с устекинумабом: $p = 0,0001$ для вторичной конечной точки по индексу PASI 90 на 52-й неделе.

Секукинумаб продемонстрировал эффективность при системном лечении пациентов, ранее не получавших лечение, ранее не получавших лечение биологическими препаратами, получавших лечение ингибиторами ФНО и биологическими препаратами, и пациентов, у которых лечение ингибиторами ФНО и биологическими препаратами было неэффективным. Улучшение индекса PASI 75 у пациентов с сопутствующим псориазическим артритом на исходном уровне были сходны с результатами для пациентов из общей популяции бляшечного псориаза.

Секукинумаб ассоциируется с быстрым достижением эффективности со снижением среднего значения PASI на 50 % через 3 недели для дозы 300 мг.

Рис. 1. Динамика процентных изменений от исходного уровня среднего значения PASI в исследовании 1 (ERASURE)



Неделя лечения

n = число доступных пациентов

● секукинумаб 150 мг (n = 243) ○ секукинумаб 300 мг (n = 245) □ Плацебо (n = 245)

Определенные места расположения / формы бляшечного псориаза

В двух дополнительных плацебо-контролируемых исследованиях отмечалось улучшение состояния ногтей при псориазе (TRANSFIGURE, 198 пациентов) и улучшение состояния при ладонно-подошвенном бляшечном псориазе (GESTURE, 205 пациентов). В исследовании TRANSFIGURE секукинумаб обладал большей эффективностью по сравнению с плацебо на 16-й неделе (46,1 % для 300 мг, 38,4 % для 150 мг и 11,7 % для плацебо) с учетом значительного улучшения с исходной точки Индекса тяжести псориаза ногтей (NAPSI %) у пациентов с бляшечным псориазом среднетяжелой и тяжелой формы с поражением ногтевой пластины. В исследовании GESTURE секукинумаб обладал большей эффективностью по сравнению с плацебо на 16-й неделе (33,3 % для 300 мг, 22,1 % для 150 мг и 1,5 % для плацебо) с учетом значительного улучшения ответа в виде 0 или 1 балла по системе глобальной оценки исследователя (ppIGA) («чистый» или «почти чистый») у пациентов с ладонно-подошвенным бляшечным псориазом среднетяжелой и тяжелой формы.

В плацебо-контролируемом исследовании оценили состояние 102 пациентов со среднетяжелой и тяжелой формой псориаза волосистой части головы, определяемого как значение индекса тяжести поражения псориазом волосистой части головы (PSSI) > 12, баллы 3 или выше по системе IGA 2011 только для волосистой части головы и поражение площади поверхности кожи волосистой части головы не менее 30 %. Секукинумаб, 300 мг, обладал большей эффективностью по сравнению с плацебо на 12-й неделе с учетом значительного улучшения значения PSSI не менее чем на 90 % (52,9 % в сравнении с 2,0 %) и значения 0

или 1 по системе глобальной оценки исследователя 2011 г. только для волосистой части головы (56,9 % в сравнении с 5,9 %). Улучшение для обеих конечных точек сохранялось у пациентов из группы приема секукиномаба, которые продолжили лечение до 24-й недели.

Качество жизни/оценка результатов пациентами

Статистически значимые результаты на 12-й неделе (исследования 1–4) от исходного уровня, в сравнении с плацебо, демонстрировались в соответствии с дерматологическим индексом качества жизни (ДИКЖ). Средние значения снижения (улучшения) ДИКЖ от исходного уровня варьировались от –10,4 до –11,6 для секукиномаба 300 мг, от –7,7 до –10,1 для секукиномаба 150 мг, в сравнении с диапазоном от –1,1 до –1,9 для плацебо на 12-й неделе. Эти улучшения сохранялись до 52 недель (исследования 1 и 2).

Сорок процентов участников исследований 1 и 2 заполняли Дневник симптомов псориаза (Psoriasis Symptom Diary®). Участники в каждом из этих исследований, заполнившие дневник, подтвердили статистически значимые улучшения на 12-й неделе от исходного уровня в сравнении с сообщаемыми ими симптомами зуда, боли и шелушения.

Статистически значимые улучшения на 4-й неделе относительно исходных значений у пациентов, получавших лечение секукиномабом, по сравнению с пациентами, получавшими устекиномаб (CLEAR), были продемонстрированы на примере значений индекса качества жизни при заболеваниях кожи и сохранялись до 52-й недели.

Статистически значимые улучшения сообщаемых пациентами симптомов и таких проявлений, как зуд, боль и образование псориазных чешуек на 16-й неделе и 52-й неделе (CLEAR) были отражены в Дневнике симптомов псориаза у пациентов, получавших секукиномаб, по сравнению с пациентами, получавшими устекиномаб.

В исследовании псориаза волосистой части головы были показаны статистически значимые улучшения (уменьшение) на 12-й неделе от исходного уровня сообщаемых пациентами признаков и симптомов, таких как зуд, боль и образование псориазных чешуек по сравнению с плацебо.

Псориатический артрит

Безопасность и эффективность секукиномаба оценили в трех рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях III фазы у 1999 пациентов с активным псориатическим артритом (> 3 отекающих и > 3 болезненных сустава), несмотря на прием нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), кортикостероидов или болезнь-модифицирующих антиревматических препаратов (БМАРП). В эти исследования были

включены пациенты с каждым подтипом ПсА, включая полиартрит без признаков ревматоидных узлов, спондилит с периферическим артритом, асимметричный периферический артрит, поражение дистальных межфаланговых суставов и мутилирующий артрит. Пациентам в этих исследованиях был установлен диагноз ПсА в течение периода не менее пяти лет. Большинство пациентов имели псориазные повреждения кожи или документально подтвержденный псориаз в анамнезе. Свыше 61 % и 42 % пациентов с ПсА имели энтезит и дактилит на исходном уровне соответственно. Во всех исследованиях первичной конечной точкой явилось значение ответа ACR20 Американской коллегии ревматологии. Для исследования псориазного артрита 1 (исследование ПсА 1) и исследования псориазного артрита 2 (исследование ПсА 2) первичная конечная точка была достигнута на 24-й неделе. Для исследования псориазного артрита 3 (исследование ПсА 3) первичная конечная точка была достигнута на 16-й неделе, а ключевая вторичная точка, изменение по сравнению с исходным уровнем по модифицированному общему счету Шарпа, (mTSS) — на 24-й неделе.

В исследовании ПсА 1, 2 и 3 29 %, 35 % и 30 % пациентов соответственно ранее получали лечение ингибиторами ФНО α и прекратили принимать ингибиторы ФНО α в связи с отсутствием эффективности или непереносимостью (пациенты, получающие препараты ФНО α с недостаточным ответом).

В исследовании ПсА 1 (FUTURE 1) оценили состояние 606 пациентов, 60,7 % из которых одновременно принимали метотрексат (MTX). Пациенты, рандомизированные в группу лечения секукинумабом, внутривенно получали 10 мг/кг в/в на 0-й, 2-й и 4-й неделе, а затем — подкожно 75 мг или 150 мг каждый месяц, начиная с 8-й недели. Пациенты, рандомизированные для получения плацебо, у которых отсутствовал ответ на 16-й неделе (ранняя терапия), и другие пациенты из группы плацебо на 24-й неделе были переведены на секукинумаб (75 мг или 150 мг п/к), а затем на ту же дозу каждый месяц.

В исследовании ПсА 2 (FUTURE 2) оценили состояние 397 пациентов, 46,6 % из которых одновременно принимали MTX. Пациенты, рандомизированные в группу лечения секукинумабом, получали дозу в 75 мг, 150 мг или 300 мг п/к на 0-й, 1-й, 2-й, 3-й и 4-й неделе, а затем ту же дозу каждый месяц. Пациенты, рандомизированные для получения плацебо, у которых отсутствовал ответ на 16-й неделе (ранняя терапия), были переведены на секукинумаб (150 мг или 300 мг п/к), а затем на 16-й неделе на ту же дозу каждый месяц. Пациенты, рандомизированные для получения плацебо, получившие ответ на лечение на 16-й неделе, были переведены на секукинумаб (150 мг или 300 мг п/к), а затем на 24-й неделе на

ту же дозу каждый месяц.

В исследовании ПсА 3 (FUTURE 5) оценили состояние 996 пациентов, 50,1 % из которых одновременно принимали МТХ. Пациенты, рандомизированные в группу лечения секукинумабом, получали дозу 150 мг, 300 мг или плацебо п/к на 0-й, 1-й, 2-й, 3-й и 4-й неделе, а затем ту же дозу каждый месяц или ежемесячные инъекции 150 мг секукинумаба (без нагрузочной дозы). Пациенты, рандомизированные для получения плацебо, у которых отсутствовал ответ на 16-й неделе (ранняя терапия), были переведены на секукинумаб (150 мг или 300 мг п/к), а затем на 16-й неделе на ту же дозу каждый месяц. Пациенты, рандомизированные для получения плацебо, получившие ответ на лечение на 16-й неделе, были переведены на секукинумаб (150 мг или 300 мг п/к), а затем на 24-й неделе на ту же дозу каждый месяц.

