

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA**I. DENOMINACIÓN DISTINTIVA****COSENTYX®****II. DENOMINACIÓN GENÉRICA**

Secukinumab

III. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN**FORMA FARMACÉUTICA**

Solución

FORMULACIÓN:**Presentación Frasco Ámpula**

El frasco ámpula con polvo liofilizado contiene:

| | |
|-------------|--------|
| Secukinumab | 150 mg |
| Excipiente | cs |

Presentación Jeringa Preenada

La jeringa prellenada contiene:

| | | | |
|--------------|--------|--------|--------|
| Secukinumab | 75 mg | 150 mg | 300 mg |
| Vehículo cbp | 0.5 mL | 1 mL | 2 mL |

Presentación Pluma Precargada (Autoinyector)

La pluma precargada contiene:

| | | |
|--------------|--------|--------|
| Secukinumab | 150 mg | 300 mg |
| Vehículo cbp | 1 mL | 2 mL |

Secukinumab es un anticuerpo monoclonal recombinante, íntegramente humano, dirigido específicamente contra la interleucina 17A. Se trata de un anticuerpo de tipo IgG1/k producido en células ováricas de hámster chino.

IV. INDICACIONES TERAPÉUTICAS**Psoriasis en placa**Pacientes adultos

COSENTYX® está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placa de moderada a grave en adultos que son candidatos a la terapia sistémica o fototerapia.

Pacientes pediátricos

COSENTYX® está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placa de moderada a grave a partir de los 6 años que son candidatos a la terapia sistémica o fototerapia.

Espondiloartritis axial (EspAax)Espondilitis anquilosante (EA, Espondiloartritis axial radiográfica)

COSENTYX® está indicado para el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa en adultos que no han respondido adecuadamente al tratamiento convencional.

Espondiloartritis axial no radiográfica (EspAax-nr)

COSENTYX® está indicado para el tratamiento de la espondiloartritis axial no radiográfica activa con signos objetivos de inflamación, en adultos que no han respondido adecuadamente a fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

Artritis psoriásica

COSENTYX® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa. **COSENTYX®** puede utilizarse solo o en combinación con metotrexato.

Artritis idiopática juvenil (AIJ)

Artritis relacionada con entesitis

COSENTYX® está indicado para el tratamiento de la artritis relacionada con entesitis activa en pacientes mayores de 4 años.

Artritis psoriásica juvenil

COSENTYX® está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica juvenil activa en pacientes mayores de 2 años.

V. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

GRUPO FARMACOTERAPÉUTICO, ATC

Inmunosupresores, Inhibidores de la interleucina. Código ATC: L04AC10.

MECANISMO DE ACCIÓN

Secukinumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 totalmente humano que se une selectivamente y neutraliza la citoquina proinflamatoria IL-17A. Secukinumab se dirige selectivamente a la IL-17A e inhibe su interacción con el receptor de IL-17, que se expresa en diversos tipos de células, incluyendo queratinocitos y sinoviocitos. Como resultado, secukinumab inhibe la liberación de citoquinas proinflamatorias, quimiocinas y mediadores de daño tisular y reduce la contribución de la IL-17A que contribuyen a enfermedades autoinmunes e inflamatorias. Los niveles clínicamente relevantes de secukinumab llegan a la piel y reducen los marcadores inflamatorios locales. Como consecuencia directa, el tratamiento con secukinumab reduce el eritema, la induración y descamación presentes en las lesiones de la psoriasis en placa.

La IL-17A es una citocina natural que participa en reacciones inmunitarias e inflamatorias normales y desempeña una función clave en la patogenia de la psoriasis en placa, artritis psoriásica y la espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica). La sangre de los pacientes con psoriasis en placa, artritis psoriásica o espondiloartritis axial y la piel afectada de los pacientes con psoriasis en placa contienen cifras elevadas de linfocitos productores de IL-17A y células inmunitarias innatas, así como altas concentraciones de IL-17A. La IL-17A se encuentra en gran concentración en la piel con lesiones, a diferencia de la piel sin lesiones de los pacientes con psoriasis. Además, se ha detectado una mayor frecuencia de linfocitos productores de IL-17 en el líquido sinovial de los pacientes con artritis psoriásica. La frecuencia de linfocitos productores de IL-17 también es significativamente más elevada en la médula ósea subcondral de las articulaciones interapofisarias (facetarias) de pacientes con espondiloartritis axial. Se constató que la inhibición de la IL-17A es eficaz en el tratamiento de la espondilitis anquilosante (EA), lo que confirma la implicación crucial de esta citocina en la espondiloartritis axial (ver ESTUDIOS CLÍNICOS).

La IL-17A también favorece la inflamación de los tejidos, la infiltración de neutrófilos, la destrucción de hueso y tejidos y la remodelación de tejidos, incluidos los procesos de angiogénesis y fibrosis.

FARMACODINAMIA

Los niveles séricos de IL-17A totales (IL-17A libre y unida a secukinumab) se incrementan debido a la reducción en la depuración de IL-17A unida a secukinumab en 2 a 7 días en los pacientes que recibieron secukinumab, lo que indica que secukinumab captura selectivamente IL-17A libre, lo que desempeña un papel clave en la patogénesis de la psoriasis en placa.

En un estudio de secukinumab, los neutrófilos epidérmicos infiltrantes y los distintos marcadores asociados a neutrófilos, presentes en gran número en la piel lesionada de los pacientes con psoriasis en placa, disminuyeron significativamente al cabo de una o dos semanas de tratamiento.

Se ha observado que secukinumab reduce (al cabo de 1 a 2 semanas de tratamiento) las concentraciones de proteína C-reactiva, que es un marcador de la inflamación en la artritis psoriásica y la espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica).

FARMACOCINÉTICA

Absorción

Tras administrar por vía subcutánea 150 mg (en inyección única) o 300 mg (en dos inyecciones de 150 mg) de secukinumab a pacientes con psoriasis en placa se logra una concentración sérica máxima de secukinumab de 13.7 ± 4.8 µg/mL o 27.3 ± 9.5 µg/mL, respectivamente, 5 o 6 días después de la administración.

El tiempo transcurrido hasta alcanzar la concentración máxima era de entre 31 y 34 días después del primer mes de tratamiento con dosis semanales.

Las concentraciones máximas del estado estacionario ($C_{\text{máx,ss}}$), tras la administración subcutánea de 150 o 300 mg, son de 27.6 µg/mL o 55.2 µg/mL, respectivamente. El estado estacionario se alcanza después de 20 semanas con regímenes de administración mensuales.

