



RxFraizeron®

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Đề xa tâm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

THÀNH PHẦN

Thành phần hoạt chất

Mỗi bút tiêm đóng sẵn thuốc chứa 300 mg secukinumab trong 2 ml.

Secukinumab là một kháng thể đơn dòng tái tổ hợp do tế bào buồng trứng của giống chuột lang Trung Quốc tiết ra.

Thành phần tá dược

Trehalose dihydrate, histidine, histidine hydrochloride monohydrate, methionine, polysorbate 80, nước pha tiêm.

DẠNG BÀO CHẾ

Dung dịch tiêm

Dung dịch trong suốt, không màu đến màu vàng nhạt.

CHỈ ĐỊNH

Vảy nến thể mảng ở người lớn

Fraizeron được dùng để điều trị vảy nến thể mảng mức độ trung bình đến nặng ở bệnh nhân người lớn có chỉ định điều trị đường toàn thân.

Vảy nến thể mảng ở trẻ em

Fraizeron được dùng để điều trị vảy nến thể mảng mức độ trung bình đến nặng ở bệnh nhân trẻ nhỏ và trẻ vị thành niên từ 6 tuổi trở lên có chỉ định điều trị đường toàn thân.

Viêm khớp vảy nến

Fraizeron đơn trị hoặc kết hợp với methotrexate (MTX) được chỉ định để điều trị viêm khớp vảy nến giai đoạn hoạt động ở bệnh nhân người lớn có đáp ứng không đầy đủ với trị liệu



trước đó bằng các thuốc chống thấp khớp làm thay đổi diễn tiến bệnh (DMARD) (xem phần ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC).

Viêm khớp cột sống thể trục (axSpA)

Viêm cột sống dính khớp (AS, Viêm khớp cột sống thể trục có tổn thương X-quang)

Fraizeron được chỉ định để điều trị cho bệnh nhân người lớn bị viêm cột sống dính khớp giai đoạn hoạt động, đáp ứng không đầy đủ với trị liệu thông thường.

Viêm khớp cột sống thể trục chưa có tổn thương X-quang (nr-axSpA)

Fraizeron được chỉ định để điều trị cho bệnh nhân người lớn bị viêm khớp cột sống thể trục chưa có tổn thương X-quang giai đoạn hoạt động có dấu hiệu viêm được biểu hiện bởi việc tăng nồng độ protein phản ứng C (CRP) và/hoặc qua ảnh chụp cộng hưởng từ ở bệnh nhân người lớn không có đáp ứng đầy đủ với thuốc kháng viêm không steroids (NSAIDs).

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Fraizeron được dùng dưới sự hướng dẫn và giám sát của bác sỹ có kinh nghiệm trong chẩn đoán và điều trị các tình trạng bệnh lý được chỉ định.

Liều dùng

Vắc xin nền thể mảng ở người lớn

Liều khuyến cáo là 300 mg secukinumab tiêm dưới da khởi đầu ở các tuần 0, 1, 2, 3 và 4 sau đó duy trì liều hàng tháng. Dựa trên đáp ứng lâm sàng, một liều duy trì 300 mg mỗi 2 tuần có thể cung cấp thêm lợi ích cho bệnh nhân có trọng lượng cơ thể từ 90 kg trở lên. Mỗi liều 300 mg được dùng một lần 300 mg tiêm dưới da hoặc hai lần 150 mg tiêm dưới da.

Vắc xin nền thể mảng ở trẻ em (trẻ vị thành niên và trẻ em từ 6 tuổi)

Liều khuyến cáo được dựa trên cân nặng (Bảng 1) và tiêm dưới da khởi đầu ở các tuần 0, 1, 2, 3 và 4 sau đó duy trì liều hàng tháng. Mỗi liều 75 mg được dùng một lần 75 mg tiêm dưới da. Mỗi liều 150 mg được dùng một lần 150 mg tiêm dưới da. Mỗi liều 300 mg được dùng một lần 300 mg tiêm dưới da hoặc hai lần 150 mg tiêm dưới da.

Bảng 1 Liều khuyến cáo cho vắc xin nền thể mảng ở trẻ em

Cân nặng ở thời điểm tính liều	Liều khuyến cáo
< 25 kg	75 mg
25 đến < 50 kg	75 mg
≥ 50 kg	150 mg (*có thể tăng lên 300 mg)

*Một số bệnh nhân có thể có thêm lợi ích từ liều cao hơn.

Fraizeron có thể có những liều lượng và/hoặc quy cách đóng gói khác phụ thuộc vào nhu cầu điều trị của bệnh nhân.

Dạng dung dịch tiêm 75 mg dành cho bệnh nhi có trọng lượng cơ thể < 50 kg không được đăng ký ở Việt Nam.

Dung dịch tiêm trong bút tiêm đóng sẵn thuốc 150 mg và 300 mg không được chỉ định cho bệnh nhân trẻ em với cân nặng <50 kg.

Bột pha dung dịch tiêm 150 mg là thích hợp để sử dụng cho nhóm bệnh nhân này.

Viêm khớp vảy nến

Đối với những bệnh nhân mắc đồng thời vảy nến thể mảng mức độ từ trung bình đến nặng, vui lòng tham khảo khuyến cáo dành cho bệnh nhân người lớn bị vảy nến thể mảng.

Đối với những bệnh nhân có đáp ứng không đầy đủ với chất kháng TNF α , liều khuyến cáo là 300 mg tiêm dưới da khởi đầu ở tuần 0, 1, 2, 3 và 4, sau đó là liều duy trì hàng tháng. Mỗi liều 300 mg được dùng một lần 300 mg tiêm dưới da hoặc hai lần 150 mg tiêm dưới da.

Đối với các bệnh nhân khác, liều khuyến cáo là 150 mg tiêm dưới da với các liều khởi đầu ở tuần 0, 1, 2, 3 và 4, sau đó là liều duy trì hàng tháng. Dựa trên đáp ứng lâm sàng, có thể tăng liều lên tới 300 mg.

Viêm khớp cột sống thể trục (axSpA)

Viêm cột sống dính khớp (AS, Viêm khớp cột sống thể trục có tổn thương X-quang)

Liều khuyến cáo là 150 mg tiêm dưới da với các liều khởi đầu ở tuần 0, 1, 2, 3 và 4, sau đó là liều duy trì hàng tháng. Dựa trên đáp ứng lâm sàng, có thể tăng liều lên tới 300 mg. Mỗi liều 300 mg được dùng một lần 300 mg tiêm dưới da hoặc hai lần 150 mg tiêm dưới da.

Viêm khớp cột sống thể trục chưa có tổn thương X-quang (nr-axSpA)

Liều khuyến cáo là 150 mg tiêm dưới da với các liều khởi đầu ở tuần 0, 1, 2, 3 và 4, sau đó là liều duy trì hàng tháng.

Đối với tất cả các chỉ định trên, dữ liệu hiện có cho thấy đáp ứng lâm sàng thường đạt được trong vòng 16 tuần điều trị. Cần nhắc dừng điều trị ở những bệnh nhân không đáp ứng điều trị sau hơn 16 tuần. Một số bệnh nhân chỉ đáp ứng một phần lúc đầu, có thể có cải thiện sau đó khi tiếp tục điều trị hơn 16 tuần.

Fraizeron có thể có những liều lượng và/hoặc quy cách đóng gói khác phụ thuộc vào nhu cầu điều trị của bệnh nhân.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt

Bệnh nhân cao tuổi (từ 65 tuổi trở lên)

Không cần điều chỉnh liều (xem mục ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC).

Suy chức năng thận/gan

Fraizeron chưa được nghiên cứu trên quần thể những bệnh nhân này. Chưa có khuyến cáo về liều điều trị.

Bệnh nhân trẻ em

Độ an toàn và hiệu quả của Fraizeron ở bệnh nhân trẻ em dưới 6 tuổi bị vảy nến thể mảng chưa được xác định.

Độ an toàn và hiệu quả của Fraizeron ở trẻ em dưới 18 tuổi cho các chỉ định khác vẫn chưa được xác định. Chưa có dữ liệu liên quan.

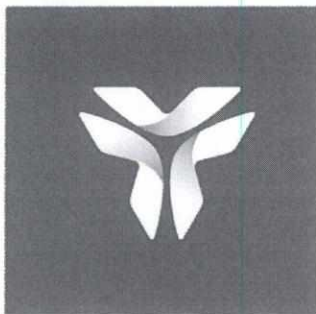
Cách dùng

Fraizeron được chỉ định tiêm dưới da. Nếu có thể, các vị trí tiêm cần tránh các vùng da bị vảy nến. Không được lắc bút tiêm.

Sau khi được huấn luyện kỹ thuật tiêm dưới da, bệnh nhân có thể tự tiêm Fraizeron hoặc được người chăm sóc tiêm nếu bác sỹ quyết định việc đó là thích hợp. Tuy nhiên, bác sỹ nên đảm bảo việc theo dõi bệnh nhân một cách hợp lý. Các bệnh nhân hoặc người chăm sóc bệnh nhân cần được hướng dẫn để tiêm đủ liều lượng Fraizeron theo hướng dẫn ở toa thuốc trong hộp sản phẩm. Hướng dẫn đầy đủ về cách sử dụng được cung cấp trong toa thuốc này.

Hướng dẫn sử dụng, xử lý và hủy bỏ

Hướng dẫn sử dụng bút tiêm Fraizeron 300 mg UnoReady



Bút tiêm Fraizeron 300 mg UnoReady

Dung dịch tiêm chứa trong bút tiêm đóng sẵn thuốc

Secukinumab

Hướng dẫn sử dụng cho bệnh nhân



Đọc TẤT CẢ những cách thức trong hướng dẫn dưới đây trước khi tiêm.

Những hướng dẫn này giúp bạn sử dụng bút tiêm đóng sẵn thuốc Fraizeron UnoReady để tiêm một cách chính xác.

Điều quan trọng cần lưu ý là bạn không được tự ý tiêm thuốc cho đến khi được bác sỹ, dược sỹ hay y tá huấn luyện cách sử dụng.

Bút tiêm Fraizeron 300 mg UnoReady của bạn:



Bút tiêm đóng sẵn thuốc Fraizeron 300 mg UnoReady với nắp được mở. **Không được** mở nắp cho đến khi đã sẵn sàng để tiêm thuốc.

Không sử dụng Bút tiêm Fraizeron UnoReady nếu dấu niêm phong bị rách.

Bảo quản bút tiêm Fraizeron UnoReady trong bao bì gốc để tránh ánh sáng cho đến khi bạn sẵn sàng để sử dụng.

Bảo quản bút tiêm Fraizeron UnoReady trong **tủ lạnh** từ 2°C đến 8°C và **để ngoài tầm với của trẻ em**.

- **Không làm đông lạnh** bút tiêm
- **Không lắc** bút tiêm
- Không sử dụng bút tiêm nếu bị **rơi** và **rớt nắp** ra ngoài.

Phần kim tiêm được che bởi bộ phận bảo vệ kim tiêm và phần kim tiêm sẽ không được nhìn thấy. Không chạm hoặc đẩy bộ phận bảo vệ kim tiêm vì bạn có thể bị kim đâm.

Những dụng cụ cần để tiêm thuốc:

Đi kèm trong hộp thuốc:

Bút tiêm Fraizeron 300 mg UnoReady còn mới và chưa qua sử dụng.



Không bao gồm trong hộp thuốc:

- Bông cotton
- Cục bông hoặc gạc
- Hộp đựng đồ sắc nhọn



Trước khi tiêm: Lấy bút tiêm Fraizeron 300 mg UnoReady ra khỏi tủ lạnh trong vòng 30 – 45 phút trước khi tiêm để đạt nhiệt độ phòng.



1. Kiểm tra an toàn trước khi tiêm

Kiểm tra cửa sổ quan sát:

Dung dịch thuốc phải trong suốt. Màu của thuốc có thể thay đổi từ không màu đến màu vàng nhẹ.

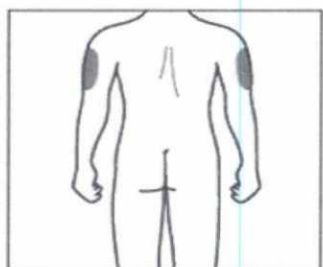
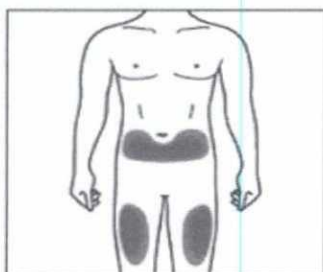
Không sử dụng thuốc nếu dung dịch có chứa phần tử nhỏ nhìn thấy được bằng mắt thường, đục hoặc có màu nâu rõ. Có thể nhìn thấy bọt khí nhỏ, đó là hiện tượng bình thường.

Hạn sử dụng:

Xem hạn sử dụng (EXP) của bút tiêm Fraizeron UnoReady. **Không sử dụng** bút tiêm nếu **quá hạn sử dụng**.

Kiểm tra nếu bút tiêm chứa đúng loại thuốc và hàm lượng.

Liên lạc với dược sĩ trong trường hợp bút tiêm không đạt những tiêu chí kiểm tra nêu trên.

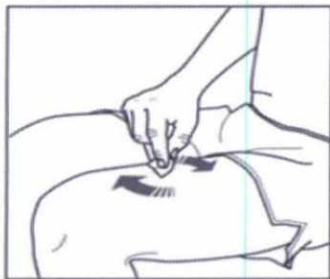


2a. Lựa chọn vị trí tiêm

- Vị trí khuyến cáo là mặt trước đùi. Bạn cũng có thể tiêm ở vị trí bụng dưới, nhưng **tránh** khu vực 5 cm xung quanh rốn.
- Chọn vị trí khác nhau cho mỗi lần tiêm.
- Không tiêm vào vùng da nhạy cảm, tổn thương, đỏ, bong vảy hoặc cứng. Tránh những vùng da có sẹo hoặc vết rạn da.

2b. Dành cho người chăm sóc bệnh hay nhân viên y tế:

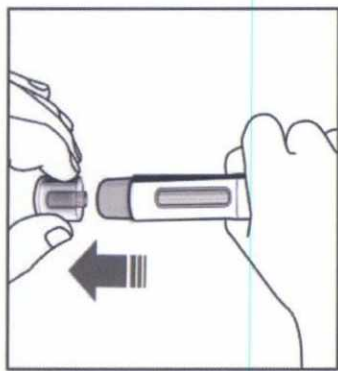
- Nếu **người chăm sóc bệnh** hay **nhân viên y tế** tiêm thuốc, có thể chọn vị trí mặt ngoài trên của cánh tay.



3. Làm sạch vùng tiêm

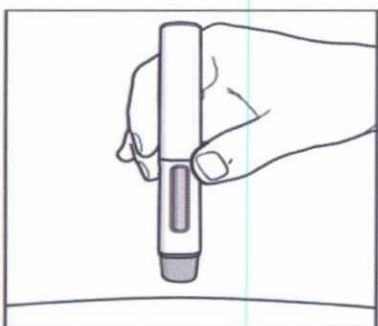
- Rửa sạch tay bằng xà phòng và nước nóng.
- Dùng bông cotton làm sạch vùng tiêm bằng cách lau theo vòng tròn trên da. Để da khô trước khi tiêm thuốc.
- Không chạm vào vùng da đã được làm sạch trước khi tiêm.

Tiêm thuốc:



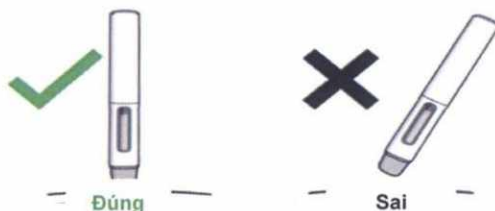
4. Mở nắp:

- Chỉ mở nắp khi đã sẵn sàng sử dụng bút tiêm.
- Xoay mở nắp theo hướng mũi tên ở hình bên trái.
- Khi bút tiêm đã được mở, phải bỏ nắp đi. Không được cố gắng đóng nắp lại.
- Sử dụng bút tiêm trong vòng 5 phút sau khi mở nắp.



5. Cách cầm bút tiêm:

Giữ bút tiêm một góc 90 độ so với vùng da đã làm sạch để tiêm.