Признаки и симптомы

Лечение препаратом секукинумаб позволило значительно улучшить показатели активности заболевания по сравнению с группой плацебо на 16-й и 24-й неделе (см. таблицу 6).

Таблица 6. Клинический ответ в исследовании ПсА 2 и исследовании ПсА 3 на 16-й и 24-й неделе

	Исследование ПсА 2			Исследование ПсА 3		
	Плацебо	150 мг ¹	300 мг ¹	Плацебо	150 мг ¹	300 мг ¹
Число рандомизированных пациентов	<u>98</u>	<u>100</u>	<u>100</u>	<u>332</u>	<u>220</u>	<u>222</u>
Ответ ACR 20 п (%)						
Неделя 16	<u>18</u> (18,4 %)	<u>60</u> (60,0 % ***)	<u>57</u> (57,0 % ***)	<u>91</u> [◇] (27,4 %)	<u>122</u> [◇] (55,5 % ***)	<u>139</u> [◇] (62,6 % ***)
Неделя 24	<u>15</u> [◇] (15,3 %)	<u>51</u> [◇] (51,0 % ***)	<u>54</u> [◇] (54,0 % ***)	<u>78</u> (23,5 %)	<u>117</u> (53,2 % ***)	<u>141</u> (63,5 % ***)
Ответ ACR 50 п (%)						
Неделя 16	<u>6</u> (6,1 %)	<u>37</u> (37,0 % ***)	<u>35</u> (35,0 % ***)	<u>27</u> (8,1 %)	<u>79</u> (35,9 % *)	<u>88</u> (39,6 % *)
Неделя 24	<u>7</u> (7,1 %)	<u>35</u> (35,0 %)	<u>35</u> (35,0 % **)	<u>29</u> (8,7 %)	<u>86</u> (39,1 % ***)	<u>97</u> (43,7 % ***)
Ответ ACR 70 п (%)						
Неделя 16	<u>2</u> (2,0 %)	<u>17</u> (17,0 % **)	<u>15</u> (15,0 % **)	<u>14</u> (4,2 %)	<u>40</u> (18,2 % ***)	<u>45</u> (20,3 % ***)
Неделя 24	<u>1</u> (1,0 %)	<u>21</u> (21,0 % **)	<u>20</u> (20,0 % **)	<u>13</u> (3,9 %)	<u>53</u> (24,1 % ***)	<u>57</u> (25,7 % ***)
DAS28-CRP						
Неделя 16	<u>-0,50</u>	<u>-1,45</u> ***	<u>-1,51</u> ***	<u>-0,63</u>	<u>-1,29</u> *	<u>-1,49</u> *
Неделя 24	<u>-0,96</u>	<u>-1,58</u> **	<u>-1,61</u> **	<u>-0,84</u>	<u>-1,57</u> ***	<u>-1,68</u> ***
Число пациентов с ППТ ≥ 3 % поражения кожи псориазом на исходном уровне	<u>43</u> (43,9 %)	<u>58</u> (58,0 %)	<u>41</u> (41,0 %)	<u>162</u> (48,8 %)	<u>125</u> (56,8 %)	<u>110</u> (49,5 %)

Число ответов n (%) с индексом PASI 75						
Неделя 16	<u>3</u> (7,0%)	<u>33</u> (56,9 % ^{***})	<u>27</u> (65,9 % ^{***})	<u>20</u> (12,3 %)	<u>75</u> (60,0 % [*])	<u>77</u> (70,0 % [*])
Неделя 24	<u>7</u> (16,3%)	<u>28</u> (48,3 % ^{**})	<u>26</u> (63,4 % ^{***})	<u>29</u> (17,9 %)	<u>80</u> (64,0 % ^{***})	<u>78</u> (70,9 % ^{***})
Число ответов n (%) с индексом PASI 90						
Неделя 16	<u>3</u> (7,0%)	<u>22</u> (37,9 % ^{***})	<u>18</u> (43,9 % ^{***})	<u>15</u> (9,3%)	<u>46</u> (36,8 % [*])	<u>59</u> (53,6 % [*])
Неделя 24	<u>4</u> (9,3%)	<u>19</u> (32,8 % ^{**})	<u>20</u> (48,8 % ^{***})	<u>19</u> (11,7%)	<u>51</u> (40,8 % ^{***})	<u>60</u> (54,5 % ^{***})
Регрессия дактилита n (%) †						
Неделя 16	<u>10</u> (37%)	<u>21</u> (65,6 % [*])	<u>26</u> (56,5%)	<u>40</u> (32,3%)	<u>46</u> (57,5% [*])	<u>54</u> (65,9 % [*])
Неделя 24	<u>4</u> (14,8%)	<u>16</u> (50,0 % ^{**})	<u>26</u> (56,5 % ^{**})	<u>42</u> (33,9%)	<u>51</u> (63,8 % ^{***})	<u>52</u> (63,4 % ^{***})
Разрешение энтезита n (%) ‡						
Неделя 16	<u>17</u> (26,2%)	<u>32</u> (50,0 % ^{**})	<u>32</u> (57,1 % ^{***})	<u>68</u> (35,4%)	<u>77</u> (54,6 % [*])	<u>78</u> (55,7% [*])
Неделя 24	<u>14</u> (21,5%)	<u>27</u> (42,2 % [*])	<u>27</u> (48,2 % ^{**})	<u>66</u> (34,4%)	<u>77</u> (54,6 % ^{***})	<u>86</u> (61,4% ^{***})

* p < 0,05. ** p < 0,01. *** p < 0,001; в сравнении с плацебо.

Все p-значения были скорректированы с учетом множественности испытания на основании предварительно заданной иерархии на 24-й неделе для исследования ПсА 2, кроме ACR70. Дактилит и энтезит являлись исследовательскими конечными точками и всеми конечными точками на 16-й неделе. Все p-значения были скорректированы с учетом множественности испытания на основании предварительно заданной иерархии на 16-й неделе для исследования ПсА 3, кроме ACR70, который являлся исследовательской конечной точкой, и всеми конечными точками на 24-й неделе. Условная оценка отсутствия ответа у пациента, используемая в отношении недостающей бинарной конечной точки.

ACR: Американская коллегия ревматологии; PASI: индекс площади и тяжести псориаза; DAS: индекс активности заболевания; BSA: первичная конечная точка — площадь поверхности тела.

◊ Первичные конечные точки

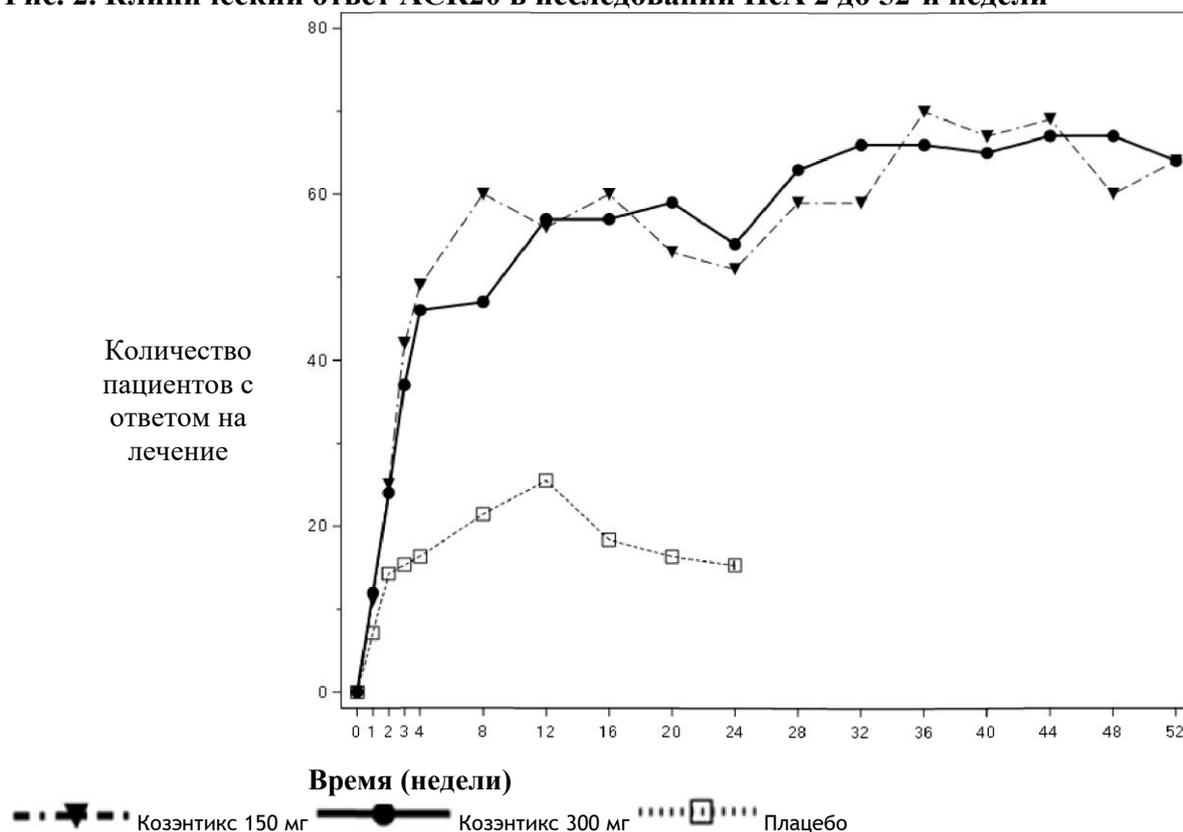
¹ Секукинумаб 150 мг или 300 мг подкожно на 0-й, 1-й, 2-й, 3-й и 4-й неделе, а затем одна и та же доза каждый месяц.