Durante la fase de mantenimiento de administración mensual repetida, los pacientes presentan concentraciones séricas máximas y ABC (Área Bajo la Curva) dos veces mayores que las obtenidas con una sola administración.

Secukinumab se absorbe con una biodisponibilidad absoluta media del 73%.

Tras varias dosis subcutáneas de 300 mg administradas mediante la pluma precargada de 300 mg/2 mL a pacientes con psoriasis en placa, el promedio de concentración sérica mínima de secukinumab fue consistente con el observado en los estudios previos de 150 mg/mL para administrar 300 mg.

Distribución

El volumen medio de distribución durante la fase terminal (V_z) tras una sola administración intravenosa varía entre 7.10 y 8.60 litros en los pacientes con psoriasis en placa, lo cual sugiere que la distribución de secukinumab hacia los compartimentos periféricos es limitada.

La concentración de secukinumab en el líquido intersticial de la piel de pacientes con psoriasis en placas oscilo entre el 28% y el 39% de las concentraciones séricas registradas 1 y 2 semanas después de una dosis subcutánea única de 300 mg de secukinumab (administrada en forma de dos inyecciones de 150 mg).

Eliminación

La depuración sistémica media (CL) es de 0.19 L/d en los pacientes con psoriasis en placa. La depuración no depende de la dosis ni del tiempo, como cabe esperar de un anticuerpo monoclonal IgG1 terapéutico que reacciona con una diana citocínica soluble, como la IL-17A.

Se ha calculado que la vida media de eliminación promedio es de 27 días en los pacientes con psoriasis en placa. En pacientes individuales, la vida media estimada puede variar entre 17 a 41 días.

Linealidad de la dosis

La farmacocinética tras dosis únicas y repetidas de secukinumab en pacientes con psoriasis en placa se determinó en varios estudios en los que se usaron tanto dosis intravenosas de 1 x 0.3 mg/kg a 3 x 10 mg/kg, como dosis subcutáneas de entre 1 x 25 mg y múltiplos de 300 mg. En todos los casos, la exposición resultó proporcional a la dosis.

Las propiedades farmacocinéticas de secukinumab observadas en los pacientes con artritis psoriásica y con espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) fueron similares a las observadas en los pacientes con psoriasis en placa.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

De los 3430 pacientes con psoriasis en placa que recibieron **COSENTYX®** en los estudios clínicos, un total de 230 pacientes tenían por lo menos 65 años de edad y 32 pacientes eran mayores de 75 años.

De los 2536 pacientes con artritis psoriásica que recibieron **COSENTYX®** en los estudios clínicos, un total de 236 pacientes tenían por lo menos 65 años de edad y 25 pacientes eran mayores de 75 años.

De los 794 pacientes con espondilitis anquilosante que recibieron **COSENTYX®** en los estudios clínicos, un total de 29 pacientes tenían por lo menos 65 años de edad y 3 pacientes eran mayores de 75 años.

De los 524 pacientes con espondiloartritis axial no radiográfica que recibieron **COSENTYX®** en los estudios clínicos, un total de 9 pacientes tenían por lo menos 65 años de edad y 2 pacientes eran mayores de 75 años.

Según un análisis farmacocinético poblacional, la depuración es similar en los pacientes de edad avanzada y los menores de 65 años.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

No hay datos farmacocinéticos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Se espera que la eliminación renal de **COSENTYX®** intacto, un anticuerpo monoclonal IgG, sea baja y de menor importancia. Las IgG se eliminan principalmente por vía catabólica y no se espera que la insuficiencia hepática influya en la depuración de **COSENTYX®**.

Pacientes pediátricos

Psoriasis en placa

En un grupo de los dos estudios en pacientes pediátricos, los pacientes con psoriasis en placas moderada o grave (de entre 6 años y menos de 18 años) recibieron secukinumab según el esquema de dosificación pediátrico recomendado. A la semana 24, los pacientes con un peso ≥ 25 y < 50 kg tuvieron una concentración mínima media \pm SD en equilibrio de 19.8 ± 6.96 $\mu\text{g/mL}$ ($n = 24$) después de una dosis de 75 mg de secukinumab, y los pacientes con un peso ≥ 50 kg tuvieron una concentración mínima media \pm SD en equilibrio de 27.3 ± 10.1 $\mu\text{g/mL}$ ($n = 36$) después de una dosis de 150 mg de secukinumab. La concentración mínima media \pm SD en equilibrio en los pacientes con un peso < 25 kg ($n = 8$) fue de 32.6 ± 10.8 $\mu\text{g/mL}$ a la semana 24 después de una dosis de 75 mg.

Artritis idiopática juvenil (JIA): Artritis relacionada con entesitis (ERA) y artritis psoriásica juvenil (JPsA)

En el estudio pediátrico, los pacientes con artritis relacionada con entesitis (ERA, por sus siglas en inglés) y artritis psoriásica juvenil (JPsA, por sus siglas en inglés), de entre 2 y menos de 18 años recibieron secukinumab según el régimen de dosificación pediátrico recomendado. En la semana 24, los pacientes con un peso < 50 kg y los pacientes con un peso ≥ 50 kg tuvieron una concentración mínima media \pm DE en equilibrio de 25.2 ± 5.45 $\mu\text{g/mL}$ ($n = 10$) y 27.9 ± 9.57 $\mu\text{g/mL}$ ($n = 19$), respectivamente.

EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICA

PSORIASIS EN PLACA

Pacientes adultos

La seguridad y la eficacia de **COSENTYX®** se evaluaron en cuatro estudios de fase III, aleatorizados, con doble enmascaramiento y comparativos con placebo, efectuados en pacientes con psoriasis en placa moderada o severa que eran candidatos a fototerapia o de terapia sistémica (ERASURE, FIXTURE, FEATURE y JUNCTURE). **COSENTYX®** se administró en dosis de 150 y 300 mg y su seguridad y su eficacia se compararon con las del placebo o de etanercept. En otro estudio se evaluó un régimen terapéutico crónico en comparación con una pauta de «repetición del tratamiento en caso de necesidad» (SCULPTURE). En estos estudios, cada dosis de 300 mg se administró en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

De los 2403 pacientes que participaron en los estudios comparativos con placebo, el 79% carecían de antecedentes de tratamiento biológico, el 45% habían recibido un tratamiento no biológico que resultó ineficaz; el 8%, un tratamiento biológico ineficaz; el 6%, un tratamiento anti-TNF ineficaz y el 2%, una terapia anti-p40 fallida. Por lo general, las características iniciales de la enfermedad concordaban en todos los grupos de tratamiento: la puntuación mediana inicial del PASI (Índice de severidad y extensión de la psoriasis) era de entre 19 y 20, la puntuación inicial de la IGA mod 2011 (Evaluación global del investigador) era «moderada» (62%) o «severa» (38%), la superficie corporal (SC) mediana inicial era ≥ 27 y la puntuación mediana del Índice de calidad de vida en dermatología (DLQI: por sus siglas en inglés) era de entre 10 a 12. Entre el 15 al 25% de los pacientes de los estudios de fase III padecían artritis psoriásica al inicio.

