

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

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

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

### Cosentyx 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Elke voorgevulde spuit bevat 150 mg secukinumab in 1 ml.

### Cosentyx 300 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Elke voorgevulde spuit bevat 300 mg secukinumab in 2 ml.

### Cosentyx 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

Elke voorgevulde pen bevat 150 mg secukinumab in 1 ml.

### Cosentyx 300 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

Elke voorgevulde pen bevat 300 mg secukinumab in 2 ml.

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Oplossing voor injectie (injectievloeistof)

De oplossing is helder en kleurloos tot enigszins geel.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

#### Plaque psoriasis bij volwassen patiënten

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

#### Plaque psoriasis bij pediatrische patiënten

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

#### Arthritis psoriatica

Cosentyx, alleen of in combinatie met methotrexaat (MTX), is geïndiceerd voor de behandeling van actieve arthritis psoriatica bij volwassen patiënten die een inadequate respons vertoonden op eerdere

behandeling met ‘disease-modifying antirheumatic drugs’ (DMARD’s) (zie rubriek 5.1).

#### Axiale spondyloarthritis (axSpA)

##### *Spondylitis ankylopoetica (AS, röntgenologische axiale spondyloarthritis)*

Cosentyx is geïndiceerd voor de behandeling van actieve spondylitis ankylopoetica bij volwassenen bij wie de respons op conventionele behandeling inadequaaf was.

##### *Niet-röntgenologische axiale spondyloarthritis (nr-axSpA)*

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

## **4.2 Dosering en wijze van toediening**

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

### Dosering

#### *Plaque psoriasis bij volwassen patiënten*

De aanbevolen dosis is 300 mg secukinumab door middel van subcutane injectie met initiële toediening in week 0, 1, 2, 3 en 4, gevolgd door maandelijkse onderhoudsdosering. Elke dosis van 300 mg wordt gegeven als één subcutane injectie van 300 mg of twee subcutane injecties van 150 mg.

#### *Plaque psoriasis bij pediatrische patiënten (adolescenten en kinderen vanaf 6 jaar)*

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

**Tabel 1 Aanbevolen dosis voor plaque psoriasis bij pediatrische patiënten**

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

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

De 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit is niet geïndiceerd voor toediening aan pediatrische patiënten met een gewicht <50 kg. De presentatie van 150 mg poeder voor oplossing voor injectie is geschikt voor toediening aan deze populatie.

#### *Arthritis psoriatica*

Bij patiënten die tevens matige tot ernstige plaque psoriasis hebben of patiënten die een inadequate respons vertonen op behandeling met anti-TNF $\alpha$ , is de aanbevolen dosis 300 mg door middel van subcutane injectie met initiële toediening in week 0, 1, 2, 3 en 4, gevolgd door maandelijkse onderhoudsdosering. Elke dosis van 300 mg wordt gegeven als één subcutane injectie van 300 mg of twee subcutane injecties van 150 mg.

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

#### Axiale spondyloarthritis (axSpA)

##### *Spondylitis ankylopoetica (AS, röntgenologische axiale spondyloarthritis)*

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

##### *Niet-röntgenologische axiale spondyloarthritis (nr-axSpA)*

De aanbevolen dosis is 150 mg door middel van subcutane injectie met initiële toediening in week 0, 1, 2, 3 en 4, gevolgd door maandelijkse onderhoudsdosering.

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

#### Speciale populaties

##### Oudere patiënten (65 jaar en ouder)

Er is geen dosisaanpassing vereist (zie rubriek 5.2).

##### Nierfunctiestoornis / leverfunctiestoornis

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

##### Pediatische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Cosentyx bij kinderen met plaque psoriasis jonger dan 6 jaar zijn niet vastgesteld.

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

#### Wijze van toediening

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

Na voldoende training van de subcutane injectietechniek kunnen patiënten Cosentyx zelf injecteren of geïnjecteerd worden door een verzorger als een arts vaststelt dat de patiënt hiervoor in aanmerking komt. De arts moet echter zorgen voor een adequate follow-up van de patiënten. Patiënten of verzorgers moeten worden geïnstrueerd om de volledige hoeveelheid Cosentyx te injecteren volgens de instructies in de bijsluiter. De bijsluiter bevat uitgebreide instructies voor toediening.

### **4.3 Contra-indicaties**

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

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

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Terugvinden herkomst

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

## Infecties

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

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

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

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

In klinische onderzoeken is geen verhoogde gevoeligheid voor tuberculose gemeld. Secukinumab mag echter niet worden gegeven aan patiënten met actieve tuberculose. Bij patiënten met latente tuberculose moet voorafgaand aan de start van een behandeling met secukinumab antituberculotherapie worden overwogen.

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

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

## Overgevoelighedsreacties

In klinische onderzoeken zijn zeldzame gevallen van anafylactische reacties waargenomen bij patiënten die secukinumab kregen. Als anafylactische of andere ernstige allergische reacties zich voordoen, moet de toediening van secukinumab onmiddellijk worden gestaakt en moet een passende behandeling worden ingesteld.

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

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

## Vaccinaties

Levende vaccins mogen niet gelijktijdig met secukinumab worden toegediend.

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

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

#### Gelijktijdige behandeling met immunosuppressiva

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

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

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

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

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

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Vrouwen die zwanger kunnen worden

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

##### Zwangerschap

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

##### Borstvoeding

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

## Vruchtbaarheid

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

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

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

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

#### Bijwerkingen weergegeven in tabelvorm

Bijwerkingen uit klinische onderzoeken en tevens uit postmarketingmeldingen (tabel 2) staan vermeld volgens MedDRA systeem/orgaanklasse. Binnen elke systeem/orgaanklasse zijn de bijwerkingen gerangschikt aan de hand van de frequentie, met de meest voorkomende eerst. Binnen elke frequentie categorie zijn de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst. Daarnaast is de bijbehorende frequentie categorie voor elke bijwerking gebaseerd op de volgende afspraak: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

In klinische geblindeerde en open-label onderzoeken met betrekking tot diverse indicaties (plaque psoriasis, arthritis psoriatica, axiale spondyloarthritis en andere auto-immuunaandoeningen) zijn meer dan 18.000 patiënten behandeld met secukinumab; dit vertegenwoordigt 30.565 patiëntjaren aan blootstelling. Van deze patiënten werden er meer dan 11.700 ten minste één jaar aan secukinumab blootgesteld. Het veiligheidsprofiel van secukinumab is consistent binnen alle indicaties.

