

«Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Медициналық және
фармацевтикалық бақылау
комитеті» РММ төрағасының
2023 жылғы «19» желтоқсанның
№ N070005 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ

1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТ АТАУЫ

Козэнтикс, 150 мг/мл, тері астына енгізуге арналған ерітінді

2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ

2.1 Жалпы сипаттамасы

Секукинумаб*

2.2 Сапалық және сандық құрамы

Бір алдын ала толтырылған шприцтің ішінде

белсенді зат – секукинумаб, 150 мг

*Секукинумаб қытай атжалманының аналық без жасушаларында (СНО) өсірілген толығымен рекомбинантты адамның моноклонды антиденесі түрінде болды

Қосымша заттардың толық тізімін 6.1 тармағынан қараңыз.

3. ДӘРІЛІК ТҮРІ

Тері астына енгізуге арналған ерітінді.

Мөлдір немесе түссізден ашық-сары түске дейін бозанданатын ерітінді.

4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕР

4.1. Қолданылуы

- *Ересектердегі түйіндақты псориаз*

Жүйелі ем көрсетілген ересек пациенттерде орташа ауыр және ауыр дәрежедегі түйіндақты псориазды емдеу.

- *Балалардағы түйіндақты псориаз*

Жүйелі емге үміткер болатын 6 жастан асқан балалар мен жасөспірімдерде түйіндақты псориаздың орташа немесе ауыр дәрежесін емдеу.

- *Псориазды артрит*

Ауруды модификациялайтын ревматизмге қарсы препараттармен (АМРҚП) осының алдындағы емге жауабы жеткіліксіз болған ересек пациенттерде белсенді псориазды артритті монотерапияда немесе метотрексатпен біріктірілімде емдеу (5.1 бөлімін қараңыз).

- *Аксиальді спондилоартрит*

Шорбуынданған спондилит (рентгенологиялық аксиальді спондилоартрит)

Стандартты емге жауабы жеткіліксіз болған ересек пациенттерде белсенді шорбуынданған спондилитті емдеу.

Рентгенологиялық емес аксиальді спондилоартрит (ре-аксСПА)

Қабынуға қарсы стероидты емес дәрілік заттармен (КҚСД) емдеуге жауабы талапқа сай емес ересектерде С-реактивті ақуызының (СРА) жоғары мөлшері және (немесе) магниттік-резонансты томография (МРТ) көрсететін қабыну үдерісінің объективті симптомдары бар белсенді рентгенологиялық емес аксиальді спондилоартритті емдеу. -

Ювенильді идиопатиялық артрит (ЮИА)

Энтезит-астасқан артрит (ЭАА)

Козэнтикс монотерапия режимінде немесе метотрексатпен (МТХ) біріктірілімде дәстүрлі емде талапқа сай жауапқа жетпеген немесе оның жақпаушылығы туындаған 6 жастағы және одан үлкен пациенттерде белсенді энтезит-астасқан артритті емдеуге көрсетілген (5.1 бөлімін қараңыз).

Ювенильді псориазды артрит (ЮПА)

Козэнтикс монотерапия режимінде немесе метотрексатпен (МТХ) біріктірілімде дәстүрлі емде талапқа сай жауапқа жетпеген немесе оның жақпаушылығы туындаған 6 жастағы және одан үлкен пациенттерде ювенильді псориазды артритті емдеуге көрсетілген (5.1 бөлімін қараңыз).

4.2. Дозалау режимі және қолдану тәсілі

Козэнтикс препараты Козэнтикс препаратын қолдану көрсетілген жағдайларда диагностикалау мен емдеуде тәжірибесі бар дәрігердің жетекшілігімен және қадағалауымен пайдалануға арналған.

Дозалау режимі

Ересектердегі түйіндақты псориаз

Ұсынылатын дозасы 0, 1, 2, 3 және 4 апталарда бастапқы дозамен, кейіннен ай сайын демеуші дозасын енгізумен тері астына инъекция түріндегі 300 мг секукинумабты құрайды. Клиникалық жауап негізінде, әр 2 апта сайын 300 мг демеуші дозасы дене салмағы 90 кг немесе одан жоғары пациенттерге қосымша оң әсерін қамтамасыз ете алады. Әр 300 мг доза 150 мг-ден тері астына екі инъекция түрінде енгізіледі.

6 жастан асқан балалар мен жасөспірімдердегі түйіндақты псориаз

Ұсынылатын доза дене салмағына қарай есептеледі (1 кесте) және кейіннен ай сайынғы демеуші дозасының енгізілуімен 0, 1, 2, 3 және 4 аптада бастапқы дозада тері астына енгізіледі. Әр 75 мг дозасы тері астына көлемі 75 мг бір инъекция түрінде енгізіледі. Әр 150 мг дозасы тері астына көлемі 150 мг бір инъекция түрінде енгізіледі. Әр 300 мг дозасы тері астына 150 мг екі инъекция түрінде енгізіледі.

1 кесте. Балалардағы түйіндақты псориаз кезінде ұсынылған дозалар

Дозалау кезіндегі дене салмағы	Ұсынылатын доза
< 25 кг	75 мг
25-50 кг	75 мг
≥ 50 кг	150 мг (* дозаны 300 мг дейін арттыруға болады)

* Кейбір пациенттер жоғарырақ дозаны қабылдаудан қосымша пайда көруі мүмкін.

Алдын ала толтырылған шприц-қаламдағы және автоинжекторда (қалам) шприцтегі алдын ала толтырылған инъекцияға арналған 150 мг және 300 мг ерітінді дене салмағы < 50 кг балаларға енгізуге көрсетілмеген. Козэнтикс препараты жеке емдеу қажеттіліктеріне қарай басқа дозаларында және/немесе шығарылу түрлерінде қолжетімді болуы мүмкін.

Псориазды артрит

Орташа және ауыр дәрежедегі түйіндақты псориаз қатар жүретін пациенттерге ересектерге арналған түйіндақты псориаз жөніндегі нұсқауларды ұстану керек.

ИФ-α тежегіштерімен емге жауабы талапқа сай емес пациенттерде ұсынылатын доза 0, 1, 2, 3 және 4 аптада бастапқы доза ретінде тері астына инъекция түрінде 300 мг құрап, кейіннен ай сайын демеуші доза ретінде енгізіледі. Әр 300 мг доза тері астына 150 мг екі инъекция түрінде енгізіледі.

Басқа пациенттерде ұсынылатын доза ай сайынғы демеуші дозасымен бірге, бастапқы доза ретінде 0, 1, 2, 3 және 4 аптада тері астына инъекция түрінде 150 мг құрайды. Клиникалық жауап негізінде дозаны 300 мг дейін арттыруға болады.

Аксиальді спондилоартрит

Шорбуынданған спондилит (рентгенологиялық аксиальді спондилоартрит)

Ұсынылатын доза 0, 1, 2, 3 және 4 аптада бастапқы доза ретінде тері астына инъекция түрінде 150 мг құрап, кейіннен ай сайын демеуші доза қабылданады. Клиникалық жауап негізінде дозаны 300 мг дейін арттыруға болады. Әр 300 мг доза тері астына 150 мг екі инъекция түрінде енгізіледі.

Рентгенологиялық емес аксиальді спондилоартрит (ре-аксСПА)

Ұсынылатын доза 0, 1, 2, 3 және 4 аптада бастапқы доза ретінде тері астына инъекция түрінде 150 мг құрап, кейіннен ай сайын демеуші доза қабылданады.

Ювенильді идиопатиялық артрит (ЮИА)

Энтезит-астасқан артрит (ЭАА) және ювенильді псориазды артрит (ЮПА)

Ұсынылатын доза дене салмағына қарай есептеледі (2 кесте) және дозаларын ай сайын түзетумен 0, 1, 2, 3 және 4 аптада тері астына енгізіледі. Әр 75 мг доза тері астына көлемі 75 мг бір инъекция түрінде енгізіледі. Әр 150 мг доза тері астына көлемі 150 мг бір инъекция түрінде енгізіледі.

2 кесте Ювенильді идиопатиялық артрит кезінде ұсынылатын дозалар

Дозалау уақытындағы дене салмағы	Ұсынылатын доза
< 50 кг	75 мг
≥ 50 кг	150 мг

Козэнтикс жеке емдік қажеттіліктерге қарай басқа дозаларда және (немесе) дәрілік түрлерде қолжетімді болуы мүмкін.

Жоғарыда аталған барлық көрсетілімдер бойынша қолжетімді деректер клиникалық жауапқа, әдетте, емдеудің 16 аптасы ішінде жетуге болатынын көрсетеді. Емдеудің 16-шы аптасына қарай жауап болмаған пациенттерге емдеуді тоқтату мүмкіндігін қарастыру керек. Бастапқыда жартылай жауап берген кейбір пациенттерде кейін 16 апта өткен соң да жалғасатын емдеуден кейін жай-күй жақсаруы мүмкін.

Пациенттердің ерекше топтары

Егде жастағы пациенттер (65 жастағы және одан асқан)

Дозаны түзету қажет емес (5.2 бөлімін қараңыз).

Бауыр және бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер

Козэнтикс осы қауым пациенттерінде зерттелмеген. Дозалау жөнінде ұсынымдар жоқ.

Балалар

Козэнтикс препаратының қауіпсіздігі мен тиімділігі түйіндақты псориаз бар, ювенильді идиопатиялық артрит (ЮИА) кезіндегі ЭАА және ЮПА санаттарындағы 6 жасқа дейінгі балаларда зерттелмеген.

Басқа көрсетілімдер кезінде 18 жасқа толмаған балаларда Козэнтикс препаратының қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған. Деректер жоқ.

Қолдану тәсілі

Козэнтикс тері астына енгізілу керек. Мүмкіндігінше, терінің псориазбен зақымданған бөліктеріне инъекция жасамаған дұрыс. Ерітіндіні/автоинжекторды (қалам) сілкуге тыйым салынады.

Препаратты енгізу техникасына талапқа сай үйретілген соң, егер дәрігер осындай қажеттілікті растаса, пациенттер Козэнтикс препаратын өз бетінше енгізе алады. Дегенмен де, дәрігер пациенттерді тиісті қадағалауды қамтамасыз етуі тиіс. Пациенттер немесе күтім жасайтын тұлғалар қосымша парақта берілген нұсқауларға сәйкес Козэнтикс препаратын толық көлемде қалай енгізу туралы ақпарат алуы тиіс. Қолдану жөніндегі толық нұсқаулық қосымша парақта берілген.

4.3. Қолдануға болмайтын жағдайлар

- әсер етуші затқа немесе 6.1 бөлімінде тізбеленген қосымша заттардың кез келгеніне аса жоғары сезімталдық

- өршу сатысындағы клиникалық мәнді инфекциялар (мысалы, белсенді туберкулез, 4.4 бөлімін қараңыз)

4.4. Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі сақтандыру шаралары

Қадағалануы

Биологиялық дәрілік заттардың қадағалануын жақсарту үшін енгізілген препараттың атауы мен серия нөмірін нақты жазып қою керек.

Инфекциялар

Секукинумаб инфекциялардың даму қаупін арттыруы мүмкін. Маркетингтен кейінгі зерттеулерде секукинумаб қабылдаған пациенттерде күрделі инфекциялардың дамуы білінді. Секукинумаб анамнезінде созылмалы инфекциялар немесе қайталамалы инфекциялар бар пациенттерге тағайындалғанда сақ болу керек.

Пациенттерге инфекциялардың дамуын көрсететін белгілер мен симптомдар білінгенде дәрігерге қаралу қажеттілігі жөнінде нұсқау берілуі тиіс. Егер пациентте күрделі инфекция дамыса, пациентті мұқият қадағалауды қамтамасыз ету және инфекция симптомдары жойылғанша секукинумаб енгізуді тоқтату қажет.

Клиникалық зерттеулерде секукинумаб қабылдап жүрген пациенттерде инфекциялар дамуы аталды (4.8 бөлімін қараңыз). Олардың көпшілігі ауырлығы жеңіл және орташа дәрежедегі жоғарғы тыныс жолдарының инфекциялары, мысалы, назофарингит болды және емдеуді тоқтатуды талап етпеді.

Псориазға жүргізілген клиникалық зерттеулерде секукинумаб қабылдаған пациенттерде секукинумабтың әсер ету механизмімен байланысты күрделі емес тері-шырышты қабық кандидоздары, плацебо алған пациенттерге қарағанда, жиірек білінді (плацебо тобындағы 100 пациент-жылға 1,00-мен салыстырғанда, 300 мг секукинумаб үшін 100 пациент-жылға 3,55) (4.8 бөлімін қараңыз).

Клиникалық зерттеулерде туберкулезге жоғары сезімталдық туралы мәлімделмеді. Дегенмен де, секукинумабты туберкулездің белсенді түрі бар пациенттерге тағайындауға болмайды. Секукинумаб қабылдау басталуына дейін туберкулездің жасырын түрі бар пациенттерге туберкулезге қарсы ем тағайындау қажет.

Ішектің қабыну аурулары (Крон ауруын және ойық жаралы колитті қоса)

Секукинумабты қолдану кезінде ішектің қабыну ауруының жаңа жағдайлары немесе өршуінің көріністері мәлімделді. Секукинумаб ішектің қабыну аурулары бар пациенттерге ұсынылмайды. Егер пациентте ішектің қабыну ауруының белгілері мен симптомдары пайда болса немесе бұрын болған ішектің қабыну ауруының өршуі байқалса, секукинумаб қабылдауды тоқтату және тиісті медициналық емдеуді бастау керек.

Аса жоғары сезімталдық реакциялары

Клиникалық зерттеулерде секукинумаб қабылдап жүрген пациенттерде анафилаксиялық реакциялардың сирек жағдайлары білінді. Анафилаксиялық немесе басқа күрделі аллергиялық реакциялар туындағанда секукинумаб қабылдауды дереу тоқтату және тиісті емге кірісу қажет.

Латекске сезімталдық

Козэнтикс препаратымен алдын ала толтырылған шприцтің және автоинжектордағы (қалам) шприцтің алмалы-салмалы қақпағының құрамында табиғи каучук латексі туындылары бар. Ағымдағы сәтте алмалы-салмалы қақпақтан табиғи каучук латексі табылмады. Дегенмен де, Козэнтикс препаратымен алдын ала толтырылған шприцтерді және автоинжектордағы (қалам) шприцтерді латекске аллергиясы бар пациенттерде пайдалану зерттелмеді, сондықтан толық жоққа шығару мүмкін емес аса жоғары сезімталдық реакцияларының ықтималды туындау қаупі бар.

Вакцинация

Тірі вакциналарды секукинумабпен бір мезгілде тағайындауға болмайды.

Секукинумаб алатын пациенттер белсенділігі жойылған немесе тірі емес вакциналарды бір мезгілде қабылдай алады. 150 мг секукинумаб қабылдаған дені сау еріктілер мен плацебо алған пациенттердің арақатынасы тең зерттеуде менингококк вакцинациясынан және тұмауға қарсы белсенділігі жойылған вакцинадан кейін талапқа

сай иммундық жауап байқалды, бұл менингококк вакцинасына және тұмауға қарсы вакцинаға антиденелер титрінің 4 есе артуы түрінде көрініс берді. Бұл деректер секукинумабтың менингококк вакцинасына және тұмауға қарсы вакцинаға гуморальді иммундық жауапты бәсеңдетпейді.

Козэнтикс препаратын қабылдау басталуына дейін балалар жасындағы пациенттердің бәріне иммунизация жөніндегі ұсынымдарға сәйкес жас ерекшелігіне сай екпелер алу ұсынылады.

Иммуносупрессиялық емді бір мезгілде қолдану

Псориаз зерттеулерінде иммунодепрессанттармен, оның ішінде биологиялық түрлерімен немесе фототерапиямен біріктірілген секукинумаб қауіпсіздігі және тиімділігі бағаланбады. Клиникалық зерттеулерде артриттерден зардап шегіп жүрген пациенттерге (оның ішінде псориазды артрит пен шорбуынданған спондилит бар пациенттерге) секукинумаб метотрексатпен (МТХ), сульфасалазинмен және/немесе кортикостероидтармен бір мезгілде енгізілді. Басқа иммунодепрессанттар мен секукинумабты бір мезгілде пайдалану мәселесін қарастыру барысында сақтық шарасын қадағалау керек (4.5 бөлімін де қараңыз).

4.5. Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі және өзара әрекеттесудің басқа түрлері

Секукинумабты тірі вакциналармен бір мезгілде тағайындауға болмайды (4.4 бөлімін де қараңыз).

Түйіндақты псориаз бар пациенттердің қатысуымен жүргізілген зерттеуде секукинумаб пен мидазолам (СҮР3А4 субстраты) арасында өзара әрекеттесу анықталмады.

Артрит зерттеулері барысында (псориазды артрит және аксиальді спондилит бар пациенттерді қоса) секукинумабтың метотрексатпен (МТХ) және/немесе кортикостероидтармен дәрілік өзара әрекеттесуі анықталмады.

4.6. Фертильділік, жүктілік және лактация

Бала туу жасындағы әйелдер

Бала туу жасындағы әйелдер емдеу кезінде және емдеуден кейін, кем дегенде, 20 апта бойы тиімді контрацепция әдістерін пайдалануы тиіс.

Жүктілік

Жүкті әйелдерде секукинумаб пайдалану жөнінде сенімді деректер жоқ.

Жануарларға жүргізілген зерттеулер тұқым өрбіту функциясына тікелей немесе жанама теріс уытты әсерін көрсетпейді (5.3 бөлімін қараңыз). Алдын ала сақтану шарасы ретінде жүктілік уақытында Козэнтикс препаратын пайдаланудан сақтанған дұрыс.