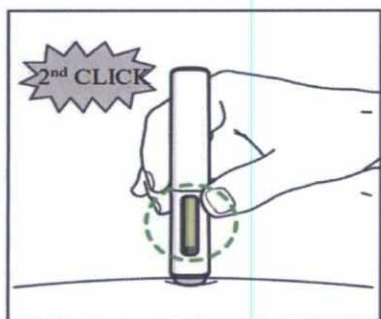
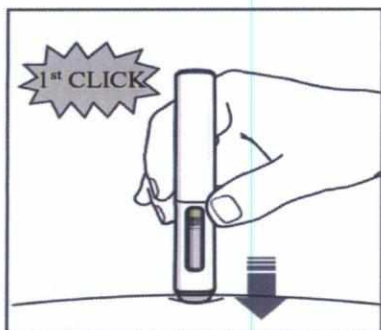


BẠN PHẢI ĐỌC ĐIỀU NÀY TRƯỚC KHI TIÊM THUỐC

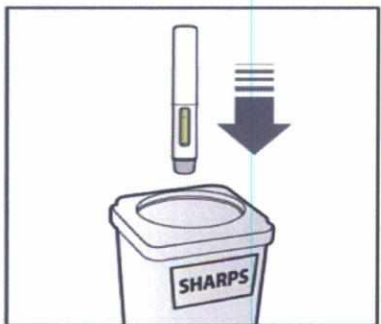
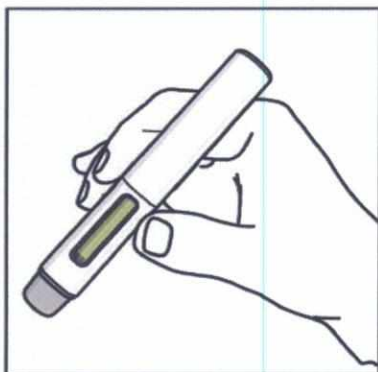
Trong lúc tiêm thuốc, bạn sẽ nghe **2 tiếng tíc rồ**.

Tiếng tíc đầu tiên cho thấy quá trình tiêm thuốc đã bắt đầu. **Tiếng tíc thứ hai** xuất hiện sau vài giây cho thấy quá trình tiêm thuốc **hầu như** đã hoàn tất.

Bạn phải giữ chặt bút tiêm trên da cho đến khi cửa sổ quan sát được phủ kín bởi màu xanh với một vạch màu xám và ngừng di chuyển.



Sau khi tiêm:



6. Bắt đầu tiêm:

- Ấn chặt bút tiêm trên mặt da để chuẩn bị tiêm.
- **Tiếng tíc đầu tiên** cho thấy quá trình tiêm đã bắt đầu.
- **Giữ chặt** bút tiêm trên mặt da.

Cửa sổ quan sát được phủ dần bởi màu xanh với một vạch màu xám cho thấy quá trình tiêm thuốc đang diễn ra.

7. Hoàn tất tiêm:

- Chú ý **tiếng tíc thứ hai**. Đây là dấu hiệu chỉ việc tiêm thuốc hầu như đã hoàn tất.
- Kiểm tra **cửa sổ quan sát** được phủ kín bởi màu xanh với một vạch màu xám và ngừng di chuyển.
- Có thể rút bỏ bút tiêm.

8. Kiểm tra cửa sổ quan sát được phủ kín bởi màu xanh:

- Điều này có nghĩa là thuốc đã được tiêm vào cơ thể. Liên lạc với bác sĩ nếu không thấy màu xanh xuất hiện ở cửa sổ quan sát.
- Có thể xuất hiện một giọt máu nhỏ ở vùng tiêm. Sửa dụng bông gòn hoặc gạc phủ lên chỗ tiêm và giữ trong 10 giây. Không được chà xát lên vùng tiêm thuốc. Có thể che chỗ tiêm bằng băng keo cá nhân nếu cần.

9. Hướng dẫn vứt bỏ bút tiêm Fraizeron 300 mg UnoReady

- Vứt bỏ bút tiêm đã sử dụng trong hộp đựng đồ sắc nhọn (như thùng chứa có nắp đậy chống bị đâm thủng hay tương tự).
- Không được tái sử dụng bút tiêm.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Phản ứng quá mẫn với hoạt chất hoặc bất cứ thành phần nào của các tá dược được liệt kê trong mục Thành phần tá dược.

Nhiễm trùng quan trọng, trong giai đoạn hoạt động, có biểu hiện trên lâm sàng, ví dụ như lao ở giai đoạn hoạt động (xem mục CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

Nhiễm khuẩn

Secukinumab có khả năng làm tăng nguy cơ nhiễm trùng. Các nhiễm trùng nghiêm trọng đã được quan sát thấy ở bệnh nhân sử dụng secukinumab sau khi thuốc được lưu hành. Cần thận trọng khi cân nhắc việc sử dụng secukinumab ở những bệnh nhân có nhiễm trùng mạn tính hoặc tiền sử nhiễm trùng tái phát.

Bệnh nhân cần được hướng dẫn đi khám nếu có các dấu hiệu và triệu chứng gợi ý nhiễm trùng. Nếu tiến triển nhiễm trùng nặng, bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ và không nên dùng secukinumab cho đến khi nhiễm trùng được giải quyết.

Trong các nghiên cứu lâm sàng, người ta thấy các nhiễm trùng xuất hiện trên các bệnh nhân dùng secukinumab (xem mục PHẢN ỨNG BẤT LỢI). Hầu hết là các nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, ở mức độ nhẹ hoặc trung bình như viêm mũi họng và không cần phải ngừng điều trị.

Do cơ chế tác dụng của secukinumab, nhiễm Candida da-niêm mạc ở mức độ không nặng thường gặp hơn ở nhóm bệnh nhân dùng secukinumab so với nhóm dùng giả dược trong các nghiên cứu lâm sàng về bệnh vẩy nến (3,55 trên 100 bệnh nhân-năm ở nhóm secukinumab 300 mg so với 1 trên 100 bệnh nhân-năm ở nhóm dùng giả dược) (xem mục PHẢN ỨNG BẤT LỢI).

Các nghiên cứu lâm sàng đã cho thấy thuốc không làm tăng nhạy cảm với lao. Tuy nhiên, không nên chỉ định secukinumab cho những bệnh nhân nhiễm lao trong giai đoạn hoạt động. Ở những bệnh nhân nhiễm lao tiềm tàng, các thuốc điều trị lao cần được cân nhắc sử dụng trước khi bắt đầu secukinumab.

Bệnh viêm ruột (bao gồm bệnh Crohn và viêm đại tràng)

Các trường hợp viêm ruột mới hoặc đợt cấp của bệnh viêm ruột đã được báo cáo với secukinumab (xem phần PHẢN ỨNG BẤT LỢI). Secukinumab không được khuyến dùng cho bệnh nhân bị viêm ruột. Nếu một bệnh nhân có dấu hiệu và triệu chứng của viêm ruột hoặc trải qua một đợt cấp của bệnh viêm ruột đã có từ trước, nên dùng điều trị với secukinumab và nên được bắt đầu quản lý y tế một cách phù hợp.

Phản ứng quá mẫn

Trong các nghiên cứu lâm sàng, rất ít các ca phản ứng phản vệ được quan sát thấy ở các bệnh nhân dùng secukinumab. Nếu phản ứng phản vệ hoặc phản ứng dị ứng nghiêm trọng xảy ra, cần ngưng sử dụng secukinumab ngay và tiến hành điều trị thích hợp.

Tiêm chủng

Không nên tiêm vắc xin sống đồng thời với dùng secukinumab.

Những bệnh nhân dùng secukinumab có thể tiêm đồng thời vắc xin bất hoạt hoặc vắc xin chết. Trong một nghiên cứu, sau khi tiêm vắc xin não mô cầu và vắc xin cúm bất hoạt, một tỷ lệ tương đương những người tình nguyện khỏe mạnh được tiêm 150 mg secukinumab và tiêm giả dược, đã có đáp ứng miễn dịch đầy đủ, với nồng độ kháng thể kháng vắc xin não mô cầu và cúm tăng ít nhất 4 lần. Điều này cho thấy rằng, secukinumab không ức chế đáp ứng miễn dịch thể với vắc xin chống não mô cầu và cúm.

Trước khi bắt đầu điều trị với secukinumab, bệnh nhân trẻ em được khuyến cáo tiêm chủng phù hợp với mọi lứa tuổi theo hướng dẫn tiêm chủng hiện hành.

Thuốc ức chế miễn dịch đi kèm

Trong các nghiên cứu về vảy nến, tính an toàn và hiệu quả của secukinumab khi phối hợp với các chất ức chế miễn dịch khác, bao gồm các chất sinh học hay quang trị liệu chưa được đánh giá. Secukinumab đã được dùng đồng thời với methotrexate (MTX), sulfasalazine và/hoặc corticosteroids trong các nghiên cứu về khớp (bao gồm cả bệnh nhân viêm khớp vảy nến và viêm cột sống dính khớp). Nên thận trọng khi sử dụng đồng thời các chất ức chế miễn dịch khác cùng với secukinumab (xem mục TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC).

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Vắc xin sống không được dùng đồng thời với secukinumab (xem thêm mục CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

Trong một nghiên cứu về vảy nến thể mảng ở người lớn, chưa có tương tác nào được phát hiện giữa secukinumab và midazolam (chất nền CYP3A4).

Không thấy có tương tác thuốc nào xảy ra khi sử dụng đồng thời secukinumab với methotrexate (MTX) và/hoặc corticosteroids trong các nghiên cứu về viêm khớp (bao gồm cả viêm khớp vảy nến và viêm khớp cột sống thể trục).

Tính tương kỵ

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

PHỤ NỮ CÓ THAI, CHO CON BÚ VÀ KHẢ NĂNG SINH SẢN

Phụ nữ có khả năng mang thai

Phụ nữ trong độ tuổi mang thai nên sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả trong suốt quá trình điều trị và ít nhất 20 tuần sau điều trị.

Phụ nữ có thai

Không có đủ dữ liệu về việc sử dụng secukinumab trên phụ nữ mang thai.

Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra tác hại trực tiếp hay gián tiếp đối với độc tính trên sự sinh sản (xem mục DỮ LIỆU AN TOÀN PHI LÂM SÀNG). Để thận trọng thì tốt nhất nên tránh dùng secukinumab trong khi mang thai.

Phụ nữ cho con bú

Vẫn chưa biết secukinumab có được bài tiết qua sữa mẹ hay không. Các globulin miễn dịch được bài tiết qua sữa mẹ nhưng vẫn chưa biết secukinumab có được hấp thu toàn thân sau khi đưa vào cơ thể hay không. Vì những phản ứng bất lợi có thể có từ secukinumab trong việc cho con bú sữa mẹ, quyết định nên dừng việc cho con bú trong và 20 tuần sau quá trình điều trị, hay dùng điều trị bằng secukinumab cần được cân nhắc giữa lợi ích của việc cho con bú và việc điều trị cho bà mẹ.

Khả năng sinh sản

Tác dụng của secukinumab lên khả năng sinh sản của người chưa được đánh giá. Những nghiên cứu trên động vật không chỉ ra tác hại trực tiếp hoặc gián tiếp lên khả năng sinh sản.

ẢNH HƯỞNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Secukinumab không ảnh hưởng hoặc ảnh hưởng không đáng kể lên khả năng lái xe và vận hành máy móc.

PHẢN ỨNG BẤT LỢI

Tóm tắt về dữ liệu an toàn

Phản ứng bất lợi của thuốc (ADRs) thường gặp nhất là nhiễm khuẩn đường hô hấp trên (17,7%) (thường gặp nhất là viêm mũi họng, viêm mũi).

Danh mục các phản ứng bất lợi

Các phản ứng bất lợi của thuốc từ các nghiên cứu lâm sàng và các báo cáo hậu mại (Bảng 2) được liệt kê theo phân loại theo hệ cơ quan MedDRA. Trong mỗi hệ cơ quan, các phản ứng bất lợi của thuốc được sắp xếp theo mức độ thường gặp với phản ứng hay gặp nhất xếp đầu tiên. Trong mỗi nhóm mức độ thường gặp, các phản ứng bất lợi của thuốc được xếp theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần. Hơn nữa, xếp loại các mức độ thường gặp tương ứng với mỗi phản ứng bất lợi dựa vào quy ước sau: rất thường gặp ($\geq 1/10$); thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$); rất hiếm gặp ($< 1/10.000$); và chưa rõ (không thể ước tính từ dữ liệu sẵn có).

Trên 18.000 bệnh nhân được điều trị bằng secukinumab trong các nghiên cứu lâm sàng được làm mù và nhãn mở với các chỉ định khác nhau (vảy nến thể mảng, viêm khớp vảy nến, viêm khớp cột sống thể trục và các bệnh tự miễn khác), đại diện cho 30.565 bệnh nhân-năm sử dụng thuốc. Trong số đó, trên 11.700 bệnh nhân được dùng secukinumab trong ít nhất 1 năm. Hồ sơ an toàn của secukinumab là thống nhất trên tất cả các chỉ định.

Bảng 2. Danh sách các phản ứng bất lợi trong các nghiên cứu lâm sàng⁽¹⁾ và kinh nghiệm hậu mại

Hệ cơ quan	Tần suất	Phản ứng bất lợi
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng	Rất thường gặp	Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên
	Thường gặp	Herpes miệng
		Viêm tai ngoài
	Ít gặp	Nhiễm nấm Candida miệng
		Nấm bẹn
		Nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới
	Chưa rõ	Nấm Candida da và niêm mạc (bao gồm nấm Candida thực quản)
Các rối loạn hệ huyết học và bạch	Ít gặp	Giảm bạch cầu đa nhân trung tính
Các rối loạn hệ miễn dịch	Hiếm gặp	Phản ứng phản vệ
Các rối loạn về hệ thần kinh	Thường gặp	Đau đầu
Các rối loạn về mắt	Ít gặp	Viêm kết mạc mắt
Các rối loạn về hô hấp, lồng ngực và trung thất	Thường gặp	Sổ mũi
Rối loạn dạ dày ruột	Thường gặp	Tiêu chảy
		Nôn mửa
	Ít gặp	Bệnh viêm ruột
Rối loạn về da và mô dưới da	Ít gặp	Mày đay
	Hiếm gặp	Viêm da tróc vảy ⁽²⁾
		Viêm mạch quá mẫn
Các rối loạn chung và tình trạng tại vị trí tiêm thuốc	Thường gặp	Mệt mỏi
(1) Bệnh nhân trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng giả dược (pha III) trên bệnh vảy nến thể mảng, viêm khớp vảy nến, viêm cột sống dính khớp và viêm khớp cột sống thể trục chưa có tổn thương X-quang đã dùng liều 300 mg, 150 mg, 75 mg hoặc giả dược đến 12 tuần (vảy nến) hoặc 16 tuần (viêm khớp vảy nến, viêm cột sống dính khớp và viêm khớp cột sống thể trục chưa có tổn thương X-quang) (2) Các trường hợp được báo cáo ở bệnh nhân được chẩn đoán mắc vảy nến		

Mô tả một số phản ứng bất lợi chọn lọc

Nhiễm khuẩn

Trong giai đoạn đối chứng giả dược của các nghiên cứu lâm sàng trên bệnh nhân vảy nến thể mảng (tổng số 1.382 bệnh nhân được điều trị với secukinumab và 694 bệnh nhân được điều trị với giả dược trong 12 tuần), nhiễm khuẩn xuất hiện ở 28,7% bệnh nhân được điều trị bằng secukinumab so với 18,9% bệnh nhân điều trị bằng giả dược. Các nhiễm khuẩn chính bao gồm nhiễm khuẩn đường hô hấp trên không nghiêm trọng, từ nhẹ đến trung bình, chẳng hạn như viêm mũi họng và không phải dùng điều trị. Số bệnh nhân bị nhiễm Candida da hoặc niêm mạc tăng, phù hợp với cơ chế tác động, nhưng các trường hợp này đều ở mức độ nhẹ hoặc trung bình, không nghiêm trọng, đáp ứng với điều trị chuẩn và không cần phải dùng điều trị. Các nhiễm khuẩn nghiêm trọng xảy ra ở 0,14% bệnh nhân điều trị bằng secukinumab và 0,3% bệnh nhân điều trị bằng giả dược (xem mục CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

Tính trên toàn bộ thời gian điều trị (3.430 bệnh nhân điều trị bằng secukinumab, đa số trong 52 tuần), có 47,5% bệnh nhân điều trị với secukinumab (0,9 trên bệnh nhân-năm của giai đoạn theo dõi) được báo cáo là bị nhiễm trùng. Nhiễm trùng nặng được báo cáo là 1,2% bệnh nhân điều trị với secukinumab (0,015 trên bệnh nhân-năm của giai đoạn theo dõi).

Tỉ lệ nhiễm trùng được quan sát thấy trong các thử nghiệm lâm sàng về viêm khớp vảy nến và viêm khớp cột sống thể trục (viêm cột sống dính khớp và viêm khớp cột sống thể trục chưa có tổn thương X-quang) tương tự như trong các nghiên cứu về vảy nến.

Giảm bạch cầu đa nhân trung tính

Trong các nghiên cứu lâm sàng pha III về bệnh vảy nến, giảm bạch cầu đa nhân trung tính xuất hiện ở những bệnh nhân điều trị bằng secukinumab nhiều hơn so với nhóm dùng giả dược, nhưng đa số các trường hợp đều nhẹ, thoáng qua và có thể hồi phục. Giảm bạch cầu đa nhân trung tính từ dưới $1,0$ đến $0,5 \times 10^9/l$ (CTCAE độ 3) đã được báo cáo ở 18 trên 3.430 bệnh nhân (0,5%) dùng secukinumab, không phụ thuộc liều điều trị và không có mối liên quan về thời gian với các bệnh nhiễm khuẩn trên 15 trong số 18 bệnh nhân này. Không có trường hợp giảm bạch cầu đa nhân trung tính nào trầm trọng hơn được báo cáo. Các nhiễm khuẩn không nặng, thường đáp ứng với chăm sóc chuẩn và không cần phải ngừng điều trị secukinumab được báo cáo ở 3 ca bệnh còn lại.