**Tabel 2** Overzicht van bijwerkingen in klinische onderzoeken<sup>1)</sup> en postmarketingervaring

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer vaak	Bovensteluchtweginfecties
	Vaak	Orale herpes
		Tinea pedis
	Soms	Orale candidiasis
		Otitis externa
Niet bekend	Ondersteluchtweginfecties	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Soms	Neutropenie
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Anafylactische reacties
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn
Oogaandoeningen	Soms	Conjunctivitis
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Rinorroe
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak	Diarree
	Vaak	Misselijkheid
	Soms	Inflammatoire darmziekte
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Urticaria
	Zelden	Exfoliatieve dermatitis <sup>2)</sup>
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Vermoeidheid
<sup>1)</sup> Placebogecontroleerde klinische onderzoeken (fase III) bij patiënten met plaque psoriasis, PsA, AS en nr-axSpA die werden blootgesteld aan 300 mg, 150 mg, 75 mg of placebo gedurende maximaal 12 weken (psoriasis) of 16 weken (PsA, AS en nr-axSpA) behandeling.		
<sup>2)</sup> Er werden gevallen gemeld bij patiënten met de diagnose psoriasis.		

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### Infecties

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

Gedurende de gehele behandelperiode (in totaal werden 3.430 patiënten behandeld met secukinumab gedurende maximaal 52 weken voor de meeste patiënten) werden infecties gemeld bij 47,5% van de met secukinumab behandelde patiënten (0,9 per patiëntjaar van follow-up). Ernstige infecties werden gemeld bij 1,2% van de met secukinumab behandelde patiënten (0,015 per patiëntjaar van follow-up).

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

#### Neutropenie

In klinische fase III-onderzoeken naar psoriasis werd neutropenie met secukinumab vaker waargenomen dan met placebo, maar de meeste gevallen waren licht, tijdelijk en reversibel van aard.

Neutropenie  $<1,0-0,5 \times 10^9/l$  (CTCAE graad 3) werd gemeld bij 18 van de 3.430 patiënten (0,5%) die werden behandeld met secukinumab, waarbij in 15 van de 18 gevallen geen sprake was van dosisafhankelijkheid en een tijdsgebonden verband met infecties. Er zijn geen gevallen van ernstiger neutropenie gemeld. In de overige 3 gevallen werden niet-ernstige infecties gemeld, met een normale respons op standaardzorg, die geen stopzetting van de behandeling met secukinumab vereisten.

De frequentie van neutropenie bij arthritis psoriatica en axiale spondyloarthritis (spondylitis ankylopoetica en niet-röntgenologische axiale spondyloarthritis) was vergelijkbaar met die bij psoriasis.

Zeldzame gevallen van neutropenie  $<0,5 \times 10^9/l$  (CTCAE graad 4) werden gemeld.

#### Overgevoeligheidsreacties

In klinische onderzoeken werden urticaria en zeldzame gevallen van anafylactische reactie op secukinumab waargenomen (zie ook rubriek 4.4).

#### Immunogeniciteit

In klinische onderzoeken naar psoriasis, arthritis psoriatica en axiale spondyloarthritis (spondylitis ankylopoetica en niet-röntgenologische axiale spondyloarthritis) ontwikkelde minder dan 1% van de met secukinumab behandelde patiënten antilichamen tegen secukinumab bij maximaal 52 weken behandeling. Ongeveer de helft van de tijdens de behandeling gevormde antilichamen tegen het geneesmiddel waren neutraliserende antilichamen, maar dit ging niet gepaard met verlies van werkzaamheid of met farmacokinetische afwijkingen.

#### Pediatrische patiënten

##### *Bijwerkingen bij pediatrische patiënten met plaque psoriasis vanaf 6 jaar*

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

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

## **4.9 Overdosering**

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



## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

#### Werkingsmechanisme

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

IL-17A is een van nature voorkomende cytokine die betrokken is bij normale ontstekings- en immuunreacties. IL-17A speelt een sleutelrol bij de pathogenese van plaque psoriasis, arthritis psoriatica en axiale spondyloarthritis (spondylitis ankylopoetica en niet-röntgenologische axiale spondyloarthritis), en wordt bij patiënten met plaque psoriasis wel in de huidlaesies maar niet in niet-aangedane huid opgereguleerd en bij patiënten met arthritis psoriatica in het synoviale weefsel. Het aantal IL-17-producerende cellen was ook significant hoger in het subchondrale beenmerg van facetgewrichten van patiënten met spondylitis ankylopoetica. Verhoogde aantallen IL-17A-producerende lymfocyten werden tevens gevonden bij patiënten met niet-röntgenologische axiale spondyloarthritis. Van inhibitie van IL-17A werd aangetoond dat het effectief is in de behandeling van spondylitis ankylopoetica, en daarmee werd de sleutelrol van dit cytokine in axiale spondyloarthritis vastgesteld.

#### Farmacodynamische effecten

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

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

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

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

##### *Plaque psoriasis bij volwassen patiënten*

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

Van de 2.403 patiënten die in de placebogecontroleerde onderzoeken werden opgenomen, was 79% naïef voor biologicals, was bij 45% sprake van falen van non-biologicals en bij 8% van falen van

biologicals (bij 6% falen van anti-TNF en bij 2% van anti-p40). Circa 15 tot 25% van de patiënten in de fase III-onderzoeken had bij aanvang arthritis psoriatica (PsA).

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

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

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

De co-primaire eindpunten in de placebo- en actief-gecontroleerde onderzoeken waren het percentage patiënten dat een PASI 75-respons bereikte en een IGA mod 2011-respons “gaaf” of “bijna gaaf” versus placebo in week 12 (zie tabel 3 en 4). De 300 mg-dosis resulteerde in een verbetering van de huid met name van “gave” of “bijna gave” huid voor de werkzaamheidseindpunten PASI 90, PASI 100 en IGA mod 2011 0- of 1-respons voor alle onderzoeken met een maximaal effect in week 16; daarom wordt deze dosis aanbevolen.