Бала емізу

Секукинумабтың ана сүтіне бөлінетіні анықталмаған. Иммуноглобулиндер ана сүтіне бөлінеді, бірақ қабылдаудан кейін секукинумабтың жүйелі сіңірілуі белгісіз. Ана сүтімен қоректенетін сәбилерде секукинумабқа жағымсыз реакциялар болуы мүмкін екендіктен, сәбиді емізудің пайдасы мен әйел үшін Козэнтикс препаратымен емделу пайдасының арақатынасын назарға алып, Козэнтикс препаратымен емдеу кезінде және емдеуден кейін немесе емдеуді тоқтатудан кейін 20 аптаға дейін бала емізуді тоқтату мүмкіндігін қарастыру мақсатқа сай болады.

Фертильділік

Секукинумабтың адам фертильділігіне әсері бағаланбады. Жануарларға жүргізілген зерттеулерде фертильділігіне қатысты тікелей немесе жанама зиянды зардаптары расталмайды.

4.7. Көлік құралдарын және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсері
Козэнтикс көлік құралдарын және механизмдерді басқару қабілетіне әсер етпейді немесе мардымсыз әсер етеді.

4.8. Жағымсыз реакциялар

Қауіпсіздік бейін түйіндемесі

Ең көп жиі аталатын жағымсыз дәрілік реакцияларға (ЖДР) жоғарғы тыныс жолдарының инфекциялары жатады (17,7 %) (бәрінен жиірек - назофарингит, ринит).

Жағымсыз реакциялардың кестелік түйіндемесі

Клиникалық зерттеулер барысында анықталған ЖДР, сондай-ақ тіркеуден кейінгі қолдану деректері бойынша ЖДР (2 кесте) Реттеу қызметі терминологиясының медициналық сөздігінің (MedDRA) жүйе-ағзалық кластарына сәйкес тізбеленген. Әр жүйе-ағзалық класс шегінде ЖДР жиілігінің азаю ретімен туындау жиілігі бойынша белгіленген. Әр топтағы жиілігі бойынша жағымсыз реакциялар ауырлық дәрежесінің кему ретімен берілген. Бұдан бөлек, әрбір жағымсыз дәрілік реакция үшін тиісті жиілік санаты келесі тәртіпке негізделген: өте жиі ($\geq 1/10$); жиі ($\geq 1/100$ -ден $< 1/10$ дейін); жиі емес ($\geq 1/1000$ -нан $< 1/100$ дейін); сирек ($\geq 1/10\ 000$ -нан $< 1/1000$ дейін); өте сирек ($< 1/10\ 000$); белгісіз (қолда бар деректер бойынша бағалау мүмкін емес).

18 000-дан астам пациент жасырын және ашық клиникалық зерттеулер барысында әртүрлі көрсетілімдер (түйіндақты псориаз, псориазды артрит, аксиальді спондилоартрит және басқа аутоиммундық аурулар) бойынша секукинумабпен емдеу курсынан өтті, бұл бірнеше жыл бойы секукинумаб қабылдаған 30 565 пациенттен іріктелді. Оның ішінде 11 700-нан астам пациент секукинумабты кемінде бір жыл бойы қабылдады. Секукинумабтың қауіпсіздік бейіні көрсетілімдеріне қарай бірдей.

3 кесте Клиникалық зерттеулердегі¹⁾ және маркетингтен кейінгі тәжірибедегі жағымсыз реакциялар тізбесі

Жүйе-ағза класы	Туындау жиілігі	Жағымсыз реакция
Инфекциялар және инвазиялар	Өте жиі	Жоғарғы тыныс жолдарының инфекциялары
	Жиі	Ауыз қуысының герпестік инфекциясы
		Табан микозы
	Жиі емес	Ауыз қуысының кандидозы
		Сыртқы отит
Белгісіз	Төменгі тыныс жолдарының инфекциялары	
Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар	Жиі емес	Нейтропения
Иммундық жүйе тарапынан бұзылулар	Сирек	Анафилаксиялық реакциялар
Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар	Жиі	Бас ауыру
Көру мүшесі тарапынан бұзылулар	Жиі емес	Конъюнктивит
Тыныс алу жүйесі, кеуде қуысы	Жиі	Ринорея

және көкірек ортасы тарапынан бұзылулар		
Асқазан-ішек бұзылулары	Жиі Жиі Жиі емес	Диарея Жүрек айну Ішектің қабыну аурулары
Тері және тері асты тіндері тарапынан бұзылулар	Жиі емес Жиі емес Сирек Сирек Белгісіз	Есекжем Дисгидрозды экзема Экфолиативті дерматит ²⁾ Лейкоцитокластты васкулит Гангренозды пиодермия
Жалпы бұзылулар және енгізген жердегі реакциялар	Жиі	Қажу
¹⁾ 12 аптаға (псориаз) немесе 16 аптаға (ПсА, ШС және ре-аксСПА) дейінгі емдеу ұзақтығымен 300 мг, 150 мг, 75 мг немесе плацебо қабылдаған түйіндақты псориаз, ПсА, ШС және ре-аксСПА бар пациенттерде плацебо-бақыланатын клиникалық зерттеулер (III фаза) ²⁾ Жағдайлар псориаздан зардап шегетін пациенттерде тіркелді.		

Жекелеген жағымсыз реакциялар сипаттамасы

Инфекциялар

Түйіндақты псориазға жүргізілген клиникалық зерттеулердің плацебо-бақыланатын кезеңінде (барлығы секуинумаб қабылдаған 1382 пациент және плацебо алған 694 пациент, 12 апта бойы), плацебо алған пациенттердің 18,9%-бен салыстырғанда, секуинумаб қабылдаған пациенттердің 28,7%-да инфекция анықталғаны хабарланды. Инфекциялардың көпшілігі емдеуді тоқтату қажет болмаған жоғарғы тыныс жолдары инфекцияларының күрделі емес және жеңіл немесе орташа түрлеріне жатқызылды, мысалы, назофарингит. Әсер ету механизмімен байланысты шырышты қабықтар кандидозы немесе тері кандидозы жағдайларының саны жағынан көбеюі анықталды; анықталған жағдайлар стандартты емдеуге жауап беретін және емдеуді тоқтатуды талап етпейтін ауырлығы жеңілден орташа дәрежеге дейінгі күрделі емес сипатта болды. Күрделі инфекциялар секуинумаб қабылдаған пациенттердің 0,14%-да және плацебо алған пациенттердің 0,3%-да тіркелді (4.4 бөлімін қараңыз).

Бүкіл емдеу кезеңінде (барлығы секуинумаб қабылдаған 3430 пациент, пациенттердің көпшілігі үшін 52 аптаға дейін созылатын) секуинумаб қабылдаған пациенттердің 47,5%-да инфекциялар дамуы мәлімделді (пациент-жыл бақылауына 0,9). Күрделі инфекциялар секуинумаб қабылдаған пациенттердің 1,2%-да тіркелді (пациент-жыл бақылауына 0,015).

Псориазды артрит және аксиальді спондилоартрит (шорбуынданған спондилит және рентгенологиялық емес аксиальді спондилоартрит) бар пациенттердегі клиникалық зерттеулерде байқалатын инфекциялар жиілігі псориаз зерттеулері барысында байқалғанымен бірдей болды.

Нейтропения

III фазадағы псориаздың клиникалық зерттеулерінде нейтропения секуинумаб пайдалану кезінде плацебоны пайдалану кезіндегіден жиірек байқалды, бірақ көпшілік жағдайларда жеңіл, өтпелі және қайтымды болды. Нейтропенияның $<1,0-0,5 \times 10^9/\text{л}$ деңгейі туралы (Жағымсыз құбылыстарды бағалаудың жалпы терминологиялық критерийлеріне сәйкес 3 класс (СТСАЕ бойынша 3 класс)) 18 жағдайдың 15-де дозаға байланыссыз және инфекциялармен уақытша арақатынастарсыз секуинумаб қабылдаған 3430 (0,5%) пациенттің 18-де хабарланды. Нейтропенияның өте ауыр түрлерінің жағдайлары жөнінде хабарламалар жоқ. Секуинумаб қабылдауды тоқтатуды талап етпеген стандартты емге әдеттегіше жауабы бар күрделі емес инфекциялар туралы қалған 3 жағдайда мәлімделді.

Псориазды артрит және аксиальді спондилоартрит (шорбуынданған спондилит және рентгенологиялық емес аксиальді спондилоартрит) кезіндегі нейтропенияның туындау жиілігі псориаз кезіндегісімен бірдей болды.

Нейтропенияның $< 0,5 \times 10^9$ сирек жағдайлары мәлімделді (СТСАЕ бойынша 4 класс).

Аса жоғары сезімталдық реакциялары

Клиникалық зерттеулерде есекжемнің дамуы және секукинумабқа анафилаксиялық реакцияның бір жағдайы аталды (4.4 бөлімін де қараңыз).

Иммуногенділік

Псориаз, псориазды артрит және аксиальді спондилоартрит (шорбуынданған спондилит және рентгенологиялық емес аксиальді спондилоартрит) бар пациенттерде жүргізілген клиникалық зерттеулерде секукинумаб қабылдаған пациенттердің 1%-дан азында емдеудің 52 аптасына дейін созылатын секукинумабқа антиденелер дамыды. Емдеу басталуынан кейін туындаған дәрілік препаратқа антиденелердің жартысына жуығы бейтараптандырылды, бірақ бұл тиімділігін жоғалтумен немесе фармакокинетикалық аномалиялармен байланысты болмады.

Балалар жасындағы пациенттер

Түйіндақты псориазға шалдыққан 6 жастан үлкен балалар жасындағы пациенттердегі жағымсыз әсерлері

Секукинумаб қауіпсіздігі түйіндақты псориаз бар балаларда жүргізілген III фазаның екі зерттеуінде бағаланды. Бірінші зерттеу (балалар жасындағы пациенттердегі 1 зерттеу) түйіндақты псориаздың ауыр түрлерімен 6-дан 18 жасқа дейінгі 162 пациенттің қатысуымен салыстырмалы жасырын плацебо-бақыланатын зерттеу болды. Екінші зерттеу (балалар жасындағы пациенттердегі 2 зерттеу) түйіндақты псориаздың орташа немесе ауыр түрлерімен 6-дан 18 жасқа дейінгі 84 пациент қатысқан ашық зерттеу болды. Осы екі зерттеуде берілген қауіпсіздік бейіні түйіндақты псориаз бар ересек пациенттерде сипатталған қауіпсіздік бейініне сәйкес келді.

ЮИА бар балалар жасындағы пациенттердегі жағымсыз әсерлері

Секукинумаб қауіпсіздігі III фаза зерттеуінде ювенильді идиопатиялық артрит, атап айтқанда, ЭАА және ЮПА бар 2-ден 18-ге толмаған жасқа дейінгі 86 пациентте бағаланды. Осы зерттеуде ұсынылған қауіпсіздік бейіні ересек пациенттерде сипатталған қауіпсіздік бейініне сәйкес келеді.

Күмәнді жағымсыз реакциялар туралы хабарлау

ДП «пайда-қауіп» арақатынасын жүйелі мониторингтеуді қамтамасыз ету мақсатында ДП тіркеуден кейін күмән тудырған жағымсыз реакциялар туралы хабарлау маңызды. Медициналық қызметкерлерге ҚР жағымсыз реакциялар туралы ұлттық хабарландыру жүйесі арқылы ДП кез келген күмәнді жағымсыз реакциялары туралы мәлімдеуге кеңес беріледі.

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитеті «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК

<http://www.ndda.kz>

4.9. Артық дозалану

Клиникалық зерттеулерде 30 мг/кг дейінгі (шамамен 2000-нан 3000 мг дейін) дозалар вена ішіне шектелмеген уыттылық дозасында тіркелді. Артық дозалану жағдайында пациентте жағымсыз реакциялардың кез келген белгілерінің немесе симптомдарының туындауын бақылап отыруға және дереу тиісті симптоматикалық емдеу тағайындауға кеңес беріледі.

5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

5.1. Фармакодинамикалық қасиеттері

Фармакотерапиялық тобы: Иммуносупрессанттар. Интерлейкин тежегіштері. Секукинумаб

АТХ коды L04AC10

Әсер ету механизмі

Секукинумаб селективті байланысатын және қабындыратын интерлейкин-17A (IL-17A) цитокиннің бейтараптандыратын IgG1/κ-класты адамның толық моноклонды антиденесі түрінде болады. Секукинумаб IL-17A-ны айқындайды және оның, кератиноциттерді қоса, жасушалардың әртүрлі типтерінде экспрессияланатын IL-17 рецепторымен өзара әрекеттесуін тежейді. Нәтижесінде секукинумаб қабындыратын цитокиндердің, хемокиндердің және тіндерді зақымдау медиаторларының босап шығуын тежейді және IL-17A арқылы қабыну ауруларының дамуына аутоиммундық қатысуын төмендетеді. Секукинумабтың клиникалық мәнді деңгейлері теріге өтеді және жергілікті қабыну маркерлерінің санын азайтады. Соның салдарынан, секукинумабпен емдеу түйіндақты псориаз зақымдануларына тән терінің қызаруын, қатаюын және қабыршақтануын азайтады.

IL-17A қалыпты өтетін қабыну реакцияларына және иммундық жауапқа қатысатын табиғи цитокин болып табылады. IL-17A түйіндақты псориаз, псориазды артрит және аксиальді спондилоартрит (шорбуынданған спондилит және рентгенологиялық емес аксиальді спондилоартрит) патогенезінде шешуші рөл атқарады және түйіндақты псориаз бар пациенттерде, зақымданбаған тінге қарағанда, зақымданған тінде және псориазды артритпен пациенттерде синовиальді тінде белсенділенеді. IL-17 өндіретін жасушалар саны шорбуынданған спондилитпен пациенттердегі фасеттік буындардың сүйек тіндік субхондральді бөлімдерінде едәуір жоғары болды. Бұдан бөлек, рентгенологиялық емес пациенттерде IL-17A өндіретін лимфоциттер санының көбеюі анықталды. Шорбуынданған спондилитті емдеу кезінде, сол арқылы аксиальді спондилоартрит кезіндегі осы цитокиннің шешуші рөлін нықтай отырып, IL-17A тежелу тиімділігі көріністелді.

Фармакодинамикалық әсерлері

Секукинумаб қабылдаған пациенттерде бастапқыда сарысудағы жалпы IL-17A (бос және секукинумабпен байланысқан IL-17A) деңгейлері жоғарылады. Жоғарылау соңы түйіндақты псориаз патогенезінде шешуші рөл атқаратын бос IL-17A-мен секукинумабтың селективті байланысуын растайтын секукинумабпен байланысқан IL-17A клиренсінің баяулауы салдарынан баяу төмендеуге ұласты.

Түйіндақты псориаз бар пациенттерде жүргізілген зерттеуде секукинумабпен бір-екі апта емделуден кейін нейтрофилдермен эпидермис инфильтрациясы және олармен астасқан, осы пациенттердің зақымданған тері бөлімдерінде жиі жоғарылауы болған әртүрлі маркерлер саны едәуір төмендеді.

Секукинумабтың қабыну маркері болып табылатын С-реактивті ақуыз деңгейлерін (емдеуден кейін 1-2 апта бойы) азайтатыны анықталды.

Клиникалық тиімділігі және қауіпсіздігі

Ересектердегі түйіндақты псориаз

Секукинумаб қауіпсіздігі және тиімділігі фототерапия немесе жүйелі ем [ERASURE, FIXTURE, FEATURE, JUNCTURE] тағайындалған орташа немесе ауыр түйіндақты псориаз бар пациенттердегі 3-ші фазаның рандомизацияланған салыстырмалы жасырын плацебо-бақыланытын төрт зерттеуінде бағаланды. Секукинумабтың 150 мг және 300 мг дозаларының қауіпсіздігі мен тиімділігі плацебомен немесе этанерцептпен салыстырмалы бағаланды. Бұдан бөлек, бір зерттеуде ұзаққа созылатын емдеу курсы «қажеттілігіне қарай қайталанатын» емдеу режимімен [SCULPTURE] салыстырмалы бағаланды.

Плацебо-бақыланатын зерттеуде қамтылған 2403 пациенттің 79%-ы бұрын биологиялық препараттармен ем қабылдамаған, 45%-да биологиялық емес препараттармен емделу сәтсіз болды, ал 8%-да биологиялық препараттармен сәтсіз ем аталды (6%-да анти-ИФФ емінде әсері болмады, 2%-да анти-p40 пайдаланғанда әсері болмады). 3-ші фаза зерттеуінде пациенттердің шамамен 15-25%-да зерттеудің басында псориазды артрит (ПА) аталды.

1 псориаз зерттеуіне (ERASURE) 738 пациент қатысты. Секукинумабпен емдеу тобына рандомизацияланған пациенттер 0, 1, 2, 3 және 4 аптада 150 мг немесе 300 мг доза, ал артынан әр ай сайын сол дозаны қабылдады. 2 псориаз зерттеуінде (FIXTURE) 1306 пациент бағаланды. Секукинумабпен емдеу тобына рандомизацияланған пациенттер 0, 1, 2, 3 және 4 аптада 150 мг немесе 300 мг доза, ал артынан әр ай сайын сол дозаны қабылдады. Этанерцептпен емдеу тобына рандомизацияланған пациенттер 12 апта бойы аптасына екі рет 50 мг доза қабылдап, әр аптада 50 мг дозамен жалғасты. Екі зерттеуде де (1 және 2) плацебо алуға рандомизацияланған, 12-ші аптада жауабы болмаған пациенттер 12, 13, 14 және 15 аптада секукинумабқа (150 мг немесе 300 мг) ауыстырылды, артынан 16-шы аптадан бастап әр ай сайын дәл сол дозаны қабылдады. Пациенттерге қадағалау зерттелетін препаратты бірінші енгізуден кейін 52 аптаға дейін жүргізілді.