En el estudio 1 de psoriasis (ERASURE) se evaluaron 738 pacientes. Los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de **COSENTYX®** recibieron dosis de 150 o 300 mg en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego la misma dosis una vez por mes. Los pacientes asignados aleatoriamente al grupo del placebo que no respondían al cabo de 12 semanas pasaron a recibir **COSENTYX®** (150 o 300 mg) en las semanas 12, 13, 14 y 15 y, luego, la misma dosis una vez por mes, a partir de la semana 16. Desde la primera administración del tratamiento del estudio, todos los pacientes fueron sometidos a un seguimiento de hasta 52 semanas de duración.

En el estudio 2 de psoriasis (FIXTURE) se evaluaron 1306 pacientes. Los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de **COSENTYX®** recibieron dosis de 150 o 300 mg en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego la misma dosis una vez por mes. Los pacientes asignados aleatoriamente al grupo del etanercept recibieron dosis de 50 mg dos veces por semana durante 12 semanas y, luego, la misma dosis una vez por semana. Los pacientes asignados aleatoriamente al grupo del placebo que no respondían al cabo de 12 semanas pasaron a recibir **COSENTYX®** (150 o 300 mg) en las semanas 12, 13, 14 y 15 y, luego, la misma dosis una vez por mes, a partir de la semana 16. Desde la primera administración del tratamiento del estudio, todos los pacientes fueron sometidos a un seguimiento de hasta 52 semanas de duración.

En el estudio 3 de psoriasis (FEATURE) se evaluaron 177 pacientes usando una jeringa prellenada en comparación con el placebo después de 12 semanas de tratamiento para determinar la seguridad, la tolerabilidad y la aptitud de uso de la autoadministración de **COSENTYX®** con la jeringa prellenada. Los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de **COSENTYX®** recibieron dosis de 150 o 300 mg en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego la misma dosis una vez por mes. También se aleatorizaron pacientes para que recibiesen el placebo las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego la misma dosis una vez por mes.

En el estudio 4 de psoriasis (JUNCTURE) se evaluaron 182 pacientes usando una pluma precargada en comparación con el placebo después de 12 semanas de tratamiento para determinar la seguridad, la tolerabilidad y la aptitud de uso de la autoadministración de **COSENTYX®** con la pluma precargada. Los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de **COSENTYX®** recibieron dosis de 150 o 300 mg en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego la misma dosis una vez por mes. También se aleatorizaron pacientes para que recibiesen el placebo las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego la misma dosis una vez por mes.

En el estudio 5 de psoriasis (SCULPTURE) se evaluaron 966 pacientes. Todos los pacientes recibieron **COSENTYX®** en dosis de 150 o 300 mg en las semanas 0, 1, 2, 3, 4, 8 y 12, y luego se les asignó de forma aleatoria un régimen de mantenimiento mensual con la misma dosis a partir de la semana 12, o bien una pauta de «repetición del tratamiento en caso de necesidad» con la misma dosis. Los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de «repetición del tratamiento en caso de necesidad» no consiguieron un mantenimiento satisfactorio de la respuesta, por lo que se recomienda un régimen de mantenimiento con dosis mensuales fijas.

En los estudios comparativos con placebo y con tratamiento activo, los objetivos primarios fueron la proporción de pacientes que conseguían un «PASI 75» (es decir, un 75% de reducción en la puntuación del PASI) o bien una respuesta “total” o “casi total” por IGA mod 2011, en comparación con el placebo, al cabo de 12 semanas de tratamiento (véanse las Tablas 1 y 2). En todos los estudios, la dosis de 300 mg se observaron mayor tasa de respuesta de las lesiones cutáneas según los criterios de valoración de la eficacia (respuesta PASI 75/90/100, así como una tasa de respuesta “total” o “casi total” por IGA mod 2011), con efectos máximos a la semana 16, de modo que esta dosis es la que se recomienda.

Tabla 1. Resumen de las respuestas PASI 50/75/90/100 y de la respuesta "total" o "casi total" por IGA mod 2011 en los estudios 1, 3 y 4 de la psoriasis (ERASURE, FEATURE y JUNCTURE)

| | Semana 12 | | | Semana 16 | | Semana 52 | |
|--|--------------|------------------|------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | Placebo | 150 mg | 300 mg | 150 mg | 300 mg | 150 mg | 300 mg |
| Estudio 1 | | | | | | | |
| Número de pacientes | 246 | 244 | 245 | 244 | 245 | 244 | 245 |
| Respuestas PASI 50, n (%) | 22 (8.9%) | 203 (83.5%) | 222 (90.6%) | 212 (87.2%) | 224 (91.4%) | 187 (77%) | 207 (84.5%) |
| Respuestas PASI 75, n (%) | 11 (4.5%) | 174 (71.6%)** | 200 (81.6%)** | 188 (77.4%) | 211 (86.1%) | 146 (60.1%) | 182 (74.3%) |
| Respuestas PASI 90, n (%) | 3 (1.2%) | 95 (39.1%)** | 145 (59.2%)** | 130 (53.5%) | 171 (69.8%) | 88 (36.2%) | 147 (60.0%) |
| Respuestas PASI 100, n (%) | 2 (0.8%) | 31 (12.8%) | 70 (28.6%) | 51 (21.0%) | 102 (41.6%) | 49 (20.2%) | 96 (39.2%) |
| Respuesta "total" o "casi total" por IGA mod 2011, n (%) | 6 (2.40%) | 125 (51.2%)** | 160 (65.3%)** | 142 (58.2%) | 180 (73.5%) | 101 (41.4%) | 148 (60.4%) |
| Estudio 3 | | | | | | | |
| Número de pacientes | 59 | 59 | 58 | - | - | - | - |
| Respuestas PASI 50, n (%) | 3 (5.1%) | 51 (86.4%) | 51 (87.9%) | - | - | - | - |
| Respuestas PASI 75, n (%) | 0 (0.0%) | 41 (69.5%)** | 44 (75.9%)** | - | - | - | - |
| Respuestas PASI 90, n (%) | 0 (0.0%) | 27 (45.8%) | 35 (60.3%) | - | - | - | - |
| Respuestas PASI 100, n (%) | 0 (0.0%) | 5 (8.5%) | 25 (43.1%) | - | - | - | - |
| Respuesta "total" o "casi total" por IGA mod 2011, n (%) | 0 (0.0%) | 31 (52.5%)** | 40 (69.0%)** | - | - | - | - |
| Estudio 4 | | | | | | | |
| Número de pacientes | 61 | 60 | 60 | - | - | - | - |
| Respuestas PASI 50, n (%) | 5 (8.2%) | 48 (80.0%) | 58 (96.7%) | - | - | - | - |
| Respuestas PASI 75, n (%) | 2 (3.3%) | 43 (71.7%)** | 52 (86.7%)** | - | - | - | - |
| Respuestas PASI 90, n (%) | 0 (0.0%) | 24 (40.0%) | 33 (55.0%) | - | - | - | - |
| Respuestas PASI 100, n (%) | 0 (0.0%) | 10 (16.7%) | 16 (26.7%) | - | - | - | - |
| Respuesta "total" o "casi total" por IGA mod 2011, n (%) | 0 (0.0%) | 32 (53.3%)** | 44 (73.3%)** | - | - | - | - |