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

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

<b>Onderzoek 3</b>							
Aantal patiënten	59	59	58	-	-	-	-
PASI 50-respons n (%)	3 (5,1%)	51 (86,4%)	51 (87,9%)	-	-	-	-
PASI 75-respons n (%)	0 (0,0%)	41 (69,5%)**	44 (75,9%)**	-	-	-	-
PASI 90-respons n (%)	0 (0,0%)	27 (45,8%)	35 (60,3%)	-	-	-	-
PASI 100-respons n (%)	0 (0,0%)	5 (8,5%)	25 (43,1%)	-	-	-	-
IGA mod 2011-respons “gaaf” of “bijna gaaf” n (%)	0 (0,0%)	31 (52,5%)**	40 (69,0%)**	-	-	-	-
<b>Onderzoek 4</b>							
Aantal patiënten	61	60	60	-	-	-	-
PASI 50-respons n (%)	5 (8,2%)	48 (80,0%)	58 (96,7%)	-	-	-	-
PASI 75-respons n (%)	2 (3,3%)	43 (71,7%)**	52 (86,7%)**	-	-	-	-
PASI 90-respons n (%)	0 (0,0%)	24 (40,0%)	33 (55,0%)	-	-	-	-
PASI 100-respons n (%)	0 (0,0%)	10 (16,7%)	16 (26,7%)	-	-	-	-
IGA mod 2011-respons “gaaf” of “bijna gaaf” n (%)	0 (0,0%)	32 (53,3%)**	44 (73,3%)**	-	-	-	-

\* De IGA mod 2011 is een schaal met 5 categorieën, te weten “0 = gaaf”, “1 = bijna gaaf”, “2 = licht”, “3 = matig” of “4 = ernstig”, die de algehele beoordeling van de arts weergeeft van de ernst van psoriasis met de nadruk op verharding, erytheem en schilfering. Bij het behandelingsucces “gaaf” of “bijna gaaf” waren er geen verschijnselen van psoriasis of normale tot roze verkleuring van de laesies, geen verdikking van de plaque en geen tot minimale focale schilfering.

\*\* p-waarden versus placebo en gecorrigeerd voor multiplicititeit: p<0,0001.

**Tabel 4 Samenvatting van de klinische respons in psoriasisonderzoek 2 (FIXTURE)**

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

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

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

**Tabel 5 Samenvatting van de klinische respons in het CLEAR-onderzoek**

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

\* Patiënten behandeld met secukinumab kregen 300 mg doses in week 0, 1, 2, 3 en 4, gevolgd door dezelfde dosis elke 4 weken tot week 52. Patiënten behandeld met ustekinumab kregen 45 mg of 90 mg in week 0 en 4, en dan elke 12 weken tot week 52 (gedoseerd op basis van gewicht in lijn met de goedgekeurde dosering)

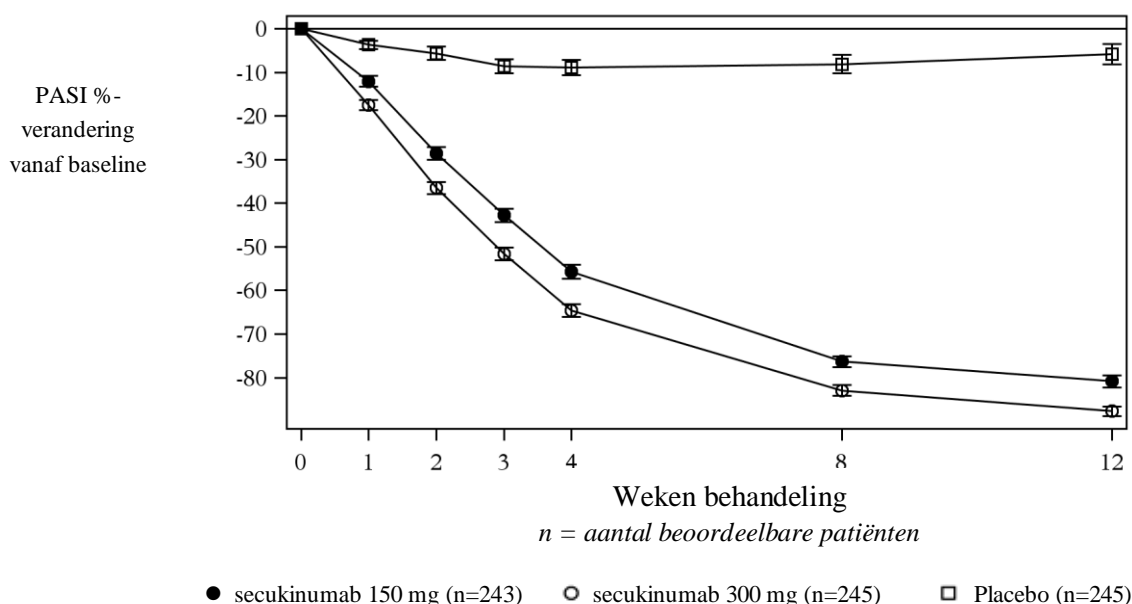
\*\* p-waarden versus ustekinumab:  $p < 0,0001$  voor het primaire eindpunt van PASI 90 in week 16 en het secundaire eindpunt van PASI 75 in week 4

\*\*\* p-waarden versus ustekinumab:  $p = 0,0001$  voor het secundaire eindpunt van PASI 90 in week 52

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

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

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



#### *Specifieke plaatsen/vormen van plaque psoriasis*

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

secukinumab superieur aan placebo in week 16 (33,3% voor 300 mg, 22,1% voor 150 mg, en 1,5% voor placebo) gemeten middels een significante verbetering van ppIGA 0- of 1-respons (“gaaf” of “bijna gaaf”) bij patiënten met matige tot ernstige palmoplantaire plaque psoriasis.

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

#### *Kwaliteit van leven/patiënt-gerapporteerde uitkomsten*

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

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

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

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

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

#### *Arthritis psoriatica*

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

In PsA-onderzoek 1, PsA-onderzoek 2 en PsA-onderzoek 3 was respectievelijk 29%, 35% en 30% van

de patiënten eerder behandeld met een TNF $\alpha$ -blokkerend middel en daarmee gestopt vanwege onvoldoende werkzaamheid of vanwege onverdraagbaarheid (patiënten met een inadequate respons op anti-TNF $\alpha$ -behandeling (anti-TNF $\alpha$ -IR-patiënten)).

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

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

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

#### *Klachten en verschijnselen*

Behandeling met secukinumab resulteerde in week 16 en 24 in een significante verbetering in uitkomstmaten van de ziekteactiviteit in vergelijking met placebo (zie tabel 6).