3 псориаз зерттеуінде (FEATURE) алдын ала толтырылған шприц көмегімен секукинумабты өз бетінше енгізудің қауіпсіздігін, жағымдылығын және қолайлылығын бағалауға арналған 12 апта емделуден кейін, плацебомен салыстырғанда, алдын ала толтырылған шприцтер пайдаланылатын 177 пациент бағаланды. 4 псориаз зерттеуінде (JUNCTURE) алдын ала толтырылған шприц-қалам көмегімен секукинумаб қолдану қауіпсіздігін, жағымдылығын және қолайлылығын бағалауға арналған 12 апталық емдеуден кейін, плацебомен салыстырғанда, алдын ала толтырылған шприц-қаламдар пайдаланылған 182 пациент бағаланды. Екі зерттеуде де (3 және 4) секукинумаб алуға рандомизацияланған пациенттер 0, 1, 2, 3 және 4 аптада 150 мг немесе 300 мг доза, ал артынан әр ай сайын сол дозада қабылдады. Пациенттер, сонымен қатар, 0, 1, 2, 3 және 4 аптада, ал артынан ай сайын сол дозада плацебо алуға рандомизацияланды.

5 зерттеуде (SCULPTURE) 966 пациент бағаланды. Секукинумабты 0, 1, 2, 3, 4, 8 және 12 аптада 150 мг немесе 300 мг дозада қабылдаған барлық пациент одан кейін 12 аптадан бастап, ай сайын сол дозада демеуші немесе сол дозада «қажеттілігіне қарай емдеуді қайталау» режимдерін қабылдауға рандомизацияланды. «Қажеттілігіне қарай емдеуді қайталау» режимін қабылдауға рандомизацияланған пациенттерде талапқа сай жауап берудің сәті түспеді, демек, ай сайын енгізумен ұзаққа созылатын режим ұсынылады.

Плацебо зерттеулерінде және белсенді бақыланатын зерттеулерде біріктірілген негізгі соңғы нүктелер 12 аптадағы PASI 75 псориаз ауданы мен ауырлығы индексіне және 2011 Зерттеушінің жаһандық бағалау жүйесі бойынша, плацебомен салыстырғанда, «таза» немесе «жартылай таза» жауапқа жеткен пациенттер бөлігін көріністеді (4 және 5 кестені қараңыз). PASI 90 және 100 псориаз ауданы мен ауырлығы индексі және 2011 Зерттеушінің жаһандық бағалау жүйесі (IGA) бойынша 0 және 1 жауабы – негізгі соңғы нүктелерімен қатар, әсіресе, «таза» терінің немесе «таза дерлік» терінің жақсы тазаруын 300 мг доза қамтамасыз етті, 16 аптада жоғарғы әсер ету шегі байқалатын барлық зерттеуде, демек, тура осы доза ұсынылатын сипатта болады.

4 кесте: 1, 3 және 4 псориаз зерттеулерінде (ERASURE, FEATURE және JUNCTURE) PASI 50/75/90/100 псориазбен зақымдану ауданы индекстері мен ауырлығына және 2011 Зерттеушінің жаһандық бағалау жүйесі* бойынша «таза» немесе «таза дерлік» клиникалық жауапқа жасалған шолу

	Плацебо	12 апта		16 апта		52 апта	
		150 мг	300 мг	150 мг	300 мг	150 мг	300 мг
1 зерттеу							
Пациенттер саны	246	244	245	244	245	244	245
PASI 50 жауаптар саны n (%)	22 (8,9%)	203 (83,5%)	222 (90,6%)	212 (87,2%)	224 (91,4%)	187 (77%)	207 (84,5%)
PASI 75 жауаптар саны n (%)	11 (4,5%)	174 (71,6%)**	200 (81,6%)*	188 (77,4%)	211 (86,1%)	146 (60,1%)	182 (74,3%)
PASI 90 жауаптар саны n (%)	3 (1,2%)	95 (39,1%)**	145 (59,2%)*	130 (53,5%)	171 (69,8%)	88 (36,2%)	147 (60,0%)
PASI 100 жауаптар саны n (%)	2 (0,8%)	31 (12,8%)	70 (28,6%)	51 (21,0%)	102 (41,6%)	49 (20,2%)	96 (39,2%)
IGA 2011 жүйесі бойынша «таза» немесе «таза дерлік» жауаптар саны n (%)	6 (2,40%)	125 (51,2%)**	160 (65,3%)*	142 (58,2%)	180 (73,5%)	101 (41,4%)	148 (60,4%)
3 зерттеу							
Пациенттер саны	59	59	58	-	-	-	-
PASI 50 жауаптар саны n (%)	3 (5,1%)	51 (86,4%)	51 (87,9%)	-	-	-	-
PASI 75 жауаптар саны n (%)	0 (0,0%)	41 (69,5%)**	44 (75,9%)*	-	-	-	-
PASI 90 жауаптар саны n (%)	0 (0,0%)	27 (45,8%)	35 (60,3%)	-	-	-	-
PASI 100 жауаптар саны n (%)	0 (0,0%)	5 (8,5%)	25 (43,1%)	-	-	-	-
IGA 2011 жүйесі бойынша «таза» немесе «таза дерлік» жауаптар саны n (%)	0 (0,0%)	31 (52,5%)**	40 (69,0%)*	-	-	-	-
4 зерттеу							
Пациенттер саны	61	60	60	-	-	-	-
PASI 50 жауаптар саны n (%)	5 (8,2%)	48 (80,0%)	58 (96,7%)	-	-	-	-
PASI 75 жауаптар саны n (%)	2 (3,3%)	43 (71,7%)**	52 (86,7%)*	-	-	-	-
PASI 90 жауаптар саны n (%)	0 (0,0%)	24 (40,0%)	33 (55,0%)	-	-	-	-
PASI 100 жауаптар саны n (%)	0 (0,0%)	10 (16,7%)	16 (26,7%)	-	-	-	-
IGA 2011 жүйесі бойынша «таза» немесе «таза дерлік» жауаптар саны n (%)	0 (0,0%)	32 (53,3%)**	44 (73,3%)*	-	-	-	-
* 2011 Жаһандық бағалау жүйесі 5 көрсеткіштен тұратын шкала түрінде болады: «0 = таза», «1 = таза дерлік», «2 = әлсіз», «3 = орташа» немесе «4 = ауыр», олар қатаю, эритемалар және қабыршақтанудың болуын ескеріп, дәрігер псориаздың ауырлық							

дәрежесінің жалпы бағасын белгілейді. «Таза» немесе «таза дерлік» бағалау кезіндегі емдеу сәттілігі псориаз белгілерінің немесе зақымданған жерлердің қалыпты немесе қызғылт реңдерінің болмауынан, түйндақтар қатаюының болмауынан, ошақ түзілімдерінің болмауынан немесе ең төмен деңгейінен құралады.
**** р мәндері плацебомен салыстырғанда және өзгергіштігін түзетумен: $p < 0,0001$.**

5 кесте: 2 псориаз зерттеуіндегі (FIXTURE) клиникалық жауаптарға шолу

	12 апта			Этанерцент	16 апта			150 мг	52 апта	
	Плацебо	150 мг	300 мг		150 мг	300 мг	Этанерцент		300 мг	Этанерцент
Пациенттер саны	324	327	323	323	327	323	323	327	323	323
PASI 50 жауаптар саны 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 жауаптар саны 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 жауаптар саны 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 жауаптар саны 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 2011 жүйесі бойынша «таза» немесе «таза дерлік» жауаптар саны 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%)

** р мәндері, плацебомен және этанерцентпен салыстырғанда: $p = 0,0250$.

Псориаз бар пациенттердегі қосымша зерттеуде (CLEAR) 676 пациенттің жай-күйі бағаланды. Секукинумаб 300 мг дозада бастапқы және екінші соңғы нүктелерге сәйкес келіп, 16 аптада PASI 90 жауабын (бастапқы соңғы нүкте), 4 аптада PASI 75 жауабының және 52 аптада PASI 90 ұзақ мерзімді жауабының туындау жиілігін ескерумен устекинумабтан артықшылығын көріністеді. PASI 75/90/100 соңғы нүктелері және 2011 ж. Жаһандық бағалау жүйесі бойынша («таза» немесе «таза дерлік») 0 немесе 1 балл үшін секукинумабтың жоғары тиімділігі, устекинумабпен салыстырғанда, бастапқы сатысында және одан әрі 52 аптаға дейін байқалды.

6 кесте: CLEAR зерттеуіндегі клиникалық жауаптарға шолу

	4 апта		16 апта		52 апта	
	Секукинумаб 300 мг	Устекинумаб*	Секукинумаб 300 мг	Устекинумаб*	Секукинумаб 300 мг	Устекинумаб*
Пациенттер саны	334	335	334	335	334	335
PASI 75 жауаптар саны n (%)	166 (49,7%)**	69 (20,6%)	311 (93,1%)	276 (82,4%)	306 (91,6%)	262 (78,2%)
PASI 90 жауаптар саны n (%)	70 (21,0%)	18 (5,4%)	264 (79,0%)**	192 (57,3%)	250 (74,9%)*	203 (60,6%)
PASI 100 жауаптар саны n (%)	14 (4,2%)	3 (0,9%)	148 (44,3%)	95 (28,4%)	150 (44,9%)	123 (36,7%)
IGA 2011 жүйесі бойынша «таза» немесе «таза дерлік» жауаптар саны n (%)	128 (38,3%)	41 (12,2%)	278 (83,2%)	226 (67,5%)	261 (78,1%)	213 (63,6%)

* Секукинумабпен емдеу тобына рандомизацияланған пациенттер 0, 1, 2, 3 және 4 аптада 300 мг доза, ал артынан әр ай сайын 52 аптаға дейін сол дозаны қабылдады. Устекинумабпен емдеу тобындағы пациенттер препаратты 0 және 4 аптада 45 мг немесе 90 мг дозада, ал артынан 52 аптаға дейін әр 12 апта сайын сол дозаны қабылдады (бекітілген дозаға сәйкес салмағының ескерілуімен)

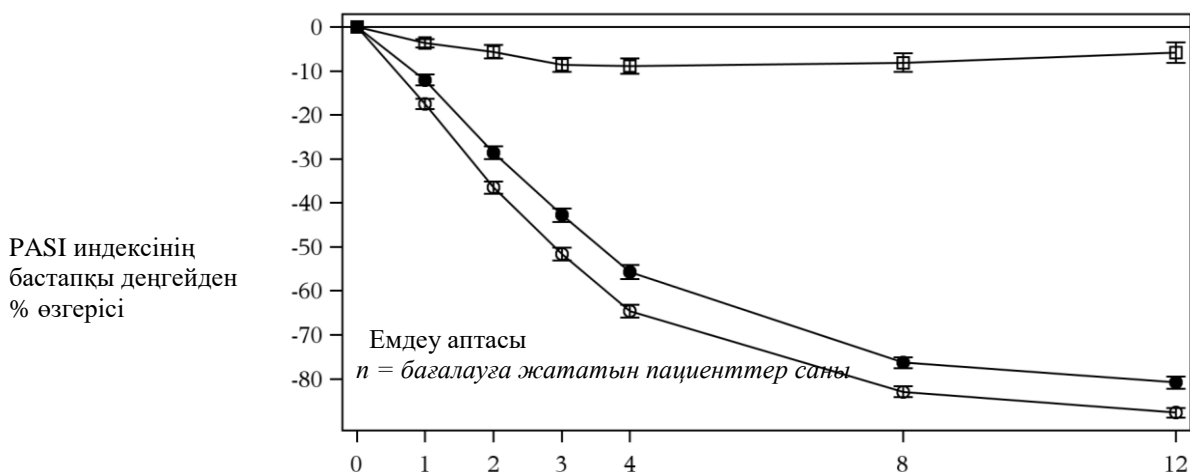
** P мәндері устекинумабпен салыстырғанда: 16 аптада PASI 90 бойынша бастапқы соңғы нүкте және 4 аптада PASI 75 бойынша екінші соңғы нүкте үшін $p < 0,0001$

*** P мәндері устекинумабпен салыстырғанда: 52 аптада PASI 09 бойынша екінші соңғы нүкте үшін $p = 0,0001$

Секукинумаб бұрын жүйелі емдеуден өткен, анти-ИФ және биологиялық препараттармен ем қабылдаған биобелсенді пациенттерді, ал емдеу тиімсіз болған анти-ИФ және биологиялық препараттармен емдеу кезінде тиімділігін көріністеді. Бастапқы деңгейдегі қатарлас псориазды артритпен пациенттерде PASI 75 индексінің жақсаруы түйіндақты псориазға шалдыққан жалпы қауымдағы пациенттердің нәтижелерімен ұқсас болды.

Секукинумаб 300 мг дозасында 3 апта өткен соң PASI псориазбен зақымдану ауырлығының және аудан индексінің орташа мәнінің 50% қысқаруымен тиімділігіне тез жетумен астасты.

1 сурет. 1 зерттеуде (ERASURE) PASI псориазбен зақымдану ауырлығы және ауданы индексінің орташа мәнінің бастапқы деңгейден пайыздық өзгеру динамикасы



- секукиномаб 150 мг (n=243) ○ секукиномаб 300 мг (n=245) □ Плацебо (n=245)

Түйіндақты псориаздың спецификалық орналасуы/түрлері

Екі қосымша плацебо-бақыланатын зерттеуде псориаз кезіндегі тырнақтар жағдайының жақсаруы (TRANSFIGURE, 198 пациент) және алақан-табан түйіндақты псориазы кезіндегі жай-күй жақсаруы (GESTURE, 205 пациент) аталды. TRANSFIGURE зерттеуінде тырнақ қабатын зақымдайтын түйіндақты псориаздың орташа және ауыр түрі бар пациенттерде Тырнақ псориазының ауырлық индексінің (NAPSI %) бастапқы деңгейімен салыстырғанда елеулі жақсаруы есебімен секукиномаб, плацебомен салыстырғанда, 16 аптада (300 мг үшін 46,1%, 150 мг үшін 38,4% және плацебо үшін 11,7%) зор тиімділікке ие болды. GESTURE зерттеуінде алақан-табан түйіндақты псориазының орташа және ауыр түріне шалдыққан пациенттерде зерттеушінің жаһандық бағалау жүйесі бойынша (ppIGA) 0 немесе 1 балл түрінде («таза» немесе «таза дерлік») жауаптың елеулі жақсаруы есебімен секукиномаб, плацебомен салыстырғанда, 16 аптада (300 мг үшін 33,3%, 150 мг үшін 22,1% және плацебо үшін 1,5%) зор тиімділікке ие болды.

Плацебо-бақыланатын зерттеуде бастың шашты бөлігі псориазының орташа және ауыр түріне шалдыққан 102 пациенттің жай-күйі бағаланды, тек бастың шашты бөлігін ғана IGA 2011 Зерттеушінің жаһандық бағалау жүйесі бойынша 3 балл немесе одан жоғары бастың шашты бөлігінің псориазбен ауыр зақымдану индексінің мәні (PSSI) \geq 12 ретінде айқындалды және бастың шашты бөлік терісінің зақымдануы 30%-дан кем емес. Секукиномаб 300 мг тек бастың шашты бөлігі үшін, кем дегенде, 90% PSSI мәнінің (52,9% vs 2,0%) және 2011 ж. Зерттеушінің жаһандық бағалау жүйесі бойынша 0 немесе 1 мәндерінің (56,9% vs 5,9%) елеулі жақсаруы есебімен 12 аптада, плацебомен салыстырғанда, зор тиімділікке ие болды. Екі соңғы нүктеге тән жақсару 24 аптаға дейін емдеуді жалғастырған секукиномаб қабылдау тобындағы пациенттерде сақталды.

Пациенттердің өмір сапасын нәтижелерді бағалауы

Өмір сапасының дерматологиялық индексіне (DLQI) сәйкес, плацебомен салыстырғанда, 12 аптадағы (1-4 зерттеу) бастапқы деңгейден статистикалық мәнді нәтижелері көрініс берді. Бастапқы деңгейден DLQI орташа төмендеу мәндері (жақсарулары), 12 аптадағы плацебо үшін -1,1-ден -1,9 дейінгі диапазонмен салыстырғанда, 300 мг секукиномаб үшін -10,4-тен -11,6 дейін, 150 мг секукиномаб үшін -7,7-ден -10,1 дейін ауытқыды. Бұл жақсарулар 52 аптаға дейін сақталды (1 және 2 зерттеулері).

1 және 2 зерттеу қатысушыларының қырық пайызы псориаз симптомдары күнделігін толтырды (Psoriasis Symptom Diary[®]). Осы зерттеулердің әрқайсысына қатысып, күнделік толтырған қатысушыларда өздері мәлімдеген қышыну, ауырсыну және қабыршақтану симптомдарымен салыстырғанда, 12 аптада бастапқы деңгейден статистикалық мәнді жақсару расталды.

Секукиномабпен ем қабылдаған пациенттерде бастапқы мәндерге қатысты 4 аптадағы статистикалық мәнді жақсаруы, устекиномаб алған пациенттермен салыстырғанда (CLEAR), тері аурулары кезіндегі өмір сапасының индексі мәндерінің мысалында көрініс берді және 52 аптаға дейін сақталды.

Пациенттер мәлімдеген симптомдардың әрі 16 және 52 аптадағы (CLEAR) қышыну, ауырсыну және псориаз қабыршақтарының түзілуі сияқты симптомдардың статистикалық мәнді жақсаруы, устекиномаб алған пациенттермен салыстырғанда, секукиномаб қабылдаған пациенттерде псориаз симптомдарының күнделігіне түсірілді. Бастың шашты бөлігінің псориазы зерттеуінде, плацебомен салыстырғанда, пациенттер мәлімдеген 12 аптадағы қышыну, ауырсыну және псориаз қабыршақтарының түзілуі сияқты белгілер мен симптомдардың бастапқы деңгейден статистикалық мәнді жақсаруы (азаюы) көрсетілді.