Tỉ lệ giảm bạch cầu đa nhân trung tính trong các thử nghiệm lâm sàng về viêm khớp vảy nến và viêm khớp cột sống thể trục (viêm cột sống dính khớp và viêm khớp cột sống thể trục chưa có tổn thương X-quang) tương tự như trong các nghiên cứu về vảy nến.

Hiếm có các trường hợp giảm bạch cầu đa nhân trung tính dưới $0,5 \times 10^9/l$ (CTCAE độ 4) được báo cáo.

Phản ứng quá mẫn

Trong các nghiên cứu lâm sàng, mày đay và các trường hợp hiếm gặp phản ứng phản vệ do secukinumab đã được báo cáo (xem mục CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

Tính sinh miễn dịch

Trong các nghiên cứu lâm sàng về vẩy nến, viêm khớp vẩy nến và viêm khớp cột sống thể trục (viêm cột sống dính khớp và viêm khớp cột sống thể trục chưa có tổn thương X-quang), dưới 1% bệnh nhân được điều trị bằng secukinumab xuất hiện các kháng thể kháng lại secukinumab cho đến 52 tuần điều trị. Khoảng một nửa các kháng thể kháng thuốc phát sinh trong điều trị này bị trung hòa, nhưng không liên quan với sự giảm hiệu quả hay các bất thường về dược động học.

Nhóm bệnh nhân trẻ em

Phản ứng bất lợi trên nhóm bệnh nhân trẻ em từ 6 tuổi bị vẩy nến thể mảng

Tính an toàn của secukinumab đã được đánh giá ở hai nghiên cứu pha III trên bệnh nhân trẻ em mắc bệnh vẩy nến thể mảng. Nghiên cứu thứ nhất (nghiên cứu trên trẻ em 1) là một nghiên cứu mù đôi, đối chứng giả được trên 162 bệnh nhân từ 6 đến dưới 18 tuổi bị vẩy nến thể mảng mức độ nặng. Nghiên cứu thứ hai (nghiên cứu trên trẻ em 2) là một nghiên cứu nhãn mở trên 84 bệnh nhân từ 6 đến dưới 18 tuổi bị vẩy nến thể mảng mức độ trung bình đến nặng. Hồ sơ an toàn được báo cáo từ 2 nghiên cứu trên là đồng nhất với hồ sơ an toàn được báo cáo trên bệnh nhân vẩy nến thể mảng người lớn.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Trong các nghiên cứu lâm sàng, liều thuốc lên đến 30 mg/kg (khoảng 2.000 – 3.000 mg) được dùng qua tiêm tĩnh mạch mà không gây độc tính liên quan với liều. Trong trường hợp quá liều, bệnh nhân cần được theo dõi để phát hiện bất kỳ dấu hiệu, triệu chứng nào của phản ứng bất lợi, và các biện pháp điều trị toàn thân cần được tiến hành ngay.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: chất ức chế miễn dịch, ức chế interleukin.

Mã ATC: L04AC10.

Cơ chế tác động

Secukinumab là kháng thể đơn dòng IgG1/ κ hoàn toàn người, gắn chọn lọc và làm trung hòa cytokine tiền viêm interleukin-17A (IL-17A). Secukinumab hoạt động nhắm vào IL-17A và ức chế tác động của IL-17A với receptor IL-17 (receptor bộc lộ ở một số loại tế bào khác nhau trong đó có tế bào sừng). Từ đó, secukinumab ức chế sự giải phóng các cytokine tiền viêm, chemokine và các chất trung gian của các mô bị tổn thương, làm giảm sự tham gia qua trung gian IL-17A trong các bệnh tự miễn và viêm. Một lượng secukinumab phù hợp về lâm sàng đi đến da và làm giảm các marker viêm tại chỗ. Secukinumab làm giảm các dát đỏ, giảm thâm nhiễm và bong vảy ở các tổn thương vẩy nến mảng là kết quả trực tiếp của điều trị.

IL-17A là một cytokine tự nhiên có tác động lên đáp ứng viêm và miễn dịch bình thường. IL-17A đóng vai trò chủ chốt trong sinh bệnh học của vẩy nến thể mảng, viêm khớp vẩy nến và viêm khớp cột sống thể trục (viêm cột sống dính khớp và viêm khớp cột sống thể trục chưa có tổn thương X-quang) và được điều hòa tăng lên trong da có thương tổn, tương

phản với vùng da lành của bệnh nhân vảy nến thể mảng và trong dịch khớp của bệnh nhân viêm khớp vảy nến. Số lượng tế bào sản sinh IL-17 cũng cao hơn một cách có ý nghĩa trong vùng tủy xương dưới sụn khớp của các khớp liên mòm bên của cột sống trên bệnh nhân viêm cột sống dính khớp. Số lượng tế bào lympho sản sinh IL-17A cũng tăng ở bệnh nhân viêm khớp cột sống thể trục chưa có tổn thương X-quang. Sự ức chế IL-17A cho thấy hiệu quả trong điều trị viêm cột sống dính khớp, do đó xác lập vai trò quan trọng của cytokine này trong bệnh viêm khớp cột sống thể trục.

Tác động về dược lực học

Ở những bệnh nhân điều trị bằng secukinumab, nồng độ IL-17A toàn phần trong huyết thanh (IL-17A tự do và IL-17A gắn secukinumab) ban đầu tăng. Sau đó giảm chậm do giảm sự thanh thải IL-17A gắn secukinumab, điều này cho thấy secukinumab bắt giữ có chọn lọc các IL-17A tự do đóng vai trò chủ chốt trong sinh bệnh học của vảy nến thể mảng.

Trong một nghiên cứu về secukinumab, có hiện tượng tăng sự xâm nhập vào thượng bì các bạch cầu đa nhân trung tính và một số các marker liên quan bạch cầu đa nhân trung tính ở tổn thương da của bệnh nhân vảy nến thể mảng, nhưng sau một đến hai tuần điều trị thì giảm rõ rệt.

Secukinumab làm giảm (trong vòng 1 đến 2 tuần điều trị) nồng độ C-reactive protein, là một dấu chỉ tình trạng viêm.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hầu hết các đặc tính dược động học ghi nhận được ở bệnh nhân vảy nến thể mảng, viêm khớp vảy nến và viêm cột sống dính khớp là tương tự nhau.

Hấp thu

Sau khi hấp thu một liều đơn 300 mg tiêm dưới da dung dịch thuốc ở những người tình nguyện khỏe mạnh, secukinumab đạt nồng độ đỉnh trong huyết thanh là $43,2 \pm 10,4$ µg/ml giữa 2 và 14 ngày sau liều tiêm.

Dựa trên phân tích về dược động học quần thể, sau khi tiêm dưới da cho bệnh nhân vảy nến thể mảng một liều đơn 150 mg hoặc 300 mg, secukinumab đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương lần lượt là $13,7 \pm 4,8$ µg/ml hoặc $27,3 \pm 9,5$ µg/ml, giữa 5 và 6 ngày sau liều tiêm.

Sau khi tiêm liều hàng tuần khởi đầu trong tháng đầu tiên, thời gian để đạt nồng độ tối đa theo phân tích dược động học quần thể là trong khoảng 31 – 34 ngày.

Trên cơ sở các số liệu sẵn có, nồng độ đỉnh ở trạng thái bền vững ($C_{max,ss}$) sau khi tiêm dưới da liều 150mg là 27,6 µg/ml hoặc liều 300 mg là 55,2 µg/ml. Phân tích dược động học quần thể gợi ý rằng nồng độ bền vững đạt được sau 20 tuần với phác đồ liều hàng tháng.

Phân tích quần thể về dược động học cũng chỉ ra rằng, so với sau khi tiêm một liều đơn, bệnh nhân được điều trị dùng liều duy trì lặp lại hàng tháng có nồng độ đỉnh và diện tích dưới đường cong (AUC – area under the curve) tăng gấp 2 lần.

Phân tích quần thể về dược động học cho thấy secukinumab được hấp thu với sinh khả dụng tuyệt đối trung bình là 73% ở bệnh nhân vảy nến thể mảng. Các nghiên cứu cho thấy sinh khả dụng tuyệt đối dao động trong khoảng giữa 60 và 77%.

Sinh khả dụng của secukinumab ở bệnh nhân viêm khớp vảy nến là 85% dựa trên mô hình dược động học quần thể.

Nồng độ secukinumab trong máu sau khi tiêm dưới da một liều 300 mg dung dịch tiêm trong bơm tiêm đóng sẵn thuốc là tương đương với nồng độ đã được ghi nhận trước đó sau khi tiêm hai liều 150 mg.

Phân bố

Thể tích phân bố trung bình trong pha cuối (V_z) theo sau tiêm tĩnh mạch một liều đơn phân bố trong khoảng từ 7,10 đến 8,60 lít ở các bệnh nhân vảy nến thể mảng, điều này cho thấy secukinumab chịu phân bố giới hạn ra các khoang ngoại biên.

Chuyển hóa sinh học

Phần lớn sự thải trừ của IgG xảy ra thông qua quá trình dị hóa nội bào, sau giai đoạn dịch hoặc sự nhập bào qua trung gian thụ thể.

Thải trừ

Độ thanh thải toàn thân trung bình (CL) theo sau một liều đơn tiêm tĩnh mạch ở bệnh nhân vảy nến thể mảng dao động từ 0,13 đến 0,36 l/ngày. Trong một phân tích dược động học quần thể, độ thanh thải toàn thân trung bình là 0,19 l/ngày ở bệnh nhân vảy nến thể mảng. Giới tính không ảnh hưởng đến độ thanh thải. Độ thanh thải không phụ thuộc vào liều và thời gian.

Thời gian bán hủy trung bình đo bằng phân tích dược động học quần thể là 27 ngày ở bệnh nhân vảy nến thể mảng, dao động từ 18 đến 46 ngày qua các nghiên cứu vảy nến với đường tiêm tĩnh mạch.

Tuyến tính/phi tuyến tính

Dược động học secukinumab đơn liều và đa liều ở bệnh nhân vảy nến thể mảng đã được xác định trong nhiều nghiên cứu với liều tĩnh mạch từ 1 x 0,3 mg/kg đến 3 x 10 mg/kg và liều tiêm dưới da từ 1 x 25 mg đến đa liều 300 mg. Trong tất cả các phác đồ liều, nồng độ tiếp xúc thuốc là tương ứng theo liều.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt

Bệnh nhân lớn tuổi

Dựa trên phân tích dược động học quần thể trên một số lượng giới hạn bệnh nhân lớn tuổi (n = 71 đối với bệnh nhân ≥ 65 tuổi và n = 7 đối với bệnh nhân ≥ 75 tuổi), độ thanh thải ở những bệnh nhân lớn tuổi và bệnh nhân dưới 65 tuổi là tương đương nhau.

Bệnh nhân suy chức năng gan hoặc thận

Không có dữ liệu về dược động học ở những bệnh nhân có suy chức năng thận hoặc suy chức năng gan. Sự thải trừ qua thận của secukinumab nguyên trạng, một kháng thể IgG đơn dòng, được nghĩ là thấp và ít quan trọng. Các IgG chủ yếu được bài tiết qua con đường dị hóa và suy chức năng gan không bị cho là làm ảnh hưởng lên sự thanh thải của secukinumab.

Ảnh hưởng của cân nặng lên dược động học

Độ thanh thải của secukinumab và thể tích phân bố tăng khi trọng lượng cơ thể tăng.

Bệnh nhân trẻ em

Trong một nhóm 2 nghiên cứu trên trẻ em, bệnh nhân bị vảy nến thể mảng mức độ trung bình đến nặng (6 đến dưới 18 tuổi) được tiêm secukinumab ở liều khuyến dùng cho trẻ em. Ở tuần 24, bệnh nhân có cân nặng ≥ 25 và < 50 kg có nồng độ đáy trung bình $\pm$ SD ở trạng thái ổn định là $19,8 \pm 6,96$ $\mu\text{g/ml}$ ($n = 24$) khi dùng liều 75 mg secukinumab và bệnh nhân có cân nặng ≥ 50 kg có nồng độ đáy trung bình $\pm$ SD ở trạng thái ổn định là $27,3 \pm 10,1$ $\mu\text{g/ml}$ ($n = 36$) khi dùng liều 150 mg secukinumab, Nồng độ đáy trung bình $\pm$ SD ở trạng thái ổn định của bệnh nhân < 25 kg ($n = 8$) là $32,6 \pm 10,8$ $\mu\text{g/ml}$ ở tuần 24 khi dùng liều 75 mg.

NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG

Vảy nến thể mảng ở người lớn

Tính an toàn và hiệu quả lâm sàng của secukinumab được đánh giá trong 4 nghiên cứu pha III, ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng giả dược ở các bệnh nhân vảy nến thể mảng mức độ trung bình đến nặng có chỉ định quang trị liệu hoặc điều trị toàn thân (ERASURE, FIXTURE, FEATURE, JUNCTURE). Hiệu quả và tính an toàn của secukinumab 150 mg và 300 mg được đánh giá so sánh hoặc với giả dược hoặc với etanercept. Hơn nữa, một nghiên cứu đánh giá phác đồ điều trị kéo dài so với phác đồ “điều trị lại khi cần” (SCULPTURE) cũng đã được thực hiện.

Trong 2.403 bệnh nhân đã được đưa vào nghiên cứu đối chứng giả dược, 79% chưa được điều trị các chất sinh học, 45% thất bại với các thuốc không thuộc nhóm sinh học và 8% thất bại với điều trị bằng các chất sinh học (6% thất bại với kháng TNF và 2% thất bại với kháng p40). Khoảng 15-25% bệnh nhân trong các nghiên cứu pha III đã bị viêm khớp vảy nến ngay thời điểm bắt đầu tham gia nghiên cứu.

Nghiên cứu thứ 1 trên bệnh vảy nến (ERASURE) đánh giá 738 bệnh nhân. Các bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên, điều trị với secukinumab liều 150 mg hoặc 300 mg ở tuần 0, 1, 2, 3 và 4, sau đó dùng cùng một liều hàng tháng.

Nghiên cứu thứ 2 trên bệnh vảy nến (FIXTURE) gồm 1.306 bệnh nhân. Các bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên, điều trị với secukinumab liều 150 mg hoặc 300 mg ở tuần 0, 1, 2, 3 và 4, sau đó dùng cùng một liều hàng tháng. Bệnh nhân được lựa chọn ngẫu nhiên điều trị bằng etanercept với liều 50 mg hai lần mỗi tuần trong 12 tuần, sau đó là 50 mg mỗi tuần. Trong cả nghiên cứu 1 và 2, bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên điều trị bằng giả dược nếu không đáp ứng ở tuần điều trị thứ 12 sẽ được chuyển sang điều trị bằng secukinumab (150 mg hoặc 300 mg) ở các tuần 12, 13, 14 và 15, sau đó dùng cùng một liều hàng tháng từ tuần 16. Tất cả các bệnh nhân đều được theo dõi đến 52 tuần sau lần điều trị đầu tiên của nghiên cứu.

Nghiên cứu thứ 3 (FEATURE) trên 177 bệnh nhân vảy nến sử dụng bơm tiêm đóng sẵn thuốc so với giả dược sau 12 tuần điều trị, đánh giá tính an toàn, mức độ dung nạp được thuốc và tính tiện lợi của việc tự tiêm secukinumab bằng bơm tiêm đóng sẵn thuốc.



Nghiên cứu thứ 4 trên 182 bệnh nhân vảy nến (JUNCTURE) dùng bút tiêm đóng sẵn thuốc so với giả dược sau 12 tuần điều trị, đánh giá tính an toàn, mức độ dung nạp được thuốc, tính tiện lợi của việc tự sử dụng secukinumab bằng bút tiêm đóng sẵn thuốc. Trong cả nghiên cứu 3 và 4, bệnh nhân được xếp ngẫu nhiên điều trị secukinumab với liều 150 mg hoặc 300 mg ở các tuần 0, 1, 2, 3 và 4, sau đó dùng cùng liều hàng tháng. Các bệnh nhân cũng được xếp ngẫu nhiên để điều trị bằng giả dược ở tuần 0, 1, 2, 3 và 4, sau đó dùng cùng liều hàng tháng.

Nghiên cứu thứ 5 trên 966 bệnh nhân vảy nến (SCULPTURE). Tất cả bệnh nhân điều trị bằng secukinumab với liều 150 hoặc 300 mg ở các tuần 0, 1, 2, 3, 4, 8 và 12, sau đó được xếp ngẫu nhiên để điều trị theo phác đồ duy trì cùng liều hàng tháng hoặc theo phác đồ điều trị lại khi cần thiết. Những bệnh nhân được điều trị ngẫu nhiên theo phác đồ “điều trị lại khi cần” đã không đạt được đáp ứng ổn định, do đó phác đồ duy trì liều cố định hàng tháng được khuyến cáo sử dụng.