† У пациентов с дактилитом на исходном уровне (n = 27, 32, 46 соответственно для исследования ПсА 2 и n = 124, 80, 82 соответственно для исследования ПсА 3).

‡ У пациентов с энтезитом на исходном уровне (n = 65, 64, 56 соответственно для исследования ПсА 2 и n = 192, 141, 140 соответственно для исследования ПсА 3).

Начало действия секукинумаба проявляется на 2-й неделе. Статистически значимое различие в ACR 20 в сравнении с плацебо было достигнуто на 3-й неделе.

Процент пациентов, достигших ответа со значением ACR 20 с учетом визита, показан на рис. 2.

Рис. 2. Клинический ответ ACR20 в исследовании ПсА 2 до 52-й недели

Сходные ответы для первичных и ключевых вторичных конечных точек были получены у пациентов с ПсА, независимо от того, получали ли они одновременно лечение метотрексатом (MTX) или нет. В исследовании ПсА 2 на 24-й неделе у пациентов, получавших секукинумаб с одновременным применением MTX, отмечался повышенный ответ ACR 20 (47,7 %, и 54,4 % для 150 мг и 300 мг соответственно в сравнении с 20,0 % для плацебо) и ответ ACR 50 (31,8 %, и 38,6 % для 150 мг и 300 мг соответственно по сравнению с плацебо 8,0 %). У пациентов, получавших секукинумаб без одновременного применения MTX, отмечался повышенный ответ ACR 20 (53,6 % и 53,6 % для 150 мг и 300 мг соответственно, в сравнении с 10,4 % для плацебо) и ответ ACR 50 (37,5 % и 32,1 % для 150 мг и 300 мг соответственно, по сравнению с плацебо 6,3 %).

В исследовании ПсА 2 у пациентов, которые ранее не получали терапию ингибиторами ФНО и у пациентов с недостаточным ответом на лечение ингибиторами ФНО α отмечался значительно более повышенный ответ ACR 20 в сравнении с плацебо на 24-й неделе и незначительно более высокий ответ в группе пациентов, которые ранее не получали терапию ингибиторами ФНО α (без лечения ингибиторами ФНО α : 64 % и 58 % для 150 мг и 300 мг соответственно, в сравнении с 15,9 % для плацебо; недостаточный ответ на лечение ингибиторами ФНО: 30 % и 46 % для 150 мг и 300 мг соответственно, в сравнении с 14,3 % для плацебо). В подгруппе пациентов с недостаточным ответом на лечение ингибиторами

ФНОα при введении препарата только в дозе 300 мг обнаружили значительно более повышенную частоту ответа ACR 20 по сравнению с плацебо ($p < 0,05$) и клинически значимую выгоду при введении препарата в дозе выше 150 мг в множественные вторичные ключевые точки. Улучшение индекса PASI 75 отмечалось в обеих подгруппах, а в подгруппе 300 мг выявили статистически значимую выгоду у пациентов с недостаточным ответом на терапию ингибиторами ФНОα.

Были показаны улучшения по всем компонентам значений ACR, включая оценку боли пациентом. В исследовании ПсА 2 доля пациентов, достигших модифицированного ответа с учетом критериев ответа при ПсА, была выше в группе приема препарата секукинумаб (59,0 % и 61,0 % для 150 мг и 300 мг соответственно) в сравнении с плацебо (26,5 %) на 24-й неделе.

В исследовании ПсА 1 и ПсА 2 эффективность сохранялась до 104-й недели. В исследовании ПсА 2 из 200 пациентов, изначально рандомизированных в группу приема препарата секукинумаб в дозе 150 мг и 300 мг, 178 (89 %) пациентов по-прежнему получали лечение на 52-й неделе. Из 100 пациентов, рандомизированных для приема препарата секукинумаб в дозе 150 мг, у 64, 39 и 20 пациентов отмечался ответ со значением ACR 20/50/70 соответственно. Из 100 пациентов, рандомизированных для приема препарата секукинумаб в дозе 300 мг, у 64, 44 и 24 пациентов отмечался ответ со значением ACR 20/50/70 соответственно.

Рентгенологический ответ

В исследовании ПсА 3 ингибирование прогрессирования структурного повреждения оценили рентгенологически и выразили как изменение в модифицированном общем счете Шарпа (mTSS) и его компонентов, изменение баллов по шкале оценки эрозии (ES) и сужения суставной щели (JSN). Рентгенограммы кистей, запястий и стоп были получены в начале исследования, на 16-й и/или 24-й неделе, и оценивались независимо, по крайней мере, двумя исследователями, у которых не было информации о группе лечения и номеру визита. Лечение секукинумабом в дозе 150 мг и 300 мг существенно ингибировало степень прогрессирования повреждения периферических суставов по сравнению с лечением плацебо, что измерялось по изменению от исходного уровня в mTSS до 24-й недели (таблица 7).

Ингибирование прогрессирования структурного повреждения также оценивали в исследовании 1 ПсА на 24-й и 52-й неделе в сравнении с исходными показателями. Данные, полученные на 24-й неделе, представлены в таблице 7.

Таблица 7. Изменение в модифицированном общем счете Шарпа у пациентов с псориатическим артритом

	Исследование ПсА 3			Исследование ПсА 1	
	Плацебо n = 296	секукинумаб 150 мг ¹ n = 213	секукинумаб 300 мг ¹ n = 217	Плацебо n = 179	секукинумаб 150 мг ² n = 185
Общий балл					
Исходный уровень (СО)	15,0 (38,2)	13,5 (25,6)	12,9 (23,8)	28,4 (63,5)	22,3 (48,0)
Среднее изменение на 24-й неделе	0,50	0,13 *	0,02 *	0,57	0,13 *
* p < 0,05 с учетом номинального, но не скорректированного р-значения.					
¹ Секукинумаб 150 мг или 300 мг п/к на 0-й, 1-й, 2-й, 3-й и 4-й неделе, а затем та же доза каждый месяц. ² 10 мг/кг на 0-й, 2-й и 4-й неделе, а затем подкожно в дозах 75 мг или 150 мг.					

В исследовании ПсА 1, ингибирование структурного повреждения сохранялось при лечении препаратом секукинумаб до 52 недель.

В исследовании ПсА 3, процент пациентов без прогрессирования заболевания (определяемое как изменение с исходного уровня значения mTSS на < 0,5) с момента рандомизации до 24-й недели составил 80,3 %; 88,5 % и 73,6 % для секукинумаба дозировкой 150 мг, 300 мг и плацебо соответственно. Эффект ингибирования структурного повреждения наблюдался у пациентов без ответа на терапию ингибиторами ФНО α и у пациентов с недостаточным ответом на терапию ингибиторами ФНО α , а также у пациентов, получавших и не получавших сопутствующее лечение МТХ.

В исследовании ПсА 1 доля пациентов без прогрессирования заболевания (определяемое как изменение с исходного уровня значения mTSS на < 0,5) с момента рандомизации до 24-й недели составила 82,3 % для секукинумаба дозировкой 10 мг в качестве в/в дозы нагрузки — 150 мг поддерживающей терапии п/к и 75,7 % плацебо. Процент пациентов без прогрессирования заболевания в период с 24-й по 52-ю неделю при дозировке секукинумаба, равной 10 мг/кг, в виде в/в дозы нагрузки с последующим применением 150 мг в качестве поддерживающей терапии, а также у пациентов в группе плацебо, которые перешли на прием препарата в дозе 75 мг или 150 мг подкожно каждые 4 недели на 16-й или 24-й неделе, составил 85,7 и 86,8 % соответственно.

Аксиальное поражение при ПсА

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (MAXIMISE) оценивалась эффективность секукинумаба у 485 пациентов с ПсА с аксиальным поражением. Эти пациенты не получали биологические препараты и

неадекватно отвечали на терапию НПВП. Основной показатель - улучшение как минимум на 20% критериев шкалы Международного общества по изучению спондилоартрита (ASAS 20) на 12 неделе терапии. Лечение секукиумабом 300 мг и 150 мг при сравнении с лечением плацебо также привело к более выраженной положительной динамике клинических проявлений аксиального поражения (включая уменьшение боли в спине по сравнению с исходным уровнем) и к улучшению функционального статуса (см. Таблицу 8).