Түйіндақты псориаз кезіндегі дозалар диапазоны

Рандомизацияланған салыстырмалы жасырын көп орталықтық зерттеуде орташа және ауыр дәрежедегі псориаз бар дене салмағы ≥ 90 кг 331 пациентте 150 мг алдын ала толтырылған шприц көмегімен демеуші дозаны (әр 2 аптада 300 мг және әр 4 аптада 300 мг) енгізудің екі сызбасы бағаланды. Пациенттер келесі үлгіде 1:1 рандомизацияланды:

- секукинумаб 300 мг 0, 1, 2, 3 және 4 аптада, ал одан кейін сол дозада әр 2 апта сайын 52-ші аптаға дейін (n = 165).
 - секукинумаб 300 мг 0, 1, 2, 3 және 4 аптада, ал одан кейін сол дозада әр 4 апта сайын 16-шы аптаға дейін (n = 166).
 - әр 4 апта сайын 300 мг дозада секукинумаб алуға рандомизацияланған, 16-шы аптада PASI 90 жауап болған пациенттер дәл сол дозалау режимін 52-ші аптаға дейін жалғастырды. Әр 4 апта сайын 300 мг дозада секукинумаб алуға рандомизацияланған, 16-шы аптада PASI 90 критерийлері бойынша жауап болмаған пациенттер сол дозалау режимін алуды жалғастырды немесе 52-ші аптаға дейін әр 2 апта сайын 300 мг дозада секукинумаб қабылдауға ауыстырылды.

Жалпы, әр 2 апта сайын сызба бойынша ем қабылдаған топтағы тиімділік жауабының жиілік көрсеткіштері, әр 4 апта сайынғы сызба бойынша ем қабылдаған топпен салыстырғанда, жоғары болды (6 кесте).

7 кесте Түйіндақты псориаз кезіндегі дозалар диапазонын зерттеудегі клиникалық жауаптарға шолу*

	16 апта		52 апта	
	секукинумаб 300 мг әр 2 аптада	секукинумаб 300 мг әр 4 аптада	секукинумаб 300 мг әр 2 аптада	секукинумаб 300 мг әр 4 аптада ¹
Пациенттер саны	165	166	165	83
PASI 90 жауаптар саны n (%) n (%)	121 (73,2 %) **	92 (55,5 %)	126 (76,4 %)	44 (52,4 %)
IGA 2011 жүйесі бойынша «таза» немесе «таза дерлік» жауаптар саны n (%)	122 (74,2 %) ²	109 (65,9 %) ²	125 (75,9 %)	46 (55,6 %)

* Көп түрлі ауыстыру

¹ 300 мг әр 4 апта сайын: 16-шы аптадағы PASI 90 жауап статусына қарамастан әр 4 апта сайын үздіксіз 300 мг қабылдаған пациенттер; 43 пациент 16-шы аптада PASI 90 жауапқа жетті, ал 40 пациент 16-шы аптада PASI 90 жауапқа жетпеді

** Бір жақты р мәні = 0,0003 16-шы аптада PASI 90 бастапқы соңғы нүктесі үшін

² Статистикалық тұрғыда мәні жоқ

Секукинумаб дозасы әр 2 апта сайын 300 мг дейін арттырылған, 16-шы аптада PASI 90 жауапқа жетпеген пациенттерде, секукинумабты әр 4 аптада 300 мг дозада қабылдауды жалғастырғандармен салыстырғанда, PASI 90 жауабының жиілік көрсеткіштерінің жақсаруы байқалды, ал IGA mod 2011 бойынша 0/1 жауап жиілігінің көрсеткіштері екі емдеу тобында да тұрақты күйде қалды.

Дене салмағы ≥ 90 кг пациенттерде әр 4 апта сайын енгізілген Козэнтикс 300 мг және әр 2 апта сайын енгізілген Козэнтикс 300 мг препаратын дозалаудың екі режимінің қауіпсіздік бейіндері салыстырмалы болды және псориаз бар пациенттерде мәлімделген қауіпсіздік бейініне сәйкес келді.

Псориазды артрит

Секукинумаб қауіпсіздігі мен тиімділігі, қабынуға қарсы стероидты емес дәрілерді (КҚСД), кортикостероидтарды немесе ауруды модификациялайтын ревматизмге қарсы препараттарды қабылдауға қарамастан, белсенді псориазды артритпен (≥ 3 ісініп кеткен және ≥ 3 ауырсынулы буындар) 1999 пациентте жүргізілген III фазаның рандомизацияланған салыстырмалы жасырын плацебо-бақыланатын үш зерттеуінде бағаланды. Осы зерттеулерде ревматоидты түйіндер белгілерінсіз полиартрит, шеткері артритпен спондилит, ассиметриялық шеткері артрит, саусақ аралық дистальді буындардың зақымдануы және мутиляциялайтын артритті қоса, әрбір ПсА қосалқы типі бар пациенттер қамтылды. Осы зерттеулерге қатысқан пациенттер кемінде 5 жыл бойы ПсА зардабын шекті. Пациенттердің көпшілігінде терінің белсенді псориазды зақымданулары немесе анамнезінде құжат жүзінде расталған псориаз болды. ПсА бар пациенттердің 61% және 42%-дан астамында, тиісінше, бастапқы деңгейдегі энтезит және дактилит болды. Барлық зерттеуде бастапқы соңғы нүктесі ACR 20 мәні болды (Америкалық ревматологиялық коллегия). 1 псориазды артрит зерттеуі (ПсА 1 зерттеуі) және 2 псориазды артрит зерттеуі (ПсА 2 зерттеуі) үшін бастапқы соңғы нүкте 24 аптада болды. 3 псориазды артрит зерттеуі (ПсА 3) үшін бастапқы соңғы нүкте 16 аптада, ал Sharp (mTSS) бойынша модификацияланған жалпы балл жүйесіне сай бастапқы мәндермен салыстырмалы өзгертілген шешуші екінші соңғы нүкте 24 аптада болды.

ПсА 1, ПсА 2 және ПсА 3 зерттеулерінде пациенттердің, тиісінше, 29%, 35% және 30%-ы бұрын альфа-ИФ тежегіштерімен ем қабылдады және тиімділігінің болмауына немесе жақпаушылығына байланысты альфа-ИФ тежегіштерін қабылдауды (альфа-ИФ тежегіштерін қабылдап жүрген пациенттер) тоқтатты.

ПсА 1 зерттеуінде (FUTURE 1) 606 пациенттің жай-күйі бағаланды, оның ішінде 60,7%-ы бір мезгілде метотрексат қабылдады. Секукинумабпен емдеу тобында рандомизацияланған пациенттер 0, 2 және 4 аптада в/і 10 мг/кг, ал артынан 8 аптадан бастап әр ай сайын т/а 75 мг немесе 150 мг қабылдады. Плацебо алуға рандомизацияланған, (бастапқы ем) жауабы болмаған пациенттер 16 аптада және плацебо тобындағы басқа пациенттер 24 аптада секукинумабқа (т/а 75 мг немесе 150 мг) ауыстырылып, одан кейін ай сайын сол дозаны алды.

ПсА 2 зерттеуінде (FUTURE 2) 397 пациенттің жай-күйі бағаланды, оның ішінде 46,6%-ы бір мезгілде метотрексат қабылдады. Секукинумабпен емдеу тобында рандомизацияланған пациенттер 0, 1, 2, 3 және 4 аптада т/а 75 мг, 150 мг немесе 300 мг доза, ал одан кейін әр ай сайын сол дозаны қабылдады. Плацебо алуға рандомизацияланған, 16-шы аптада жауабы болмаған пациенттер 16-шы аптада (бастапқы ем) секукинумабқа (тері астына 150 мг немесе 300 мг) ауыстырылды, ал артынан ай сайын сол дозаны алды. Плацебо алуға рандомизацияланған, 16-шы аптада жауабы болмаған пациенттер секукинумабқа (тері астына 150 мг немесе 300 мг) 24 аптада ауыстырылды, ал артынан ай сайын сол дозаны алды.

ПсА 3 зерттеуінде (FUTURE 5) 996 пациенттің жай-күйі бағаланды, оның ішінде 50,1%-ы бір мезгілде метотрексат қабылдады. Секукинумабпен емдеу тобында рандомизацияланған пациенттер 0, 1, 2, 3 және 4 аптада тері астына 150 мг, 300 мг

дозаны немесе плацебонь, ал артынан дәл осындай дозаны ай сайын немесее айына бір рет 150 мг секукинумаб (жүктемесіз) инъекциясын қабылдады. Плацебо алуға рандомизацияланған, 16 аптада (бастапқы ем) жауабы болмаған пациенттер 16 аптада секукинумабқа (тері астына 150 мг немесе 300 мг) ауыстырылды, ал артынан ай сайын сондай дозаны алды. Плацебо алуға рандомизацияланған, 16 аптада жауабы болған пациенттер 24 аптада секукинумабқа (тері астына 150 мг немесе 300 мг) ауыстырылып, ал артынан дәл сол дозаны ай сайын қабылдады.

Белгілер және симптомдар

Секукинумабпен емдеу 16 және 24 аптада, плацебомен салыстырғанда, ауру белсенділігі көрсеткіштерін едәуір жақсартуға мүмкіндік берді (8 кестені қараңыз).

8 кесте ПсА 2 және ПсА 3 зерттеулерінде 16 және 24 аптадағы клиникалық жауап

	ПсА 2 зерттеуі			ПсА 3 зерттеуі		
	Плацебо	150 мг ¹	300 мг ¹	Плацебо	150 мг ¹	300 мг ¹
Рандомизацияланған пациенттер саны	98	100	100	332	220	222
ACR 20 жауабы n (%)						
16 апта	18 (18.4%)	60 (60.0%***)	57 (57.0%***)	91 [◇] (27.4%)	122 [◇] (55.5%***)	139 [◇] (62.6%***)
24 апта	15 [°] (15.3%)	51 [°] (51.0%***)	54 [°] (54.0%***)	78 (23.5%)	117 (53.2%***)	141 (63.5%***)
ACR 50 n (%)						
16 апта	6 (6.1%)	37 (37.0%***)	35 (35.0%***)	27 (8.1%)	79 (35.9%*)	88 (39.6%*)
24 апта	7 (7.1%)	35 (35.0%)	35 (35.0%**)	29 (8.7%)	86 (39.1%***)	97 (43.7%***)
ACR 70 n жауабы (%)						
16 апта	2 (2.0%)	17 (17.0%**)	15 (15.0%**)	14 (4.2%)	40 (18.2%***)	45 (20.3%***)
24 апта	1 (1.0%)	21 (21.0%**)	20 (20.0%**)	13 (3.9%)	53 (24.1%***)	57 (25.7%***)
DAS28-CRP						
16 апта	-0.50	-1.45***	-1.51***	-0.63	-1.29*	-1.49*
24 апта	-0.96	-1.58**	-1.61**	-0.84	-1.57***	-1.68***
Диагноз қойылған сәттегерінің псориазбен зақымдануы ТПЗ ≥ 3% бар пациенттер саны	43 (43.9%)	58 (58.0%)	41 (41.0%)	162 (48.8%)	125 (56.8%)	110 (49.5%)
PASI 75 индексімен жауаптар саны n (%)						
16 апта	3	33	27	20	75	77

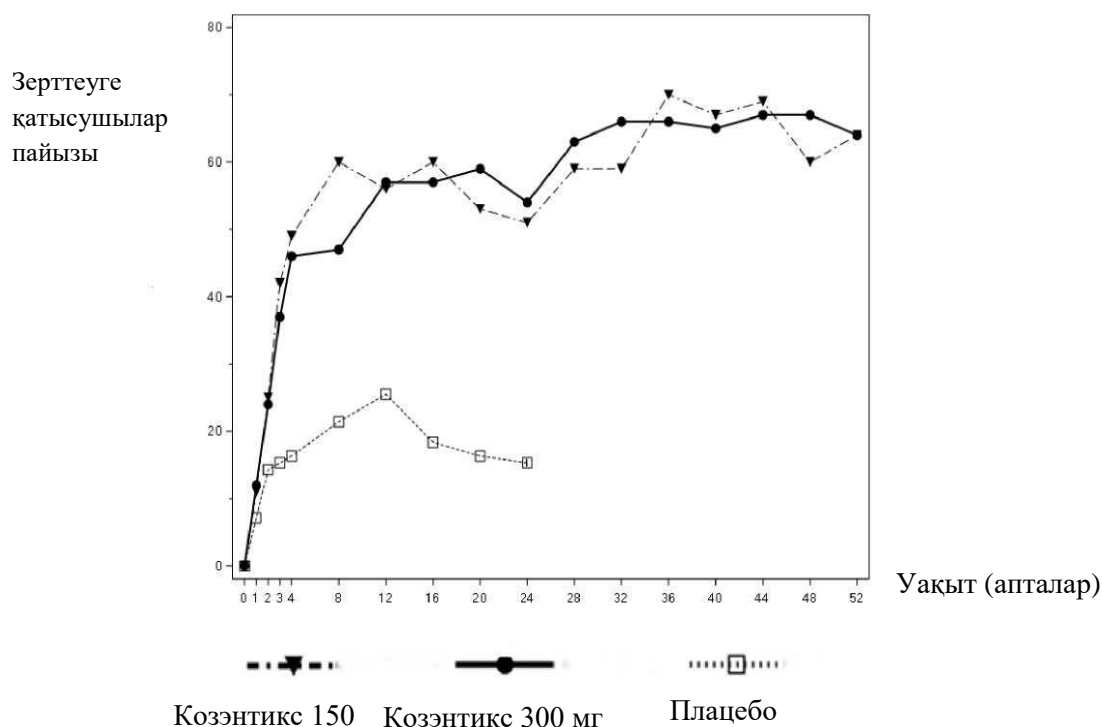
24 апта	(7.0%) 7 (16.3%)	(56.9%***) 28 (48.3%**)	(65.9%***) 26 (63.4%***)	(12.3%) 29 (17.9%)	(60.0%*) 80 (64.0%***)	(70.0%*) 78 (70.9%***)
PASI 90 индексімен жауаптар саны n (%)						
16 апта	3 (7.0%)	22 (37.9%***)	18 (43.9%***)	15 (9.3%)	46 (36.8%*)	59 (53.6%*)
24 апта	4 (9.3%)	19 (32.8%**)	20 (48.8%***)	19 (11.7%)	51 (40.8%***)	60 (54.5%***)
Дактилитті басу n (%)†						
16 апта	10 (37%)	21 (65.6%*)	26 (56.5%)	40 (32.3%)	46 (57.5%*)	54 (65.9%*)
24 апта	4 (14.8%)	16 (50.0%**)	26 (56.5%**)	42 (33.9%)	51 (63.8%***)	52 (63.4%***)
Энтезитті басу n (%) ‡						
16 апта	17 (26.2%)	32 (50.0%**)	32 (57.1%* **)	68 (35.4%)	77 (54.6%*)	78 (55.7%*)
24 апта	14 (21.5%)	27 (42.2%*)	27 (48.2%* *)	66 (34.4%)	77 (54.6%***)	86 (61.4%***)

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$; плацебомен салыстырғанда
Барлық p мәндері ACR 70, дактилит пен энтезиттен басқа, эксплоративті соңғы нүктелер болып табылған және барлық соңғы нүктелер 16 аптада болған ПсА 2 зерттеуі үшін 24 аптада алдын ала берілген иерархия негізінде көп түрлі тестілеу есебімен түзетілді.
Барлық p мәндері эксплоративті соңғы нүкте болған ACR 70 және 24 аптадағы барлық соңғы нүктеден басқа ПсА 3 зерттеуі үшін 16 аптадағы алдын ала берілген иерархия негізінде көп түрлі тестілеу есебімен түзетілді.
Жетіспейтін бинар соңғы нүктесіне қатысты пайдаланылатын пациентте жауаптың болмауын шартты бағалау
ACR: Америкалық ревматология коллегиясы; PASI: Псориаз ауданы индексі және ауырлығы; DAS: Ауру белсенділігі индексі; BSA: Дене беткейі ауданы
[◇] Бастапқы соңғы нүкте
¹ Секукинумаб 150 мг немесе 300 мг тері астына 0, 1, 2, 3 және 4 аптада, ол ай сайын бір ғана дозамен жалғасады
† Бастапқы деңгейдегі дактилит бар пациенттерде (ПсА 2 зерттеуі үшін, тиісінше, $n = 27, 32, 46$ және ПсА 3 зерттеуі үшін, тиісінше, $n = 124, 80, 82$)
‡ Бастапқы деңгейдегі энтезит бар пациенттерде (ПсА 2 зерттеуі үшін, тиісінше, $n=65, 64, 56$ және ПсА 3 ПсА 2 зерттеуі үшін, тиісінше, $n = 192, 141, 140$)

Секукинумаб әсерінің басталуы 2 аптада көрініс береді. ACR 20 статистикалық мәнді айырмашылығына, плацебомен салыстырғанда, 3 аптада қол жеткізілді.
Тексерілу есебімен ACR 20 мәнімен жауапқа жеткен пациенттер пайызы 2 суретте көрсетілді.

2 сурет

ПсА 2 зерттеуіндегі 52 аптаға дейінгі АСR20 клиникалық жауабы



ПсА бар пациенттерде, олар метотрексатпен бір мезгілде емделіп жүр ме әлде жоқ па, оған қарамастан, бастапқы және шешуші екіншілік соңғы нүктелер үшін ұқсас жауаптар анықталды. ПсА 2 зерттеуінде бір мезгілде секукинумаб пен метотрексат қабылдаған пациенттерде жоғарылаған АСR 20 жауабы (плацебо үшін 20,0%-бен салыстырғанда, 150 мг және 300 мг үшін, тиісінше, 47,7% және 54,4%) және АСR 50 жауабы (плацебо үшін 8,0%-бен салыстырғанда, 150 мг және 300 мг үшін, тиісінше, 31,8% және 38,6%) болды. Метотрексатты бір мезгілде қолданусыз секукинумаб қабылдаған пациенттерде жоғарылаған АСR 20 жауабы (плацебо үшін 10,4%-бен салыстырғанда, 150 мг және 300 мг үшін, тиісінше, 53,6% және 53,6%) және АСR 50 жауабы (плацебо үшін 6,3%-бен салыстырғанда, 150 мг және 300 мг үшін, тиісінше, 37,5% және 32,1%) аталды.