**Tabel 6 Klinische respons in PsA-onderzoek 2 en PsA-onderzoek 3 op week 16 en 24**

	PsA-onderzoek 2			PsA-onderzoek 3		
	Placebo	150 mg <sup>1</sup>	300 mg <sup>1</sup>	Placebo	150 mg <sup>1</sup>	300 mg <sup>1</sup>
<b>Aantal gerandomiseerde patiënten</b>	98	100	100	332	220	222
<b>ACR20-respons n (%)</b>						
<b>Week 16</b>	18 (18,4%)	60 (60,0%***)	57 (57,0%***)	91 <sup>◊</sup> (27,4%)	122 <sup>◊</sup> (55,5%***)	139 <sup>◊</sup> (62,6%***)
<b>Week 24</b>	15 <sup>◊</sup> (15,3%)	51 <sup>◊</sup> (51,0%***)	54 <sup>◊</sup> (54,0%***)	78 (23,5%)	117 (53,2%***)	141 (63,5%***)
<b>ACR50-respons n (%)</b>						
<b>Week 16</b>	6 (6,1%)	37 (37,0%***)	35 (35,0%***)	27 (8,1%)	79 (35,9%*)	88 (39,6%*)
<b>Week 24</b>	7 (7,1%)	35 (35,0%)	35 (35,0%**)	29 (8,7%)	86 (39,1%***)	97 (43,7%***)

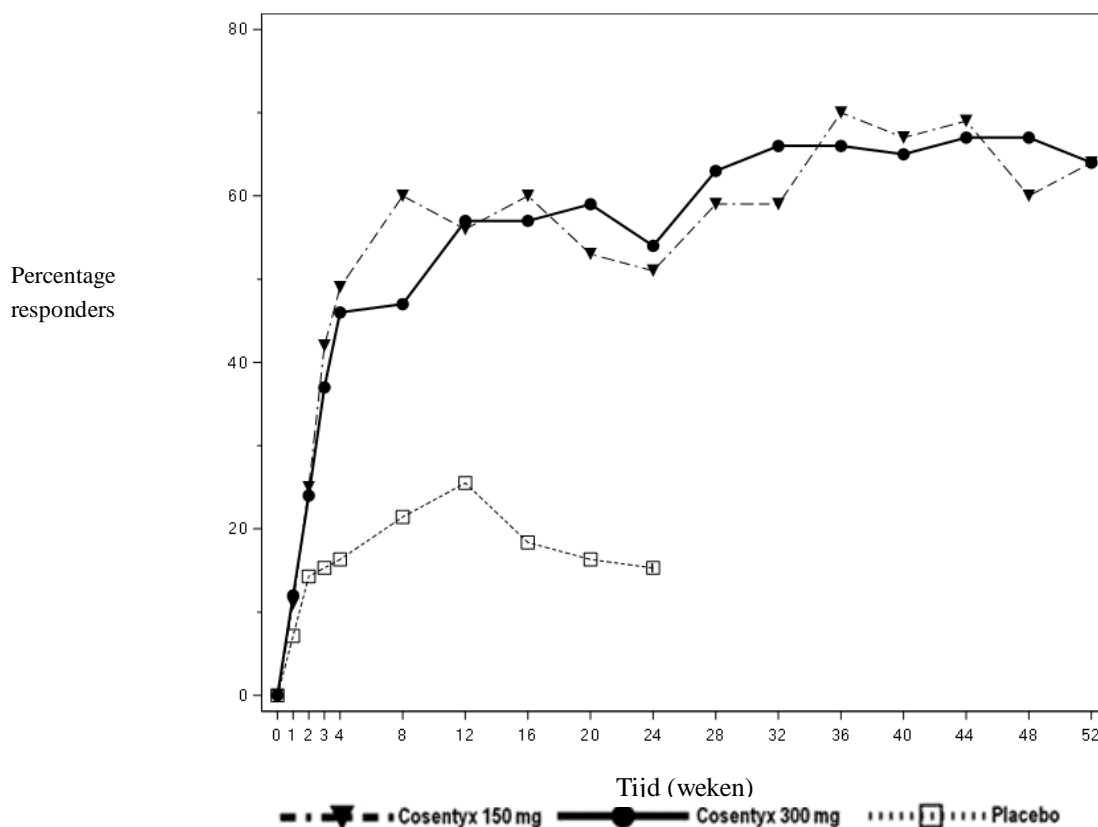
<b>ACR70-respons n (%)</b>						
<b>Week 16</b>	2 (2,0%)	17 (17,0% <sup>**</sup> )	15 (15,0% <sup>**</sup> )	14 (4,2%)	40 (18,2% <sup>***</sup> )	45 (20,3% <sup>***</sup> )
<b>Week 24</b>	1 (1,0%)	21 (21,0% <sup>**</sup> )	20 (20,0% <sup>**</sup> )	13 (3,9%)	53 (24,1% <sup>***</sup> )	57 (25,7% <sup>***</sup> )
<b>DAS28-CRP</b>						
<b>Week 16</b>	-0,50	-1,45 <sup>***</sup>	-1,51 <sup>***</sup>	-0,63	-1,29 <sup>*</sup>	-1,49 <sup>*</sup>
<b>Week 24</b>	-0,96	-1,58 <sup>**</sup>	-1,61 <sup>**</sup>	-0,84	-1,57 <sup>***</sup>	-1,68 <sup>***</sup>
<b>Aantal patiënten bij wie ≥3% van de BSA bij baseline was aangedaan door psoriasis</b>	43 (43,9%)	58 (58,0%)	41 (41,0%)	162 (48,8%)	125 (56,8%)	110 (49,5%)
<b>PASI 75-respons n (%)</b>						
<b>Week 16</b>	3 (7,0%)	33 (56,9% <sup>***</sup> )	27 (65,9% <sup>***</sup> )	20 (12,3%)	75 (60,0% <sup>*</sup> )	77 (70,0% <sup>*</sup> )
<b>Week 24</b>	7 (16,3%)	28 (48,3% <sup>**</sup> )	26 (63,4% <sup>***</sup> )	29 (17,9%)	80 (64,0% <sup>***</sup> )	78 (70,9% <sup>***</sup> )
<b>PASI 90-respons n (%)</b>						
<b>Week 16</b>	3 (7,0%)	22 (37,9% <sup>***</sup> )	18 (43,9% <sup>***</sup> )	15 (9,3%)	46 (36,8% <sup>*</sup> )	59 (53,6% <sup>*</sup> )
<b>Week 24</b>	4 (9,3%)	19 (32,8% <sup>**</sup> )	20 (48,8% <sup>***</sup> )	19 (11,7%)	51 (40,8% <sup>***</sup> )	60 (54,5% <sup>***</sup> )
<b>Dactylitis verdwenen n (%) †</b>						
<b>Week 16</b>	10 (37%)	21 (65,6% <sup>*</sup> )	26 (56,5%)	40 (32,3%)	46 (57,5% <sup>*</sup> )	54 (65,9% <sup>*</sup> )
<b>Week 24</b>	4 (14,8%)	16 (50,0% <sup>**</sup> )	26 (56,5% <sup>**</sup> )	42 (33,9%)	51 (63,8% <sup>***</sup> )	52 (63,4% <sup>***</sup> )
<b>Enthesitis verdwenen n (%) ‡</b>						
<b>Week 16</b>	17 (26,2%)	32 (50,0% <sup>**</sup> )	32 (57,1% <sup>***</sup> )	68 (35,4%)	77 (54,6% <sup>*</sup> )	78 (55,7% <sup>*</sup> )
<b>Week 24</b>	14 (21,5%)	27 (42,2% <sup>*</sup> )	27 (48,2% <sup>**</sup> )	66 (34,4%)	77 (54,6% <sup>***</sup> )	86 (61,4% <sup>***</sup> )
<p>* p&lt;0,05, ** p&lt;0,01, *** p&lt;0,001; versus placebo</p> <p>Alle p-waarden zijn gecorrigeerd voor multipliciteit van testen op basis van een vooraf gedefinieerde hiërarchie in week 24 voor PsA-onderzoek 2, behalve voor ACR70, dactylitis en enthesitis, die verkennende eindpunten waren en alle eindpunten in week 16.</p> <p>Alle p-waarden zijn gecorrigeerd voor multipliciteit van testen op basis van een vooraf gedefinieerde hiërarchie in week 16 voor PsA-onderzoek 3, behalve voor ACR70, wat een verkennend eindpunt was en alle eindpunten in week 24.</p> <p>Non-responder imputatie is gebruikt in geval van ontbrekend binair eindpunt.</p> <p>ACR: American College of Rheumatology; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; DAS: Disease Activity Score; BSA: Body Surface Area</p> <p>◊ Primaire eindpunt</p> <p><sup>1</sup>Secukinumab 150 mg of 300 mg s.c. in week 0, 1, 2, 3, en 4 gevolgd door maandelijks dezelfde dosis</p> <p>† Bij patiënten met dactylitis op baseline (n=27, 32, 46, respectievelijk voor PsA-onderzoek 2 en n=124, 80, 82, respectievelijk voor PsA-onderzoek 3)</p> <p>‡ Bij patiënten met enthesitis op baseline (n=65, 64, 56, respectievelijk voor PsA-onderzoek 2 en n=192, 141, 140, respectievelijk voor PsA-onderzoek 3)</p>						