Таблица 8. Клинический ответ в исследовании MAXIMISE на 12-й неделе

	Плацебо (n=164)	150 мг (n=157)	300 мг (n=164)
Ответ ASAS 20, % (95% CI)	31,2 (24,6, 38,7)	66,3 (58,4, 73,3)*	62,9 (55,2, 70,0)*
Ответ ASAS 40, % (95% CI)	12,2 (7,8, 18,4)	39,5 (32,1, 47,4)**	43,6 (36,2, 51,3)**
BASDAI 50, % (95% CI)	9,8 (5,9, 15,6)	32,7 (25,8, 40,5)**	37,4 (30,1, 45,4)**
Боль в спине, VAS (95% CI)	-13,6 (-17,2, -10,0)	-28,5 (-32,2, -24,8)**	-26,5 (-30,1, -22,9)**
Функциональный статус, HAQ-DI (95% CI)	-0,155 (-0,224, -0,086)	-0,330 (-0,401, -0,259)**	-0,389 (-0,458, -0,320)**
* $p < 0,0001$; в сравнении с плацебо, с использованием метода множественного сравнения ** Сравнение с плацебо не было скорректировано с учетом множественности испытания. ASAS: шкала оценки Международного общества по изучению спондилоартритов; BASDAI: Батский индекс активности заболевания при анкилозирующем спондилоартрите; VAS: Визуально-аналоговая шкала; HAQ-DI: Опросник оценки здоровья и функционального индекса нарушения жизнедеятельности			

Улучшение ASAS 20 и ASAS 40 для обеих доз секукиумаба наблюдалось к 4 неделе и сохранялось до 52 недель.

Функциональный статус и качество жизни, обусловленное состоянием здоровья

В исследовании ПсА 2 и ПсА 3 у пациентов, получавших секукиумаб в дозе 150 мг ($p = 0,0555$ и $p < 0,0001$) и 300 мг ($p = 0,0040$ и $p < 0,0001$), выявлено улучшение функционального статуса по сравнению с пациентами, получавшими плацебо в соответствии с опросником для оценки состояния здоровья — индекс инвалидизации (HAQ-DI) на 24-й и 16-й неделе соответственно. Улучшение баллов HAQ-DI наблюдалось независимо от предыдущего воздействия ингибиторов ФНО. Похожие ответы наблюдались в исследовании ПсА 1.

Пациенты, получавшие секукиумаб, сообщали о значительных улучшениях связанного с

состоянием здоровья качества жизни в соответствии с баллами опросника SF-36 для оценки индекса физического здоровья (SF-36 PCS) ($p < 0,001$). Также обнаружили статистически значимые улучшения эксплоративных конечных точек по данным опросника функциональной оценки терапии хронического заболевания — усталость (FACIT-F) для групп 150 мг и 300 мг по сравнению с плацебо (7,97; 5,97 в сравнении с 1,63 соответственно), и эти улучшения сохранялись вплоть до 104-й недели в исследовании ПсА 2.

Похожие ответы наблюдались в исследовании ПсА 1, а эффективность сохранялась до 52-й недели.

Аксиальный спондилоартрит (axSpA)

Анкилозирующий спондилит (АС) / аксиальный спондилоартрит с рентгенологическими признаками

Безопасность и эффективность секукинумаба оценили в трех рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях III фазы у 816 пациентов с активным анкилозирующим спондилитом (АС) и Батским индексом активности заболевания при анкилозирующем спондилоартрите (BASDAI) > 4 , несмотря на прием нестероидных противовоспалительных средств, (НПВС) кортикостероидов или болезнь-модифицирующих антиревматических препаратов (БМАРП). Пациентам в исследовании анкилозирующего спондилита 1 (исследование АС 1) и исследовании анкилозирующего спондилита 2 (исследование АС 2) диагностировали АС с медианой 2,7–5,8 лет. В обоих исследованиях первичная конечная точка составила не менее 20 % улучшения критериев по шкале оценки Международного общества по изучению спондилоартритов (ASAS 20) на 16-й неделе.

В исследовании анкилозирующего спондилита 1 (исследование АС 1), исследовании анкилозирующего спондилита 2 (исследование АС 2) и исследовании анкилозирующего спондилита 3 (исследование АС 3) 27,0 %, 38,8 % и 23,5 % пациентов соответственно ранее получали лечение ингибиторами ФНО α и прекратили принимать ингибитор ФНО α в связи с отсутствием эффективности или непереносимостью (пациенты с недостаточным ответом на терапию ингибиторами ФНО α).

В исследовании АС 1 (MEASURE 1) оценили состояние 371 пациента, 14,8 % и 33,4 % из которых одновременно принимали метотрексат (MTX) или сульфасалазин соответственно. Пациенты, рандомизированные в группу лечения секукинумабом, внутривенно получали 10 мг/кг в/в на 0-й, 2-й и 4-й неделе, а затем — подкожно 75 мг или 150 мг каждый месяц, начиная с 8-й недели. Пациенты, рандомизированные для получения плацебо, у которых отсутствовал ответ на 16-й неделе (ранняя терапия), и все другие пациенты из группы плацебо на 24-й неделе были переведены на секукинумаб (75 мг или 150 мг п/к), а затем на ту же дозу каждый месяц.

В исследовании АС 2 (MEASURE 2) оценили состояние 219 пациента, 11,9 % и 14,2 % из которых одновременно принимали МТХ или сульфасалазин соответственно. Пациенты, рандомизированные в группу лечения секукинумабом, получали дозу в 75 мг или 150 мг п/к на 0-й, 1-й, 2-й, 3-й и 4-й неделе, а затем ту же дозу каждый месяц. Пациенты, рандомизированные для получения плацебо на начальном этапе, прошли повторную рандомизацию на 16-й неделе для получения препарата секукинумаб (75 мг или 150 мг п/к) каждый месяц.

В исследовании АС 3 (MEASURE 3) оценили состояние 226 пациента, 13,3 % и 23,5 % из которых одновременно принимали МТХ или сульфасалазин соответственно. Пациенты, рандомизированные в группу лечения секукинумабом, внутривенно получали 10 мг/кг в/в на 0-й, 2-й и 4-й неделе, а затем — подкожно 150 мг или 300 мг каждый месяц. Пациенты, рандомизированные для получения плацебо на начальном этапе, прошли повторную рандомизацию на 16-й неделе для получения препарата секукинумаб (150 мг или 300 мг п/к) каждый месяц. Первичной конечной точкой было 20 баллов по шкале ASAS на 16-й неделе. У пациентов не было сведений о схеме лечения до 52-й недели, исследование продолжалось по 156-ю неделю.

Симптомы и проявления:

В исследовании АС 2 лечение препаратом секукинумаб в дозе 150 мг привело к более значительному улучшению показателей активности заболевания по сравнению с плацебо на 16-й неделе (см. таблицу 9).

Таблица 9. Клинический ответ в исследовании АС 2 на 16-й неделе

Результат (р-значение в сравнение с плацебо)	Плацебо (n = 74)	75 мг (n = 73)	150 мг (n = 72)
Ответ ASAS 20, %	28,4	41,1	61,1 ***
Ответ ASAS 40, %	10,8	26,0	36,1 ***
hsCRP (отношение после BSL/BSL)	1,13	0,61	0,55 ***
ASAS 5/6, %	8,1	34,2	43,1 ***
ASAS, частичная ремиссия, %	4,1	15,1	13,9
BASDAI 50, %	10,8	24,7 *	30,6 **
Значительное улучшение ASDAS-CRP	4,1	15,1 *	25,0 ***

* $p < 0,05$. ** $p < 0,01$. *** $p < 0,001$; в сравнении с плацебо.

Все р-значения, скорректированные с учетом множественности испытания на основании предварительно заданной иерархии, кроме BASDAI 50 и ASDAS-CRP

Условная оценка отсутствия ответа у пациента, используемая в отношении недостающей бинарной конечной точки

ASAS: шкала оценки Международного общества по изучению спондилоартритов; BASDAI: Батский индекс активности заболевания при анкилозирующем спондилоартрите; hsCRP: высокочувствительный С-реактивный белок; ASDAS: индекс активности анкилозирующего спондилита; BSL: исходный уровень.

Начало действия секукинумаба в дозе 150 мг проявляется на 1-й неделе для ASAS 20 и 2-й неделе для ASAS 40 (эффективнее плацебо) в исследовании AS 2.

Ответы для ASAS 20 улучшились на 16-й неделе как у пациентов, не получавших ингибиторы ФНО α (68,2 % в сравнении с 31,1 %, $p < 0,05$), так и у пациентов с недостаточным ответом на терапию ингибиторами ФНО α (50,0 % в сравнении с 24,1 %; $p < 0,05$) в группе секукинумаба 150 мг по сравнению с плацебо соответственно.