ПсА 2 зерттеуінде бұрын анти-ИФ-альфа емін алмаған пациенттерде және анти-ИФ-альфа еміне талапқа сай жауап бермеген пациенттерде, 24 аптадағы плацебомен салыстырғанда, едәуір өте жоғары АСR 20 жауабы және бұрын анти-ИФ-альфа емін алмаған пациенттер тобында мардымсыз жоғарырақ жауап болды (анти-ИФ-альфа емінсіз: плацебо үшін 15,9%-бен салыстырғанда, 150 мг және 300 мг үшін, тиісінше, 64% және 58%; анти-ИФ-альфа еміне талапқа сай жауап бермеген пациенттерде: плацебо үшін 14,3%-бен салыстырғанда, 150 мг және 300 мг үшін, тиісінше 30% және 46%). Анти-ИФ-альфа еміне талапқа сай жауап бермеген пациенттердің қосалқы тобында препаратты тек 300 мг дозада енгізгенде, плацебомен салыстырғанда, едәуір өте жоғары АСR 20 жиілігі ($p < 0,05$) және препаратты 150 мг-ден жоғары дозада енгізгенде көптеген екіншілік шешуші нүктелерде клиникалық мәнді пайдасы анықталды. PASI 75 индексінің жақсаруы екі қосалқы топта да аталды, ал 300 мг қосалқы тобында анти-ИФ-альфа еміне жауабы талапқа сай емес пациенттерде статистикалық мәнді жақсаруы анықталды.

ПсА тұсында өстік қаңқасы зақымданған пациенттердің саны маңызды бағалау жүргізу мүмкіндігіне тым аз болды.

Пациенттің ауырсынуын бағалауды қоса, АСR мәндерінің барлық компонентінің жақсаруы көріністелді. ПсА зерттеуінде ПсА кезіндегі жауап критерийлерін ескерумен

модификацияланған жауапқа жеткен пациенттердің 2 пайызы, 24 аптада плацебомен салыстырғанда (26,5%), секукинумаб қабылдау тобында жоғары (150 мг және 300 мг үшін, тиісінше, 59,0% және 61,0%) болды.

ПсА 1 және ПсА 2 зерттеулерінде тиімділігі 104 аптаға дейін сақталды. ПсА 2 зерттеуінде бастапқыда 150 мг және 300 мг дозада секукинумаб қабылдауға рандомизацияланған 200 пациенттен 178 (89%) пациент бұрынғыша емдеуді 52 аптада қабылдады. Секукинумабты 150 мг дозада қабылдауға рандомизацияланған 100 пациенттен 64, 39 және 20 пациентте, тиісінше, АСR 20/50/70 мәнімен жауап болды. Секукинумабты 300 мг дозада қабылдауға рандомизацияланған 100 пациенттен 64, 44 және 24 пациентте, тиісінше, АСR 20/50/70 мәнімен жауап болды.

Рентгенографиялық жауап

ПсА 3 зерттеуінде құрылым ыдырауының үдеу тежелісі рентгенографиялық тұрғыда бағаланды және Шарп модификацияланған жалпы есебінің (mTSS) және оның компоненттерінің өзгерісі, буын эрозиясын (ES) және буын шелінің қысылуын (JSN) бағалау шкаласы бойынша балл өзгеруі түрінде сипатталды. Зерттеудің басында 16 және/немесе 24 апталарда қол бастарының, білезіктердің және табандардың рентгенограммалары түсірілді және пациенттердің топтарын да, қаралулар санын да білмеген, кем дегенде, екі маман тәуелсіз бағалады. Секукинумабпен 150 және 300 мг дозаларда емдеу, 24 аптада бастапқы mTSS көрсеткіштерімен салыстырмалы өлшенген плацебомен емдеумен салыстырғанда, шеткері буындар зақымдануының үдеу жылдамдығын едәуір тежеді (9 кесте).

ПсА 1 зерттеуінде, сонымен қатар, құрылым ыдырауының үдеу тежелісі 24 және 52 апталарда бастапқы көрсеткіштермен салыстырмалы бағаланды. 24 аптада алынған деректер 8 кестеде берілді.

9 кесте: Псориаз бар пациенттерде Шарп модификацияланған жалпы есебінің өзгеруі

	ПсА 3 зерттеуі			ПсА 1 зерттеуі	
	Плацебо n=296	Секукинумаб 150 мг ¹ n=213	Секукинумаб 300 мг ¹ n=217	Плацебо n=179	Секукинумаб 150 мг ² n=185
Жалпы балл					
Бастапқы деңгей (CO)	15.0 (38.2)	13.5 (25.6)	12.9 (23.8)	28.4 (63.5)	22.3 (48.0)
24 аптадағы орташа өзгеріс	0.50	0.13*	0.02*	0.57	0.13*
*p < 0.05 номиналдык, бірақ түзетілмеген p мәндері есебімен ¹ секукинумаб 150 мг немесе 300 мг тері астына 0, 1, 2, 3 және 4 аптада, ал артынан ай сайын бір ғана доза ² 10 мг/кг 0, 2 және 4 аптада, ал артынан тері астына 75 мг немесе 150 мг дозаларда					

ПсА 1 зерттеуінде құрылымның зақымдану тежелісі секукинумабпен емдеу кезінде 52 аптаға дейін сақталды.

PsA 3 зерттеуінде ауруы үдемеген пациенттер пайызы (mTSS базалық деңгейінен <0,5 өзгеруі ретінде айқындалатын) рандомизациядан бастап 24 аптаға дейін 150 мг, 300 мг секукинумаб және плацебо үшін, тиісінше, 80,3%, 88,5% және 73,6% құрады. Құрылымдық зақымдану тежелісінің әсері анти-ИФα қабылдамаған пациенттерде, анти-ИФα еміне талапқа сай жауап бермеген пациенттерде және бір мезгілде метотрексат қабылдаған және онсыз пациенттерде байқалды.

ПсА 1 зерттеуінде ауруы үдемеген пациенттер пайызы (mTSS мәнінің бастапқы деңгейінен $\leq 0,5$ өзгеруі ретінде айқындалған) рандомизациядан бастап 24 аптаға дейін секуинумабты вена ішіне 10 мг/кг дозада немесе тері астына 150 мг дозада қабылдаған пациенттер тобында 82,3% және плацебо алатын топта 75,7% құрады. Ауруы үдемеген пациенттер пайызы, тиісінше, 16 аптада немесе 24 аптада әр 4 апта сайын секуинумабты вена ішіне 10 мг/кг дозада, ал артынан тері астына 75 мг немесе 150 мг дозаларда қабылдаған пациенттер тобында 24 аптадан 52 пайызға дейін, сондай-ақ препаратты тері астына 150 мг дозада алған плацебо тобындағы пациенттерде 85,7 және 86,8% құрады.

ПсА кезінде өстік қаңқа зақымдануы

Рандомизацияланған салыстырмалы жасырын плацебо-бақыланатын зерттеуде (MAXIMIZE) өстік қаңқа зақымдануымен ПсА бар 485 пациентте секуинумаб тиімділігі бағаланды. Бұл пациенттер биологиялық препараттарды қабылдамаған және ҚҚСП еміне талапқа сай жауап бермеген. Негізгі көрсеткіш - емнің 12 аптасында Спондилоартритті зерттеу жөніндегі халықаралық қоғам (ASAS 20) шкаласы критерийлерінің, кем дегенде, 20% жақсаруы. 300 мг және 150 мг секуинумабпен емдеу, плацебо еміне салыстырғанда, өстік қаңқа зақымдануының (бастапқы деңгеймен салыстырғанда, өстік қаңқа зақымдануының клиникалық көріністерінің айқын білінетін оң динамикасына және функционалдық статус жақсаруына алып келді (10 кестені қараңыз).

10 кесте: MAXIMIZE зерттеуінде 12-ші аптадағы клиникалық жауап

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

* $p < 0,0001$; плацебомен салыстырғанда, көп түрлі салыстыру әдісін пайдаланумен

** Плацебомен салыстыру көп түрлі сынақ әдісімен түзетілді.

ASAS: Спондилоартриттерді зерттеу жөніндегі халықаралық қоғамның бағалау шкаласы; BASDAI: Шорбуынданған спондилоартрит кезіндегі ауру белсенділігінің Бат индексі; VAS: Көріністік-аналог шкаласы; HAQ-DI: Денсаулық және тіршілік қызметі бұзылуының функционалдық индексін бағалау сауалнамасы

Секуинумабтың екі дозасы үшін де ASAS 20 және ASAS 40 жақсаруы 4 аптаға қарай байқалды және 52 аптаға дейін сақталды.

Функционалдық статус және денсаулық жағдайы себеп болатын өмір сапасы

ПсА 2 және ПсА 3 зерттеулерінде секуинумабты 150 мг ($p = 0,0555$ және $p < 0,0001$) және 300 мг ($p = 0,0040$ және $p < 0,0001$) дозада қабылдаған пациенттерде 24 және 16 аптада денсаулық жағдайын — мүгедектену индексін (HAQ-DI) бағалауға арналған сауалнамаға сәйкес, плацебо алған пациенттермен салыстырғанда, функционалдық статус жақсаруы анықталды. Осының алдындағы анти-ІНФ-препараттарының әсеріне

қарамастан HAQ-DI балл жақсаруы байқалды. Ұқсас жауаптар ПсА 1 зерттеуінде байқалды.

Секукиnumаб қабылдаған пациенттер Физикалық денсаулық индекcін (SF-36 PCS) бағалауға арналған SF-36 сауалнамасының баллдарына сәйкес, денсаулық жағдайымен байланысты өмір сапасының елеулі жақсаруын мәлімдеді ($p < 0,001$). Созылмалы ауру емін функционалдық бағалау сауалнамасының (FACIT-F) деректері бойынша, плацебомен салыстырғанда, 150 мг және 300 мг топтары үшін - шаршау эксплоративтік соңғы нүктелерінің статистикалық мәнді жақсаруы анықталды (1,63-пен салыстырғанда, тиісінше, 7,97, 5,97) және бұл жақсарулар ПсА 2 зерттеуінде 104 аптаға дейін сақталды.

Ұқсас жауаптар ПсА 1 зерттеуінде байқалды, ал тиімділігі 52 аптаға дейін сақталды.

Аксиальді спондилоартрит

Шорбуынданған спондилит (ШС)/ Рентгенологиялық аксиальді спондилоартрит

Секукиnumаб қауіпсіздігі және тиімділігі, қабынуға қарсы стероидты емес дәрілерді, кортикостероидтарды немесе ауруды модификациялайтын ревматизмге қарсы препараттарды қабылдауға қарамастан, Шорбуынданған спондилит кезіндегі ауру белсенділігінің Бат индексі (BASDAI) ≥ 4 болатын белсенді шорбуынданған спондилит (ШС) бар 816 пациентте жүргізілген III фазаның рандомизацияланған салыстырмалы жасырын плацебо-бақыланатын үш зерттеуінде бағаланды. ШС 1 және ШС 2 зерттеулерінде пациенттерге, орта есеппен, 2,7-5,8 жыл ішіндегі ШС диагностикаланды. Екі зерттеуде де бастапқы соңғы нүкте 16 аптада Спондилоартриттерді зерттеу жөніндегі халықаралық қоғамның бағалау шкаласы бойынша (ASAS 20) критерийлерінің жақсаруы кемінде 20% құрады

Шорбуынданған спондилиттің 1 зерттеуінде (ШС 1 зерттеуі), 2 шорбуынданған спондилит зерттеуінде (ШС 2 зерттеуі) және 3 шорбуынданған спондилит зерттеуінде (ШС 3 зерттеуі) пациенттердің, тиісінше, 27,0%, 38,8% және 23,5% бөлігі бұрын ИНФ-альфа тежегіштерімен ем қабылдады және тиімділігінің болмауына немесе жақпаушылығына байланысты ИНФО-альфа тежегішін қабылдауды тоқтатты (ИНФ-альфа тежегіштерімен емге жауабы талапқа сай емес пациенттер).

ШС 1 зерттеуінде (MEASURE 1) 371 пациенттің жай-күйі бағаланды, оның ішінде, тиісінше, 14,8% және 33,4%-ы бір мезгілде метотрексат немесе сульфасалазин қабылдады. Секукиnumабпен емдеу тобында рандомизацияланған пациенттер 0, 2 және 4 аптада вена ішіне 10 мг/кг в/і, ал артынан 8 аптадан бастап ай сайын тері астына 75 мг немесе 150 мг қабылдады. Плацебо алуға рандомизацияланған, 16-шы аптада (бастапқы ем) жауабы болмаған пациенттер және 24-ші аптада плацебо тобындағы басқа пациенттер секукиnumабқа (т/а 75 мг немесе 150 мг) ауыстырылды, ал артынан сол дозаны ай сайын қабылдады.

ШС 2 зерттеуінде (MEASURE 2) 219 пациенттің жай-күйі бағаланды, оның ішінде, тиісінше, 11,9% және 14,2%-ы бір мезгілде метотрексат немесе сульфасалазин қабылдады. Секукиnumабпен емдеу тобында рандомизацияланған пациенттер 0, 1, 2, 3 және 4 аптада т/а 75 мг немесе 150 мг дозаны алды, ал артынан ай сайын сол дозаны қабылдады. Бастапқы сатыда плацебо алуға рандомизацияланған пациенттер ай сайын секукиnumаб (т/а 75 мг немесе 150 мг) қабылдау үшін 16-шы аптада қайта рандомизациялаудан өтті.

3 зерттеуде (MEASURE 3) 226 пациент бағаланды, оның ішінде, тиісінше, 13,3% және 23,5%-ы метотрексат немесе сульфасалазинді қатарлас пайдаланды. Секукиnumабпен емдеу тобында рандомизацияланған пациенттер 0, 2 және 4 аптада вена ішіне 10 мг/кг доза, ал артынан ай сайын тері астына 150 мг немесе 300 мг қабылдады. 16 аптада зерттеудің басында плацебо алуға рандомизацияланған пациенттер ай сайын секукиnumаб (тері астына 150 мг немесе 300 мг) алуға қайта рандомизацияланды. Бастапқы соңғы нүкте 16 аптада ASAS 20 болды. Пациенттер 52 аптаға дейінгі емдеу режимі туралы білмеді, ал зерттеу 156 аптаға дейін жалғасты.

Белгілер және симптомдар

ШС 2 зерттеуінде секукинумабпен 150 мг дозада емдеу, 16 аптадағы плацебомен салыстырғанда, ауру белсенділігі көрсеткіштерінің өте елеулі жақсаруына алып келді (11 кестені қараңыз).

11 кесте: ШС 2 зерттеуінде 16 аптадағы клиникалық жауап

Нәтиже (плацебомен салыстырғанда, р мәні)	Плацебо (n = 74)	75 мг (n = 73)	150 мг (n = 72)
ASAS 20 жауабы, %	28,4	41,1	61.1***
ASAS 40 жауабы, %	10.8	26,0	36.1***
hsCRP (BSL/BSL кейінгі қатынас)	1,13	0,61	0.55***
ASAS 5/6, %	8.1	34,2	43.1***
ASAS, жартылай ремиссия, %	4,1	15,1	13,9
BASDAI 50, %	10.8	24.7*	30.6**
ASDAS-CRP елеулі жақсаруы	4,1	15.1*	25.0***

* p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001; плацебомен салыстырғанда BASDAI 50 және ASDAS-CRP-дан басқа, алдын ала берілген иерархия негізінде көп түрлі тестілеу есебімен түзетілген барлық р мәндері
Жетіспейтін бинар соңғы нүктесіне қатысты пайдаланылатын пациенттегі жауаптың болмауын шартты бағалау
ASAS: Спондилоартриттерді зерттеу жөніндегі халықаралық қоғамның бағалау шкаласы; BASDAI: Шорбуынданған спондилоартрит кезіндегі ауру белсенділігінің Бат индексі; hsCRP: Сезімталдығы жоғары С-реактивті ақуыз; ASDAS: Шорбуынданған спондилиттің белсенділік индексі; BSL: бастапқы деңгей

ШС 2 зерттеуінде 150 мг дозада секукинумаб әсерінің басталуы ASAS 20 үшін 1 аптада және ASAS 40 үшін 2 аптада (плацебодан тиімді) көрініс береді.

ASAS 20 үшін жауаптар, плацебомен салыстырғанда, тиісінше, 150 мг секукинумаб тобында анти-ИФ-альфа препараттарын қабылдамаған (31,1%-бен салыстырғанда, 68,2%; p < 0,05) пациенттерде де, анти-ИФ-альфа препараттарымен емге талапқа сай жауап бермеген пациенттерде де (24,1%-бен салыстырғанда, 50,0%; p < 0,05) 16 аптада жақсарды.

ШС 1 және ШС 2 зерттеулерінде секукинумаб қабылдаған пациенттерде (ШС 2 зерттеуінде 150 мг және ШС 1 зерттеуінде екі емдеу режимі) анти-ИФ-альфа препараттарын қабылдамаған пациенттерде де, анти-ИФ-альфа препараттарымен емге талапқа сай жауап бермеген пациенттерде де 52 аптаға дейін сақталған салыстырмалы жауап қарқындылығымен және тиімділігімен 16 аптада белгілері мен симптомдарының едәуір жақсаруы көрсетілді. ШС 2 зерттеуінде 150 мг дозада секукинумаб қабылдау тобына бастапқы рандомизацияланған 72 пациенттен 61 (84,7%) пациент бұрынғыша емдеуді 52 аптада қабылдады. 150 мг дозада секукинумаб қабылдауға рандомизацияланған 72 пациенттен, тиісінше, 45 және 35 пациентте ASAS 20/40 жауабы болды.