De werking van secukinumab trad al na 2 weken behandeling op. Een statistisch significant verschil in

ACR20 versus placebo werd bereikt op week 3.

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

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



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

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

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



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

#### *Radiografisch meetbare respons*

In PsA-onderzoek 3, werd de remming van progressie van structurele schade radiografisch beoordeeld en uitgedrukt in de gemodificeerde Total Sharp Score (mTSS) en onderdelen hiervan, de erosiescore (ES) en de score voor gewrichtsspleetversmalling (*Joint Space Narrowing score*; JSN). Radiografieën van de handen, polsen, en voeten werden verkregen bij baseline, week 16 en/of week 24 en afzonderlijk gescoord door ten minste twee lezers die geblindeerd waren voor behandelingsgroep en visitenummer. Behandeling met secukinumab 150 mg en 300 mg remde significant de snelheid van progressie van perifere gewrichtsschade vergeleken met placebo zoals gemeten door de verandering vanaf baseline in mTSS in week 24 (tabel 7).

De remming van de progressie van structurele schade werd tevens bepaald in PsA-onderzoek 1 na 24 en 52 weken vergeleken met baseline. De gegevens voor week 24 zijn weergegeven in tabel 7.

**Tabel 7 Verandering in modified Total Sharp Score bij arthritis psoriatica**

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

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

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

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

#### *Axiale manifestaties in PsA*

In een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek (MAXIMISE) is de

werkzaamheid van secukinumab beoordeeld bij 485 patiënten met PsA met axiale manifestaties die naïef waren voor biologicals en bij wie de respons op NSAID's inadequaaf was. De primaire variabele van minstens 20% verbetering in Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS 20)-criteria in week 12 werd behaald. Behandeling met secukinumab 300 mg en 150 mg vergeleken met placebo resulteerde tevens in een grotere verbetering van de klachten en verschijnselen (waaronder verminderingen in spinale pijn ten opzichte van baseline) en verbetering in lichamelijk functioneren (zie tabel 8).

**Tabel 8 Klinische respons in het MAXIMISE-onderzoek in week 12**

	<b>Placebo (n=164)</b>	<b>150 mg (n=157)</b>	<b>300 mg (n=164)</b>
ASAS 20-respons, % (95%-BI)	31,2 (24,6; 38,7)	66,3 (58,4; 73,3)*	62,9 (55,2; 70,0)*
ASAS 40-respons, % (95%-BI)	12,2 (7,8; 18,4)	39,5 (32,1; 47,4)**	43,6 (36,2; 51,3)**
BASDAI 50, % (95%-BI)	9,8 (5,9; 15,6)	32,7 (25,8; 40,5)**	37,4 (30,1; 45,4)**
Spinale pijn, VAS (95%-BI)	-13,6 (-17,2; -10,0)	-28,5 (-32,2; -24,8)**	-26,5 (-30,1; -22,9)**
Lichamelijk functioneren, HAQ-DI (95%-BI)	-0,155 (-0,224; -0,086)	-0,330 (-0,401; -0,259)**	-0,389 (-0,458; -0,320)**
* p<0.0001; versus placebo met meervoudige imputatie. ** Vergelijking t.o.v. placebo werd niet aangepast voor multiplicititeit. ASAS: Assessment of SpondyloArthritis International Society Criteria; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; VAS: Visual Analog Scale; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index.			