В исследованиях AS 1 и AS 2 у пациентов, получавших Козэнтикс (150 мг в исследовании AS 2 и обе схемы лечения в исследовании AS 1), показано значительное улучшение признаков и симптомов на 16-й неделе с сопоставимой интенсивностью ответа и эффективностью, сохранявшихся до 52-й недели как у пациентов, не получавших ингибиторы ФНО α , так и у пациентов с неадекватным ответом на терапию ингибиторами ФНО α . В исследовании AS 2 из 72 пациентов, изначально рандомизированных в группу приема препарата секукинумаб в дозе 150 мг, 61 (84,7 %) пациент по-прежнему получал лечение на 52-й неделе. Из 72 пациентов, рандомизированных для приема препарата секукинумаб в дозе 150 мг, у 45 и 35 пациентов отмечался ответ ASAS 20/40 соответственно. В исследовании AC 3, пациенты, получавшие лечение секукинумабом (150 мг и 300 мг), продемонстрировали улучшение симптомов и проявлений, и у них была зарегистрирована сопоставимая эффективность ответов вне зависимости от дозы, которая превосходила эффективность плацебо на 16-й неделе для первичной конечной точки (ASAS 20). В целом, показатели эффективности ответов для группы приема 300 мг, была значительно выше, чем для группы приема 150 мг для вторичных конечных точек. В течение слепого периода ответы ASAS 20 и ASAS 40 составили 69,7 % и 47,6 % для 150 мг и 74,3 % и 57,4 % для 300 мг на 52-й неделе соответственно. Ответы ASAS 20 и ASAS 40 сохранялись до 156-й недели (69,5 % и 47,6 % для 150 мг в сравнении с 74,8 % и 55,6 % для 300 мг). Более высокие показатели ответа в группе приема 300 мг также наблюдались для ответа ASAS частичной ремиссии (ASAS PR) на 16-й неделе и сохранялись вплоть до 156-й недели. Большие различия в показателях ответа, отдавая предпочтение 300 мг по сравнению с 150 мг, наблюдались у пациентов с неадекватным ответом на терапию ингибиторами ФНО α ($n = 36$) по сравнению с пациентами, которые ранее не получали ингибиторы ФНО α ($n = 114$).

Подвижность позвоночника:

У пациентов, получавших секукинумаб в дозе 150 мг, обнаружили улучшения подвижности позвоночника с учетом изменений баллов по шкале BASMI от исходного уровня на 16-й неделе как в исследовании AC 1 (-0,40 в сравнении с -0,12 для плацебо; $p = 0,0114$), так и в исследовании AC 2 (-0,51 в сравнении с -0,22 для плацебо; $p = 0,0533$). Эти улучшения поддерживались до 52-й недели.

Функциональный статус и качество жизни, обусловленное состоянием здоровья:

В исследованиях АС 1 и 2 пациенты, получавшие секукинумаб в дозе 150 мг, продемонстрировали улучшения в качестве жизни, связанном со здоровьем, согласно опроснику по качеству жизни при АС (ASQoL) ($p = 0,001$) и опроснику SF-36 для оценки индекса физического здоровья (SF-36 PCS) ($p < 0,001$). У пациентов, получавших секукинумаб в дозе 150 мг, также показаны статистически значимые улучшения эксплоративных конечных точек функционального статуса в соответствии с Батским индексом функциональных нарушений АС (BASFI) в сравнении с плацебо ($-2,15$ в сравнении с $-0,68$), а также усталости в соответствии с опросником функциональной оценки терапии хронического заболевания — усталость (FACIT-F) по сравнению с плацебо ($8,10$ в сравнении с $3,30$). Эти улучшения поддерживались до 52-й недели.

Нерентгенологический аксиальный спондилоартрит (nr-axSpA)

Безопасность и эффективность секукинумаба были оценены у 555 пациентов в одном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании фазы III (PREVENT), состоящем из двухлетней основной фазы и двухлетней фазы дополнительного лечения, у пациентов с активным нерентгенологическим аксиальным спондилоартритом (nr-axSpA), удовлетворяющим критериям классификации Международного общества оценки спондилоартрита (ASAS) для аксиального спондилоартрита (axSpA) без рентгенологического подтверждения изменений в крестцово-подвздошных суставах, которые соответствовали бы модифицированным Нью-Йоркским критериям для анкилозирующего спондилита (АС). Включенные в исследование пациенты имели активное заболевание, определяемое по Батскому индексу активности заболевания при анкилозирующем спондилоартрите (BASDAI) > 4 , Визуально-аналоговая шкала (VAS) для общей боли в спине > 40 (по шкале 0–100 мм), несмотря на текущую или предшествующую терапию нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС) и повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) и/или признаки сакроилиита на магнитно-резонансной томографии (МРТ). Пациентам с данным исследованием был поставлен диагноз axSpA в среднем в течение 2,1–3,0 лет, 54 % участников исследования были женского пола.

В исследовании PREVENT 9,7 % пациентов ранее получали лечение ингибиторами ФНО α и прекратили принимать ингибитор ФНО α в связи с отсутствием эффективности или непереносимостью (пациенты с недостаточным ответом на терапию ингибиторами ФНО α).

В исследовании PREVENT 9,9 % и 14,8 % пациентов одновременно принимали метотрексат (MTX) или сульфасалазин соответственно. В двойной слепой период пациенты получали либо плацебо, либо секукинумаб, в течение 52 недель. Пациенты, рандомизированные в

группу лечения секукинумабом, получали дозу в 150 мг п/к на 0-й, 1-й, 2-й, 3-й и 4-й неделе, а затем ту же дозу каждый месяц или ежемесячные инъекции секукинумаба дозировкой 150 мг. Первичная конечная точка составила не менее 40 % улучшения критериев по шкале оценки Международного общества по изучению спондилоартритов (ASAS 40) на 16-й неделе у пациентов, которые ранее не получали лечение ингибиторами ФНО α .

Симптомы и проявления:

В исследовании PREVENT лечение препаратом секукинумаб дозировкой 150 мг позволили значительно улучшить показатели активности заболевания по сравнению с плацебо на 16-й неделе. Эти измерения включают ASAS 40, ASAS 5/6, оценку BASDAI, BASDAI 50, высокочувствительный CRP (hsCRP), ASAS 20 и ответ частичной ремиссии ASAS по сравнению с плацебо (таблица 10). Ответы сохранялись до 52-й недели.

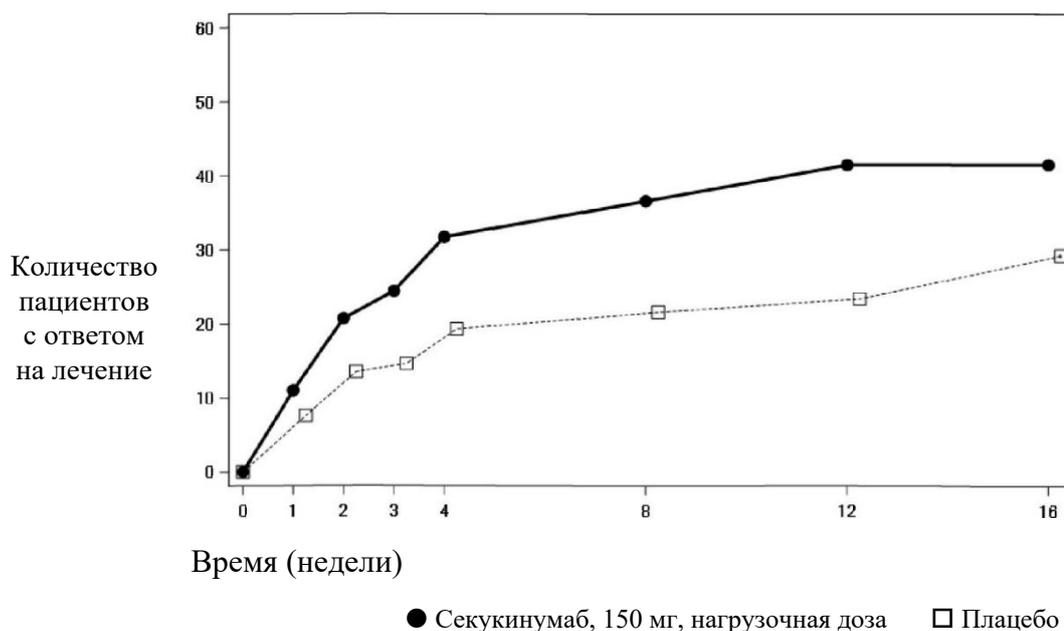
Таблица 10. Клинический ответ в исследовании PREVENT на 16-й неделе

Результат (р-значение в сравнение с плацебо)	Плацебо	150 мг ¹
Число рандомизированных пациентов, ранее не получавших лечение ингибиторами ФНОα	171	164
Ответ ASAS 40, %	29,2	41,5*
Общее число рандомизированных пациентов	186	185
Ответ ASAS 40, %	28,0	40,0*
ASAS 5/6, %	23,7	40,0*
BASDAI, LS средние изменения в сравнении с исходным уровнем	-1,46	-2,35*
BASDAI 50, %	21,0	37,3*
hsCRP (отношение после BSL/BSL)	0,91	0,64*
Ответ ASAS 20, %	45,7	56,8*
ASAS, частичная ремиссия, %	7,0	21,6*

* $p < 0,05$ в сравнение с плацебо.
 Все р-значения, скорректированные с учетом множественности испытания на основании предварительно заданной иерархии Условная оценка отсутствия ответа у пациента, используемая в отношении недостающей бинарной конечной точки
¹ Секукинумаб 150 мг п/к на 0-й, 1-й, 2-й, 3-й и 4-й неделе, а затем та же доза каждый месяц.
 ASAS: шкала оценки Международного общества по изучению спондилоартритов; BASDAI: Батский индекс активности заболевания при анкилозирующем спондилите; hsCRP: высокочувствительный С-реактивный белок; BSL: исходный уровень; НК: наименьший квадрат.