Các đồng tiêu chí đánh giá chính của các nghiên cứu có đối chứng giả dược và đối chứng với hoạt chất là tỷ lệ các bệnh nhân đạt được đáp ứng PASI 75 và đáp ứng IGA mod 2011 “sạch” hoặc “gần như sạch” so với giả dược ở tuần thứ 12 (xem Bảng 3 và 4). Liều 300 mg đem lại kết quả sạch tổn thương da tốt hơn, đặc biệt ở mức độ “sạch” hoặc “hầu như sạch” thông qua các tiêu chí đánh giá hiệu quả về đáp ứng PASI 90, PASI 100 và đáp ứng IGA mod 2011 0 hoặc 1 trong tất cả các nghiên cứu với hiệu quả cao nhất thấy được ở tuần thứ 16. Vì vậy, đây là liều dùng được khuyến cáo.

Bảng 3. Tóm tắt đáp ứng lâm sàng thông qua điểm PASI 50/75/90/100 và IGA* mod 2011 “sạch” hoặc “gần như sạch” trong các nghiên cứu về vảy nến 1, 3 và 4 (ERASURE, FEATURE và JUNCTURE)

	Tuần 12			Tuần 16		Tuần 52	
	Giả dược	150 mg	300 mg	150 mg	300 mg	150 mg	300 mg
<u>Nghiên cứu 1</u>							
Số bệnh nhân	246	244	245	244	245	244	245
Đáp ứng PASI 50 n (%)	22 (8,9%)	203 (83,5%)	222 (90,6%)	212 (87,2%)	224 (91,4%)	187 (77%)	207 (84,5%)
Đáp ứng PASI 75 n (%)	11 (4,5%)	174 (71,6%)**	200 (81,6%)**	188 (77,4%)	211 (86,1%)	146 (60,1%)	182 (74,3%)
Đáp ứng PASI 90 n (%)	3 (1,2%)	95 (39,1%)**	145 (59,2%)**	130 (53,5%)	171 (69,8%)	88 (36,2%)	147 (60,0%)
Đáp ứng PASI 100 n (%)	2 (0,8%)	31 (12,8%)	70 (28,6%)	51 (21,0%)	102 (41,6%)	49 (20,2%)	96 (39,2%)

Đáp ứng IGA mod 2011 “sạch” hoặc “gần như sạch” n (%)	6 (2,4%)	125 (51,2%)**	160 (65,3%)**	142 (58,2%)	180 (73,5%)	101 (41,4%)	148 (60,4%)
--	----------	---------------	---------------	-------------	-------------	-------------	-------------

Nghiên cứu 3

Số bệnh nhân	59	59	58	-	-	-	-
Đáp ứng PASI 50 n (%)	3 (5,1%)	51 (86,4%)	51 (87,9%)	-	-	-	-
Đáp ứng PASI 75 n (%)	0 (0,0%)	41 (69,5%)**	44 (75,9%)**	-	-	-	-
Đáp ứng PASI 90 n (%)	0 (0,0%)	27 (45,8%)	35 (60,3%)	-	-	-	-
Đáp ứng PASI 100 n (%)	0 (0,0%)	5 (8,5%)	25 (43,1%)	-	-	-	-
Đáp ứng IGA mod 2011 “sạch” hoặc “gần như sạch” n (%)	0 (0,0%)	31 (52,5%)**	40 (69,0%)**	-	-	-	-

Nghiên cứu 4

Số bệnh nhân	61	60	60	-	-	-	-
Đáp ứng PASI 50 n (%)	5 (8,2%)	48 (80,0%)	58 (96,7%)	-	-	-	-
Đáp ứng PASI 75 n (%)	2 (3,3%)	43 (71,7%)**	52 (86,7%)**	-	-	-	-
Đáp ứng PASI 90 n (%)	0 (0,0%)	24 (40,0%)	33 (55,0%)	-	-	-	-
Đáp ứng PASI 100 n (%)	0 (0,0%)	10 (16,7%)	16 (26,7%)	-	-	-	-
Đáp ứng IGA mod 2011 “sạch” hoặc “gần như sạch” n (%)	0 (0,0%)	32 (53,3%)**	44 (73,3%)**	-	-	-	-

* IGA mod 2011 là một thang điểm 5 bậc bao gồm “0 = sạch”, “1 = gần như sạch”, “2 = nhẹ”, “3 = trung bình”, “4 = nặng”, cho biết đánh giá chung của bác sỹ về mức độ nặng của vảy nến dựa vào mức độ thâm nhiễm, dát đỏ và bong vảy. Điều trị thành công đến mức “sạch” hoặc “gần như sạch” bao gồm không có dấu hiệu của vảy nến hoặc da bình thường cho đến các tổn thương da có màu hồng, không có mảng dày và từ không đến ít bong vảy.

** Giá trị p so với giả được, được điều chỉnh cho tính đa dạng của thử nghiệm: $p < 0,0001$.

Bảng 4. Tóm tắt đáp ứng lâm sàng trong nghiên cứu vẩy nến 2 (FIXTURE)

	Tuần 12				Tuần 16			Tuần 52		
	Giả dược	150 mg	300 mg	Etanercept	150 mg	300 mg	Etanercept	150 mg	300 mg	Etanercept
Số bệnh nhân	324	327	323	323	327	323	323	327	323	323
Đáp ứng PASI 50 n (%)	49 (15,1%)	266 (81,3%)	296 (91,6%)	226 (70,0%)	290 (88,7%)	302 (93,5%)	257 (79,6%)	249 (76,1%)	274 (84,8%)	234 (72,4%)
Đáp ứng PASI 75 n (%)	16 (4,9%)	219 (67,0%) **	249 (77,1%) **	142 (44,0%)	247 (75,5%)	280 (86,7%)	189 (58,5%)	215 (65,7%)	254 (78,6%)	179 (55,4%)
Đáp ứng PASI 90 n (%)	5 (1,5%)	137 (41,9%)	175 (54,2%)	67 (20,7%)	176 (53,8%)	234 (72,4%)	101 (31,3%)	147 (45,0%)	210 (65,0%)	108 (33,4%)
Đáp ứng PASI 100 n (%)	0 (0%)	47 (14,4%)	78 (24,1%)	14 (4,3%)	84 (25,7%)	119 (36,8%)	24 (7,4%)	65 (19,9%)	117 (36,2%)	32 (9,9%)
Đáp ứng IGA mod 2011 “sạch” hoặc “gần như sạch” 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%)

** Giá trị p so với etanercept: p = 0,0250.

Trong một nghiên cứu lâm sàng bổ sung về vảy nến (CLEAR), 676 bệnh nhân đã được đánh giá. Secukinumab 300 mg đã đạt được các tiêu chí đánh giá chính và phụ bởi tác dụng vượt trội so với ustekinumab dựa trên đáp ứng PASI 90 ở tuần 16 (tiêu chí đánh giá chính), tiêu chí tốc độ đạt được PASI 75 ở tuần 4, và đáp ứng lâu dài PASI 90 ở tuần 52. Hiệu quả cao hơn của secukinumab so với ustekinumab trên các tiêu chí đánh giá PASI 75/90/100 và đáp ứng IGA mod 2011 ở điểm 0 hoặc 1 (“sạch” hoặc “gần như sạch”) đã được nhận thấy sớm và liên tục cho đến tuần 52.

Bảng 5. Tóm tắt đáp ứng lâm sàng trong nghiên cứu CLEAR

	Tuần 4		Tuần 16		Tuần 52	
	Secukinumab 300 mg	Ustekinumab*	Secukinumab 300 mg	Ustekinumab*	Secukinumab 300 mg	Ustekinumab*
Số bệnh nhân	334	335	334	335	334	335
Đáp ứng PASI 75 n (%)	166 (49,7%)**	69 (20,6%)	311 (93,1%)	276 (82,4%)	306 (91,6%)	262 (78,2%)
Đáp ứng PASI 90 n (%)	70 (21,0%)	18 (5,4%)	264 (79,0%)**	192 (57,3%)	250 (74,9%)*	203 (60,6%)
Đáp ứng PASI 100 n (%)	14 (4,2%)	3 (0,9%)	148 (44,3%)	95 (28,4%)	150 (44,9%)	123 (36,7%)



Đáp ứng IGA mod 2011 “sạch” hoặc “gần như sạch” n (%)	128 (38,3%)	41 (12,2%)	278 (83,2%)	226 (67,5%)	261 (78,1%)	213 (63,6%)
--	-------------	------------	-------------	-------------	-------------	-------------

* Bệnh nhân điều trị bằng secukinumab dùng liều 300 mg ở tuần 0, 1, 2, 3 và 4, tiếp đó dùng liều tương tự mỗi 4 tuần cho tới tuần 52. Bệnh nhân điều trị bằng ustekinumab dùng liều 45 mg hoặc 90 mg ở tuần 0 và 4, sau đó mỗi 12 tuần cho tới tuần 52 (liều tính theo thể trọng theo như chế độ liều được cấp phép).

** Giá trị p so với ustekinumab: $p < 0,0001$ cho tiêu chí đánh giá chính của PASI 90 ở tuần 16 và phụ của PASI 75 ở tuần 4.

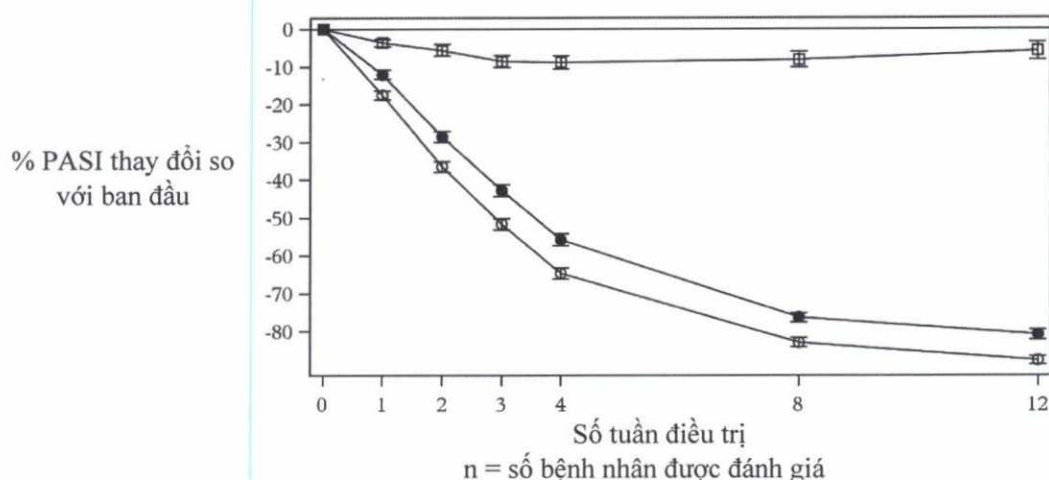
*** Giá trị p so với ustekinumab: $p = 0,0001$ cho tiêu chí đánh giá phụ của PASI 90 ở tuần 52.

Secukinumab có hiệu quả ở những bệnh nhân chưa từng được điều trị toàn thân, chưa từng được điều trị thuốc sinh học, đã từng điều trị bằng thuốc sinh học/kháng TNF và bệnh nhân thất bại với thuốc sinh học/kháng TNF. Sự cải thiện PASI 75 ở những bệnh nhân bị đồng thời viêm khớp vảy nến lúc ban đầu là tương đương với những bệnh nhân vảy nến thể mảng nói chung.

Secukinumab đạt hiệu quả nhanh, giảm 50% điểm PASI trung bình trong 3 tuần với liều 300 mg.



Hình 1. Diễn tiến theo thời gian thay đổi tỉ lệ phần trăm so với ban đầu của điểm PASI trung bình trong nghiên cứu 1 (ERASURE)



- Secukinumab 150mg (n = 243) ○ Secukinumab 300mg (n = 245) □ Giả dược (n = 245)

Các vị trí/dạng đặc trưng của vảy nến thể mảng

Trong hai nghiên cứu lâm sàng bổ sung, đối chứng giả dược, sự cải thiện được ghi nhận ở cả vảy nến móng (TRANSFIGURE, 198 bệnh nhân) và vảy nến thể mảng lòng bàn tay – bàn chân (GESTURE, 205 bệnh nhân). Trong nghiên cứu TRANSFIGURE, secukinumab vượt trội hơn giả dược ở tuần 16 (46,1% với liều 300 mg, 38,4% với liều 150 mg và 11,7% đối với giả dược) như đã được đánh giá bởi sự cải thiện đáng kể so với lúc ban đầu về chỉ số mức độ nặng của vảy nến móng (NAPSI %) ở các bệnh nhân vảy nến thể mảng từ trung bình đến nặng có bao gồm vảy nến móng. Trong nghiên cứu GESTURE, secukinumab vượt trội so với giả dược ở tuần 16 (33,3% với liều 300 mg, 22,1% với liều 150 mg và 1,5% với giả dược) như đã được đánh giá bởi sự cải thiện đáng kể của đáp ứng ppIGA 0 hoặc 1 (“sạch” hoặc “gần như sạch”) ở các bệnh nhân vảy nến thể mảng lòng bàn tay – bàn chân mức độ trung bình đến nặng.

Một nghiên cứu đối chứng với giả dược đã đánh giá 102 bệnh nhân vảy nến ở mức độ vừa và nặng, được xác định là có điểm số PSSI (PSSI) ≥ 12 , điểm IGA mod 2011 từ 3 trở lên và ít nhất 30% diện tích bề mặt da bị ảnh hưởng. Secukinumab 300 mg vượt trội so với giả dược ở tuần 12, đánh giá bởi sự cải thiện đáng kể so với mức ban đầu ở cả đáp ứng PSSI 90 (52,9% so với 2,0%) và đáp ứng IGA mod 2011 0 hoặc 1 trên da đầu (56,9% so với 5,9%). Cải thiện ở cả hai tiêu chí đánh giá được duy trì cho bệnh nhân secukinumab tiếp tục điều trị đến tuần 24.

Kết quả chất lượng cuộc sống/kết quả do bệnh nhân ghi nhận

Những cải thiện so với ban đầu ở tuần thứ 12 (nghiên cứu 1 – 4) so với nhóm dùng giả dược có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, qua điểm đánh giá chất lượng cuộc sống của bệnh nhân da liễu (DLQI – Dermatology Life Quality Index). Số điểm DLQI giảm (sự cải thiện) trung bình so với ban đầu trong khoảng từ -10,4 đến -11,6 với liều secukinumab 300mg, từ -7,7 đến -10,1 với liều secukinumab 150mg, so với -1,1 đến -1,9 khi dùng giả dược, ở tuần thứ 12. Sự cải thiện này được duy trì trong 52 tuần (nghiên cứu 1 và 2).

Bốn mươi phần trăm những người tham gia nghiên cứu 1 và 2 hoàn thành đầy đủ sổ Nhật ký Triệu chứng. Trong nhóm bệnh nhân hoàn thành nhật ký của mỗi nghiên cứu nói trên, sự cải thiện đáng kể có ý nghĩa thống kê ở tuần 12 so với ban đầu về các dấu hiệu và triệu chứng do bệnh nhân tự ghi nhận như ngứa, đau, bong vảy đã được chứng minh.

Sự cải thiện đáng kể có ý nghĩa thống kê ở tuần thứ 4 so với ban đầu ở bệnh nhân điều trị bằng secukinumab so với bệnh nhân điều trị bằng ustekinumab (CLEAR) đã được chứng minh trong DLQI và những cải thiện này được duy trì tới 52 tuần.

Sự cải thiện đáng kể có ý nghĩa thống kê ở bệnh nhân đã báo cáo các dấu hiệu và triệu chứng ngứa, đau và tróc vảy ở tuần 16 và tuần 52 (CLEAR) đã được chứng minh trong Nhật ký Triệu chứng Vảy nến[®] ở bệnh nhân điều trị bằng secukinumab so với bệnh nhân điều trị bằng ustekinumab.

Trong nghiên cứu bệnh vảy nến da đầu, sự cải thiện đáng kể có ý nghĩa thống kê (giảm) ở Tuần thứ 12 so với ban đầu đã được chứng minh trên các bệnh nhân báo cáo dấu hiệu và triệu chứng ngứa da, đau và tróc vảy so với giả dược.

Sự linh hoạt liều với bệnh vảy nến thể mảng:

Một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, đa trung tâm đã đánh giá hai chế độ liều duy trì (300 mg mỗi 2 tuần [Q2W] và 300 mg mỗi 4 tuần [Q4W]) sử dụng bơm tiêm đóng sẵn thuốc 150 mg ở 331 bệnh nhân có cân nặng ≥ 90 kg bị bệnh vảy nến từ trung bình đến nặng. Bệnh nhân được phân ngẫu nhiên 1:1 như sau:

- secukinumab 300 mg ở tuần 0, 1, 2, 3 và 4, tiếp theo là cùng mức liều đó mỗi 2 tuần (Q2W) cho đến tuần 52 (n = 165).
- secukinumab 300 mg ở tuần 0, 1, 2, 3 và 4, tiếp theo là cùng mức liều đó mỗi 4 tuần (Q4W) cho đến tuần 16 (n = 166).
 - Những bệnh nhân được phân ngẫu nhiên để dùng secukinumab 300 mg Q4W mà có đáp ứng PASI 90 ở tuần 16 thì tiếp tục dùng chế độ liều tương tự cho đến tuần 52. Những bệnh nhân được phân ngẫu nhiên để nhận secukinumab 300 mg Q4W mà không có đáp ứng PASI 90 ở tuần thứ 16 thì hoặc tiếp tục dùng chế độ liều tương tự, hoặc được chỉ định lại để dùng secukinumab 300 mg Q2W cho đến tuần 52.