ШС 3 зерттеуінде секукинумаб (150 мг және 300 мг) қабылдаған пациенттерде белгілері мен симптомдарының жақсаруы көріністелді және бастапқы соңғы нүкте үшін 16 аптада плацебодан артық дозасына қарамастан, салыстырмалы тиімділік жауаптары болды (ASAS 20). Жалпы, 300 мг тобында жауап беру тиімділігінің көрсеткіштері екінші соңғы нүктелер үшін 150 мг тобымен салыстырғанда бірізділікпен жоғары болды. Жасырын кезең уақытында ASAS 20 және ASAS 40 жауаптары 52 аптада, тиісінше, 150 мг үшін 69,7% және 47,6% және 300 мг үшін 74,3% және 57,4% құрады. ASAS 20 және ASAS 40 жауаптары 156 аптаға дейін сақталды (300 мг үшін 74,8% және 55,6%-бен салыстырғанда, 150 мг үшін 69,5% және 47,6%). 300 мг пайдасына шешілетін жауаптың өте жоғары көрсеткіштері 16 аптада ASAS жартылай

ремиссиясымен (ASAS PR) жауап сипатында байқалды және тура 156 аптаға дейін сақталды. Анти-ИФ-альфа препараттарын қабылдамаған пациенттермен (n = 114) салыстырғанда, анти-ИФ-альфа препараттарына талапқа сай жауап бермеген пациенттерде (n=36) 150 мг-ден 300 мг артықшылығы сақталатын жауап коэффициенттерінің ауқымды өзгешеліктері байқалды.

Омыртқа қозғалғыштығы

ШС 1 зерттеуінде де (плацебо үшін -0,12-мен салыстырғанда, -0,40; p = 0,0114), ШС 2 зерттеуінде де (плацебо үшін -0,22-мен салыстырғанда, -0,51; p = 0,0533) секуинумабты 150 мг дозада қабылдаған пациенттерде 16 аптада BASMI шкаласы бойынша баллдардың бастапқы деңгейден өзгеруі есебімен омыртқа қозғалғыштығының жақсаруы анықталды. Бұл жақсарулар 52 аптаға дейін сақталды.

Функционалдық статус және денсаулық жағдайы себеп болатын өмір сапасы

ШС 1 және 2 зерттеулерінде секуинумабты 150 мг дозада қабылдаған пациенттер ШС кезіндегі өмір сапасы жөніндегі сауалнама (ASQoL) (p = 0,001) және Физикалық денсаулық индексі бағалауға арналған SF-36 сауалнамасы (SF-36 PCS) (p < 0,001) бойынша денсаулықпен байланысты өмір сапасының жақсаруын көріністеді. Секуинумабты 150 мг дозада қабылдаған пациенттерде де ШС функционалдық бұзылуларының Бат индексіне (BASFI) сәйкес, плацебомен салыстырғанда (-0,68-бен салыстырғанда, -2,15), функционалдық статус эксплоративті соңғы нүктелерінің, сондай-ақ Созылмалы ауру емін функционалдық бағалау сауалнамасына сәйкес шаршаудың (FACIT-F), плацебомен салыстырғанда (3,30-бен салыстырғанда, 8,10), статистикалық мәнді жақсаруы да көрсетілді. Бұл жақсарулар 52 аптаға дейін сақталды.

Рентгенологиялық емес аксиальді спондилоартрит (ре-аксСПА)

Секуинумаб қауіпсіздігі мен тиімділігі, Шорбынданған спондилит (ШС) үшін модификацияланған Нью-Йорк критерийлеріне сәйкес келерлік сегізкөз-мықын буындарындағы өзгерістер рентгенографиялық расталмаған аксиальді спондилоартрит (аксСПА) үшін Спондилоартриттерді бағалау халықаралық қоғамы (ASAS) жіктеуінің критерийлерін қанағаттандыратын белсенді рентгенологиялық емес аксиальді спондилоартрит (ре-аксСПА) бар пациенттердегі екі жылдық негізгі фазадан және екі жылдық қосымша емдеу фазасынан тұратын III фазаның рандомизацияланған салыстырмалы жасырын плацебо-бақыланатын бір зерттеуінде (PREVENT) 555 пациентте бағаланды. Зерттеуге қамтылған пациенттерде, ағымдағы немесе алдыңғы қабынуға қарсы стероидты емес дәрілермен (КҚСД) емдеуге және С-реактивті ақуыз (СРА) деңгейінің жоғарылауына және (немесе) магнитті-резонансты томографиядағы (МРТ) сакроилиит белгілеріне қарамастан, Шорбуынданған спондилоартрит кезіндегі ауру белсенділігінің Бат индексі (BASDAI) > 4, арқаның жалпы ауруы үшін Көріністік-аналог шкаласы (VAS) ≥ 40 (0-100 мм шкаласы бойынша) ретінде айқындалатын белсенді ауруы болды. Осы зерттеудегі пациенттерге, орта есеппен, 2,1-3,0 жыл ішінде аксСПА диагнозы қойылды, зерттеуге қатысушылардың 54%-ы әйел жынысынан болды.

PREVENT зерттеуінде пациенттердің 9,7%-ы бұрын ИФ-альфа тежегіштерімен емделді және тиімділігінің болмауына немесе жақпаушылығына байланысты ИФ-альфа тежегіштерін қабылдауды тоқтатты (ИФ-альфа тежегіштерімен емге жауабы талапқа сай емес пациенттер).

PREVENT зерттеуінде пациенттердің 9,9% және 14,8%-ы, тиісінше, бір мезгілде метотрексат немесе сульфасалазин қабылдады. Салыстырмалы жасырын кезеңде пациенттер плацебо немесе секуинумабты 52 апта бойы алды. Секуинумабпен емдеу тобына рандомизацияланған пациенттер 0, 1, 2, 3 және 4 аптада т/а 150 мг доза, ал артынан ай сайын сол дозаны немесе 150 мг дозасында ай сайынғы секуинумаб инъекцияларын қабылдады. Бастапқы соңғы нүкте 16 аптада Спондилоартриттерді зерттеу жөніндегі халықаралық қоғамның бағалау шкаласы бойынша критерийлерінің, кем дегенде, 40% жақсаруы (ASAS 40) болды.

Симптомдары және көріністері:

PREVENT зерттеуінде 150 мг дозада секукинумаб препаратымен емдеу 16 аптада, плацебомен салыстырғанда, ауру белсенділігінің көрсеткіштерін едәуір жақсартуға мүмкіндік берді. Осы өлшемдер, плацебомен салыстырғанда, ASAS 40, ASAS 5/6, BASDAI, BASDAI 50 бағалауын, сезімталдығы жоғары CRP (hsCRP), ASAS 20 және ASAS жартылай ремиссиясының жауабын қамтыды (12 кесте). Жауаптар 52 аптаға дейін сақталды.

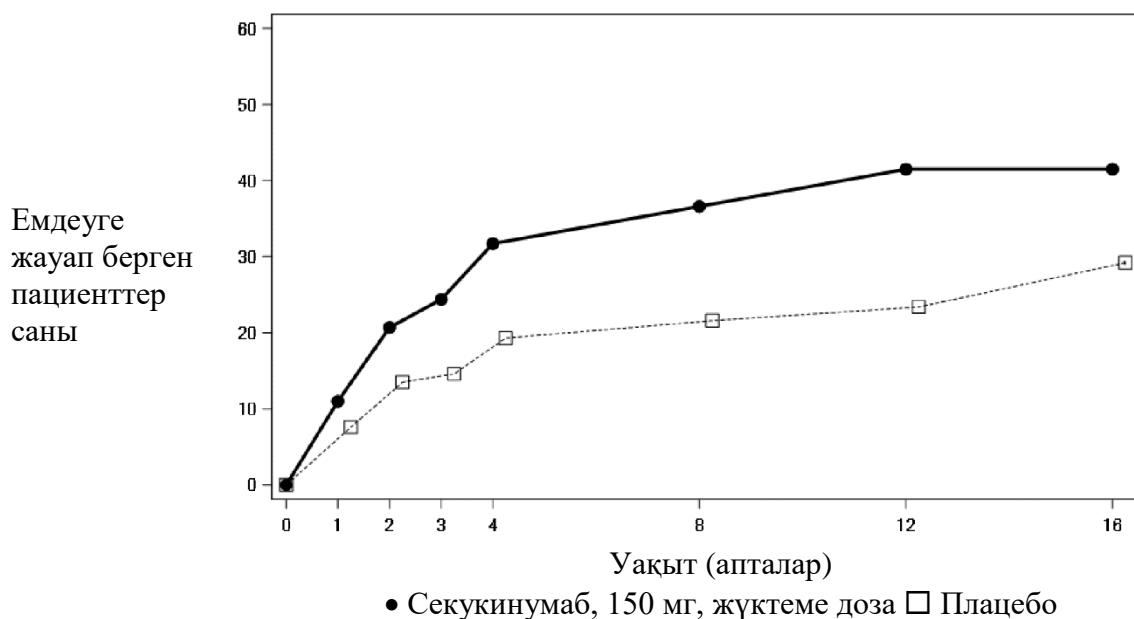
12 кесте: PREVENT зерттеуінде 16 аптадағы клиникалық жауап

Нәтиже (плацебомен салыстырғанда, р мәні)	Плацебо	150 мг ¹
Бұрын ИНФ-альфа тежегіштерімен емделмеген рандомизацияланған пациенттер саны	171	164
ASAS 40 жауабы, %	29,2	41,5 *
Жалпы рандомизацияланған пациенттер	186	185
ASAS 40 жауабы, %	28,0	40,0 *
ASAS 5/6, %	23,7	40,0 *
BASDAI, бастапқы деңгеймен салыстырғанда, орташа LS мәндері	-1,46	-2,35 *
BASDAI 50, %	21,0	37,3 *
hsCRP (BSL/BSL кейінгі қатынас)	0,91	0,64 *
ASAS 20 жауабы, %	45,7	56,8 *
ASAS, жартылай ремиссия, %	7,0	21,6 *

* р < 0,05, плацебомен салыстырғанда.
 Алдын ала берілген иерархия негізінде көп түрлі тестілеу есебімен түзетілген барлық р мәндері.
 Жетіспейтін бинар соңғы нүктесіне қатысты пайдаланылатын пациенттегі жауаптың болмауын шартты бағалау
¹ Секукинумаб 150 мг т/а 0, 1, 2, 3 және 4 аптада, ал артынан сол дозасын ай сайын.
 ASAS – Спондилоартриттерді зерттеу жөніндегі халықаралық қоғамның бағалау шкаласы; BASDAI – Шорбуынданған спондилоартрит кезіндегі ауру белсенділігінің Бат индексі; hsCRP – сезімталдығы жоғары С-реактивті ақуыз; BSL – бастапқы деңгей; LS – ең аз шаршы.

PREVENT зерттеуінде бұрын анти-ИНФ-альфа-препараттарымен ем қабылдамаған пациенттерде секукинумабтың 150 мг дозада әсерінің басталуы (плацебодан тиімдірек) ASAS 40 үшін 3 аптада көрініс береді. Бұрын анти-ИНФ-альфа-препараттарымен ем қабылдамаған пациенттерде ASAS 40 мәнімен жауапқа жеткен пациенттер пайызы каралу есебімен 3 суретте көрсетілген.

3 сурет PREVENT зерттеуінде 16 аптаға дейін бұрын анти-ИНФ-альфа-препараттарымен ем қабылдамаған пациенттердегі ASAS 40 клиникалық жауабы



ASAS 40 үшін жауаптар, плацебомен салыстырғанда, тиісінше, 150 мг секукинумаб қабылдау тобында анти-ИФФ-альфа-препараттарымен емге жауабы талапқа сай емес пациенттерде 16 аптада байқалды.

Функционалдық статус және денсаулық жағдайы себеп болатын өмір сапасы:

Секукинумабпен 150 мг дозада ем қабылдаған пациенттер BASFI бағалауы бойынша физикалық функцияға қатысты, плацебо алған пациенттермен салыстырғанда, 16 аптада статистикалық мәнді жақсаруын көріністеді (16 апта: $-1,01$ -бен салыстырғанда, $-1,75$, $p < 0,05$). Секукинумабпен ем қабылдаған пациенттер, ASQoL бойынша өлшенген денсаулықпен байланысты өмір сапасына (орташа өзгеріс LS: 16 апта: $-1,84$ -пен салыстырғанда, $3,45$; $p < 0,05$) және SF-36 физикалық денсаулық индексіне (SF-36 PCS) (LS орташа өзгерісі: 16 апта: $2,93$ -пен салыстырғанда, $5,71$; $p < 0,05$) қатысты плацебо алған пациенттермен салыстырғанда, 16 аптада статистикалық мәнді жақсаруын көріністеді. Бұл жақсарулар 52 аптаға дейін сақталды.

Омыртқаның қозғалғыштығы:

Омыртқаның қозғалғыштығы BASMI бойынша тура 16 аптаға дейін бағаланды. Саны жағынан көбірек жақсаруы 4, 8, 12 және 16 аптада, плацебо алған пациенттермен салыстырғанда, секукинумаб қабылдаған пациенттерде көріністелді.

Магнитті-резонансты емде (MPT) қабыну үдерісін тежеу:

Қабыну белгілері басында және 16 аптада MPT көмегімен бағаланды және сегізкөз-мықын буындарына арналған және Сегізкөз-мықын буыны ісінуінің Берлин шкаласы, сондай-ақ ASspMRI-а шкаласы және омыртқа үшін Омыртқа жағдайын бағалаудың Берлин шкаласы бойынша бастапқы деңгеймен салыстырмалы өзгерісі түрінде көрініс берді. Секукинумабпен ем қабылдаған пациенттерде сегізкөз-мықын буындарының да, омыртқаның да қабыну симптомдарының тежелісі байқалды. Сегізкөз-мықын буыны ісінуінің Берлин шкаласы бойынша бастапқы деңгеймен салыстырмалы орташа өзгерісі, плацебо алған пациенттер ($n = 174$) үшін $-0,39$ -бен салыстырғанда, 150 мг дозада секукинумабпен ем қабылдаған пациенттер ($n = 180$) үшін $-1,68$ құрады ($p < 0,05$).

Балалар жасындағы пациенттер

Балалардағы түйіндақты псориаз

Түйіндақты псориаз бар 6 жастан үлкен балалар жасындағы пациенттерде секукинумабтың белгілер мен симптомдарды, сондай-ақ денсаулықпен байланысты өмір сапасын жақсартатыны көрсетілді (13 және 15 кестелерін қараңыз).

Түйіндақты псориаздың ауыр түрлері

Жүйелі ем тағайындалған, псориазбен зақымдану ауданы индексі және ауырлығы бойынша ≥ 20 , IGA 2011 Зерттеушінің жаһандық бағалау жүйесі бойынша 4 балл және ППТ бойынша $\geq 10\%$ болып айқындалған түйіндақты псориаздың ауыр түрлері бар 6-дан < 18 жасқа дейінгі балалар жасындағы пациенттерде III фазаның рандомизацияланған салыстырмалы жасырын плацебомен және этанерцептпен бақыланатын зерттеуінде секукинумаб қауіпсіздігі мен тиімділігі бағаланды. Пациенттердің шамамен 43%-ы бұрын фототерапия, 53%-ы стандартты жүйелі ем, 3%-ы биологиялық препараттар қабылдады, ал 9%-да қатарлас псориазды артрит болды.

Псориазға шалдыққан балалар жасындағы пациенттерге жүргізілген 1 зерттеуде 162 пациент бағаланып, олар 0-ші, 1-ші, 2-ші, 3-ші және 4-ші аптада секукинумабты төмен дозаларда (< 50 кг дене салмағына 75 мг немесе ≥ 50 кг дене салмағына 150 мг), секукинумабты жоғары дозаларда (< 25 кг дене салмағына 75 мг, ≥ 25 кг-ден < 50 кг дейінгі дене салмағына 150 мг немесе ≥ 50 кг дене салмағына 300 мг) немесе келесі әр 4 апта сайын сол дозамен плацебо немесе этанерцепт қабылдауға рандомизацияланды. Этанерцепт тобына рандомизацияланған пациенттер апта сайын 0,8 мг/кг (ең жоғары 50 мг дозасына дейін) қабылдады. Рандомизациялау барысында пациенттерді салмағы мен жасына қарай бөлу 13 кестеде сипатталды.

13 кесте: 1 зерттеуде псориазға шалдыққан балалар жасындағы пациенттерді салмағы мен жасына қарай бөлу

Рандомизациялық страта	Сипаттамасы	Секукинумаб, төмен доза, n = 40	Секукинумаб, жоғары доза, n = 40	Плацебо n = 41	Этанерцепт n = 41	Барлығы N = 162
Жасы	6– < 12 лет	8	9	10	10	37
	≥ 12 – < 18 лет	32	31	31	31	125
Салмағы	< 25 кг	2	3	3	4	12
	≥ 25 – < 50 кг	17	15	17	16	65
	≥ 50 кг	21	22	21	21	85

Плацебо алуға рандомизацияланған, 12-ші аптада жауабы болмаған пациенттер төмен немесе жоғары дозадағы секукинумаб тобына ауыстырылды (доза дене салмағы бойынша бөлінген топқа негізделді) және зерттелетін препаратты 12-ші, 13-ші, 14-ші және 15-ші аптада, ал артынан 16-шы аптадан бастап ай сайын сол дозаны қабылдады. Біріктірілген негізгі соңғы нүктелер 12-ші аптада 2011 Зерттеушінің жаһандық бағалау жүйесі бойынша псориаз ауданының және ауырлығының 75 индексіне, әрі «таза» немесе «таза дерлік» жауапқа (0 немесе 1) жеткен пациенттер бөлігін көріністеді.

Секукинумабтың төмен және жоғары дозасының тиімділігі 12-апталық плацебо-бақыланатын зерттеу кезеңі бойына біріктірілген негізгі соңғы нүктелермен салыстырмалы болды. Секукинумабтың екі дозасының пайдасына мүмкіндіктер қатынасын бағалау псориаз ауданы мен ауырлығының 75 индексі бойынша да, IGA 2011 Зерттеушінің жаһандық бағалау жүйесі бойынша да 0 немесе 1 жауаптар үшін статистикалық мәнді болды.