Начало действия секукинумаба в дозе 150 мг проявляется на 3-й неделе для ASAS 40 у пациентов, ранее не получавших лечение ингибиторами ФНО α (эффективнее плацебо) в исследовании PREVENT. Процент пациентов, достигших ответа со значением ASAS 40 у пациентов, ранее не получавших лечение ингибиторами ФНО α , показан на рис. 3.

Рис. 3. Клинический ответ ASAS 40 у пациентов, ранее не получавших лечение ингибиторами ФНО α , в исследовании PREVENT до 16-й недели



Ответы для ASAS 40 улучшились на 16-й неделе у пациентов с недостаточным ответом на терапию ингибиторами ФНО α в группе приема секукинумаба 150 мг по сравнению с плацебо.

Функциональный статус и качество жизни, обусловленное состоянием здоровья:

Пациенты, получавшие лечение секукинумабом в дозе 150 мг, продемонстрировали статистически существенные улучшения к 16-й неделе по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, в отношении физической функции по оценке BASFI (16-я неделя: –1,75 в сравнении с –1,01; $p < 0,05$). Пациенты, получавшие лечение секукинумабом, продемонстрировали статистически существенные улучшения к 16-й неделе по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, в отношении качества жизни, связанного со здоровьем, измеренного по ASQoL (LS среднее изменение: 16-я неделя: –3,45 по сравнению с –1,84, $p < 0,05$) и индексу физического здоровья SF-36 (SF-36 PCS) (LS среднее изменение: 16-я неделя: 5,71 в сравнении с 2,93, $p < 0,05$). Эти улучшения поддерживались до 52-й недели.

Подвижность позвоночника:

Подвижность позвоночника оценивалась по BASMI вплоть до 16-й недели. Численно большее улучшение было продемонстрировано у пациентов, получавших секукинумаб, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, на 4-й, 8-й, 12-й и 16-й неделе.

Ингибирование воспалительного процесса на магнитно-резонансной терапии (МРТ):

Признаки воспаления оценивали с помощью МРТ в начале и на 16-й неделе и выражали в виде изменения по сравнению с исходным уровнем по Берлинской шкале отека крестцово-подвздошного сустава для крестцово-подвздошных суставов, а также по шкале ASspiMRI-a и Берлинской шкале оценки состояния позвоночника для позвоночника. У пациентов, получавших лечение секукинумабом, наблюдалось ингибирование симптомов воспаления и крестцово-подвздошных суставов, и позвоночника. Среднее изменение по сравнению с исходным уровнем по Берлинской шкале отека крестцово-подвздошного сустава составило $-1,68$ для пациентов, получавших лечение секукинумабом дозировкой 150 мг ($n = 180$), по сравнению с $-0,39$ для пациентов, получавших плацебо ($n = 174$) ($p < 0,05$).

Пациенты детского возраста

Бляшечный псориаз у детей

Было показано, что секукинумаб улучшает признаки и симптомы, а также качество жизни, связанное со здоровьем, у пациентов детского возраста старше 6 лет с бляшечным псориазом (см. таблицы 12 и 14).

Тяжелые формы бляшечного псориаза

Безопасность и эффективность секукинумаба оценивалась в рандомизированном двойном слепом плацебо- и этанерцепт-контролируемом исследовании фазы III у пациентов детского возраста от 6 до < 18 лет с тяжелыми формами бляшечного псориаза, определяемыми по индексу площади и тяжести поражения псориазом > 20 ; 4 балла по системе глобальной оценки исследователя IGA 2011 и ППТ ≥ 10 %, которым назначалась системная терапия. Приблизительно 43 % пациентов ранее получали фототерапию, 53 % — стандартную системную терапию, 3 % — биологические препараты, и у 9 % наблюдался сопутствующий псориатический артрит.

В исследовании 1 пациентов детского возраста с псориазом оценивались 162 пациента, которые были рандомизированы для получения секукинумаба в низких дозах (75 мг для массы тела < 50 кг или 150 мг для массы тела > 50 кг), секукинумаба в высоких дозах (75 мг для массы тела < 25 кг, 150 мг для массы тела от > 25 кг до < 50 кг или 300 мг для массы тела > 50 кг) или плацебо на 0-й, 1-й, 2-й, 3-й и 4-й неделе с такой же дозой каждые следующие 4 недели или этанерцепта. Пациенты, рандомизированные в группу этанерцепта, еженедельно получали 0,8 мг/кг (до максимальной дозы 50 мг). Распределение пациентов по весу и возрасту при рандомизации описано в таблице 11.

Таблица 11. Распределение пациентов детского возраста с псориазом по весу и возрасту в исследовании 1

Рандомизационная страта	Описание	Секукинумаб, низкая доза, n = 40	Секукинумаб, высокая доза, n = 40	Плацебо n = 41	Этанерцепт n = 41	Итого N = 162
Возраст	6–< 12 лет	8	9	10	10	37
	≥12–<18 лет	32	31	31	31	125
Вес	< 25 кг	2	3	3	4	12
	≥25–< 50 кг	17	15	17	16	65
	≥ 50 кг	21	22	21	21	85

Пациенты, рандомизированные для получения плацебо, у которых отсутствовал ответ на 12-й неделе, были переведены в группу секукинумаба низкой или высокой дозы (доза основана на группе массы тела) и получали исследуемый препарат на 12-й, 13-й, 14-й и 15-й неделе, а затем ту же дозу каждый месяц, начиная с 16-й недели. Комбинированные основные конечные точки отображали долю пациентов, достигших индекса площади и тяжести псориаза 75, и «чистого» или «почти чистого» ответа (0 или 1) по системе глобальной оценки исследователя 2011 на 12-й неделе.

Эффективность низкой и высокой дозы секукинумаба была сопоставима с комбинированными основными конечными точками в течение 12-недельного плацебо-контролируемого периода исследования. Оценки отношения шансов в пользу обеих доз секукинумаба были статистически значимыми для ответов 0 или 1 как по индексу площади и тяжести псориаза 75, так и по системе глобальной оценки исследователя IGA 2011.

Наблюдение пациентов для оценки эффективности и безопасности проводилось до 52 недель после первого введения исследуемого препарата. Доля пациентов, достигших индекса площади и тяжести псориаза 75, и «чистого» или «почти чистого» ответа (0 или 1) по системе глобальной оценки исследователя 2011, показала различия между группами лечения секукинумабом и плацебо при первом посещении после исходного обследования на 4-й неделе, а к 12-й неделе разница стала более заметной. Ответ сохранялся в течение 52 недель (см. таблицу 12). Улучшение показателей индекса площади и тяжести псориаза 50, 90, 100 и 0 или 1 балл по детскому дерматологическому индексу качества жизни (ДДИКЖ) также сохранялись на протяжении 52 недель.

Кроме того, показатели индекса площади и тяжести псориаза 75, 90 и 0 или 1 балл по системе глобальной оценки исследователя на 12-й и 52-й неделе для групп обеих, низкой и высокой, доз секукинумаба были выше, чем аналогичные показатели у пациентов, получавших этанерцепт (см. таблицу 12).

После 12 недель эффективность как низкой, так и высокой дозы секукинумаба была сопоставима между собой, хотя эффективность высокой дозы была выше у пациентов с

массой тела > 50 кг. Профили безопасности низкой и высокой дозы были сопоставимы и соответствовали профилю безопасности у взрослых.

Таблица 12. Обзор клинических ответов у пациентов с тяжелыми формами псориаза на 12-й и 52-й неделях (исследование пациентов детского возраста с псориазом 1)*