*La escala IGA mod 2011 está compuesta de las 5 categorías siguientes: «0 = remisión total», «1 = remisión casi total», «2 = leve», «3 = moderada» o «4 = severa» y representa la evaluación global de la severidad de la psoriasis por parte del médico en función de la induración, el eritema y la descamación. Un éxito terapéutico de «remisión total» o «remisión casi total» se definió como: ausencia de signos de psoriasis o bien una coloración normal o rosada de las lesiones cutáneas, ausencia de induración de la placa y descamación focal mínima o nula.

** Valores de p con respecto al placebo, ajustados en función de la multiplicidad: $p < 0.0001$

Tabla 2. Resumen de las respuestas clínicas en el estudio 2 de psoriasis (FIXTURE)

| | Semana 12 | | | | Semana 16 | | | Semana 52 | | |
|--|------------|---------------|---------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | Placebo | 150 mg | 300 mg | Etanercept | 150 mg | 300 mg | Etanercept | 150 mg | 300 mg | Etanercept |
| Número de pacientes | 324 | 327 | 323 | 323 | 327 | 323 | 323 | 327 | 323 | 323 |
| Respuestas 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%) |
| Respuestas 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%) |
| Respuestas 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%) |
| Respuestas 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%) |
| Respuesta "total: piel sin lesiones" o "casi total: casi sin lesiones" por IGA mod 2011, 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%) |

** Valores de p con respecto al etanercept $p=0.0250$

En un estudio adicional en psoriasis (CLEAR) se evaluaron 676 pacientes. Los objetivos primarios y secundarios del estudio se cumplieron al demostrar la superioridad de secukinumab 300 mg frente a ustekinumab con respecto a la respuesta PASI 90 en la semana 16 y la velocidad de inicio de respuesta PASI 75 en la semana 4. El estudio demostró mayor eficacia de secukinumab comparado con ustekinumab para las respuestas PASI 75/90/100 y la respuesta IGA mod 2011 0 ó 1 ("total: sin lesiones" o "casi total: casi sin lesiones"). Esta mayor eficacia se manifestó rápidamente se mantuvo hasta la semana 16. En este estudio, cada dosis de 300 mg se administró en dos inyecciones de 150 mg.

Tabla 3. Resumen de respuesta clínica en estudio CLEAR

| | Semana 4 | | Semana 16 | |
|---|--------------------|--------------|--------------------|--------------|
| | Secukinumab 300 mg | Ustekinumab* | Secukinumab 300 mg | Ustekinumab* |
| Número de pacientes | 334 | 335 | 334 | 335 |
| Respuestas PASI 75, n (%) | 167 (50.0%)** | 69 (20.6%) | 311 (93.1%) | 277 (82.7%) |
| Respuestas PASI 90, n (%) | 70 (21.0%) | 18 (5.4%) | 264 (79.0%)** | 193 (57.6%) |
| Respuestas PASI 100, n (%) | 14 (4.2%) | 3 (0.9%) | 148 (44.3%) | 95 (28.4%) |
| Respuesta IGA mod 2011 "total: sin lesiones" o "casi total: casi sin lesiones". | 126 (37.7%) | 41 (12.2%) | 277 (82.9%) | 226 (67.5%) |

* Los pacientes tratados con secukinumab recibieron dosis de 300 mg a las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, seguido de la misma dosis a las semanas 8 y 12. Los pacientes tratados con ustekinumab recibieron 45 mg o 90 mg a las semanas 0 y 4 (dosis según el peso de acuerdo con la posología aprobada)

** valores p versus ustekinumab: $p<0.0001$

En un estudio adicional en psoriasis (CLEAR) se evaluaron 676 pacientes. Se demostró la eficacia de secukinumab en dosis de 300mg en términos del criterio de valoración principal y de criterios secundarios importantes, ya que superó al ustekinumab en respuesta PASI 90 en la semana 16 (criterio principal de valoración), en la velocidad de la respuesta PASI 75 en la semana 4 y PASI 90 a largo plazo en la semana 52. El estudio demostró mayor eficacia de secukinumab comparado con ustekinumab en los siguientes criterios de valoración: respuesta PASI 75/90/100 y la respuesta IGA mod 2011 0 ó 1 ("respuesta total: sin lesiones" o "respuesta casi total: casi sin lesiones") esto se observó durante la etapa temprana hasta la semana 52. En este estudio, cada dosis de 300 mg se administró en dos inyecciones de 150 mg.

Tabla 4. Resumen de respuesta clínica en estudio CLEAR

| | Semana 4 | | Semana 16 | | Semana 52 | |
|---|--------------------|--------------|--------------------|--------------|--------------------|--------------|
| | Secukinumab 300 mg | Ustekinumab* | Secukinumab 300 mg | Ustekinumab* | Secukinumab 300 mg | Ustekinumab* |
| Número de pacientes | 334 | 335 | 334 | 335 | 334 | 335 |
| Respuestas PASI 75, n (%) | 166 (49.7%)** | 69 (20.6%) | 311 (93.1%) | 276 (82.4%) | 306 (91.6%) | 262 (78.2%) |
| Respuestas PASI 90, n (%) | 70 (21.0%) | 18 (5.4%) | 264 (79.0%)** | 192 (57.3%) | 250 (74.9%)*** | 203 (60.6%) |
| Respuestas PASI 100, n (%) | 14 (4.2%) | 3 (0.9%) | 148 (44.3%) | 95 (28.4%) | 150 (44.9%) | 123 (36.7%) |
| Respuesta IGA mod 2011 "sin lesiones" o "casi sin lesiones" | 128 (38.3%) | 41 (12.2%) | 278 (83.2%) | 226 (67.5%) | 261 (78.1%) | 213 (63.6%) |