Тиімділігі мен қауіпсіздігін бағалау үшін пациенттерді бақылау зерттелетін препаратты бірінші енгізуден кейін 52 аптаға дейін жүргізілді. Псориаз ауданы мен ауырлығының 75 индексіне және 2011 Зерттеушінің жаһандық бағалау жүйесі бойынша «таза» немесе «таза дерлік» жауапқа (0 немесе 1) жеткен пациенттер бөлігі 4-ші аптада бастапқы тексеруден кейінгі алғашқы қаралу кезінде секукинумабпен және плацебомен емдеу топтары арасындағы айырмашылықты көрсетті, ал 12-ші аптадағы айырмасы өте ерекше болды. Жауап 52 апта бойына сақталды (13 кестені қараңыз). Балалардағы өмір сапасының дерматологиялық индексі (БӨСДИ) бойынша 50, 90, 100 және 0 немесе 1 балл болып псориаз ауданы мен ауырлығы индексі көрсеткіштерінің жақсаруы 52 апта бойы сақталды.

Бұдан бөлек, секукинумабтың төмен және жоғары дозаларының топтары үшін 12-ші және 52-ші аптадағы апсориаз ауданы мен ауырлығы индексінің көрсеткіштері Зерттеушінің жаһандық бағалау жүйесі бойынша 75, 90 және 0 немесе 1 балл болып, этанерцепт қабылдаған пациенттердегі ұқсас көрсеткіштерінен жоғары болды (14 кестені қараңыз).

Дене салмағы ≥ 50 кг пациенттерде жоғары дозасының тиімділігі жоғары болса да, 12 апта өткен соң секукинумабтың төмен дозасының да, жоғары дозасының да тиімділігі өзара салыстырмалы болды. Төмен және жоғары дозасының қауіпсіздік бейіндері салыстырмалы болды және ересектердегі қауіпсіздік бейініне сәйкес келді.

14 кесте: 12-ші және 52-ші аптадағы псориаздың ауыр түрлеріне шалдыққан пациенттердің клиникалық жауаптарына шолу (псориазбен балалар жасындағы пациенттердің 1 зерттеуі) *

Жауап критерийі	Салыстыру препараты «бақылаумен» салыстырғанда «зерттелетін»	«Зерттеле тін» n **/m (%)	«Бақылау» n **/m (%)	Мүмкіндіктер қатынасын бағалау (95% СА)	P мәні
12-ші аптада ***					
Жауап ар саны 75 индексі мен	секукинумаб, плацебомен салыстырмалы төмен дозасы	32/40 (80,0)	6/41 (14,6)	25,78 (7,08, 114,66)	< 0,0001
	секукинумаб, плацебомен салыстырмалы жоғары дозасы	31/40 (77,5)	6/41 (14,6)	22,65 (6,31, 98,93)	< 0,0001
	секукинумаб, этанерцептпен салыстырмалы төмен дозасы	32/40 (80,0)	26/41 (63,4)	2,25 (0,73, 7,38)	
	секукинумаб, этанерцептпен салыстырмалы жоғары дозасы	31/40 (77,5)	26/41 (63,4)	1,92 (0,64, 6,07)	
IGA 0/1	секукинумаб, плацебомен салыстырмалы төмен дозасы	28/40 (70,0)	2/41 (4,9)	51,77 (10,02, 538,64)	< 0,0001
	секукинумаб, плацебомен салыстырмалы жоғары дозасы	24/40 (60,0)	2/41 (4,9)	32,52 (6,48, 329,52)	< 0,0001
	секукинумаб, этанерцептпен салыстырмалы төмен дозасы	28/40 (70,0)	14/41 (34,1)	4,49 (1,60, 13,42)	
	секукинумаб, этанерцептпен салыстырмалы жоғары дозасы	24/40 (60,0)	14/41 (34,1)	2,86 (1,05, 8,13)	
Жауап ар саны PASI 90 индексі мен	секукинумаб, плацебомен салыстырмалы төмен дозасы	29/40 (72,5)	1/41 (2,4)	133,67 (16,83, 6395,22)	< 0,0001
	секукинумаб, плацебомен салыстырмалы жоғары дозасы	27/40 (67,5)	1/41 (2,4)	102,86 (13,22, 4850,13)	< 0,0001
	секукинумаб, этанерцептпен салыстырмалы төмен дозасы	29/40 (72,5)	12/41 (29,3)	7,03 (2,34, 23,19)	
	секукинумаб, этанерцептпен салыстырмалы жоғары дозасы	27/40 (67,5)	12/41 (29,3)	5,32 (1,82, 16,75)	
52-ші аптада					
Жауап ар саны 75 индексі	секукинумаб, этанерцептпен салыстырмалы төмен дозасы	35/40 (87,5)	28/41 (68,3)	3,12(0,91, 12,52)	
	секукинумаб, этанерцептпен салыстырмалы жоғары дозасы	35/40 (87,5)	28/41 (68,3)	3,09 (0,90, 12,39)	

мен	дозасы				
IGA 0/1	секукинумаб, этанерцептпен салыстырмалы төмен дозасы	29/40 (72,5)	23/41 (56,1)	2,02 (0,73, 5,77)	
	секукинумаб, этанерцептпен салыстырмалы жоғары дозасы	30/40 (75,0)	23/41 (56,1)	2,26 (0,81, 6,62)	
	Жауап ар саны	30/40 (75,0)	21/41 (51,2)	2,85 (1,02, 8,38)	
PASI 90 индексі мен	секукинумаб, этанерцептпен салыстырмалы жоғары дозасы	32/40 (80,0)	21/41 (51,2)	3,69 (1,27, 11,61)	

* Жетіспейтін мәндерге қатысты пайдаланылатын пациенттегі жауаптың болмауын шартты бағалау.

** n — емдеуге жауап берген пациенттер саны, m = бағалауға жататын пациенттер саны.

*** 12-ші аптадағы кеңейтілген тексеру (аралық).

Мүмкіндіктер қатынасы, 95-пайыздық сенім аралығы және p мәні емдеу топтарымен, факторлар ретіндегі бастапқы дене салмағы және жас шамасы санаттарымен нақты регрессиялық логистикалық модельден алынды

Секукинумаб қабылдаған балалар жасындағы пациенттердің ауқымды бөлігі, 12-ші аптадағы плацебомен салыстырғанда, БӨСДИ шкаласы бойынша бағасы 0 немесе 1 балл денсаулықпен байланысты өмір сапасының жақсаруын мәлімдеді (төмен доза 44,7%, жоғары доза 50%, плацебо 15%). 52-ші аптаға дейін секукинумаб дозаларының екі тобын қосқанда этанерцепт тобы саны жағынан жоғары болды (төмен доза 60,6%, жоғары доза 66,7%, этанерцепт 44,4%).

Түйіндақты псориаздың орташа немесе ауыр түрлері

Түйіндақты псориаздың орташа немесе ауыр түрлеріне шалдыққан ересек пациенттердегі экспозиция мен жауабының арасындағы байланыс пен көріністелген тиімділігінің, сонымен қатар, экспозицияның бірдей деңгейінде ересектер мен балалардағы ауру ағымының, препараттың патофизиологиясы мен емдік әсерінің негізінде секукинумабтың түйіндақты псориаздың орташа түрімен балалар жасындағы пациенттерді емдеу үшін тиімді болатыны жорамалданды.

Бұдан бөлек, секукинумаб қауіпсіздігі және тиімділігі жүйелі емге үміткерлер болатын IGA 2011 Зерттеушінің жаһандық бағалау жүйесі бойынша псориаз ауданы мен ауырлығының индексі $\geq 12,3$ балл және одан да көп және ППТ $\geq 10\%$ болып айқындалған түйіндақты псориаздың орташа немесе ауыр түрлерімен 6-дан < 18 жасқа дейінгі балалар жасындағы пациенттердегі екі топта қатар жүргізілген III фазаның ашық көп орталықтық зерттеуінде бағаланды.

Псориазбен балалар жасындағы пациенттердің 2 зерттеуінде 84 пациент бағаланды, олар секукинумабты төмен дозаларда (< 50 кг дене салмағына 75 мг немесе ≥ 50 кг дене салмағына 150 мг), секукинумабты жоғары дозаларда (< 25 кг дене салмағына 75 мг, ≥ 25 кг дене салмағынан < 50 кг дене салмағына дейін 150 мг немесе ≥ 50 кг дене салмағына 300 мг) немесе плацебоны 0-ші, 1-ші, 2-ші, 3-ші және 4-ші аптада әр келесі 4 апта сайын дәл сондай дозамен алуға рандомизацияланды. Рандомизация барысында пациенттерді салмағы мен жасына қарай бөлу 15 кестеде сипатталды.

15 кесте: 2 зерттеуде псориаз бар балалар жасындағы пациенттерді салмағы мен жасына қарай бөлу

Қосалқы топтар	Сипаттамасы	Секукинумаб, төмен доза, n = 42	Секукинумаб, жоғары доза, n = 42	Барлығы N = 84
Жасы	6 – < 12 жас	17	16	33
	≥12 – <18 жас	25	26	51
Салмағы	< 25 кг	4	4	8
	≥25 – < 50 кг	13	12	25
	≥ 50 кг	25	26	51

Біріктірілген негізгі соңғы нүктелер 12-ші аптада псориаз ауданы мен ауырлығының 75 индексіне және 2011 Зерттеушінің жаһандық бағалау жүйесі бойынша «таза» немесе «таза дерлік» жауапқа (0 немесе 1) жеткен пациенттер бөлігін көріністеді.

Секукинумабтың төмен және жоғары дозасының тиімділігі салыстырмалы болды; сондай-ақ біріктірілген негізгі соңғы нүктелер үшін анамнезде плацебо қабылдаумен салыстырмалы статистикалық мәнді жақсару болды. Оң нәтижелі емдеу әсерінің бағаланатын апостериорлық ықтималдығы 100% құрады.

Тиімділігін бағалау үшін пациенттердің бәрін қадағалау зерттелетін препаратты енгізуден кейін, кем дегенде, 52 апта бойы жүргізілді (16 кестені қараңыз). Тиімділігі (псориаз ауданы мен ауырлығының 75 индексі және 2011 Зерттеушінің жаһандық бағалау жүйесі бойынша «таза» немесе «таза дерлік» жауап [0 немесе 1] ретінде айқындалатын) 2-ші аптадағы бастапқы тексеруден кейін алғашқы қаралу кезінде-ақ байқалды, ал псориаз ауданы мен ауырлығының 75 индексіне және 2011 Зерттеушінің жаһандық бағалау жүйесі бойынша «таза» немесе «таза дерлік» жауапқа (0 немесе 1) жеткен пациенттер үлесі 24 апта ішінде көбейді және 52 аптаға дейін сақталды. Псориаз ауданы мен ауырлығының индекс көрсеткіштерінің 90 және 100 болып жақсаруы да 12-ші аптада байқалып, 24 аптаның ішінде көбейді және 52 аптаға дейін сақталды (16 кестені қараңыз).

Секукинумабтың төмен және жоғары дозасының тиімділігі 12 апта өткен соң өзара салыстырмалы болды. Төмен және жоғары дозасының қауіпсіздік бейіндері салыстырмалы болды және ересектердегі қауіпсіздік бейініне сәйкес келді.

16 кесте: Псориаздың орташа және ауыр түрлеріне шалдыққан пациенттердің 12-ші және 52-ші аптадағы клиникалық жауаптарына шолу (псориаз бар балалар жасындағы пациенттердің 2 зерттеуі) *

	12 апта		52 апта	
	Секукинумаб, төмен доза	Секукинумаб, жоғары доза	Секукинумаб, төмен доза	Секукинумаб, жоғары доза
Пациенттер саны	42	42	42	42
Жауаптар саны n (%) 75 индексімен	39 (92,9 %)	39 (92,9 %)	37 (88.1%)	38 (90.5%)
IGA 2011 жүйесі бойынша «таза» немесе «таза дерлік» жауаптар саны n (%)	33 (78,6 %)	35 (83,3 %)	36 (85.7%)	35 (83.3%)
Жауаптар саны n (%) 90 индексімен	29 (69 %)	32 (76,2 %)	32 (76.2%)	35 (83.3%)
Жауаптар саны n (%) 100 индексімен	25 (59,5 %)	23 (54,8 %)	22 (52.4%)	29 (69.0%)
* Жетіспейтін мәндерге қатысты пайдаланылатын пациенттегі жауаптың болмауын шартты бағалау.				

Түйіндақты псориаздың орташа және ауыр түрлерімен балалар жасындағы пациенттер қауымындағы осы нәтижелер жоғарыда аталған ересек пациенттердегі экспозициясы

мен жауабының арасындағы байланыс пен тиімділігіне негізделген болжамды пайымдарды растады.

Төмен доза тобында пациенттердің 50% және 70,7% бөлігі, тиісінше, 12-ші және 52-ші аптада БӨСДИ бойынша 0 немесе 1 балға жетті. Жоғары доза тобында пациенттердің 61,9% және 70,3% бөлігі, тиісінше, 12-ші және 52-ші аптада БӨСДИ бойынша 0 немесе 1 балға жетті.

Ювенильді идиопатиялық артрит (ЮИА)

Энтезит-астасқан артрит (ЭАА) және ювенильді псориазды артрит (ЮПА)

Секукинумаб тиімділігі мен қауіпсіздігі Ревматологиялық қауымдастықтардың халықаралық лигасының (ILAR) ЮИА жіктеуіне модификацияланған критерийлер негізінде диагноз қойылған белсенді ЭАА немесе ЮПА бар 2-ден 18 жасқа дейінгі пациенттерден құралған 3 бөліктен тұратын III фазаның салыстырмалы жасырын, плацебо-бақыланатын, оқиғалармен басқарылатын, рандомизацияланған зерттеуінің шеңберінде 86 пациентте бағаланды. Зерттеуге ашық бөлік (1 бөлім) кіреді, оның шеңберінде барлық пациент секукинумабты 12 аптаға дейін қабылдады. ЮИА ACR 30 жауабы 12 аптада көріністелген пациенттер 2 бөліміне, салыстырмалы жасырын фазасына ауысты, әрі секукинумабпен емдеуді жалғастыру үшін немесе плацебомен емдеуді бастау үшін (рандомизацияланған тоқтату) 104 аптаға дейін немесе өршудің туындауына дейін 1 : 1 арақатынасында рандомизацияланды. Одан кейін өршуі бар пациенттер секукинумабпен емдеуді 104 аптаға дейін жалғасқан ашық режимде (3 бөлім) ала бастады.

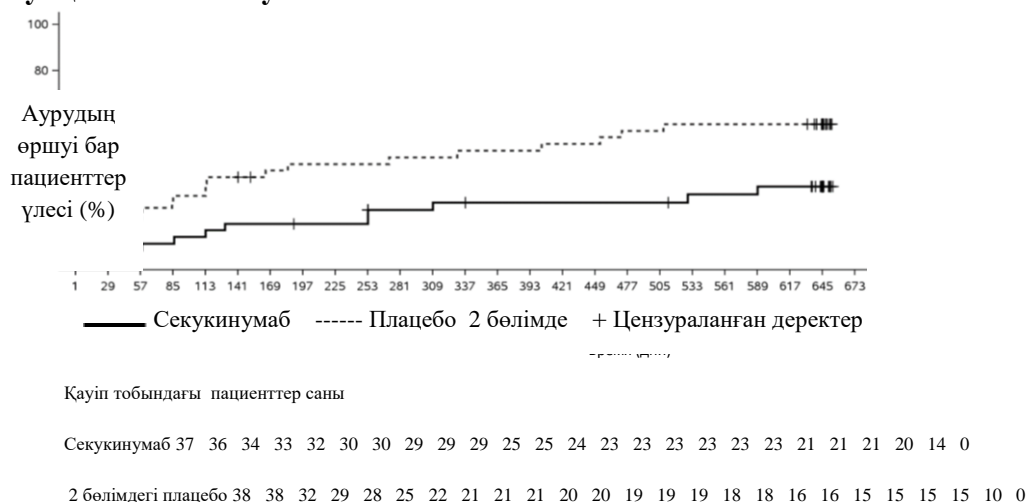
Зерттеуге қосылу сәтінде пациенттерде келесі типтер бойынша ЮИА таралуы: талапқа сай емес жауап алынған немесе ≥ 1 ауруды модификациялайтын ревматизмге қарсы препарат (АМРҚП) және ≥ 1 қабынуға қарсы стероидты емес препарат (ҚКСП) жақпаушылығы байқалған ЭАА — 60,5% және ЮПА — 39,5% субъектіде тіркелді. Бастапқы деңгейде МТХ қолдану пациенттердің 65,1%-да; (ЭАА бар пациенттердің 63,5%-да [33/52] және ЮПА бар пациенттердің 67,6%-да [23/34]) тіркелді. ЭАА бар пациенттерді сульфасалазинмен қатар емдеуді 52 пациенттің 12-сі қабылдады (23,1%). Бастапқы деңгейде дене салмағы < 50 кг пациенттерге ($n = 30$) 75 мг, ал дене салмағы ≥ 50 кг пациенттерге ($n = 56$) 150 мг доза енгізілді. Бастапқы деңгейде жас шамасы 2-ден 17 жасқа дейін ауытқыды: 3 пациент 2-ден 6 жасқа дейінгі, 22 пациент 6-дан 12 жасқа дейінгі және 61 пациент 12-ден 18 жасқа дейінгі аралықта болды. Ювенильді артрит ауруының белсенділік индексі (JADAS)-27 бастапқы деңгейде 15,1 (СО: 7,1) құрады.

Рандомизацияланған тоқтату кезеңіндегі бастапқы соңғы нүкте өршуге дейінгі уақыт болды (2 бөлім). Аурудың өршуі ЮИА ACR жауабының алты критерийінің, кем дегенде, үш мәнінің $\geq 30\%$ нашарлауы және ЮИА ACR жауабының алты критерийінің, көп дегенде, бір мәнінің $\geq 30\%$ жақсаруы, сондай-ақ, кем дегенде, екі буынының зақымдануымен белсенді фазасының болуы түрінде айқындалды.

1 бөлімнің соңында 86 (87,2%) пациенттің 75-де ЮИА ACR 30 жауабы көріністелді; олар 2 бөлімге ауысты.