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

#### *Lichamelijk functioneren en gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven*

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

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

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

#### *Axiale spondyloarthritis (axSpA)*

##### *Spondylitis ankylopoetica (AS) / röntgenologische axiale spondyloarthritis*

De veiligheid en werkzaamheid van secukinumab werden beoordeeld in drie gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase III-onderzoeken bij 816 patiënten met actieve spondylitis ankylopoetica (AS) met een Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) van  $\geq 4$

ondanks behandeling met niet-steroïde, anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), corticosteroiden of 'disease-modifying antirheumatic drugs' (DMARD's). De mediane tijd sinds de diagnose van AS bedroeg bij de patiënten in onderzoek 1 naar spondylitis ankylopoetica (AS-onderzoek 1) en onderzoek 2 naar spondylitis ankylopoetica (AS-onderzoek 2) 2,7 tot 5,8 jaar. Voor beide onderzoeken was het primaire eindpunt een verbetering van ten minste 20% van de Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS 20)-criteria in week 16.

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

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

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

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

#### Klachten en verschijnselen:

In AS-onderzoek 2 resulteerde behandeling met secukinumab 150 mg op week 16 in een grotere verbetering in uitkomstmaten van ziekteactiviteit in vergelijking met placebo (zie tabel 9).

**Tabel 9 Klinische respons in AS-onderzoek 2 op week 16**

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

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

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

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

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

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

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

Beweeglijkheid van de wervelkolom:

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

Lichamelijk functioneren en gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven:

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

*Niet-röntgenologische axiale spondyloarthritis (nr-axSpA)*

De veiligheid en werkzaamheid van secukinumab werden beoordeeld bij 555 patiënten in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase III-onderzoek (PREVENT), bestaande uit een 2-jarige hoofdstudie en een 2-jarige extensiestudie. Patiënten werden geïncludeerd met actieve niet-röntgenologische axiale spondyloarthritis (nr-axSpA) die voldeden aan de Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) classificatiecriteria voor axiale spondyloarthritis (axSpA) zonder röntgenologisch bewijs van veranderingen in de sacro-iliacale gewrichten volgens de modified New York criteria voor spondylitis ankylopoetica (AS). Geïncludeerde patiënten hadden actieve ziekte, gedefinieerd als een Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)  $\geq 4$ , een Visueel Analoge Schaal (VAS) voor totale rugpijn van  $\geq 40$  (op een schaal van 0-100 mm), ondanks huidige of vroegere behandeling met niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), en een verhoogd C-reactief proteïne (CRP) en/of bewijs van sacro-iliitis op Magnetic Resonance Imaging (MRI). Patiënten in dit onderzoek hadden een diagnose van axSpA gedurende gemiddeld 2,1 tot 3,0 jaar en 54% van de deelnemers aan het onderzoek was vrouw.

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

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

Klachten en verschijnselen:

In het PREVENT-onderzoek resulteerde behandeling met 150 mg secukinumab in significante verbeteringen in de metingen van ziekteactiviteit in vergelijking tot placebo op week 16. Deze metingen betroffen ASAS 40, ASAS 5/6, BASDAI-score, BASDAI 50, high-sensitivity CRP (hsCRP), ASAS 20 en ASAS partiële remissierespons in vergelijking tot placebo (tabel 10). Responsen werden behouden tot week 52.

**Tabel 10 Klinische respons in het PREVENT-onderzoek op week 16**

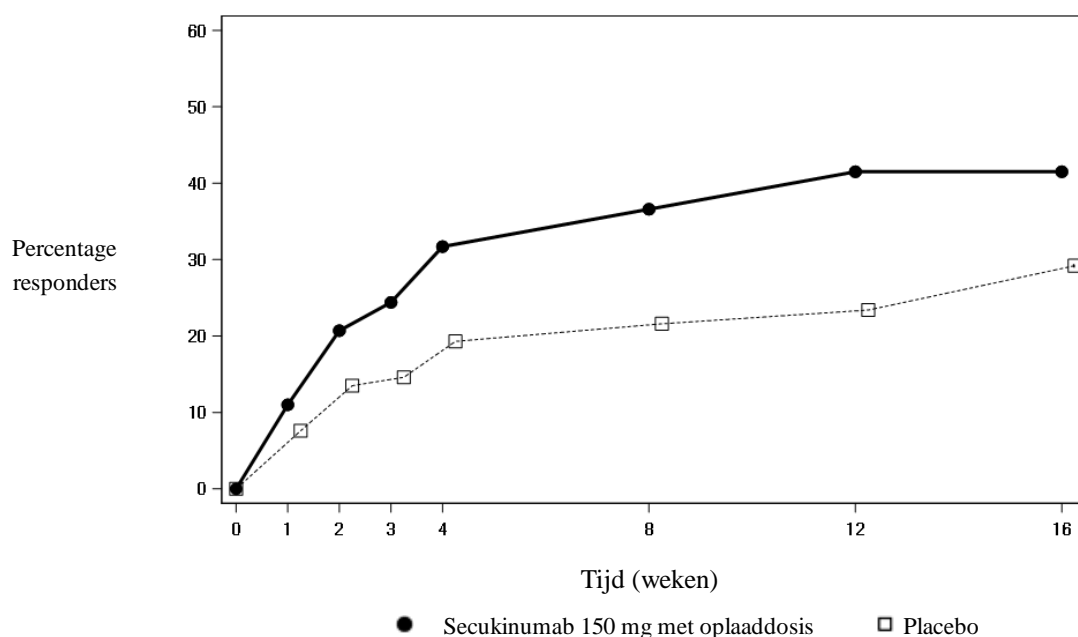
Uitkomst (p-waarde versus placebo)	Placebo	150 mg <sup>1</sup>
<b>Aantal gerandomiseerde anti-TNF<math>\alpha</math>-naïeve patiënten</b>	<b>171</b>	<b>164</b>
ASAS 40-respons, %	29,2	41,5*
<b>Totaal aantal gerandomiseerde patiënten</b>	<b>186</b>	<b>185</b>
ASAS 40-respons, %	28,0	40,0*
ASAS 5/6, %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

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

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

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

**Figuur 3 ASAS 40-responsen bij anti-TNF $\alpha$ -naïeve patiënten in het PREVENT-onderzoek in de tijd tot en met week 16**



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

Lichamelijk functioneren en gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven:

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

Beweeglijkheid van de wervelkolom:

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

Remming van ontsteking op magnetic resonance imaging (MRI):

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

#### Pediatrische patiënten

##### Plaque psoriasis bij pediatrische patiënten

Secukinumab heeft aangetoond klachten en verschijnselen te verbeteren, evenals de gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit bij pediatrische patiënten met plaque psoriasis vanaf 6 jaar (zie tabellen 12 en 14).