*Los pacientes tratados con secukinumab recibieron dosis de 300 mg en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego la misma dosis cada 4 semanas hasta la semana 52. Los pacientes tratados con ustekinumab recibieron 45 mg o 90 mg en la semana 0 y 4, después cada 12 semanas hasta la semana 52 (dosis ajustada por peso según la posología aprobada)

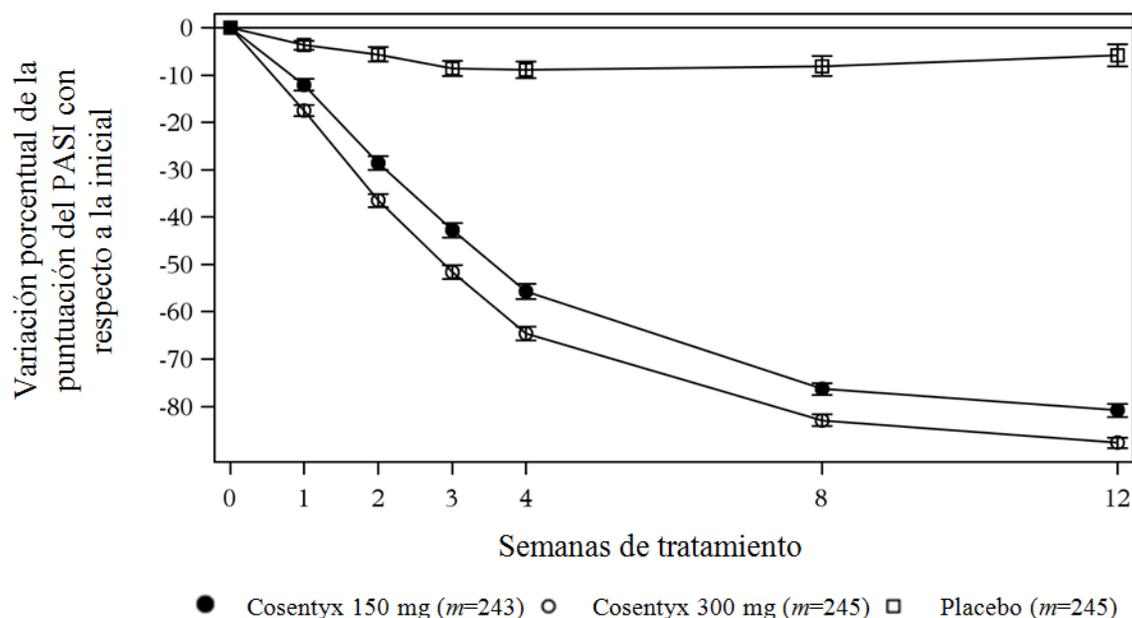
** valores de p versus ustekinumab: $p < 0.0001$ para el punto final primario de PASI 90 en la semana 16 el punto final secundario de PASI 75 en la semana 4

*** valores de p versus ustekinumab: $p = 0.0001$ para el punto final secundario de PASI 90 en la semana 52

COSENTYX® fue eficaz en pacientes sin antecedentes de tratamiento biológico, en pacientes previamente expuestos a un tratamiento biológico anti-TNF y en los pacientes que habían recibido un tratamiento biológico anti-TNF sin éxito.

COSENTYX® se asociaba a un efecto de inicio rápido, como muestra la figura siguiente, con un 50% de reducción en la puntuación media del PASI en la semana 3 con la dosis de 300 mg.

Figura 1. Variación porcentual de la puntuación media del PASI con respecto a la inicial durante el estudio 1 (ERASURE)



m = número de pacientes evaluables

Todos los estudios de fase III de psoriasis en placa incluyeron un 15-25% de pacientes que padecían artritis psoriásica al inicio. Las tasas de respuesta PASI 75 en esta población de pacientes fueron similares a las de la población general con psoriasis en placa.

En los estudios comparativos con placebo 1 y 2, se determinó la función física en el subgrupo de pacientes con artritis psoriásica mediante el Índice de discapacidad (DI) del Cuestionario de evaluación de la salud (HAQ). En estos estudios, los pacientes tratados con 150 o 300 mg de secukinumab (**COSENTYX®**) presentaban una puntuación del HAQ-DI mucho mejor que la inicial (reducciones medias de -27.5% y -50.2% a la semana 12) en comparación con el placebo (-8.9%). La mejoría se mantuvo hasta la semana 52.

Lugares / formas específicas de psoriasis en placa

En dos estudios adicionales controlados con placebo, se observó mejoría tanto en la psoriasis ungueal (TRANSFIGURE, 198 pacientes) como en la psoriasis en placa palmoplantar (GESTURE, 205 pacientes). En el estudio TRANSFIGURE, secukinumab fue superior al placebo en la semana 16 (46.1% para 300 mg, 38.4% para 150 mg y 11.7% para placebo) al demostrar una mejoría significativa con respecto al valor basal del índice de gravedad de la psoriasis ungueal (NAPSI %) en pacientes con psoriasis en placa moderada a severa con afectación de las uñas. En el estudio GESTURE, secukinumab fue superior al placebo en la semana 16 (33.3% para 300 mg, 22.1% para 150 mg y 1.5% para placebo) al demostrar una mejora significativa de la respuesta pPGA 0 o 1 ("respuesta total: sin lesiones" o "respuesta casi total: casi sin lesiones") para pacientes con psoriasis palmoplantar de moderada a grave. En este estudio, cada dosis de 300 mg se administró en dos inyecciones de 150 mg.

El estudio SCALP controlado con placebo evaluó 102 pacientes con psoriasis de piel cabelluda moderada a severa, definida como una puntuación ≥ 12 en el Índice de Severidad de Psoriasis de la piel cabelluda (PSSI), un IGA mod 2011 para piel cabelluda de 3 o más, y por lo menos 30% de afección en piel cabelluda. En este estudio, 62% de los pacientes tuvieron por lo menos 50% o más de la piel cabelluda afectada por la psoriasis. Secukinumab 300 mg fue superior al placebo en la semana 12 tanto en la respuesta PSSI 90 (52.9% frente a 2.0%) como en la respuesta IGA mod 2011 0 ó 1 de la piel cabelluda (56.9% frente a 5.9%). Desde la semana 3 se observó una mayor eficacia de secukinumab 300 mg respecto a placebo. La mejoría se mantuvo en ambos parámetros para los pacientes tratados con secukinumab que continuaron el tratamiento hasta la semana 24 (respuesta PSSI 90 58.8% y IGA mod 2011, 0 o 1 respuesta única al cuero cabelludo 62.7%). En este estudio, cada dosis de 300 mg se administró en dos inyecciones de 150 mg.