Зерттеудің бастапқы соңғы нүктесіне, 2 бөлімдегі плацебо тобымен салыстырғанда, секукинумаб қабылдаған пациенттерде аурудың өршуіне дейінгі уақыттың статистикалық мәнді ұзаруын тіркеу есебінен қол жеткізілді. Өршу қаупі 2 бөлімде секукинумаб тобының пациенттерінде, плацебо алған пациенттермен салыстырғанда, 72% төмендеді (қауіптер қатынасы = 0,28, 95% СА: 0,13-тен 0,63 дейін, $p < 0,001$) (4 сурет және 17 кесте). 2 бөлім барысында, секукинумаб тобындағы 10 адаммен салыстырғанда (ЮПА бар 4 адам және ЭАА бар 6 адам), плацебо тобындағы, жалпы жиынтығы, 21 пациентте (ЮПА бар 11 адам және ЭАА бар 10 адам) өршу болды.

4 кесте 2 бөлім барысында Каплан — Майер әдісі бойынша өршуге дейінгі уақытты бағалау

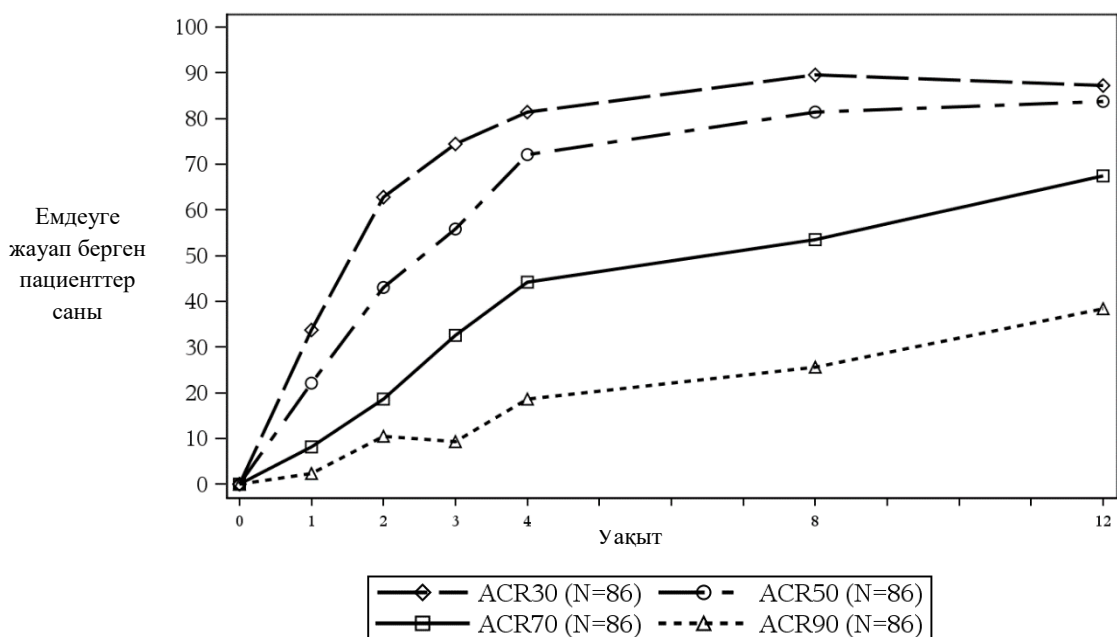


17 кесте Ауру өршуіне дейінгі уақыт бойынша тіршілік қабілетін талдау — 2 бөлім

	Секуинумаб (N = 37)	Плацебо 2 бөлімде (N = 38)
2 бөлім соңындағы өршулер саны, n (%)	10 (27,0)	21 (55,3)
Каплан — Майер әдісі бойынша бағалау:		
Медиана, күндер (95% СА)	НПР (НПР, НПР)	453,0 (114,0, НПР)
6 ай өткен соң өршу болмаған жағдайлар жиілігі (95% СА)	85,8 (69,2, 93,8)	60,1 (42,7, 73,7)
12 ай өткен соң өршу болмаған жағдайлар жиілігі (95% СА)	76,7 (58,7, 87,6)	54,3 (37,1, 68,7)
18 ай өткен соң өршу болмаған жағдайлар жиілігі (95% СА)	73,2 (54,6, 85,1)	42,9 (26,7, 58,1)
Плацебо үшін қауіптер қатынасы Бағалау (95% СА)	0,28 (0,13, 0,63)	
Логранг критерийі бойынша стратификацияланған P- мәні	< 0,001 **	
Талдау 2 бөлімде зерттелетін препараттың, ең болмаса, бір дозасын алған барлық рандомизацияланған пациенттер деректерін пайдаланумен жасалды. Секуинумаб: плацебо алмаған барлық пациент. Плацебо 2 бөлімде: 2 бөлімде плацебо алған және басқа кезеңдерде секуинумаб қабылдаған пациенттер. ЕШК = есептеп шығаруға келмейді. ** Бір жақты маңыздылық деңгейінде статистикалық мәнді 0,025.		

Ашық 1 бөлімде барлық пациент секуинумабты 12 аптаға дейін қабылдады. 12 аптада балалардың 83,7%, 67,4% және 38,4%-да, тиісінше, ЮИА ACR 50, 70 және 90 жауаптары тіркелді (5 сурет). Секуинумаб әсерінің басталуы 1 аптаның өзінде көрініс берді. 12 аптада JADAS-27 индексі 4,64 (CO: 4,73), ал бастапқы деңгеймен салыстырғанда, JADAS-27 орташа төмендеуі 10,487 (CO: 7,23) құрады.

5 сурет Пациенттердің 1 бөлімде 12 аптаға дейінгі ЮИА ACR 30/50/70/90 жауабы *



* Жетіспейтін мәндерге қатысты пайдаланылатын пациенттегі жауаптың болмауын шартты бағалау.

2-ден 6 жасқа дейінгі жас тобындағы деректер зерттеуге қосылған 6 жасқа толмаған пациенттер санының аздығы салдарынан белгілі бір қорытынды жасауға мүмкіндік бермейді.

Еуропалық дәрілік заттар агенттігі туғаннан бастап 6-ға толмаған жасқа дейінгі балалардағы псориазды емдеуде, сондай-ақ туғаннан бастап 2-ге толмаған жасқа дейінгі балалардағы созылмалы идиопатиялық артритті емдеуде Козэнтикс препараты үшін зерттеулер нәтижелерін ұсыну міндеттемесінен бас тартты (балаларда пайдалану туралы ақпарат алу үшін 4.2 бөлімін қараңыз).

5.2. Фармакокинетикалық қасиеттері

Түйіндақты псориаз, псориазды артрит және шорбуынданған спондилит бар пациенттерде байқалған фармакокинетикалық қасиеттерінің көпшілігі ұқсас болды.

Сіңірілуі

Дені сау еріктілерде ерітінді түрінде 300 мг дозасын тері астына бір рет енгізуден кейін қан сарысуындағы секукинумабтың ең жоғары концентрациясы дозаны енгізуден кейін 2-14 күн өткен соң $43,2 \pm 10,4$ мкг/мл құрады.

Қауымдық фармакокинетикалық талдау негізінде түйіндақты псориаз бар пациенттерде 150 мг немесе 300 мг дозада препаратты тері астына бір рет енгізуден кейін қан сарысуындағы секукинумабтың ең жоғары концентрациясы дозаны енгізуден кейін 5-6 2-14 күн өткен соң, тиісінше, $13,7 \pm 4,8$ мкг/мл немесе $27,3 \pm 9,5$ мкг/мл құрады.

Қауымдық фармакокинетикалық зерттеулер деректерін негізге алып, алғашқы ай ішінде бастапқыда күнделікті енгізуден кейін ең жоғары концентрациясына жету уақыты 31-ден 34 күнге дейін созылды.

Үлгіге алынған деректер негізінде тері астына 150 мг немесе 300 мг енгізуден кейін тепе-тең күйдегі ең жоғары концентрациялары ($C_{max,ss}$), тиісінше, 27,6 мкг/мл және 55,2 мкг/мл құрады. Қауымдық фармакокинетикалық зерттеулер тепе-теңдік күйіне ай сайын дозалау режимінде 20 апта өткен соң жетуге болатынын көрсетті.

Бір реттік дозасынан кейінгі экспозициямен салыстыру бойынша фармакокинетикалық талдау демеуші ем кезінде көп рет ай сайын енгізуден кейін сарысудағы ең жоғары концентрациясының және қисық астындағы ауданының (AUC) 2 есе ұлғаюын көрсетті.

Қауымдық фармакокинетикалық зерттеулер псориаз бар пациенттерде секукиномабтың 73% орташа абсолютті биожетімділігімен сiңiрiлетiнiн көрсеттi. Зерттеулерде абсолюттi биожетiмдiлiгi 60-тан 77% дейiнгi диапазонда болды.

Қауымдық фармакокинетикалық үлгi негiзiнде ПсА бар пациенттерде секукиномаб биожетiмдiлiгi 85% құрады.

Таралуы

Секукиномабтың шеткерi бөлiмдерде шектеулi таралатынын жорамалдай отырып, псориаз бар пациенттерде вена iшiне бiр рет енгiзуден кейiн терминалдык фазадағы орташа таралу көлемi (V_z) 7,10-нан 8,60 литрге дейiн ауытқыды.

Биотрансформациясы

Иммуноглобулин G шығарылуы негiзiнен пиноцитоз немесе рецептор арқылы эндоцитоздан кейiнгi жасушаiшiлiк катаболизм жолымен жүзеге асады.

Элиминациясы

Түйiндақты псориаз бар пациенттерге вена iшiне бiр рет енгiзуден кейiн жалпы орташа клиренсi (ЖОК) 0,13-тен 0,36 л/күнге дейiн өзгерiп отырды. Қауымдық фармакокинетикалық зерттеуде түйiндақты псориаз бар пациенттер үшiн жалпы орташа клиренс (ЖОК) 0,19 л/күн құрады. Пациенттердiң жынысы ЖОК мәнiне ықпалын тигiзбедi. Клиренс уақытқа және дозаға тәуелдi болмады.

Зерттеулер нәтижелерi бойынша түйiндақты псориаз бар пациенттерде орташа жартылай шығарылу кезеңi 27 күнге созылды және препаратты вена iшiне енгiзуден кейiн 18-ден 46 күнге дейiн құбылды.

Дозаға тәуелдiлiгi (тәуелсiздiгi)

Түйiндақты псориаз бар пациенттерде секукиномабты бiр рет және бiрнеше рет енгiзу кезiндегi фармакокинетикалық параметрлерi 1x0,3 мг/кг-ден 3x10 мг/кг дейiнгi дозалар вена iшiне енгiзiлген және 1x25 мг-ден 300 мг көп реттiк дозасына дейiн терi астына енгiзiлген бiрнеше зерттеуде анықталды.

Пациенттердiң ерекше қауымдары

Егде жастағы пациенттер

Егде жастағы пациенттердiң шектеулi санымен (≥ 65 жас үшiн $n = 71$ және ≥ 75 жас үшiн $n = 7$) жүргiзiлген қауымдық фармакокинетикалық талдау нәтижелерiнiң негiзiнде егде жастағы пациенттер мен 65 жасқа толмаған науқастардағы клиренсi ұқсас болды.

Бүйрек немесе бауыр жеткiлiксiздiгi бар пациенттер

Бүйрек немесе бауыр жеткiлiксiздiгi бар науқастарға қатысты фармакокинетикалық деректер жоқ. Интактiлi секукиномабтың IgG моноклональдi антиденесi түрiнде бүйрекпен шығарылуы төмен және маңыздылығы аз. IgG негiзiнен катаболизм арқылы шығарылады, ал бауыр жеткiлiксiздiгi, күтiлгендей, секукиномаб клиренсiне ықпал етпейдi.

Салмағының фармакокинетикасына әсерi

Секукиномаб клиренсi мен таралу көлемi дене салмағының артуымен ұлғаяды.

Балалар жасындағы пациенттер

Түйiндақты псориаз

Түйiндақты псориаздың орташа және ауыр түрлерiмен балалар жасындағы пациенттерде (6-дан 18-ден кiшi жасқа дейiн) жүргiзiлген екi зерттеу қауымында секукиномаб балаларға ұсынылатын дозалау режимiне сәйкес енгiзiлдi. Дене салмағы ≥ 25 және < 50 кг пациенттерде ($n = 24$) 24-шi аптада тепе-тең күйдегi ең төмен концентрациясының орташа мәнi \pm CO 75 мг секукиномаб қабылдаудан кейiн $19,8 \pm 6,96$ мкг/мл құрап, ал дене салмағы ≥ 50 кг пациенттерде ($n = 36$) ең төмен концентрациясының орташа мәнi \pm CO 150 мг секукиномаб қабылдаудан кейiн $27,3 \pm 10,1$ мкг/мл құрады. Дене салмағы < 25 кг пациенттерде ($n = 8$) тепе-тең күйдегi ең төмен концентрациясының орташа мәнi \pm CO 24-шi аптада 75 мг препаратты қабылдаудан кейiн $32,6 \pm 10,8$ мкг/мл құрады.

Ювенильді идиопатиялық артрит

Балалардағы зерттеуде ЭАА және ЮПА бар (2-ден бастап 18-ге толмаған жасқа дейінгі) пациенттерге секукинумаб балаларға ұсынылатын дозалау режиміне сәйкес енгізілді. 24 аптада дене салмағы < 50 кг және дене салмағы ≥ 50 кг пациенттерде тепетең күйдегі ең төмен концентрациясының орташа мәні ± СО, тиісінше, 25,2 ± 5,45 мкг/мл (n = 10) және 27,9 ± 9,57 мкг/мл (n = 19) құрады.

5.3. Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері

Клиникаға дейінгі деректерде фармакологиялық қауіпсіздігінің, қайталама дозаларының зерттеулері, ұрпақ өрбіту қабілетіне уыттылығының немесе тіндердің айқаспалы қайта белсенділенуінің зерттеулері негізінде адам (ересектер мен балалар) үшін ерекше қауіптілігі анықталмады.

Жануарларда секукинумабтың канцерогенді қуатын бағалау бойынша зерттеулер жүргізілмеді.

6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ СИПАТТАМАЛАРЫ

6.1. Қосымша заттар тізбесі

Трегалоza дигидраты

L-гистидин/гистидин гидрохлориді моногидраты

L-метионин

пероксидтер мөлшері төмен полисорбат 80

инъекцияға арналған су

6.2. Үйлесімсіздігі

Үйлесімділік зерттеулері болмаса, атап көрсетілген дәрілік затты басқа медициналық өнімдермен араластыруға кеңес берілмейді.

6.3. Жарамдылық мерзімі

2 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

6.4. Сақтау кезіндегі айрықша сақтандыру шаралары

Жарықтан қорғалған жерде, 2 °С-ден 8 °С-ге дейінгі температурада.

Мұздатып қатыруға болмайды. Түпнұсқалық қаптамасында сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

6.5. Шығарылу түрі және қаптамасы

Қорғағыш қалпақшасымен бекітілген инесі бар шыны шприцте (алдын ала толтырылған шприц) 1 мл.

Инені пассивті қорғауға арналған құрылғысы бар алдын ала толтырылған 1 шприцтен заттаңба жапсырылған пішінді ұяшықты қаптамада медициналық қолдану жөніндегі қазақ және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге алғашқы ашылуы бақыланатын картон қорапшаға салынады.

Алғашқы ашылуы бақыланатын автоинжектордағы (қалам) алдын ала толтырылған 1 шприцтен медициналық қолдану жөніндегі қазақ және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге алғашқы ашылуы бақыланатын картон қорапшаға салынады.

6.6. Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе дәрілік препаратты қолданудан немесе онымен жұмыс істеуден кейін алынған қалдықтарды жою кезіндегі ерекше сақтану шаралары

Козэнтис 150 мг, инъекцияға арналған ерітіндісі, жеке пайдалануға арналған бір реттік алдын ала толтырылған шприцте немесе автоинжектордағы (қалам) бір реттік алдын ала толтырылған шприцте жеткізіледі. Шприц немесе автоинжектор (қалам) бөлме температурасына жеткізу үшін зат инъекциядан 20 минут бұрын тоңазытқыштан шығарылуы тиіс.

Пайдаланар алдында алдын ала толтырылған шприцті қарап тексеруге кеңес беріледі. Сұйықтық мөлдір болуы тиіс. Оның түсі түссізден ашық сарыға дейін өзгеріске түсуі мүмкін. Аздаған ауа көпіршігінің болуы қалыпты болып табылады. Егер сұйықтық құрамында көрінетін бөлшектері болса, бұлыңғырланып кетсе немесе айқын қоңыр реңді болса, препаратты пайдаланбаңыз.

Пайдалану жөніндегі толық нұсқаулықтар қосымша парақта берілген.

Кез келген пайдаланылмаған өнім немесе қалдықтары жергілікті талаптарға сәйкес жойылуы тиіс.

6.7. Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ

Новартис Фарма АГ, Швейцария

Лихтштрассе 35, 4056 Базель

тел.: (727) 258-24-47

drugsafety.cis@novartis.com

7.1. ТІРКЕУ КУӘЛІГІ ҰСТАУШЫСЫНЫҢ ӨКІЛІ

Тұтынушылар шағымдарын мына мекенжайға жолдау керек:

Қазақстан Республикасы

Қазақстан Республикасындағы «Новартис Фарма Сервисэз АГ» компаниясының филиалы

050022, Алматы қ., Құрманғазы к-сі, 95

тел.: (727) 258-24-47

drugsafety.cis@novartis.com

8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ

ҚР-ДЗ-5№024318

9. БАСТАПҚЫ ТІРКЕЛГЕН (ТІРКЕУ, ҚАЙТА ТІРКЕУ РАСТАЛҒАН) КҮН

Бірінші тіркеу күні: 01 қазан 2019 ж.

10. МӘТІН ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮН

Дәрілік препараттың жалпы сипаттамасын ресми сайттан қарауға болады:

<http://www.ndda.kz>