Nhìn chung, tỷ lệ đáp ứng hiệu quả ở nhóm được điều trị bằng chế độ 2 tuần một lần cao hơn so với nhóm được điều trị bằng chế độ 4 tuần một lần (Bảng 6).

Bảng 6 Tóm tắt đáp ứng lâm sàng trong nghiên cứu về sự linh hoạt liều với bệnh vẩy nến thể mảng*

	Tuần 16		Tuần 52	
	secukinumab 300 mg Q2W	secukinumab 300 mg Q4W	secukinumab 300 mg Q2W	secukinumab 300 mg Q4W ¹
Số lượng bệnh nhân	165	166	165	83
Đáp ứng PASI 90 n (%)	121 (73,2%) **	92 (55,5%)	126 (76,4%)	44 (52,4%)
Đáp ứng IGA mod 2011 “sạch” hoặc “gần như sạch” n (%)	122 (74,2%) ²	109 (65,9%) ²	125 (75,9%)	46 (55,6%)

* Multiple imputation
¹ 300 mg Q4W: bệnh nhân liên tục được điều trị với chế độ liều 300 mg Q4W bất kể tình trạng đáp ứng PASI 90 ở tuần thứ 16; 43 bệnh nhân đáp ứng PASI 90 ở tuần thứ 16 và 40 bệnh nhân không đáp ứng PASI 90 ở tuần thứ 16
** Giá trị p một phía= 0,0003 cho tiêu chí chính PASI 90 ở tuần thứ 16
² Không có ý nghĩa thống kê

Ở những bệnh nhân không đáp ứng PASI 90 ở tuần thứ 16 mà được chuyển sang chế độ liều secukinumab 300 mg Q2W, tỷ lệ đáp ứng PASI 90 được cải thiện so với những bệnh nhân vẫn dùng chế độ liều secukinumab 300 mg Q4W, trong khi tỷ lệ đáp ứng IGA mod 2011 “sạch” hoặc “gần như sạch” (0 hoặc 1) vẫn ổn định theo thời gian ở cả hai nhóm điều trị.

Hồ sơ an toàn của hai chế độ dùng thuốc, secukinumab 300 mg dùng mỗi 4 tuần và secukinumab 300 mg dùng mỗi 2 tuần, ở những bệnh nhân nặng ≥ 90 kg tương đương và thống nhất với hồ sơ an toàn được báo cáo ở bệnh nhân vẩy nến.

Viêm khớp vẩy nến

Tính an toàn và hiệu quả của secukinumab đã được đánh giá trong 3 thử nghiệm pha III ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng giả được trên 1.999 bệnh nhân viêm khớp vẩy nến giai đoạn hoạt động (≥ 3 khớp sưng và ≥ 3 khớp đau) bất chấp trị liệu bằng thuốc kháng viêm không steroids NSAIDs, corticosteroid, các thuốc chống thấp khớp thay đổi được bệnh (disease-modifying anti-rheumatic drug - DMARD). Các bệnh nhân với các dạng khác nhau của viêm khớp vẩy nến được tham gia trong các nghiên cứu này, bao gồm viêm đa khớp không có dấu hiệu của nốt thấp, viêm đốt sống với viêm khớp ngoại biên, viêm khớp ngoại biên không đối xứng, có bao gồm liên khớp xa ngón tay và viêm khớp biến dạng nặng. Bệnh nhân tham gia các nghiên cứu này được chẩn đoán viêm khớp vẩy nến trong thời gian ít nhất 5 năm. Hầu hết bệnh nhân đều có cả tổn thương da do vẩy nến hoạt tính hoặc tiền sử bệnh vẩy nến. Hơn 61% bệnh nhân viêm khớp vẩy nến bị viêm điểm bám gân và 42% bị viêm ngón lúc bắt đầu nghiên cứu. Trong tất cả các nghiên cứu, tiêu chí đánh giá chính là đáp ứng ACR 20 (American College of Rheumatology – Hội Thấp khớp học Hoa Kỳ). Đối với nghiên cứu viêm khớp vẩy nến 1 và nghiên cứu viêm khớp vẩy nến 2, tiêu chí đánh giá chính ở tuần 24. Đối với nghiên cứu viêm khớp vẩy nến 3, tiêu chí đánh giá chính ở tuần 16 với tiêu chí đánh giá phụ là sự thay đổi điểm mTSS ở tuần 24 so với ban đầu.

Có 29% bệnh nhân trong nghiên cứu viêm khớp vẩy nến 1, 35% bệnh nhân trong nghiên cứu viêm khớp vẩy nến 2 và 30% bệnh nhân trong nghiên cứu viêm khớp vẩy nến 3 đã được điều trị bằng kháng TNF α trước đó nhưng đã ngưng dùng thuốc này vì không hiệu quả hoặc không dung nạp (bệnh nhân đáp ứng không hoàn toàn với kháng TNF α).

Nghiên cứu viêm khớp vảy nến 1 (FUTURE 1) đã đánh giá 606 bệnh nhân, trong đó 60,7% trường hợp dùng đồng thời MTX. Bệnh nhân được phân nhóm ngẫu nhiên sử dụng secukinumab 10 mg/kg, tiêm tĩnh mạch vào tuần 0, 2, và 4, sau đó tiêm dưới da 75 mg hoặc 150 mg mỗi tháng bắt đầu từ tuần thứ 8. Những bệnh nhân được phân ngẫu nhiên vào nhóm giả dược mà không có đáp ứng vào tuần thứ 16 (trợ giúp sớm) và những bệnh nhân khác của nhóm giả dược ở tuần 24 sẽ chuyển sang dùng secukinumab (75 mg hoặc 150 mg tiêm dưới da), sau đó mỗi tháng dùng tiếp cùng liều.

Nghiên cứu viêm khớp vảy nến 2 (FUTURE 2) đã đánh giá 397 bệnh nhân, trong đó 46,6% trường hợp dùng đồng thời MTX. Bệnh nhân được phân nhóm ngẫu nhiên sử dụng secukinumab 75 mg, 150 mg hoặc 300 mg tiêm dưới da vào tuần 0, 1, 2, 3 và 4, sau đó mỗi tháng dùng cùng liều. Những bệnh nhân được phân ngẫu nhiên vào nhóm giả dược nhưng không đáp ứng vào tuần thứ 16 (trợ giúp sớm) sẽ chuyển sang dùng secukinumab (150 mg hoặc 300 mg tiêm dưới da) bắt đầu từ tuần thứ 16, sau đó mỗi tháng dùng tiếp cùng liều. Những bệnh nhân được phân ngẫu nhiên vào nhóm giả dược nhưng có đáp ứng vào tuần thứ 16 sẽ chuyển sang dùng secukinumab (150 mg hoặc 300 mg tiêm dưới da) bắt đầu từ tuần thứ 24, sau đó mỗi tháng dùng tiếp cùng liều.

Nghiên cứu viêm khớp vảy nến 3 (FUTURE 5) đã đánh giá 996 bệnh nhân, trong đó 50,1% trường hợp dùng đồng thời MTX. Bệnh nhân được phân nhóm ngẫu nhiên sử dụng secukinumab 150 mg, 300 mg hoặc giả dược, tiêm dưới da vào tuần 0, 1, 2, 3 và 4, sau đó mỗi tháng dùng cùng liều, hoặc mỗi tháng dùng một liều secukinumab 150 mg (không tải). Những bệnh nhân được phân ngẫu nhiên vào nhóm giả dược nhưng không đáp ứng vào tuần thứ 16 (trợ giúp sớm) sẽ chuyển sang dùng secukinumab (150 mg hoặc 300 mg tiêm dưới da) bắt đầu từ tuần thứ 16, sau đó mỗi tháng dùng tiếp cùng liều. Những bệnh nhân được phân ngẫu nhiên vào nhóm giả dược nhưng có đáp ứng vào tuần thứ 16 sẽ chuyển sang dùng secukinumab (150 mg hoặc 300 mg tiêm dưới da) bắt đầu từ tuần thứ 24, sau đó mỗi tháng dùng tiếp cùng liều.

Dấu hiệu và triệu chứng

Điều trị bằng secukinumab dẫn đến những cải thiện có ý nghĩa về hoạt động của bệnh so với nhóm bệnh nhân giả dược ở tuần thứ 16 và 24 (Bảng 7).

Bảng 7. Đáp ứng lâm sàng trong nghiên cứu viêm khớp vẩy nến 2 và nghiên cứu viêm khớp vẩy nến 3 ở tuần thứ 16 và tuần thứ 24

	Nghiên cứu viêm khớp vẩy nến 2			Nghiên cứu viêm khớp vẩy nến 3		
	Giả dược	150 mg ¹	300 mg ¹	Giả dược	150 mg ¹	300 mg ¹
Số lượng bệnh nhân được phân nhóm ngẫu nhiên	98	100	100	332	220	222
Đáp ứng ACR20 n (%)						
Tuần 16	18 (18,4%)	60 (60,0%***)	57 (57,0%***)	91 ^o (27,4%)	122 ^o (55,5%***)	139 ^o (62,6%***)
Tuần 24	15 ^o (15,3%)	51 ^o (51,0%***)	54 ^o (54,0%***)	78 (23,5%)	117 (53,2%***)	141 (63,5%***)
Đáp ứng ACR50 n (%)						
Tuần 16	6 (6,1%)	37 (37,0%***)	35 (35,0%***)	27 (8,1%)	79 (35,9%*)	88 (39,6%*)
Tuần 24	7 (7,1%)	35 (35,0%)	35 (35,0%**)	29 (8,7%)	86 (39,1%***)	97 (43,7%***)
Đáp ứng ACR70 n (%)						
Tuần 16	2 (2,0%)	17 (17,0%**)	15 (15,0%**)	14 (4,2%)	40 (18,2%***)	45 (20,3%***)
Tuần 24	1 (1,0%)	21 (21,0%**)	20 (20,0%**)	13 (3,9%)	53 (24,1%***)	57 (25,7%***)

DAS28-CRP						
Tuần 16	-0,50	-1,45***	-1,51***	-0,63	-1,29*	-1,49*
Tuần 24	-0,96	-1,58**	-1,61**	-0,84	-1,57***	-1,68***
Số lượng bệnh nhân có diện tích da vảy nến $\geq 3\%$ BSA lúc bắt đầu nghiên cứu	43 (43,9%)	58 (58,0%)	41 (41,0%)	162 (48,8%)	125 (56,8%)	110 (49,5%)
Đáp ứng PASI 75 n (%)						
Tuần 16	3 (7,0%)	33 (56,9%***)	27 (65,9%***)	20 (12,3%)	75 (60,0%*)	77 (70,0%*)
Tuần 24	7 (16,3%)	28 (48,3%**)	26 (63,4%***)	29 (17,9%)	80 (64,0%***)	78 (70,9%***)
Đáp ứng PASI 90 n (%)						
Tuần 16	3 (7,0%)	22 (37,9%***)	18 (43,9%***)	15 (9,3%)	46 (36,8%*)	59 (53,6%*)
Tuần 24	4 (9,3%)	19 (32,8%**)	20 (48,8%***)	19 (11,7%)	51 (40,8%***)	60 (54,5%***)
Hết viêm ngón n (%) †						
Tuần 16	10 (37%)	21 (65,6%*)	26 (56,5%)	40 (32,3%)	46 (57,5%*)	54 (65,9%*)
Tuần 24	4 (14,8%)	16 (50,0%**)	26 (56,5%**)	42 (33,9%)	51 (63,8%***)	52 (63,4%***)

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

* p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001; so với giả được

Tất cả các giá trị p được điều chỉnh cho tính đa dạng của thử nghiệm dựa trên hệ thống phân cấp được xác định trước ở tuần 24 đối với nghiên cứu viêm khớp vảy nến 2, ngoại trừ các tiêu chí ACR70, viêm ngón và viêm điểm bám gân, là những tiêu chí thăm dò và tất cả các tiêu chí chính ở tuần 16.

Tất cả các giá trị p được điều chỉnh cho tính đa dạng của thử nghiệm dựa trên hệ thống phân cấp được xác định trước ở tuần 16 đối với nghiên cứu viêm khớp vảy nến 3, ngoại trừ tiêu chí ACR70 là tiêu chí thăm dò và tất cả các tiêu chí chính ở tuần 24.

Quy kết là Không đáp ứng được dùng cho các kết cục biến nhị phân có giá trị bị thiếu.

ACR: American College of Rheumatology (Hội Thấp khớp học Hoa Kỳ);

PASI: Psoriasis Area and Severity Index (Chỉ số độ nặng và diện tích da bị vảy nến);

DAS: Disease Activity Score (Chỉ số hoạt động của bệnh);

BSA: Body Surface Area (Diện tích bề mặt cơ thể)

° Tiêu chí nghiên cứu chính

¹ Secukinumab 150 mg hoặc 300 mg tiêm dưới da ở tuần 0, 1, 2, 3 và 4 sau đó mỗi tháng dùng tiếp cùng liều

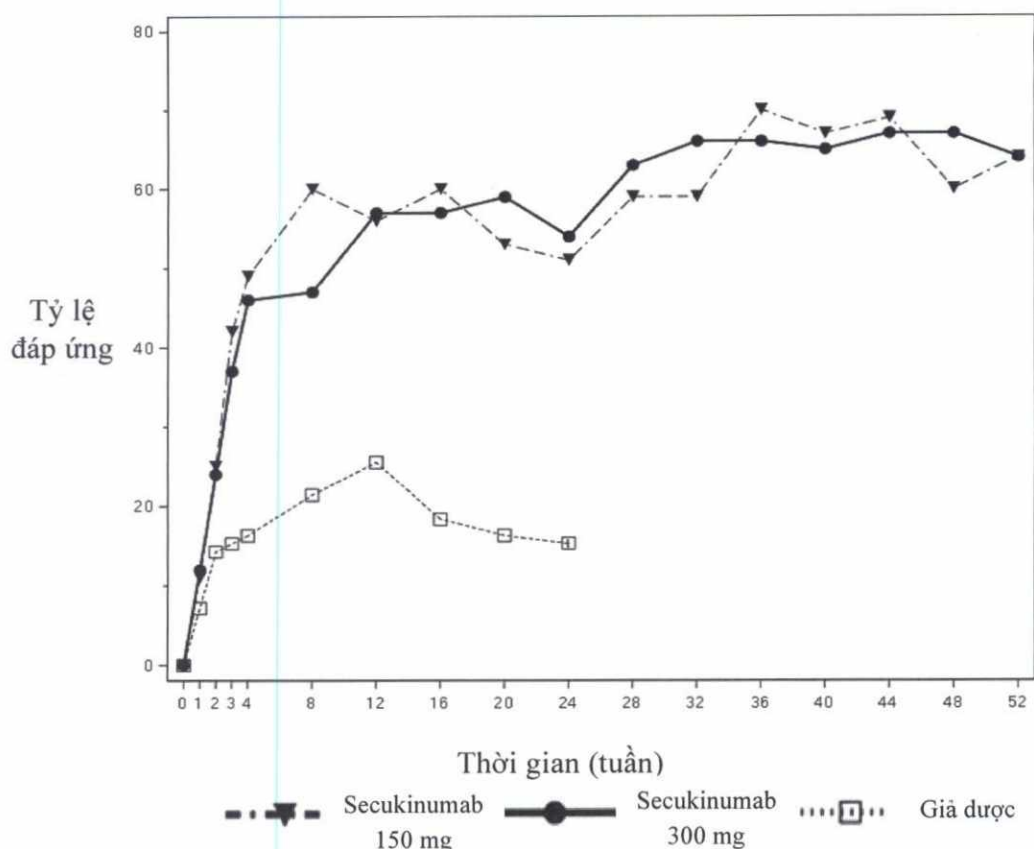
† Trên bệnh nhân viêm ngón lúc khởi đầu nghiên cứu (n = 27, 32, 46, lần lượt đối với nghiên cứu viêm khớp vảy nến 2 và n = 124, 80, 82, lần lượt đối với nghiên cứu viêm khớp vảy nến 3)

‡ Trên bệnh nhân viêm điểm bám gân lúc khởi đầu nghiên cứu (n = 65, 64, 56, lần lượt đối với nghiên cứu viêm khớp vảy nến 2 và n = 192, 141, 140, lần lượt đối với nghiên cứu viêm khớp vảy nến 3)

Khởi phát tác động của secukinumab xảy ra sớm vào tuần thứ 2. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về đáp ứng ACR 20 so với nhóm giả được đạt được vào tuần thứ 3.

Tỷ lệ bệnh nhân đạt được đáp ứng ACR 20 ở những lần thăm khám được biểu thị ở Hình 2.