Calidad de vida / Resultados percibidos por los pacientes

En la semana 12, el DLQI había mejorado en grado estadísticamente significativo (estudios 1 a 4) con respecto al inicio en comparación con el placebo; estas mejoras se mantuvieron durante 52 semanas (estudios 1 y 2).

También se observaron mejoras estadísticamente significativas a la semana 12 con respecto al inicio en comparación con el placebo (estudios 1 y 2) en los signos y síntomas de prurito, dolor y descamación registrados por los pacientes en el Diario validado de síntomas de la psoriasis (Psoriasis Symptom Diary®).

Se observaron mejoras estadísticamente significativas en el DLQI en la semana 4 con respecto al puntaje basal en los pacientes tratados con secukinumab en comparación con los pacientes tratados con ustekinumab (CLEAR). Estas mejoras se mantuvieron durante 52 semanas. Los resultados del cuestionario sobre la productividad del trabajo y el deterioro de la actividad de la psoriasis (WPAI-PSO) mostraron una mejoría mayor en los pacientes tratados con secukinumab en comparación con los pacientes tratados con ustekinumab.

Se observaron mejoras estadísticamente significativas en los signos y síntomas de picazón, dolor y descamación en la Semana 16 y Semana 52 (CLEAR) reportados a través del Diario de Síntomas de Psoriasis en pacientes tratados con secukinumab en comparación con los pacientes tratados con ustekinumab.

Se observaron mejoras estadísticamente significativas entre la visita inicial y la semana 12 en comparación con el placebo (SCALP) que se demostró en el HRQoL (calidad de vida relacionada con la salud, por sus siglas en inglés). Estas mejoras comenzaron a observarse en la semana 4 y persistieron durante 24 semanas.

Se demostraron mejoras (disminuciones) estadísticamente significativas en la semana 12 con respecto a los valores basales (SCALP) en los signos y síntomas de picazón en piel cabelluda (-59.4%), dolor (-45.9%) y descamación (-69.5%), mientras que los pacientes tratados con placebo demostraron empeoramiento (aumento) en la picazón (7.7%) y dolor (38.5%), y descamación de piel cabelluda (-4.7%).

Jeringa prellenada de 300 mg/2 mL y pluma precargada de 300 mg/2 mL

Se llevaron a cabo dos estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo en pacientes con psoriasis en placas para evaluar la seguridad y eficacia de secukinumab 300 mg cuando se administra por vía subcutánea mediante una única jeringa prellenada de 2 mL (estudio ALLURE, 214 pacientes) o cuando se administra con una única pluma prellenada de 2 mL (estudio MATURE, 122 pacientes) en comparación con una dosis de 300 mg secukinumab cuando se administra en dos inyecciones subcutáneas mediante jeringas prellenadas de 150 mg/mL. Los criterios de valoración principales fueron la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta "PASI 75" (es decir, un 75% de reducción en la puntuación PASI) y una respuesta IGA mod 2011 "total" o "casi total" al cabo de 12 semanas de tratamiento en comparación con el placebo.

En el estudio ALLURE, la proporción de sujetos que alcanzaron un PASI 75 y una puntuación de 0 o 1 en la IGA mod 2011 en la semana 12 fue del 88.9% y del 76.4%, respectivamente, para secukinumab en jeringa prellenada de 300 mg/2 mL comparado con 1.7% y 1.4 %, respectivamente, en el grupo de placebo. En el estudio MATURE, la proporción de sujetos que alcanzaron un PASI 75 y una puntuación 0 o 1 en la IGA mod 2011 en la semana 12 fue del 95.1% y del 75.6%, respectivamente, para el grupo de pluma prellenada de secukinumab 300 mg/2 mL en comparación con el 10% y 7.6 %, respectivamente, en el grupo de placebo. La respuesta PASI 90 en la semana 12 se logró con secukinumab 300 mg/2 mL en jeringa prellenada (estudio ALLURE) y secukinumab 300 mg/2 mL en pluma prellenada (estudio MATURE) comparado con placebo en el 66.7% frente al 1.6% de los sujetos, respectivamente (estudio ALLURE) y el 75.6% frente al 5% de los sujetos, respectivamente (estudio MATURE).

La experiencia general del paciente respecto a la inyección subcutánea con la jeringa prellenada de 300 mg/2 mL y la pluma prellenada de 300 mg/2 mL se midió mediante el Cuestionario de evaluación de autoinyección (SIAQ, por sus siglas en inglés). En el estudio ALLURE, la proporción de pacientes "muy satisfechos" y "satisfechos" alcanzó el 89.5% en la semana 28. En el estudio MATURE, la proporción de pacientes "muy satisfechos" y "satisfechos" alcanzó el 91.8% en la semana 12.

A lo largo de un periodo de tratamiento de 52 semanas, la proporción de pacientes del estudio ALLURE con respuesta PASI 75/90/100 e IGA mod 2011 0 o 1 aumentó hasta la semana 28 y, posteriormente, la respuesta se mantuvo hasta la semana 52. En la semana 52, el PASI 75/90/100 e IGA mod 2011 0 o 1 de los pacientes tratados con secukinumab en jeringa prellenada de 300 mg/2 mL fueron 88.2%, 75.6%, 55.2% y 76.5%, respectivamente; en los pacientes que recibieron secukinumab en dos inyecciones subcutáneas con jeringa prellenada de 150 mg/mL, las proporciones fueron del 87.2%, 81.7%, 52.5 % y 76.8%, respectivamente.

Pacientes pediátricos

En un estudio de fase III, aleatorizado, con doble enmascaramiento, comparativo con placebo y con etanercept, de 52 semanas de duración se incluyeron 162 pacientes pediátricos de entre 6 años y menores de 18 años, con psoriasis en placas grave (definida por una puntuación del PASI ≥ 20 , una puntuación de 4 en la IGA mod 2011, y $\geq 10\%$ de la superficie corporal afectada) que eran candidatos a terapia sistémica. Alrededor del 43% había tenido exposición previa a fototerapia, el 53% había recibido terapia sistémica convencional, el 3% había sido tratado con productos biológicos y el 9% presentaba artritis psoriásica concurrente.

Los pacientes se asignaron aleatoriamente para recibir uno de los cuatro tratamientos detallados a continuación:

- Dosis baja de secukinumab (75 mg para un peso corporal <50 kg o 150 mg para un peso corporal ≥ 50 kg) en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego la misma dosis cada 4 semanas.
- Dosis alta de secukinumab (75 mg para un peso corporal <25 kg, 150 mg para un peso corporal ≥ 25 y <50 kg, o 300 mg para un peso corporal ≥ 50 kg) en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego la misma dosis cada 4 semanas.
- Placebo en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego la misma dosis cada 4 semanas.
- Etanercept (0.8 mg/kg) una vez por semana (hasta un máximo de 50 mg).