##### *Ernstige plaque psoriasis*

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

Het pediatriesch psoriasis-onderzoek 1 onderzocht 162 patiënten die gerandomiseerd werden naar een lage dosis secukinumab (75 mg voor een lichaamsgewicht  $< 50$  kg of 150 mg voor een lichaamsgewicht  $\geq 50$  kg), een hoge dosis secukinumab (75 mg voor een lichaamsgewicht  $< 25$  kg, 150 mg voor een lichaamsgewicht tussen  $\geq 25$  kg en  $< 50$  kg, of 300 mg voor een lichaamsgewicht  $\geq 50$  kg), of placebo in week 0, 1, 2, 3, en 4 gevolgd door dezelfde dosis elke 4 weken, of etanercept. Patiënten die werden gerandomiseerd naar etanercept kregen 0,8 mg/kg wekelijks (tot een maximum van 50 mg). Patiëntverdeling volgens gewicht en leeftijd bij randomisatie is weergegeven in tabel 11.

**Tabel 11** Patiëntverdeling volgens gewicht en leeftijd voor pediatrisch psoriasis-onderzoek 1

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

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

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

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

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

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



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

Respons criterium	Vergelijking behandeling 'test' vs. 'controle'	'test'	'controle'	oddsratio schatting (95%-BI)	p-waarde
		n**/m (%)	n**/m (%)		
<b>In week 12***</b>					
<b>PASI 75</b>	secukinumab lage dosis vs. placebo	32/40 (80,0)	6/41 (14,6)	25,78 (7,08-114,66)	<0,0001
	secukinumab hoge dosis vs. placebo	31/40 (77,5)	6/41 (14,6)	22,65 (6,31-98,93)	<0,0001
	secukinumab lage dosis vs. etanercept	32/40 (80,0)	26/41 (63,4)	2,25 (0,73-7,38)	
	secukinumab hoge dosis vs. etanercept	31/40 (77,5)	26/41 (63,4)	1,92 (0,64-6,07)	
<b>IGA 0/1</b>	secukinumab lage dosis vs. placebo	28/40 (70,0)	2/41 (4,9)	51,77 (10,02-538,64)	<0,0001
	secukinumab hoge dosis vs. placebo	24/40 (60,0)	2/41 (4,9)	32,52 (6,48-329,52)	<0,0001
	secukinumab lage dosis vs. etanercept	28/40 (70,0)	14/41 (34,1)	4,49 (1,60-13,42)	
	secukinumab hoge dosis vs. etanercept	24/40 (60,0)	14/41 (34,1)	2,86 (1,05-8,13)	
<b>PASI 90</b>	secukinumab lage dosis vs. placebo	29/40 (72,5)	1/41 (2,4)	133,67 (16,83-6395,22)	<0,0001
	secukinumab hoge dosis vs. placebo	27/40 (67,5)	1/41 (2,4)	102,86 (13,22-4850,13)	<0,0001
	secukinumab lage dosis vs. etanercept	29/40 (72,5)	12/41 (29,3)	7,03 (2,34-23,19)	
	secukinumab hoge dosis vs. etanercept	27/40 (67,5)	12/41 (29,3)	5,32 (1,82-16,75)	
<b>In week 52</b>					
<b>PASI 75</b>	secukinumab lage dosis vs. etanercept	35/40 (87,5)	28/41 (68,3)	3,12 (0,91-12,52)	
	secukinumab hoge dosis vs. etanercept	35/40 (87,5)	28/41 (68,3)	3,09 (0,90-12,39)	
<b>IGA 0/1</b>	secukinumab lage dosis vs. etanercept	29/40 (72,5)	23/41 (56,1)	2,02 (0,73-5,77)	
	secukinumab hoge dosis vs. etanercept	30/40 (75,0)	23/41 (56,1)	2,26 (0,81-6,62)	
<b>PASI 90</b>	secukinumab lage dosis vs. etanercept	30/40 (75,0)	21/41 (51,2)	2,85 (1,02-8,38)	
	secukinumab hoge dosis vs. etanercept	32/40 (80,0)	21/41 (51,2)	3,69 (1,27-11,61)	
* non-responder imputatie werd gebruikt om ontbrekende waarden op te vangen					
** n is het aantal responders, m = aantal evalueerbare patiënten					
*** verlengd venster voor bezoek in week 12					
Oddsratio, 95%-betrouwbaarheidsinterval en p-waarde zijn afkomstig van een exact logistisch regressiemodel met behandelingsgroep, baseline lichaamsgewichtscategorie en leeftijds categorie als factoren					

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

#### *Matige tot ernstige plaque psoriasis*

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

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

Het pediatrisch psoriasis-onderzoek 2 onderzocht 84 patiënten die gerandomiseerd werden naar een lage dosis secukinumab (75 mg voor een lichaamsgewicht  $< 50$  kg of 150 mg voor een lichaamsgewicht  $\geq 50$  kg) of een hoge dosis secukinumab (75 mg voor een lichaamsgewicht  $< 25$  kg, 150 mg voor een lichaamsgewicht tussen  $\geq 25$  kg en  $< 50$  kg, of 300 mg voor een lichaamsgewicht  $\geq 50$  kg) in week 0, 1, 2, 3, en 4 gevolgd door dezelfde dosis elke 4 weken. Patiëntverdeling volgens gewicht en leeftijd bij randomisatie wordt weergegeven in tabel 13.

**Tabel 13 Patiëntverdeling volgens gewicht en leeftijd voor pediatrisch psoriasis-onderzoek 2**

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

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

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

Alle patiënten werden gevolgd voor werkzaamheid voor een periode van minstens 24 weken na de eerste toediening (zie tabel 14). Werkzaamheid (gedefinieerd als een PASI 75-respons en een IGA mod 2011-score van 0 of 1 ('gaaf' of 'bijna gaaf')) werd al waargenomen in het eerste post-baseline bezoek op week 2 en het aantal patiënten die een PASI 75-respons en een IGA mod 2011-score van 0 of 1 ('gaaf' of 'bijna gaaf') bereikte, verhoogde gedurende de 24 weken tijdsperiode. Verbetering in PASI 90 en PASI 100 werden tevens waargenomen in week 12 en verhoogde gedurende de 24 weken tijdsperiode.