Hình 2. Đáp ứng ACR20 theo thời gian cho đến 52 tuần trong nghiên cứu viêm khớp vảy nến 2



Đáp ứng tương tự đối với tiêu chí nghiên cứu chính và tiêu chí phụ được quan sát thấy trên bệnh nhân viêm khớp vảy nến bất kể bệnh nhân có dùng MTX đồng thời hay không. Trong nghiên cứu viêm khớp vảy nến 2, ở tuần 24, các bệnh nhân điều trị bằng secukinumab đồng thời với MTX có đáp ứng ACR 20 cao hơn (47,7% và 54,4% ở các liều 150 mg và 300 mg tương ứng, so với giả dược 20,0%) và đáp ứng ACR 50 (31,8% và 38,6% ở các liều 150 mg và 300 mg tương ứng, so với giả dược 8,0%). Các bệnh nhân điều trị bằng secukinumab không dùng đồng thời MTX có đáp ứng ACR 20 cao hơn (53,6% và 53,6% ở các liều 150 mg và 300 mg tương ứng, so với giả dược 10,4%) và đáp ứng ACR 50 (37,5% và 32,1% ở các liều 150 mg và 300 mg tương ứng, so với giả dược 6,3%).

Trong nghiên cứu viêm khớp vảy nến 2, cả 2 loại bệnh nhân chưa từng dùng kháng TNF α và bệnh nhân có đáp ứng không hoàn toàn với kháng TNF α , khi được điều trị secukinumab đều có đáp ứng ACR 20 cao hơn một cách có ý nghĩa so với giả dược vào tuần thứ 24, với đáp ứng hơi cao hơn ở nhóm chưa từng dùng kháng TNF α (nhóm chưa từng dùng kháng TNF α : ở liều 150 mg và 300 mg lần lượt là 64% và 58% so với giả dược là 15,9%; nhóm đáp ứng không hoàn toàn với kháng TNF α : ở liều 150 mg và 300 mg lần lượt là 30% và 46% so với giả dược là 14,3%). Ở phân nhóm bệnh nhân đáp ứng không hoàn toàn với kháng TNF α , chỉ có nhóm sử dụng liều 300 mg có tỉ lệ đáp ứng ACR 20 cao hơn đáng kể so với giả dược ($p < 0,05$) và cho thấy lợi ích có ý nghĩa về lâm sàng vượt hơn liều 150 mg trên nhiều tiêu chí phụ. Những cải thiện trong đáp

ứng PASI 75 cũng được quan sát thấy ở cả 2 nhóm bệnh nhân và liều 300 mg cho thấy lợi ích đáng kể có ý nghĩa thống kê trên nhóm bệnh nhân có đáp ứng không hoàn toàn với kháng TNF α .

Sự cải thiện được biểu hiện trên tất cả các tiêu chí của điểm ACR, bao gồm cả tự đánh giá về đau của bệnh nhân. Trong nghiên cứu viêm khớp vảy nến 2, tỷ lệ bệnh nhân đạt được tiêu chí đáp ứng viêm khớp vảy nến cải biên (PsARC) là cao hơn ở nhóm bệnh nhân được điều trị bằng secukinumab (59,0% và 61,0% ở các liều 150 mg và 300 mg tương ứng) so với giả dược (26,5%) ở tuần 24.

Trong nghiên cứu viêm khớp vảy nến 1 và 2, hiệu quả được duy trì cho đến tuần 104. Trong nghiên cứu viêm khớp vảy nến 2, trong số 200 bệnh nhân ngẫu nhiên ban đầu dùng secukinumab 150 mg và 300 mg, 178 (89%) bệnh nhân vẫn đang tiếp tục điều trị ở tuần 52. Trong số 100 bệnh nhân ngẫu nhiên dùng secukinumab 150 mg, 64, 39 và 20 bệnh nhân có đáp ứng ACR 20/50/70 tương ứng. Trong số 100 bệnh nhân ngẫu nhiên dùng secukinumab 300 mg, 64, 44 và 24 bệnh nhân có đáp ứng ACR 20/50/70 tương ứng.

Đáp ứng trên X quang

Trong nghiên cứu viêm khớp vảy nến 3, sự ức chế tiến triển của tổn thương cấu trúc được đánh giá trên X-quang và diễn đạt bằng sự thay đổi thang điểm mTSS (modified Total Sharp Score) và các thành phần của nó, điểm bào mòn xương ES (Erosion Score) và điểm hẹp khe khớp JSN (Joint Space Narrowing score). Hình ảnh X-quang bàn tay, cổ tay và bàn chân được chụp lúc ban đầu, ở tuần 16 và/hoặc tuần 24 và được đánh giá độc lập bởi ít nhất 2 người đánh giá được làm mù về nhóm điều trị và số lượt thăm khám. Điều trị bằng secukinumab 150 mg và 300 mg đã ức chế đáng kể tỉ lệ tiến triển tổn thương khớp ngoại vi so với điều trị bằng giả dược, được đánh giá bởi sự thay đổi thang điểm mTSS ở tuần 24 so với lúc ban đầu (Bảng 8).

Trong nghiên cứu viêm khớp vảy nến 1, sự ức chế tiến triển của tổn thương cấu trúc cũng được đánh giá ở tuần 24 và 52, so với lúc ban đầu. Dữ liệu ở tuần 24 được thể hiện trong Bảng 8.

Bảng 8. Thay đổi điểm số mTSS trong viêm khớp vảy nến

	Nghiên cứu viêm khớp vảy nến 3			Nghiên cứu viêm khớp vảy nến 1	
	Giả dược n = 296	Secukinumab 150 mg ¹ n = 213	Secukinumab 300 mg ¹ n = 217	Giả dược n = 179	Secukinumab 150 mg ² n = 185
Tổng điểm					
Lúc khởi đầu (SD)	15,0 (38,2)	13,5 (25,6)	12,9 (23,8)	28,4 (63,5)	22,3 (48,0)
Thay đổi trung bình ở tuần 24	0,50	0,13*	0,02*	0,57	0,13*
* $p < 0,05$ giá trị p danh nghĩa, nhưng không hiệu chỉnh ¹ Secukinumab 150 mg hoặc 300 mg tiêm dưới da ở tuần 0, 1, 2, 3, và 4, sau đó mỗi tháng dùng tiếp cùng liều ² 10 mg/kg vào tuần 0, 2 và 4, tiếp theo liều 75 mg hoặc 150 mg tiêm dưới da					

Trong nghiên cứu viêm khớp vảy nến 1, sự ức chế tổn thương về mặt cấu trúc do trị liệu bằng secukinumab được duy trì đến tuần 52.

Trong nghiên cứu viêm khớp vảy nến 3, tỷ lệ bệnh nhân có bệnh không tiến triển (được xác định là có sự thay đổi điểm mTSS so với ban đầu $\leq 0,5$) từ khi phân nhóm ngẫu nhiên đến tuần 24 là 80,3%, 88,5% và 73,6% tương ứng ở nhóm dùng secukinumab 150 mg, 300 mg và giả dược. Hiệu quả của sự ức chế tổn thương cấu trúc được quan sát thấy ở cả các bệnh nhân chưa từng dùng kháng TNF α và bệnh nhân có đáp ứng không hoàn toàn với kháng TNF α và bệnh nhân có hoặc không điều trị đồng thời với MTX.

Trong nghiên cứu viêm khớp vảy nến 1, tỉ lệ bệnh nhân có bệnh không tiến triển (được xác định là có sự thay đổi điểm mTSS so với ban đầu $\leq 0,5$) từ khi phân nhóm ngẫu nhiên đến tuần 24 ở nhóm dùng secukinumab tiêm tĩnh mạch liều tải 10 mg/kg - duy trì liều 150 mg tiêm dưới da là 82,3% và ở nhóm dùng giả dược là 75,7%. Tỉ lệ bệnh nhân có bệnh không tiến triển từ tuần 24 đến tuần 52 ở nhóm dùng secukinumab tiêm tĩnh mạch liều tải 10 mg/kg - sau đó dùng duy trì liều 150 mg tiêm dưới da và ở nhóm dùng giả dược chuyển qua tiêm dưới da liều 75 mg hoặc 150 mg mỗi 4 tuần ở tuần 16 hoặc tuần 24 lần lượt là 85,7% và 86,8%.

Biểu hiện thể trực trong viêm khớp vảy nến

Một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, có kiểm soát giả dược (MAXIMISE) đã đánh giá hiệu quả của secukinumab trên 485 bệnh nhân viêm khớp vảy nến với biểu hiện thể trực mà chưa từng điều trị bằng thuốc sinh học và có đáp ứng không đầy đủ với điều trị bằng NSAIDS. Tiêu chí chính là cải thiện ít nhất 20% về tiêu chuẩn đánh giá của Hội Viêm khớp cột sống thế giới (Đáp ứng ASAS 20) ở tuần 12 đã đạt được. Điều trị với secukinumab 300 mg và 150 mg khi so sánh với giả dược cho cải thiện tốt hơn về các dấu hiệu và triệu chứng (bao gồm giảm đau cột sống so với ban đầu) và cải thiện về chức năng thực thể (xem Bảng 9).

Bảng 9 Đáp ứng lâm sàng trong nghiên cứu MAXIMISE ở tuần 12

	Giả dược (n = 164)	150 mg (n = 157)	300 mg (n = 164)
Đáp ứng ASAS 20, % (95% CI)	31,2 (24,6, 38,7)	66,3 (58,4, 73,3)*	62,9 (55,2, 70,0)*
Đáp ứng ASAS 40, % (95% CI)	12,2 (7,8, 18,4)	39,5 (32,1, 47,4)**	43,6 (36,2, 51,3)**
BASDAI 50, % (95% CI)	9,8 (5,9, 15,6)	32,7 (25,8, 40,5)**	37,4 (30,1, 45,4)**
Đau cột sống, VAS (95% CI)	-13,6 (-17,2, -10,0)	-28,5 (-32,2, -24,8)**	-26,5 (-30,1, -22,9)**
Chức năng thực thể, HAQ-DI (95% CI)	-0,155 (-0,224, -0,086)	-0,330 (-0,401, -0,259)**	-0,389 (-0,458, -0,320)**

* $p < 0,0001$; so sánh với giả dược sử dụng phương pháp multiple imputation.

** So sánh với giả dược không được hiệu chỉnh cho tính đa dạng.

ASAS: Assessment of SpondyloArthritis International Society Criteria (Tiêu chuẩn đánh giá của Hội Viêm khớp cột sống thế giới);

BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (Chỉ số đánh giá mức độ hoạt động của bệnh viêm cột sống dính khớp);

VAS: Visual Analog Scale (Thang đo tương đương trực quan);

HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index (Bộ câu hỏi đánh giá Chỉ số sức khỏe – Chỉ số tàn tật),

Cải thiện đáp ứng ASAS 20 và ASAS 40 đối với cả hai mức liều secukinumab được quan sát thấy ở tuần 4 và được duy trì tới tuần 52.

Chức năng thực thể và chất lượng cuộc sống liên quan đến vấn đề sức khỏe

Trong nghiên cứu viêm khớp vảy nến 2 và nghiên cứu viêm khớp vảy nến 3, bệnh nhân dùng secukinumab liều 150 mg ($p = 0,0555$ và $p < 0,0001$) và 300 mg ($p = 0,0040$ và $p < 0,0001$) cho thấy sự cải thiện chức năng thực thể so với bệnh nhân dùng giả dược theo đánh giá Chỉ số Tàn tật bằng Bộ câu hỏi Đánh giá Sức khỏe (Health Assessment Questionnaire-Disability Index - HAQ-DI) lần lượt ở tuần 24 và tuần 16. Sự cải thiện của chỉ số HAQ-DI đã được ghi nhận dù bệnh nhân có dùng kháng TNF α trước đó hay không. Các kết quả tương tự cũng được quan sát thấy trong nghiên cứu viêm khớp vảy nến 1.

Bệnh nhân sử dụng secukinumab có cải thiện đáng kể về chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe khi tính điểm SF-36 PCS (Short Form (36) Health Survey Physical Component Summary) ($p < 0,001$). Sự cải thiện đáng kể có ý nghĩa thống kê cũng đã được thấy qua các chỉ tiêu thăm dò đánh giá bởi điểm Đánh giá Chức năng của Liệu pháp Bệnh Mạn tính – Một môi (Functional

Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; FACIT-F) ở nhóm bệnh nhân dùng secukinumab liều 150 mg và 300 mg so với giả dược (7,97; 5,97 so với 1,63, tương ứng) và sự cải thiện này được duy trì cho đến tuần 104 ở nghiên cứu viêm khớp vảy nến 2.

Các kết quả tương tự cũng được thấy trong nghiên cứu viêm khớp vảy nến 1 và hiệu quả được duy trì cho đến tuần 52.

Viêm khớp cột sống thể trục (axSpA)

Viêm cột sống dính khớp (AS) / Viêm khớp cột sống thể trục có tổn thương X-quang

Tính an toàn và tính hiệu quả của secukinumab trong ba thử nghiệm pha III ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng giả dược đánh giá 816 bệnh nhân viêm cột sống dính khớp giai đoạn hoạt động bằng Chỉ số đánh giá mức độ hoạt động của bệnh viêm cột sống dính khớp (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index - BASDAI) ≥ 4 bất kể thuốc kháng viêm không steroids (NSAID), corticoids hay thuốc chống thấp khớp làm thay đổi bệnh (DMARD). Bệnh nhân trong nghiên cứu viêm cột sống dính khớp 1 (AS study 1) và nghiên cứu viêm cột sống dính khớp 2 (AS study 2) đã được chẩn đoán bệnh trung bình từ 2,7 đến 5,8 năm. Trong cả 2 nghiên cứu, tiêu chí đánh giá chính là ít nhất cải thiện 20% tiêu chuẩn Đánh giá của Hội Viêm khớp Cột sống Thế giới (Assessment of Spondyloarthritis International Society) (ASAS20) vào tuần thứ 16.

Trong nghiên cứu viêm cột sống dính khớp 1 (AS study 1), viêm cột sống dính khớp 2 (AS study 2), và viêm cột sống dính khớp 3 (AS study 3), lần lượt có 27,0%, 38,8% và 23,5% bệnh nhân được điều trị bằng kháng TNF α trước đó và đã ngưng dùng do không hiệu quả hay không dung nạp (bệnh nhân có đáp ứng không hoàn toàn với kháng TNF α).

Nghiên cứu viêm cột sống dính khớp 1 (MEASURE 1) đánh giá 371 bệnh nhân, với 14,8% trường hợp dùng đồng thời MTX và 33,4% trường hợp dùng đồng thời sulfasalazine. Bệnh nhân được phân ngẫu nhiên vào nhóm sử dụng secukinumab với liều 10 mg/kg tiêm tĩnh mạch vào tuần 0, 2 và 4, sau đó tiếp tục liều 75 mg hay 150 mg tiêm dưới da mỗi tháng bắt đầu từ tuần 8. Bệnh nhân được phân ngẫu nhiên vào nhóm giả dược mà không đáp ứng vào tuần thứ 16 (hỗ trợ sớm) và tất cả các bệnh nhân dùng giả dược khác ở tuần thứ 24 được chuyển sang sử dụng secukinumab (liều 75 mg hoặc 150 mg tiêm dưới da), sau đó mỗi tháng dùng tiếp cùng liều.

Nghiên cứu viêm cột sống dính khớp 2 (MEASURE 2) đánh giá trên 219 bệnh nhân, trong đó có 11,9% trường hợp sử dụng đồng thời MTX và 14,2% trường hợp sử dụng đồng thời sulfasalazine. Bệnh nhân được phân ngẫu nhiên vào nhóm sử dụng secukinumab với liều 75 mg hay 150 mg tiêm dưới da vào tuần 0, 1, 2, 3 và 4, sau đó mỗi tháng dùng tiếp cùng liều. Vào tuần 16, những bệnh nhân được phân ngẫu nhiên vào nhóm giả dược lúc khởi đầu sẽ được phân ngẫu nhiên lại vào nhóm sử dụng secukinumab (liều 75 mg hoặc 150 mg tiêm dưới da) mỗi tháng.

Nghiên cứu viêm cột sống dính khớp 3 (MEASURE 3) đánh giá 226 bệnh nhân, trong đó có 13,3% trường hợp sử dụng đồng thời MTX và 23,5% trường hợp sử dụng đồng thời sulfasalazine. Bệnh nhân được phân ngẫu nhiên vào nhóm sử dụng secukinumab với liều 10 mg/kg tiêm tĩnh mạch ở tuần 0, 2 và 4, sau đó mỗi tháng dùng tiếp liều tiêm dưới da 150 mg hoặc 300 mg. Vào tuần 16, những bệnh nhân được phân ngẫu nhiên vào nhóm giả dược lúc khởi đầu sẽ được phân ngẫu nhiên lại vào nhóm sử dụng secukinumab (liều 150 mg hoặc 300 mg tiêm dưới da) mỗi

tháng. Tiêu chí đánh giá chính là ASAS 20 ở tuần 16. Bệnh nhân được làm mù về chế độ điều trị cho tới tuần 52, và nghiên cứu được tiếp tục cho đến tuần 156.