Критерий ответа	Препарат сравнения	«Исследуемый»	«Контрольный»	Оценка отношения шансов (95 % ДИ)	р-значение
	«исследуемый» по сравнению с «контрольным»	n **/m (%)	n **/m (%)		
На 12-й неделе ***					
Число ответов с индексом PASI 75	секукинумаб, низкая доза в сравнении плацебо	32/40 (80,0)	6/41 (14,6)	25,78 (7,08, 114,66)	< 0,0001
	секукинумаб, высокая доза в сравнении с плацебо	31/40 (77,5)	6/41 (14,6)	22,65 (6,31, 98,93)	< 0,0001
	секукинумаб, низкая доза в сравнении этанерцептом	32/40 (80,0)	26/41 (63,4)	2,25 (0,73, 7,38)	
	секукинумаб, высокая доза в сравнении с этанерцептом	31/40 (77,5)	26/41 (63,4)	1,92 (0,64, 6,07)	
IGA 0/1	секукинумаб, низкая доза в сравнении плацебо	28/40 (70,0)	2/41 (4,9)	51,77 (10,02, 538,64)	< 0,0001
	секукинумаб, высокая доза в сравнении с плацебо	24/40 (60,0)	2/41 (4,9)	32,52 (6,48, 329,52)	< 0,0001
	секукинумаб, низкая доза в сравнении этанерцептом	28/40 (70,0)	14/41 (34,1)	4,49 (1,60, 13,42)	
	секукинумаб, высокая доза в сравнении с этанерцептом	24/40 (60,0)	14/41 (34,1)	2,86 (1,05, 8,13)	
Число ответов с индексом PASI 90	секукинумаб, низкая доза в сравнении плацебо	29/40 (72,5)	1/41 (2,4)	133,67 (16,83, 6395,22)	< 0,0001
	секукинумаб, высокая доза в сравнении с плацебо	27/40 (67,5)	1/41 (2,4)	102,86 (13,22, 4850,13)	< 0,0001
	секукинумаб, низкая доза в сравнении этанерцептом	29/40 (72,5)	12/41 (29,3)	7,03 (2,34, 23,19)	
	секукинумаб, высокая доза в сравнении с этанерцептом	27/40 (67,5)	12/41 (29,3)	5,32 (1,82, 16,75)	
На 52-й неделе					
Число ответов с индексом PASI 75	секукинумаб, низкая доза в сравнении этанерцептом	35/40 (87,5)	28/41 (68,3)	3,12 (0,91, 12,52)	
	секукинумаб, высокая доза в сравнении с этанерцептом	35/40 (87,5)	28/41 (68,3)	3,09 (0,90, 12,39)	
IGA 0/1	секукинумаб, низкая доза в сравнении этанерцептом	29/40 (72,5)	23/41 (56,1)	2,02 (0,73, 5,77)	
	секукинумаб, высокая доза в сравнении с этанерцептом	30/40 (75,0)	23/41 (56,1)	2,26 (0,81, 6,62)	
Число ответов с индексом PASI 90	секукинумаб, низкая доза в сравнении этанерцептом	30/40 (75,0)	21/41 (51,2)	2,85 (1,02, 8,38)	
	секукинумаб, высокая доза в сравнении с этанерцептом	32/40 (80,0)	21/41 (51,2)	3,69 (1,27, 11,61)	
* Условная оценка отсутствия ответа у пациента, используемая в отношении недостающих значений.					
** n — количество пациентов с ответом на лечение, m = число доступных пациентов.					
*** Расширенный визит (окно) на 12-й неделе.					
Отношение шансов, 95-процентный доверительный интервал и р-значение взяты из точной регрессионной логистической модели с группой лечения, категориями исходной массы тела и возраста в качестве факторов					

Большая доля пациентов детского возраста, получавших секукинумаб, сообщила об улучшении связанного со здоровьем качества жизни, оценка 0 или 1 балл по шкале CDLQI (ДДИКЖ) в сравнении с плацебо на 12-й неделе (низкая доза 44,7 %, высокая доза 50 %, плацебо 15 %). До 52-й недели включительно обе группы доз секукинумаба были численно выше, чем группа этанерцепта (низкая доза 60,6 %, высокая доза 66,7 %, этанерцепт 44,4 %).

Среднетяжелые или тяжелые формы бляшечного псориаза

Предполагалось, что секукинумаб будет эффективен для лечения пациентов детского возраста со среднетяжелой формой бляшечного псориаза на основании продемонстрированной эффективности и связи между экспозицией и ответом у взрослых пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами бляшечного псориаза, а также сходства течения заболевания, патофизиологии и лекарственного эффекта препарата у взрослых и детей при одинаковом уровне экспозиции.

Кроме того, безопасность и эффективность секукинумаба оценивались в открытом многоцентровом исследовании III фазы в двух параллельных группах у пациентов детского возраста от 6 до < 18 лет со среднетяжелыми или тяжелыми формами бляшечного псориаза, определяемыми по индексу площади и тяжести поражения псориазом > 12, 3 балла и более по системе глобальной оценки исследователя IGA 2011 и ППТ > 10 %, которым назначалась системная терапия.

В исследовании 2 пациентов детского возраста с псориазом оценивались 84 пациента, которые были рандомизированы для получения секукинумаба в низких дозах (75 мг для массы тела < 50 кг или 150 мг для массы тела > 50 кг), секукинумаба в высоких дозах (75 мг для массы тела < 25 кг, 150 мг для массы тела от > 25 кг до < 50 кг или 300 мг для массы тела > 50 кг) или плацебо на 0-й, 1-й, 2-й, 3-й и 4-й неделе с такой же дозой каждые следующие 4 недели. Распределение пациентов по весу и возрасту при рандомизации описано в таблице 13.

Таблица 13. Распределение пациентов детского возраста с псориазом по весу и возрасту в исследовании 2

Подгруппы	Описание	Секукинумаб, низкая доза, n = 42	Секукинумаб, высокая доза, n = 42	Итого N = 84
Возраст	6–< 12 лет	17	16	33
	≥12–<18 лет	25	26	51
Масса тела	< 25 кг	4	4	8
	≥25–< 50 кг	13	12	25
	≥ 50 кг	25	26	51

Комбинированные основные конечные точки отображали долю пациентов, достигших индекса площади и тяжести псориаза PASI 75, и «чистого» или «почти чистого» ответа (0 или 1) по системе глобальной оценки исследователя IGA 2011 на 12-й неделе.

Эффективность низкой и высокой дозы секукинумаба была сопоставима; также было показано статистически значимое улучшение по сравнению с приемом плацебо в анамнезе для комбинированных основных конечных точек. Оцениваемая апостериорная вероятность положительного эффекта лечения составила 100 %.

Наблюдение пациентов для оценки эффективности проводилось по меньшей мере 24 недели после первого введения исследуемого препарата (см. таблицу 14). Эффективность (определяемая как индекс площади и тяжести псориаза PASI 75 и «чистый» или «почти чистый» [0 или 1] ответ по системе глобальной оценки исследователя IGA 2011) наблюдалась уже при первом посещении после исходного обследования на 2-й неделе, и доля пациентов, достигших индекса площади и тяжести псориаза PASI 75, и «чистого» или «почти чистого» ответа (0 или 1) по системе глобальной оценки исследователя 2011 в течение 24 недель увеличилась. Улучшение показателей индекса площади и тяжести псориаза PASI 90 и PASI 100 также наблюдалось на 12-й неделе и увеличивалось в течение 24 недель.

После 12 недель эффективность низкой и высокой дозы секукинумаба была сопоставима между собой. Профили безопасности низкой и высокой дозы были сопоставимы и соответствовали профилю безопасности у взрослых.

Таблица 14. Обзор клинических ответов у пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза на 12-й и 24-й неделе (исследование пациентов детского возраста с псориазом 2) *

	Неделя 12		Неделя 24	
	Секукинумаб, низкая доза	Секукинумаб, высокая доза	Секукинумаб, низкая доза	Секукинумаб, высокая доза
Число пациентов	42	42	42	42
Число ответов n (%) с индексом PASI 75	39 (92,9 %)	39 (92,9 %)	40 (95,2 %)	40 (95,2 %)
Число «чистых» или «почти чистых» ответов по системе IGA 2011 n (%)	33 (78,6 %)	35 (83,3 %)	37 (88,1 %)	39 (92,9 %)
Число ответов n (%) с индексом PASI 90	29 (69 %)	32 (76,2 %)	37 (88,1 %)	37 (88,1 %)
Число ответов n (%) с индексом PASI 100	25 (59,5 %)	23 (54,8 %)	28 (66,7 %)	28 (66,7 %)
* Условная оценка отсутствия ответа у пациента, используемая в отношении недостающих значений.				

Эти результаты в популяции пациентов детского возраста со среднетяжелыми и тяжелыми формами бляшечного псориаза подтвердили прогностические предположения, основанные на эффективности и связи между экспозицией и ответом у взрослых пациентов, упомянутых выше.

В группе низкой дозы 50 % и 70,7 % пациентов достигли 0 или 1 балла по CDLQI (ДДИКЖ) на 12-й и 24-й неделе соответственно. В группе высокой дозы 61,9 % и 60,5 % пациентов

достигли 0 или 1 балла по CDLQI (ДДИКЖ) на 12-й и 24-й неделе соответственно.

Европейское агентство лекарственных средств освободило от обязательства представлять результаты исследований препарата Козэнтикс в лечении псориаза у детей в возрасте от рождения до менее чем 6 лет, а также в лечении хронического идиопатического артрита у детей в возрасте от рождения до менее чем 2 лет (см. раздел 4.2 для получения информации о применении у детей).

Европейское агентство лекарственных средств отложило обязательство представлять результаты исследований препарата Козэнтикс в лечении хронического идиопатического артрита у детей в возрасте от 2 лет до менее чем 18 лет (см. раздел 4.2 для получения информации о применении у детей).

5.2 Фармакокинетические свойства

Большинство фармакокинетических свойств, наблюдаемых у пациентов с бляшечным псориазом, псориатическим артритом и анкилозирующим спондилитом, были сходными.

Абсорбция

После однократного подкожного введения дозы 300 мг в виде жидкой лекарственной формы у здоровых добровольцев максимальная концентрация секукинумаба в сыворотке крови составляла $43,2 \pm 10,4$ мкг/мл через 2–14 дней после введения дозы.

На основании популяционного фармакокинетического анализа, после однократного подкожного введения препарата в дозе 150 мг или 300 мг у пациентов с бляшечным псориазом, секукинумаб достиг максимальной концентрации в сыворотке $13,7 \pm 4,8$ мкг/мл или $27,3 \pm 9,5$ мкг/мл соответственно через 5–6 дней после введения дозы.