Los pacientes asignados aleatoriamente al grupo del placebo que no respondieron al tratamiento al cabo de 12 semanas se cambiaron al grupo de dosis baja o de dosis alta de secukinumab (grupo de dosis basada en el peso corporal), y recibieron el fármaco del estudio en las semanas 12, 13, 14 y 15, y luego la misma dosis cada 4 semanas a partir de la semana 16.

Los criterios de valoración principales fueron la proporción de pacientes que conseguían al menos un 75% de reducción en la puntuación del PASI (PASI 75) y una remisión «total» o «casi total» (0 o 1) en la IGA mod 2011, con una mejoría de por lo menos 2 puntos entre el inicio y la semana 12. El criterio de valoración secundario clave fue la proporción de pacientes que conseguían al menos un 90% de reducción en la puntuación del PASI (PASI 90) entre el inicio y la semana 12. Otros criterios de valoración secundarios incluyeron: tasas de respuesta PASI 50/100 en la semana 12; tasas de respuesta PASI 50/75/90/100 e IGA 0/1 en la semana 16 y hasta la semana 52, inclusive; cambio en la puntuación del PASI hasta la semana 52, inclusive; puntuación en la escala IGA hasta la semana 52, inclusive; proporción de pacientes con una puntuación de 0 o 1 en el índice de calidad de vida en dermatología para niños (ICVDN) en la semana 12 y hasta la semana 52, inclusive; y cambio en el ICVDN con respecto al inicio, en comparación con el placebo, en la semana 12 y hasta la semana 52, inclusive.

Durante la fase comparativa con placebo de 12 semanas, la eficacia de la dosis baja y de la dosis alta de secukinumab fue similar para los criterios de valoración principales. Los cálculos de la oportunidad relativa a favor de ambas dosis de secukinumab fueron clínicamente importantes y estadísticamente significativos para la respuesta PASI 75 y la remisión «total» o «casi total» (0 o 1) en la IGA mod 2011.

Se realizó el seguimiento de todos los pacientes para evaluar la eficacia y seguridad durante las 52 semanas posteriores a la administración de la primera dosis. La proporción de pacientes que consiguieron una respuesta PASI 75 y una remisión «total» o «casi total» (0 o 1) en la IGA mod 2011 evidenció una separación entre los grupos de tratamiento con secukinumab y el grupo de placebo en la primera visita posterior al inicio en la semana 4; esta diferencia se hizo más notoria en la semana 12. La respuesta se mantuvo durante todo el periodo de 52 semanas. Las mejorías en las tasas de respuesta PASI 50/90/100 y las puntuaciones de 0 o 1 en el ICVDN también se mantuvieron durante todo el periodo de 52 semanas.

Además, las tasas de respuesta PASI 75, PASI 90 y la puntuación de 0 o 1 en la IGA en las semanas 12 y 52 para los grupos de dosis baja y de dosis alta de secukinumab fueron mayores que las tasas de los pacientes tratados con etanercept.

Luego de la semana 12, la eficacia de ambas dosis de secukinumab, baja y alta, fue comparable, aunque la eficacia de la dosis alta fue mayor para los pacientes con un peso ≥ 50 kg. El perfil de seguridad de la dosis baja y de la dosis alta fueron comparables y consistentes con el perfil de seguridad en adultos.

En la Tabla 5 se presentan los resultados de eficacia en las semanas 12 y 52.

Tabla 5. Resumen de la respuesta clínica en pacientes pediátricos con psoriasis grave en las semanas 12* y 52*

| Criterio de respuesta | Comparación del tratamiento | «Prueba» | «Control» | Cálculo de la oportunidad relativa (IC del 95%) | Valor de p |
|-----------------------|--|--------------|--------------|---|------------|
| | «Prueba» frente a «control» | n/m** (%) | n/m** (%) | | |
| En la semana 12*** | | | | | |
| PASI 75 | Dosis baja de secukinumab frente al placebo | 32/40 (80.0) | 6/41 (14.6) | 25.78 (7.08; 114.66) | <0.0001 |
| | Dosis alta de secukinumab frente al placebo | 31/40 (77.5) | 6/41 (14.6) | 22.65 (6.31; 98.93) | <0.0001 |
| | Dosis baja de secukinumab frente al etanercept | 32/40 (80.0) | 26/41 (63.4) | 2.25 (0.73; 7.38) | |
| | Dosis alta de secukinumab frente al etanercept | 31/40 (77.5) | 26/41 (63.4) | 1.92 (0.64; 6.07) | |
| IGA 0/1 | Dosis baja de secukinumab frente al placebo | 28/40 (70.0) | 2/41 (4.9) | 51.77 (10.02; 538.64) | <0.0001 |
| | Dosis alta de secukinumab frente al placebo | 24/40 (60.0) | 2/41 (4.9) | 32.52 (6.48; 329.52) | <0.0001 |
| | Dosis baja de secukinumab frente al etanercept | 28/40 (70.0) | 14/41 (34.1) | 4.49 (1.60; 13.42) | |
| | Dosis alta de secukinumab frente al etanercept | 24/40 (60.0) | 14/41 (34.1) | 2.86 (1.05; 8.13) | |
| PASI 90 | Dosis baja de secukinumab frente al placebo | 29/40 (72.5) | 1/41 (2.4) | 133.67 (16.83; 6395.22) | <0.0001 |
| | Dosis alta de secukinumab frente al placebo | 27/40 (67.5) | 1/41 (2.4) | 102.86 (13.22; 4850.13) | <0.0001 |
| | Dosis baja de secukinumab frente al etanercept | 29/40 (72.5) | 12/41 (29.3) | 7.03 (2.34; 23.19) | |
| | Dosis alta de secukinumab frente al etanercept | 27/40 (67.5) | 12/41 (29.3) | 5.32 (1.82; 16.75) | |

| En la semana 52 | | | | | |
|-----------------|--|--------------|--------------|--------------------|--|
| PASI 75 | Dosis baja de secukinumab frente al etanercept | 35/40 (87.5) | 28/41 (68.3) | 3.12 (0.91; 12.52) | |
| | Dosis alta de secukinumab frente al etanercept | 35/40 (87.5) | 28/41 (68.3) | 3.09 (0.90; 12.39) | |
| IGA 0/1 | Dosis baja de secukinumab frente al etanercept | 29/40 (72.5) | 23/41 (56.1) | 2.02 (0.73; 5.77) | |
| | Dosis alta de secukinumab frente al etanercept | 30/40 (75.0) | 23/41 (56.1) | 2.26 (0.81; 6.62) | |
| PASI 90 | Dosis baja de secukinumab frente al etanercept | 30/40 (75.0) | 21/41 (51.2) | 2.85 (1.02; 8.38) | |
| | Dosis alta de secukinumab frente al etanercept | 32/40 (80.0) | 21/41 (51.2) | 3.69 (1.27; 11.61) | |

* Los casos de valores ausentes se imputaron como ausencia de respuesta.