Dấu hiệu và triệu chứng

Trong nghiên cứu viêm cột sống dính khớp 2, việc điều trị secukinumab 150 mg dẫn đến cải thiện tốt hơn về các chỉ số đánh giá mức độ hoạt tính của bệnh so với giả dược vào tuần 16 (xem Bảng 10).

Bảng 10. Đáp ứng lâm sàng trong nghiên cứu viêm cột sống dính khớp 2 vào tuần 16

Kết cục (giá trị p so với giả dược)	Giả dược (n = 74)	75 mg (n = 73)	150 mg (n = 72)
Đáp ứng ASAS 20, %	28,4	41,1	61,1***
Đáp ứng ASAS 40, %	10,8	26,0	36,1***
hsCRP, (tỉ số post-BSL/BSL)	1,13	0,61	0,55***
ASAS 5/6, %	8,1	34,2	43,1***
ASAS lui bệnh một phần, %	4,1	15,1	13,9
BASDAI 50, %	10,8	24,7*	30,6**
Cải thiện chủ yếu ASDAS-CRP	4,1	15,1*	25,0***

* p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001; so với giả dược

Tất cả các giá trị p được hiệu chỉnh cho tính đa dạng của thử nghiệm dựa trên hệ thống phân cấp được xác định trước, ngoại trừ các tiêu chí BASDAI 50 và ASDAS-CRP

Quy kết là Không đáp ứng được dùng cho các kết cục biến nhị phân có giá trị bị thiếu

ASAS: Assessment of SpondyloArthritis International Society Criteria (Tiêu chuẩn Đánh giá của Hội Viêm khớp Cột sống Thế giới);

BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (Chỉ số đánh giá mức độ hoạt động của bệnh viêm cột sống dính khớp);

hsCRP: high-sensitivity C-reactive protein (protein phản ứng C độ nhạy cao);

ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (Thang điểm đánh giá mức độ hoạt động của bệnh viêm cột sống dính khớp);

BSL: Baseline (lúc ban đầu)

Khởi phát tác dụng của secukinumab 150 mg xảy ra sớm vào tuần thứ 1 với đánh giá ASAS 20 và tuần thứ 2 với đánh giá ASAS 40 trong nghiên cứu viêm cột sống dính khớp 2 (hơn hẳn giả dược).

Đáp ứng ASAS 20 được cải thiện ở tuần thứ 16 ở cả nhóm bệnh nhân chưa dùng kháng TNF α (68,2% so với 31,1%; p < 0,05) lẫn nhóm bệnh nhân đáp ứng không hoàn toàn với kháng TNF α (50,0% so với 24,1%; p < 0,05) sử dụng secukinumab 150 mg so với giả dược.

Trong nghiên cứu viêm cột sống dính khớp 1 và 2, bệnh nhân điều trị bằng secukinumab (150 mg trong nghiên cứu viêm cột sống dính khớp 2 và cả 2 chế độ liều trong nghiên cứu viêm cột sống dính khớp 1) đã biểu hiện sự cải thiện đáng kể về dấu hiệu và triệu chứng ở tuần 16, với

mức độ đáp ứng so sánh được và hiệu quả được duy trì cho đến tuần 52 ở cả nhóm bệnh nhân chưa từng dùng kháng TNF α và bệnh nhân có đáp ứng không hoàn toàn với kháng TNF α . Trong nghiên cứu viêm cột sống dính khớp 2, trong số 72 bệnh nhân ngẫu nhiên được sử dụng secukinumab 150 mg ban đầu, 61 (84,7%) bệnh nhân vẫn tiếp tục được điều trị ở tuần 52. Trong số đó, lần lượt 45 và 35 bệnh nhân có đáp ứng ASAS 20 và ASAS 40.

Trong nghiên cứu viêm cột sống dính khớp 3, bệnh nhân điều trị bằng secukinumab (150 mg và 300 mg) đã biểu hiện sự cải thiện về dấu hiệu và triệu chứng, và có đáp ứng hiệu quả tương đương bất kể liều nào, là vượt trội so với giả dược ở tuần 16 đối với tiêu chí đánh giá chính (ASAS 20). Nhìn chung, tỷ lệ đáp ứng hiệu quả ở nhóm 300 mg là cao hơn một cách nhất quán so với nhóm 150 mg đối với các tiêu chí đánh giá phụ. Trong giai đoạn làm mù, đáp ứng ASAS 20 và ASAS 40 lần lượt là 69,7% và 47,6% đối với liều 150 mg và lần lượt là 74,3% và 57,4% đối với liều 300 mg ở tuần 52. Đáp ứng ASAS 20 và ASAS 40 được duy trì đến tuần 156 (69,5% và 47,6% đối với liều 150 mg, so với 74,8% và 55,6% đối với liều 300 mg). Tỷ lệ đáp ứng cao hơn đối với liều 300 mg cũng được quan sát thấy ở đáp ứng ASAS một phần (ASAS PR) ở tuần 16 và được duy trì đến tuần 156. Sự khác biệt lớn hơn về tỷ lệ đáp ứng, thuận lợi hơn ở liều 300 mg so với liều 150 mg đã được quan sát thấy ở bệnh nhân đáp ứng không hoàn toàn với kháng TNF α (n=36) so với bệnh nhân chưa dùng kháng TNF α (n=114).

Vận động cột sống

Bệnh nhân điều trị bằng secukinumab 150 mg cho thấy sự cải thiện đáng kể về vận động cột sống khi đánh giá bằng sự thay đổi so với ban đầu về chỉ số đo lường bệnh viêm cột sống dính khớp (BASMI - Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) ở tuần 16 trong cả 2 nghiên cứu viêm cột sống dính khớp 1 (-0,40 so với -0,12 ở nhóm dùng giả dược; p = 0,0114) và nghiên cứu viêm cột sống dính khớp 2 (-0,51 so với -0,22 ở nhóm dùng giả dược; p = 0,0533). Sự cải thiện này được duy trì cho đến tuần 52.

Chức năng thực thể và chất lượng cuộc sống liên quan đến vấn đề sức khỏe

Trong nghiên cứu viêm cột sống dính khớp 1 và 2, bệnh nhân được điều trị với secukinumab 150 mg cho thấy tình trạng cải thiện hơn về chất lượng cuộc sống liên quan đến vấn đề sức khỏe khi đánh giá chất lượng cuộc sống trong bệnh viêm cột sống dính khớp (ASQoL - AS Quality of Life Questionnaire) (p = 0,001) và tổng hợp các yếu tố thực thể SF-36 Physical Component Summary (SF-36PCS) (p < 0,001). Bệnh nhân được điều trị với secukinumab 150 mg cũng cho thấy tình trạng cải thiện hơn đáng kể của các tiêu chí thăm dò về chức năng thực thể khi đánh giá chỉ số chức năng trong bệnh viêm cột sống dính khớp (BASFI - the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) so với giả dược (-2,15 so với -0,68) và về mặt mệt mỏi khi đánh giá Thang điểm Đánh giá Chức năng của Liệu pháp Bệnh Mạn tính – Mệt mỏi (FACIT-Fatigue) so với giả dược (8,10 so với 3,30). Sự cải thiện này được duy trì cho đến tuần 52.

Viêm khớp cột sống thể trực chưa có tổn thương X-quang (nr-axSpA)

Sự an toàn và hiệu quả của secukinumab được đánh giá ở 555 bệnh nhân trong một nghiên cứu pha III ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng giả dược (PREVENT), bao gồm một giai đoạn chính trong 2 năm và một giai đoạn mở rộng kéo dài 2 năm, ở những bệnh nhân viêm khớp cột sống thể trực chưa có tổn thương X – quang (nr-axSpA) đáp ứng tiêu chí phân loại trong Đánh giá của Hội Viêm khớp Cột sống Thế giới (Assessment of Spondyloarthritis International Society) đối với

viêm khớp cột sống thể trục (axSpA) không có bằng chứng X quang về các thay đổi trong khớp cùng chậu mà đáp ứng bộ tiêu chí sửa đổi New York đối với viêm cột sống dính khớp (AS). Bệnh nhân tham gia nghiên cứu đang ở giai đoạn bệnh hoạt động, được xác định bằng Chỉ số đánh giá mức độ hoạt động của bệnh viêm cột sống dính khớp (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index - BASDAI) ≥ 4 , thang đánh giá mức độ đau (Visual Analogue Scale - VAS) cho đau lưng toàn thể ≥ 40 (trên thang điểm 0-100 mm), dù hiện tại hoặc trước đó điều trị bằng thuốc chống viêm không steroid (NSAID) và tăng protein phản ứng C (CRP) và/hoặc có bằng chứng viêm khớp cùng chậu thông qua chụp cộng hưởng từ (MRI). Bệnh nhân trong nghiên cứu này đã được chẩn đoán viêm khớp cột sống thể trục trung bình từ 2,1 đến 3,0 năm và có 54% người tham gia nghiên cứu là nữ giới.

Trong nghiên cứu PREVENT, 9,7% bệnh nhân đã được điều trị bằng kháng TNF α trước đó nhưng đã ngưng dùng thuốc này vì không hiệu quả hoặc không dung nạp (bệnh nhân đáp ứng không hoàn toàn với kháng TNF α).

Trong nghiên cứu PREVENT, 9,9% bệnh nhân sử dụng đồng thời với MTX và 14,8% bệnh nhân sử dụng đồng thời với sulfasalazine. Trong giai đoạn mù đôi, bệnh nhân được dùng giả dược hoặc secukinumab trong 52 tuần. Bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên tiêm dưới da secukinumab 150 mg vào các tuần thứ 0, 1, 2, 3 và 4 sau đó mỗi tháng dùng tiếp cùng liều hoặc tiêm secukinumab 150 mg mỗi tháng một lần. Tiêu chí đánh giá chính là cải thiện ít nhất 40% theo Đánh giá của Hiệp hội Viêm khớp cột sống Quốc tế (ASAS 40) vào tuần thứ 16 ở những bệnh nhân chưa từng dùng kháng TNF α .

Dấu hiệu và triệu chứng

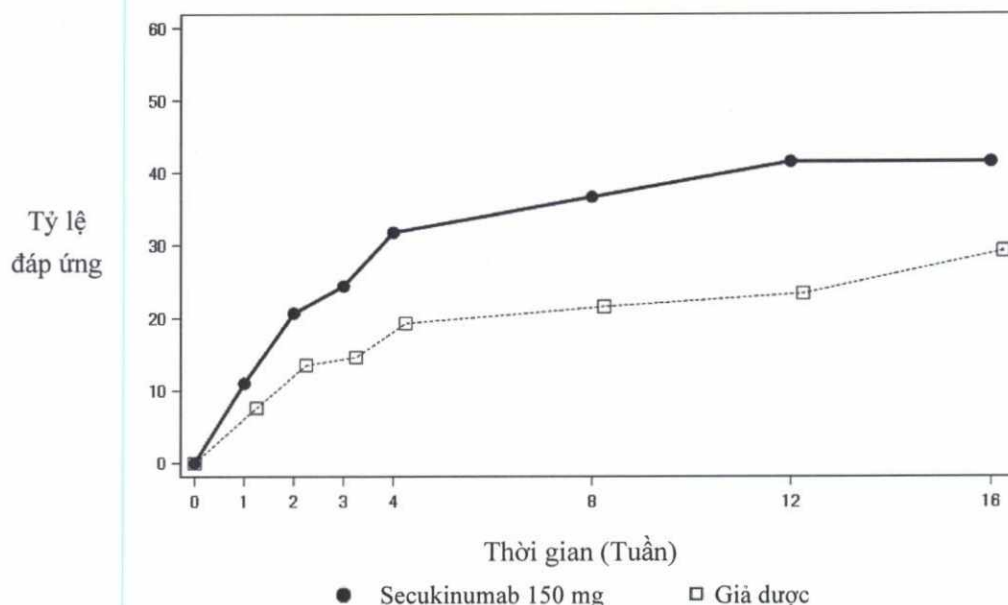
Trong nghiên cứu PREVENT, điều trị bằng secukinumab 150 mg đã giúp cải thiện đáng kể tình trạng hoạt động của bệnh so với giả dược ở tuần thứ 16. Các đánh giá bao gồm ASAS 40, ASAS 5/6, điểm BASDAI, BASDAI 50, CRP độ nhạy cao (hsCRP), ASAS 20 và ASAS lui bệnh một phần so với giả dược (Bảng 11). Đáp ứng được duy trì đến tuần thứ 52.

Bảng 11 Đáp ứng lâm sàng trong nghiên cứu PREVENT ở tuần thứ 16

Kết cục (giá trị p so với giả dược)	Giả dược	150 mg ¹
Số lượng bệnh nhân không dùng thuốc kháng TNF α được lựa chọn ngẫu nhiên	171	164
Đáp ứng ASAS 40, %	29,2	41,5*
Tổng số bệnh nhân được lựa chọn ngẫu nhiên	186	185
Đáp ứng ASAS 40, %	28,0	40,0*
ASAS 5/6, %	23,7	40,0*
BASDAI, LS trung bình thay đổi so với ban đầu	-1,46	-2,35*
BASDAI 50, %	21,0	37,3*
hsCRP, (tỷ số post-BSL/BSL)	0,91	0,64*
Đáp ứng ASAS 20, %	45,7	56,8*
ASAS lui bệnh một phần, %	7,0	21,6*
*p < 0,05 so với giả dược Tất cả các giá trị p được điều chỉnh cho tính đa dạng của thử nghiệm dựa trên hệ thống phân cấp được xác định trước Quy kết là Không đáp ứng được dùng cho các kết cục biến nhị phân có giá trị bị thiếu ¹secukinumab 150 mg tiêm dưới da vào tuần thứ 0, 1, 2, 3, và 4 sau đó mỗi tháng dùng tiếp cùng liều ASAS: Assessment of SpondyloArthritis International Society Criteria (Tiêu chuẩn Đánh giá của Hội Viêm khớp Cột sống Thế giới); BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (Chỉ số đánh giá mức độ hoạt động của bệnh viêm cột sống dính khớp); hsCRP: high-sensitivity C-reactive protein (protein phản ứng C độ nhạy cao); BSL: Baseline (lúc ban đầu) LS: Least square (bình phương tối thiểu)		

Thời điểm bắt đầu có tác dụng của secukinumab 150 mg xảy ra sớm nhất là vào tuần thứ 3 đối với ASAS 40 ở những bệnh nhân chưa dùng kháng TNF α (vượt trội so với giả dược) trong nghiên cứu PREVENT. Tỷ lệ bệnh nhân đạt được đáp ứng ASAS 40 bằng cách thăm khám ở những bệnh nhân chưa từng dùng kháng TNF α được thể hiện trong Hình 3.

Hình 3 Đáp ứng ASAS 40 ở những bệnh nhân chưa dùng kháng TNF α trong nghiên cứu PREVENT theo thời gian cho đến tuần thứ 16



Đáp ứng ASAS 40 cũng được cải thiện vào tuần thứ 16 ở bệnh nhân đáp ứng không hoàn toàn với kháng TNF α cho secukinumab 150 mg so với giả dược.

Chức năng thực thể và chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe

Bệnh nhân được điều trị bằng secukinumab 150 mg cho thấy sự cải thiện đáng kể có ý nghĩa thống kê vào tuần thứ 16 so với bệnh nhân được điều trị bằng giả dược về chức năng thực thể được đánh giá bằng chỉ số BASFI (tuần thứ 16: -1,75 so với -1,01, $p < 0,05$). Bệnh nhân được điều trị bằng secukinumab được báo cáo có những cải thiện đáng kể so với bệnh nhân được điều trị bằng giả dược vào tuần thứ 16 về chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe được đo bằng chỉ số ASQoL (thay đổi trung bình của LS: tuần thứ 16: -3,45 so với -1,84, $p < 0,05$) và chỉ số SF-36 PCS (SF-36 Physical Component Summary) (thay đổi trung bình của LS: tuần thứ 16: 5,71 so với 2,93, $p < 0,05$). Các cải thiện này được duy trì đến tuần thứ 52.

Vận động cột sống

Vận động cột sống được đánh giá bởi chỉ số BASMI cho đến tuần thứ 16. Những cải thiện lớn hơn đã được chứng minh ở những bệnh nhân điều trị bằng secukinumab so với bệnh nhân điều trị bằng giả dược ở các tuần thứ 4, 8, 12 và 16.

Ức chế viêm trong hình ảnh cộng hưởng từ (MRI)

Dấu hiệu viêm được đánh giá bằng MRI tại thời điểm bắt đầu và tuần thứ 16, được biểu thị bằng sự thay đổi so với thời điểm ban đầu của điểm phù SI-joint Berlin cho khớp cùng chậu, điểm ASspiMRI-a và điểm Berlin spine cho cột sống. Sự ức chế các dấu hiệu viêm ở cả khớp cùng chậu và cột sống đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân được điều trị bằng secukinumab. Thay đổi trung bình từ thời điểm ban đầu của điểm phù SI-joint Berlin là -1,68 đối với bệnh nhân được điều trị bằng secukinumab 150 mg ($n = 180$) so với -0,39 đối với bệnh nhân được điều trị giả dược ($n = 174$) ($p < 0,05$).