После первоначальной еженедельной дозировки в течение первого месяца, время достижения максимальной концентрации составило от 31 до 34 дней, базируясь на данных фармакокинетических исследований популяции.

На основе смоделированных данных, максимальные концентрации в стационарном состоянии ($C_{max, ss}$) после подкожного введения 150 мг или 300 мг составили 27,6 мкг/мл и 55,2 мкг/мл соответственно. Фармакокинетические исследования популяции показывают, что стационарное состояние достигается через 20 недель при ежемесячном режиме дозирования.

По сравнению с воздействием после однократной дозы, фармакокинетическое исследование популяции показало, что пациенты демонстрировали 2-кратное увеличение максимальных концентраций в сыворотке и площади под кривой (AUC) после многократного ежемесячного дозирования в период лечения.

Фармакокинетические исследования популяции показали, что секукинумаб абсорбируется у

пациентов с псориазом со средней абсолютной биодоступностью на 73 %. В исследованиях рассчитанная абсолютная биодоступность находилась в диапазоне от 60 до 77 %.

Биодоступность секукинумаба у пациентов с ПсА составила 85 % на основе популяционной фармакокинетической модели.

Распределение

Средний объем распределения при терминальной фазе (V_z) после однократного внутривенного введения колебался от 7,10 до 8,60 литров у пациентов с псориазом, предполагая, что секукинумаб подвергается ограниченному распространению в периферийных отделах.

Биотрансформация

Основным способом выведения IgG является внутриклеточный катаболизм с последующим гомогенным или опосредованным рецептором эндоцитозом.

Выведение

Средний системный клиренс (CL) после однократного внутривенного введения у пациентов с бляшечным псориазом варьировал от 0,13 до 0,36 л/день. В популяционном фармакокинетическом исследовании средний системный клиренс (CL) составил 0,19 л/день у пациентов с бляшечным псориазом. Пол пациентов не оказывал влияния на средний системный клиренс. Клиренс не зависел от времени и дозы.

Средний период полувыведения на основе оценки фармакокинетических исследований популяции составил 27 дней у пациентов с бляшечным псориазом, варьируясь в пределах от 18 до 46 дней в исследованиях псориаза с внутривенным введением препарата.

Линейность/нелинейность

Фармакокинетика однократных и многократных доз секукинумаба у пациентов с бляшечным псориазом была определена в нескольких исследованиях с внутривенными дозами в пределах от 1 x 0,3 мг/кг до 3 x 10 мг/кг и подкожных дозах от 1 x 25 мг до многократных доз в 300 мг. Экспозиция была пропорциональна дозе во всех режимах дозирования.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Основываясь на результатах фармакокинетического анализа популяции с ограниченным числом пациентов пожилого возраста ($n = 71$ для возраста ≥ 65 лет и $n = 7$ для возраста ≥ 75 лет), клиренс у пожилых пациентов и больных моложе 65 лет был схожим.

Пациенты с почечной или печеночной недостаточностью

Фармакокинетические данные для больных с почечной или печеночной недостаточностью отсутствуют. Почечное выведение интактного секукинумаба в виде моноклонального антитела IgG, как ожидается, будет низким и малозначимым. IgG в основном выводится

посредством катаболизма, а печеночная недостаточность, как ожидается, не повлияет на клиренс секукинумаба.

Влияние массы тела на фармакокинетику

Клиренс и объем распределения секукинумаба повышается при увеличении массы тела.

Пациенты детского возраста

В пуле двух исследований пациентов детского возраста со среднетяжелыми и тяжелыми формами бляшечного псориаза (от 6 до менее чем 18 лет) вводили секукинумаб в соответствии с рекомендуемым режимом дозирования для детей. На 24-й неделе у пациентов с массой тела > 25 и < 50 кг среднее значение минимальной концентрации в равновесном состоянии \pm СО составляло $19,8 \pm 6,96$ мкг/мл ($n = 24$) после приема 75 мг секукинумаба, а у пациентов с массой тела > 50 кг среднее значение минимальной концентрации \pm СО составляло $27,3 \pm 10,1$ мкг/мл ($n = 36$) после приема 150 мг секукинумаба. Среднее значение минимальной концентрации в равновесном состоянии \pm СО у пациентов с массой тела < 25 кг ($n = 8$) на 24-й неделе составляло $32,6 \pm 10,8$ мкг/мл после приема 75 мг препарата.

5.3 Данные доклинической безопасности

Данные доклинических исследований не выявили угрозу для человека (взрослые или дети), исходя из традиционных исследований фармакологической безопасности, токсичности многократных доз, токсичности на репродуктивную функцию и перекрестной реактивности со схожими эпитопами тканей.

Исследования на животных по оценке канцерогенного потенциала секукинумаба не проводились.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Сахароза, гистидин/гистидина гидрохлорида моногидрат, полисорбат-80.

6.2. Несовместимость

Учитывая отсутствие исследований совместимости, данный лекарственный препарат нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами за исключением указанных в подразделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

36 месяцев

После восстановления

Химическая и физическая стабильность после вскрытия сохраняется в течение 24 часов при температуре от 2 °С до 8 °С.

С микробиологической точки зрения, если метод восстановления не исключает риск микробного заражения, продукт следует использовать немедленно.

6.4. Особые указания и меры предосторожности при хранении

Хранить в холодильнике при температуре от 2°С до 8 °С.

Условия хранения после восстановления см. в подразделе 6.3.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 150 мг действующего вещества во флакон из бесцветного стекла, укупороенный серой резиновой пробкой, обкатанной алюминиевым колпачком с отщелкивающейся крышкой.

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) помещают в картонную пачку.

6.6. Особые указания и меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Флакон для однократного применения содержит препарат Козэнтикс (150 мг секукинумаба) для восстановления стерильной водой для инъекций. Полученный раствор должен быть прозрачным или опалесцирующим от бесцветного до светло-желтого цвета. Не используйте препарат, если лиофилизат полностью не растворился, или если жидкость содержит легко заметные частицы, а также если она мутная или коричневого цвета.

Восстановление

Козэнтикс, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения 150 мг., должен быть подготовлен для введения медицинским работником. Приготовление раствора для подкожного введения должно выполняться без перерыва и с соблюдением правил асептики. Время приготовления от прокалывания пробки до конечного восстановления в среднем занимает 20 минут и не должно превышать 90 минут.

1. Доведите флакон с препаратом Козэнтикс, лиофилизат 150 мг для приготовления раствора для инъекций и стерильную воду для инъекций до комнатной температуры.
2. Наберите чуть более 1,0 мл стерильной воды для инъекций в одноразовый шприц с градуировкой 1 мл и выровняйте на отметке 1,0 мл.
3. Снимите пластиковый колпачок с флакона.
4. Вставьте иглу шприца во флакон, содержащий лиофилизат, через центр резиновой пробки и восстановите лиофилизат медленным введением 1,0 мл стерильной воды для инъекций во

флакон. Струя стерильной воды для инъекций должна быть направлена на лиофилизат.

5. Наклоните флакон под углом около 45° и, удерживая кончиками пальцев, аккуратно вращайте приблизительно в течение 1 минуты. Не встряхивайте и не переворачивайте флакон.

6. Оставьте флакон при комнатной температуре не менее чем на 10 минут для полного растворения лиофилизата. Может наблюдаться вспенивание раствора.

7. Наклоните флакон под углом около 45° и, удерживая кончиками пальцев, аккуратно вращайте приблизительно в течение 1 минуты. Не встряхивайте и не переворачивайте флакон.

8. Оставьте флакон в вертикальном положении при комнатной температуре приблизительно на 5 минут. Полученный раствор должен быть прозрачным. Его цвет может варьировать от бесцветного до светло-желтого.

Не используйте препарат, если лиофилизат полностью не растворяется, или если жидкость содержит легко заметные частицы, а также если она мутная или коричневого цвета.

9. Подготовьте необходимое количество флаконов (2 флакона для дозы 300 мг).

Любой неиспользованный продукт или отходы должны быть утилизированы в соответствии с местными требованиями.

Применение у детей

Для пациентов детского возраста, получающих дозу 75 мг, в настоящее время рекомендуется использовать одноразовый флакон, содержащий 150 мг секукиномаба для восстановления стерильной водой для инъекций. Необходимо отобрать чуть более 0,5 мл восстановленного раствора, а остатки раствора следует незамедлительно утилизировать. Подробные инструкции по применению приведены в инструкции по медицинскому применению.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Новартис Фарма АГ, Лихтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцария /

Novartis Pharma AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Беларусь

Представительство АО «Novartis Pharma Services AG» (Швейцарская Конфедерация) в Республике Беларусь;

Адрес: 220069, г. Минск, пр-т. Дзержинского, 5, пом. 3, офис 3-1

Телефон: +375173600365

Электронная почта: drugsafety.cis@novartis.com

Республика Армения

Представитель в Республике Армения - ООО «АСТЕРИА»

Адрес: 0051 г. Ереван, ул. Наири Зарян, 72/3

Телефон: +37411519070

Электронная почта: drugsafety.cis@novartis.com

8. НОМЕРА РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

№11009/21

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации: 18 августа 2021

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Условия отпуска из аптек

По рецепту врача