Na week 12 was de werkzaamheid van zowel de lage dosis als de hoge dosis secukinumab vergelijkbaar. De veiligheidsprofielen van de lage dosis en de hoge dosis waren vergelijkbaar en consistent met het veiligheidsprofiel bij volwassenen.

**Tabel 14 Samenvatting van de klinische respons bij matige tot ernstige psoriasis bij pediatrische patiënten in week 12 en 24 (pediatrisch psoriasis-onderzoek 2)\***

	Week 12		Week 24	
	Secukinumab lage dosis	Secukinumab hoge dosis	Secukinumab lage dosis	Secukinumab hoge dosis
Aantal patiënten	42	42	42	42
PASI 75-respons n (%)	39 (92,9%)	39 (92,9%)	40 (95,2%)	40 (95,2%)
IGA mod 2011 'gaaf' of 'bijna gaaf'-respons n (%)	33 (78,6%)	35 (83,3%)	37 (88,1%)	39 (92,9%)
PASI 90-respons n (%)	29 (69%)	32 (76,2%)	37 (88,1%)	37 (88,1%)
PASI 100-respons n (%)	25 (59,5%)	23 (54,8%)	28 (66,7%)	28 (66,7%)

\* non-responder imputatie werd gebruikt om ontbrekende waarden op te vangen

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

In de groep met de lage dosis bereikte respectievelijk 50% en 70,7% van de patiënten een CDLQI 0- of 1-score op respectievelijk week 12 en 24. In de groep met de hoge dosis bereikte respectievelijk 61,9% en 60,5% een CDLQI 0- of 1-score op respectievelijk week 12 en 24.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Cosentyx bij plaque psoriasis bij pediatrische patiënten in de leeftijd vanaf de geboorte tot 6 jaar en bij chronische idiopathische artritis bij

pediatrische patiënten in de leeftijd vanaf de geboorte tot 2 jaar (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Cosentyx bij chronische idiopathische artritis bij pediatrische patiënten van 2 tot 18 jaar (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

### Absorptie

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

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

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

Op grond van simulatiegegevens waren de piekconcentraties bij steady-state ( $C_{max, ss}$ ) na subcutane toediening van 150 mg of 300 mg respectievelijk 27,6 µg/ml en 55,2 µg/ml. Farmacokinetische populatieanalyse duidt erop dat bij regimes met maandelijks toediening na 20 weken steady-state wordt bereikt.

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

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

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

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

### Distributie

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

### Biotransformatie

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

## Eliminatie

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

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

## Lineariteit/non-lineariteit

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

## Speciale populaties

### Oudere patiënten

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

### Patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis

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

### Invloed van het gewicht op de farmacokinetiek

De klaring en het distributievolume van secukinumab nemen toe wanneer het lichaamsgewicht toeneemt.

### Pediatrische populatie

In een pool van twee pediatrie onderzoeken werd aan patiënten met matige tot ernstige plaque psoriasis (6 tot 18 jaar oud) secukinumab toegediend volgens het aanbevolen pediatrie dosisregime. In week 24 hadden patiënten met een gewicht  $\geq$ 25 en  $<$ 50 kg een gemiddelde  $\pm$  SD steady-state dalserumconcentratie van  $19,8 \pm 6,96$   $\mu$ g/ml (n=24) na 75 mg secukinumab en patiënten met een gewicht  $\geq$ 50 kg een gemiddelde  $\pm$  SD steady-state dalserumconcentratie van  $27,3 \pm 10,1$   $\mu$ g/ml (n=36) na 150 mg secukinumab. De gemiddelde  $\pm$  SD steady-state dalserumconcentratie bij patiënten met een gewicht  $<$ 25 kg (n=8) was  $32,6 \pm 10,8$   $\mu$ g/ml in week 24 na een dosis van 75 mg.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

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

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

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Trehalosedihydraat  
Histidine  
Histidinehydrochloride-monohydraat  
Methionine  
Polysorbaat 80  
Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

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

### **6.3 Houdbaarheid**

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

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

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

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

#### Cosentyx 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

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

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

#### Cosentyx 300 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

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

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

#### Cosentyx 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

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

van styreen-butadienrubber.

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

#### Cosentyx 300 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

Cosentyx 300 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen wordt geleverd in een voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik geassembleerd in een vierkantige pen met een doorzichtig venster en een etiket. De voorgevulde spuit in de pen is een glazen 2,25ml-spuit met een silicone-gecoate bromobutylrubberen plunjerstop, een bevestigde naald van 27G x ½" en een stugge naaldbescherming van synthetisch polyisopreenrubber.

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

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

#### Cosentyx 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Cosentyx 150 mg oplossing voor injectie wordt geleverd in een voorgevulde spuit voor eenmalig en individueel gebruik.

De spuit moet 20 minuten voor het injecteren uit de koelkast worden genomen om het middel op kamertemperatuur te laten komen.

#### Cosentyx 300 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Cosentyx 300 mg oplossing voor injectie wordt geleverd in een voorgevulde spuit voor eenmalig en individueel gebruik.

De spuit moet 30-45 minuten voor het injecteren uit de koelkast worden genomen om het middel op kamertemperatuur te laten komen.

#### Cosentyx 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

Cosentyx 150 mg oplossing voor injectie wordt geleverd in een voorgevulde pen voor eenmalig en individueel gebruik.

De pen moet 20 minuten voor het injecteren uit de koelkast worden genomen om het middel op kamertemperatuur te laten komen.

#### Cosentyx 300 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

Cosentyx 300 mg oplossing voor injectie wordt geleverd in een voorgevulde pen voor eenmalig en individueel gebruik.

De pen moet 30-45 minuten voor het injecteren uit de koelkast worden genomen om het middel op kamertemperatuur te laten komen.

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

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

voorschriften.

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

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

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

### Cosentyx 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

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

### Cosentyx 300 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

EU/1/14/980/008-009

### Cosentyx 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

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

### Cosentyx 300 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

EU/1/14/980/010-011

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

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

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

18 februari 2021

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