Nhóm bệnh nhân trẻ em

Vảy nến thể mảng ở trẻ em

Secukinumab đã cho thấy cải thiện về dấu hiệu và triệu chứng, và chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe ở bệnh nhân trẻ em từ 6 tuổi trở lên bị vảy nến thể mảng (xem Bảng 13 và 15).

Vảy nến thể mảng mức độ nặng

Tính an toàn và hiệu quả của secukinumab được đánh giá bởi một nghiên cứu pha III ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng giả dược và etanercept trên bệnh nhân trẻ em từ 6 đến dưới 18 tuổi mắc vảy nến thể mảng nặng, đánh giá bởi điểm PASI ≥ 20 , điểm IGA mod 2011 thang 4 và BSA $\geq 10\%$, tất cả đều có chỉ định điều trị toàn thân. Khoảng 43% bệnh nhân đã được điều trị bằng quang liệu pháp, 53% đã điều trị bằng trị liệu toàn thân thông thường, 3% đã sử dụng thuốc sinh học, và 9% mắc đồng thời viêm khớp vảy nến.

Nghiên cứu vảy nến trẻ em 1 đánh giá 162 bệnh nhân đã được ngẫu nhiên dùng liều thấp secukinumab (75 mg cho bệnh nhân có cân nặng < 50 kg hoặc 150 mg cho cân nặng ≥ 50 kg), liều cao secukinumab (75 mg cho bệnh nhân có cân nặng < 25 kg hoặc 150 mg cho cân nặng ≥ 25 kg và < 50 kg, hoặc 300 mg cho cân nặng ≥ 50 kg), hoặc giả dược vào tuần 0, 1, 2, 3, và 4 sau đó dùng cùng liều mỗi 4 tuần 1 lần, hoặc etanercept. Bệnh nhân được ngẫu nhiên dùng liều etanercept 0,8 mg/kg hàng tuần (cao nhất 50 mg). Phân bổ ngẫu nhiên về cân nặng và độ tuổi của bệnh nhân được miêu tả ở Bảng 12.

Bảng 12 Phân bổ về cân nặng và độ tuổi cho nghiên cứu vảy nến trẻ em 1

Phân tầng ngẫu nhiên	Mô tả	Secukinumab liều thấp n = 40	Secukinumab liều cao n = 40	Giả dược n = 41	Etanercept n = 41	Tổng N = 162
Độ tuổi	6 - < 12 tuổi	8	9	10	10	37
	≥ 12 - < 18 tuổi	32	31	31	31	125
Cân nặng	< 25 kg	2	3	3	4	12
	≥ 25 - < 50 kg	17	15	17	16	65
	≥ 50 kg	21	22	21	21	85

Bệnh nhân ngẫu nhiên dùng giả dược, khi không có đáp ứng vào tuần 12 đã được đổi sang nhóm điều trị bằng secukinumab liều thấp hoặc cao (liều dùng dựa trên cân nặng) và sử dụng thuốc nghiên cứu vào tuần 12, 13, 14 và 15, sau đó dùng cùng liều cứ mỗi 4 tuần kể từ tuần 16. Các đồng tiêu chí chính là tỷ lệ bệnh nhân có đáp ứng PASI 75 và IGA mod 2011 “sạch” hoặc “gần như sạch” (0 hoặc 1) vào tuần 12.

Trong 12 tuần điều trị đối chứng giả dược, hiệu quả của cả hai liều secukinumab (liều thấp và liều cao) là tương đương nhau khi xét đến các đồng tiêu chí đánh giá chính. Các tỷ số chênh (odds ratio) cho cả hai liều secukinumab là có ý nghĩa thống kê cho cả đáp ứng PASI 75 và IGA mod 2011 0 hoặc 1.

Độ an toàn và hiệu quả trên tất cả các bệnh nhân được theo dõi trong 52 tuần sau liều đầu tiên. Tỷ lệ bệnh nhân đạt được đáp ứng PASI 75 và IGA mod 2011 0 hoặc 1 “sạch” hoặc “gần như sạch” (0 hoặc 1) cho thấy sự tách biệt giữa nhóm điều trị bằng secukinumab và giả dược ở lần khám đầu tiên vào tuần 4, sự khác biệt trở nên rõ ràng hơn vào tuần 12. Đáp ứng này được duy trì tới tuần 52 (xem Bảng 13). Cải thiện ở tỉ lệ đáp ứng PASI 50, 90, 100 và Chỉ số Chất lượng cuộc sống về Da liễu trẻ em (CDLQI) điểm 0 hoặc 1 cũng được duy trì trong suốt 52 tuần.

Ngoài ra, tỉ lệ đáp ứng PASI 75, IGA 0 hoặc 1, PASI 90 vào tuần 12 và 52 cho nhóm điều trị bằng liệu secukinumab cả thấp và cao đã cao hơn tỉ lệ đáp ứng cho bệnh nhân điều trị bằng etanercept (xem Bảng 13).

Sau tuần 12, hiệu quả của cả liều thấp và liều cao secukinumab là tương đương mặc dù ở liều cao cho hiệu quả cao hơn đối với bệnh nhân có cân nặng ≥ 50 kg. Hồ sơ an toàn của liều thấp và liều cao là tương đương và đồng nhất với hồ sơ an toàn trên bệnh nhân người lớn.

Bảng 13 Tóm tắt về đáp ứng lâm sàng của vảy nến trẻ em mức độ nặng ở tuần 12 và 52 (Nghiên cứu vảy nến trẻ em 1)*

Tiêu chí đáp ứng	So sánh giữa các liệu pháp	'Thử nghiệm'	'Đối chứng'	Tỷ số chênh (95% CI)	Giá trị p
	'Thử nghiệm' so với 'Đối chứng'	n**/m (%)	n**/m (%)		
Ở tuần 12***					
PASI 75	secukinumab liều thấp so với giả dược	32/40 (80,0)	6/41 (14,6)	25,78 (7,08, 114,66)	< 0,0001
	secukinumab liều cao so với giả dược	31/40 (77,5)	6/41 (14,6)	22,65 (6,31, 98,93)	< 0,0001
	secukinumab liều thấp so với etanercept	32/40 (80,0)	26/41 (63,4)	2,25 (0,73, 7,38)	
	secukinumab liều cao so với etanercept	31/40 (77,5)	26/41 (63,4)	1,92 (0,64, 6,07)	
IGA 0/1	secukinumab liều thấp so với giả dược	28/40 (70,0)	2/41 (4,9)	51,77 (10,02, 538,64)	< 0,0001
	secukinumab liều cao so với giả dược	24/40 (60,0)	2/41 (4,9)	32,52 (6,48, 329,52)	< 0,0001
	secukinumab liều thấp so với etanercept	28/40 (70,0)	14/41 (34,1)	4,49 (1,60, 13,42)	
	secukinumab liều cao so với etanercept	24/40 (60,0)	14/41 (34,1)	2,86 (1,05, 8,13)	
PASI 90	secukinumab liều thấp so với giả dược	29/40 (72,5)	1/41 (2,4)	133,67 (16,83, 6395,22)	< 0,0001
	secukinumab liều cao so với giả dược	27/40 (67,5)	1/41 (2,4)	102,86 (13,22, 4850,13)	< 0,0001
	secukinumab liều thấp so với etanercept	29/40 (72,5)	12/41 (29,3)	7,03 (2,34, 23,19)	
	secukinumab liều cao so với etanercept	27/40 (67,5)	12/41 (29,3)	5,32 (1,82, 16,75)	



Ở tuần 52					
PASI 75	secukinumab liều thấp so với etanercept	35/40 (87,5)	28/41 (68,3)	3,12 (0,91, 12,52)	
	secukinumab liều cao so với etanercept	35/40 (87,5)	28/41 (68,3)	3,09 (0,90, 12,39)	
IGA 0/1	secukinumab liều thấp so với etanercept	29/40 (72,5)	23/41 (56,1)	2,02 (0,73, 5,77)	
	secukinumab liều cao so với etanercept	30/40 (75,0)	23/41 (56,1)	2,26 (0,81, 6,62)	
PASI 90	secukinumab liều thấp so với etanercept	30/40 (75,0)	21/41 (51,2)	2,85 (1,02, 8,38)	
	secukinumab liều cao so với etanercept	32/40 (80,0)	21/41 (51,2)	3,69 (1,27, 11,61)	
* Phương pháp non-responder imputation được sử dụng để xử lý các giá trị dữ liệu bị thiếu (missing data) ** n là số lượng bệnh nhân có đáp ứng, m = số lượng bệnh nhân được đánh giá *** kéo giãn khoảng cách thăm khám ở tuần 12 Tỷ số chênh, khoảng tin cậy 95%, và giá trị p là từ một mô hình hồi quy logistic chính xác với các nhóm điều trị, nhóm trọng lượng cơ thể ban đầu và nhóm tuổi					

Một tỉ lệ cao hơn ở bệnh nhân trẻ em điều trị với secukinumab cho những cải thiện về chất lượng cuộc sống liên quan đến vấn đề sức khỏe như được đánh giá bằng điểm CDLQI 0 hoặc 1 so với giả được vào tuần 12 (liều thấp 44,7%, liều cao 50%, giả được 15%). Theo thời gian cho đến và bao gồm tuần 52, cả nhóm secukinumab liều thấp và cao đạt được các kết cục trên cao hơn về mặt con số so với nhóm etanercept (liều thấp 60,6%, liều cao 66,7%, etanercept 44,4%).

Vảy nến thể mảng mức độ trung bình đến nặng

Secukinumab được dự đoán là hiệu quả cho điều trị vảy nến thể mảng mức độ trung bình trên bệnh nhân trẻ em dựa trên hiệu quả và mối tương quan nồng độ - đáp ứng đã được chứng minh ở bệnh nhân người lớn mắc vảy nến thể mảng mức độ trung bình đến nặng, và sự tương đồng của diễn biến bệnh, sinh lý bệnh, và ảnh hưởng của thuốc trên bệnh nhân người lớn và trẻ em trên cùng những mức độ phơi nhiễm.

Hơn nữa, độ an toàn và hiệu quả của secukinumab được đánh giá trong một nghiên cứu pha III nhãn mở, hai nhánh, nhóm song song, đa trung tâm trên bệnh nhân trẻ em từ 6 đến < 18 tuổi bị vảy nến thể mảng nặng, như được định nghĩa bởi điểm PASI ≥ 12 , điểm IGA mod 2011 ≥ 3 và BSA $\geq 10\%$, là những bệnh nhân được chỉ định liệu pháp toàn thân.

Nghiên cứu vảy nến trẻ em 2 đánh giá 84 bệnh nhân được ngẫu nhiên sử dụng liều thấp secukinumab (75 mg cho bệnh nhân có cân nặng < 50 kg hoặc 150 mg cho cân nặng ≥ 50 kg) hoặc liều cao secukinumab (75 mg cho bệnh nhân có cân nặng < 25 kg hoặc 150 mg cho cân nặng ≥ 25 kg và < 50 kg, hoặc 300 mg cho cân nặng ≥ 50 kg) vào tuần 0, 1, 2, 3 và 4 sau đó dùng cùng liều mỗi 4 tuần 1 lần. Phân bố ngẫu nhiên về cân nặng và độ tuổi của bệnh nhân được miêu tả ở Bảng 14.

Bảng 14 Phân bố bệnh nhân theo cân nặng và độ tuổi cho nghiên cứu vẩy nến trẻ em 2

Phân nhóm	Mô tả	Secukinumab liều thấp n = 42	Secukinumab liều cao n = 42	Tổng N = 84
Độ tuổi	6 - < 12 tuổi	17	16	33
	≥ 12 - < 18 tuổi	25	26	51
Cân nặng	< 25 kg	4	4	8
	≥ 25 - < 50 kg	13	12	25
	≥ 50 kg	25	26	51

Các đồng tiêu chí chính là tỷ lệ bệnh nhân đạt được đáp ứng PASI 75 và IGA mod 2011 “sạch” hoặc “gần như sạch” (0 hoặc 1) vào tuần 12.

Độ hiệu quả của cả hai liều secukinumab thấp và cao là tương đương nhau và cho thấy sự cải thiện đáng kể có ý nghĩa thống kê so với liều giả được trước đó đối với các đồng tiêu chí chính. Khả năng được ước tính sau đó về tác dụng tích cực của liệu pháp là 100%.

Tất cả các bệnh nhân đều được theo dõi trong ít nhất 24 tuần sau lần dùng thuốc đầu tiên (xem Bảng 15). Hiệu quả (xác định bằng đáp ứng PASI 75 và IGA mod 2011 “sạch” hoặc “gần như sạch” [0 or 1]) được ghi nhận sớm ở lần thăm khám đầu tiên sau thời điểm ban đầu vào tuần thứ 2 và tỉ lệ bệnh nhân đạt được đáp ứng PASI 75 và IGA mod 2011 “sạch” hoặc “gần như sạch” (0 hoặc 1) đã tăng trong suốt thời kì 24 tuần. Cải thiện ở các đáp ứng PASI 90 và PASI 100 cũng được quan sát vào tuần 12 và tăng lên trong suốt thời kì 24 tuần.

Sau tuần 12, hiệu quả của cả liều secukinumab thấp và cao là tương đương. Hồ sơ an toàn của liều thấp và liều cao là tương đương và đồng nhất với dữ liệu an toàn trên người lớn.

Bảng 15 Tóm tắt về đáp ứng lâm sàng của vẩy nến trên trẻ em từ mức độ trung bình đến nặng ở tuần 12 và 24 (Nghiên cứu vẩy nến trẻ em 2)*

	Tuần 12		Tuần 24	
	Secukinumab liều thấp	Secukinumab liều cao	Secukinumab liều thấp	Secukinumab liều cao
Số lượng bệnh nhân	42	42	42	42
Đáp ứng PASI 75 n (%)	39 (92,9%)	39 (92,9%)	40 (95,2%)	40 (95,2%)
Đáp ứng IGA mod 2011 ‘sạch’ hoặc ‘gần như sạch’ n (%)	33 (78,6%)	35 (83,3%)	37 (88,1%)	39 (92,9%)
Đáp ứng PASI 90 n (%)	29 (69%)	32 (76,2%)	37 (88,1%)	37 (88,1%)
Đáp ứng PASI 100 n (%)	25 (59,5%)	23 (54,8%)	28 (66,7%)	28 (66,7%)

* Phương pháp non-responder imputation được sử dụng để xử lý dữ liệu bị thiếu

Những kết quả này ở quần thể bệnh nhân trẻ em mắc vẩy nến thể mảng mức độ trung bình đến nặng đã khẳng định dự đoán trước đó dựa trên hiệu quả và mối tương quan nồng độ - đáp ứng ở bệnh nhân người lớn như đã đề cập ở trên.

Trong nhóm điều trị với liều thấp, 50% và 70,7% bệnh nhân đạt được điểm CDLQI 0 hoặc 1 vào tuần 12 và 24, tương ứng. Trong nhóm điều trị với liều cao, 61,9% và 60,5% đạt được điểm CDLQI 0 hoặc 1 vào tuần 12 và 24 tương ứng.

Cơ quan Quản lý Dược phẩm châu Âu (EMA) đã miễn việc bắt buộc nộp những kết quả nghiên cứu secukinumab ở bệnh nhân trẻ em bị vảy nến thể mảng, tuổi từ sơ sinh đến dưới 6 tuổi và ở bệnh nhân trẻ em bị viêm khớp tự phát mãn tính tuổi từ sơ sinh đến dưới 2 tuổi (xem mục **LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG** để biết thông tin dùng thuốc ở trẻ em).

Cơ quan Quản lý Dược phẩm châu Âu cũng đã hoãn việc nộp những kết quả nghiên cứu secukinumab ở bệnh nhân trẻ em bị viêm khớp tự phát mãn tính tuổi từ 2 đến dưới 18 tuổi (xem mục **LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG** để biết thông tin dùng thuốc ở trẻ em).

DỮ LIỆU AN TOÀN PHI LÂM SÀNG

Các dữ liệu phi lâm sàng đã chỉ ra không có nguy cơ đặc biệt nào cho con người (người lớn hoặc trẻ em), dựa trên các nghiên cứu quy ước về dược lý an toàn, liều lặp lại và độc tính trên hệ sinh sản, hoặc phản ứng chéo trên mô.

Các nghiên cứu trên động vật chưa được tiến hành để đánh giá về khả năng sinh ung thư của secukinumab.

HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản trong tủ lạnh (2 °C đến 8°C). Không bảo quản đông lạnh.

Bảo quản trong bao bì gốc để tránh ánh sáng.

Nếu cần, Fraizeron có thể được bảo quản bên ngoài tủ lạnh trong một khoảng thời gian lên tới 4 ngày ở nhiệt độ phòng, không quá 30°C.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 1 bút tiêm đóng sẵn thuốc 2 ml.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Tiêu chuẩn cơ sở.

CƠ SỞ SẢN XUẤT

Novartis Pharma Stein AG

Schaffhauserstrasse, 4332 Stein, Thụy Sĩ.

PHIÊN BẢN

PI_Fraizeron_300 mg/2 ml_AI_EU SmPC Feb 2022_V1.0