** n es el número de pacientes que presentaron respuesta, m es el número de pacientes evaluables.

*** Intervalo de visita ampliado en la semana 12.

La oportunidad relativa (odds ratio), el intervalo de confianza del 95% y el valor de p provienen de un modelo de regresión logística exacta, con el grupo de tratamiento, la categoría de peso corporal inicial y la categoría de edad como factores.

Una mayor proporción de pacientes pediátricos tratados con secukinumab notificaron mejorías en la calidad de vida relacionada con la salud, medida por una puntuación de 0 o 1 en el ICVDN, en comparación con el placebo, en la semana 12 (dosis baja 44.7%, dosis alta 50%, placebo 15%). Desde la semana 12 hasta la semana 52, la proporción de pacientes pediátricos en ambos grupos de dosis de secukinumab con una puntuación de 0 o 1 en el ICVDN fue numéricamente mayor que la del grupo de etanercept (dosis baja 60.6%, dosis alta 66.7%, etanercept 44.4%).

Psoriasis en placa moderada a grave

En un estudio de fase III, multicéntrico, sin enmascaramiento y con grupos paralelos se incluyeron 84 pacientes pediátricos de entre 6 y menos de 18 años, con psoriasis en placas moderada a grave (definida por una puntuación del PASI ≥ 12 , una puntuación ≥ 3 en la IGA mod 2011 y $\geq 10\%$ de la superficie corporal afectada) que eran candidatos a terapia sistémica.

Los pacientes se aleatorizaron para que recibiesen secukinumab en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego la misma dosis cada 4 semanas, del siguiente modo:

- Dosis baja de secukinumab (75 mg para un peso corporal < 50 kg o 150 mg para un peso corporal ≥ 50 kg).
- Dosis alta de secukinumab (75 mg para un peso corporal < 25 kg, 150 mg para un peso corporal ≥ 25 y < 50 kg, o 300 mg para un peso corporal ≥ 50 kg).

Los criterios de valoración principales fueron la proporción de pacientes que conseguían al menos un 75% de reducción en la puntuación del PASI (PASI 75) y una remisión «total» o «casi total» (0 o 1) en la IGA mod 2011, con una mejoría de por lo menos 2 puntos entre el inicio y la semana 12. Los criterios de valoración secundarios y adicionales incluyeron la respuesta PASI 90 en la semana 12, las respuestas PASI 75/90/100, la remisión «total» o «casi total» (0 o 1) en la IGA mod 2011 y la respuesta ICDN hasta el final del tratamiento.

La eficacia de ambas dosis de secukinumab, baja y alta fue comparable y evidenció mejorías clínica y estadísticamente importantes, en comparación con los datos históricos del placebo, para los criterios de valoración principales. Los cálculos de la oportunidad relativa a favor de ambas dosis de secukinumab fueron clínicamente importantes y estadísticamente significativos para la respuesta PASI 75 y la puntuación de 0 o 1 en la IGA mod 2011, en comparación con los datos históricos del placebo. La probabilidad estimada posterior de un efecto positivo del tratamiento fue del 100%.

Se realizó el seguimiento de todos los pacientes para evaluar la eficacia durante al menos 24 semanas después de la primera administración. La eficacia (definida como una respuesta PASI 75 y una remisión «total» o «casi total» [0 o 1] en la IGA mod 2011) se manifestó en la semana 2, y la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta PASI 75 y una remisión «total» o «casi total» (0 o 1) en la IGA mod 2011 aumentó durante todo el período de 24 semanas. También se observaron mejorías en las respuestas PASI 90 y PASI 100 en la semana 12, que aumentaron durante todo el período de 24 semanas.

Después de la semana 12, la eficacia de la dosis baja y de la dosis alta de secukinumab fue similar. Los perfiles toxicológicos de la dosis baja y de la dosis alta fueron similares.

En la Tabla 6 se presentan los resultados de eficacia en las semanas 12 y 24.

Tabla 6. Resumen de la respuesta clínica en pacientes pediátricos con psoriasis moderada o severa en las semanas 12* y 24*

| | Semana 12 | | Semana 24 | |
|---|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| | Secukinumab Dosis baja | Secukinumab Dosis alta | Secukinumab Dosis baja | Secukinumab Dosis alta |
| Número de pacientes | 42 | 42 | 42 | 42 |
| Respuesta PASI 75, n (%) | 39 (92.9%) | 39 (92.9%) | 40 (95.2%) | 40 (95.2%) |
| Remisión «total» o «casi total» en la IGA mod 2011, n (%) | 33 (78.6%) | 35 (83.3%) | 37 (88.1%) | 39 (92.9%) |
| Respuesta PASI 90, n (%) | 29 (69.0%) | 32 (76.2%) | 37 (88.1%) | 37 (88.1%) |
| Respuesta PASI 100, n (%) | 25 (59.5%) | 23 (54.8%) | 28 (66.7%) | 28 (66.7%) |

* Los casos de valores ausentes se imputaron como ausencia de respuesta.

En el grupo de dosis baja, el 50% y el 70.7% de los pacientes alcanzaron una puntuación de 0 o 1 en el ICVDN en las semanas 12 y 24, respectivamente. En el grupo de dosis alta, el 61.9% y el 60.5% de los pacientes alcanzaron una puntuación de 0 o 1 en el ICVDN en las semanas 12 y 24, respectivamente.

ESPONDILOARTRITIS AXIAL (EspAax)

Espondilitis anquilosante (EA) / Espondiloartritis axial radiográfica

La seguridad y la eficacia de **COSENTYX®** se evaluó en tres estudios de fase III aleatorizados, con doble enmascaramiento y comparativos con placebo, efectuados en 816 pacientes con espondilitis anquilosante activa que tenían un Índice de Bath de actividad de la enfermedad en pacientes con espondilitis anquilosante (BASDAI) ≥ 4 a pesar de recibir tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), corticoesteroides o fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME). La mediana del tiempo transcurrido desde que se diagnosticó la espondilitis anquilosante en los pacientes de los estudios AS1 y AS2 estaba comprendida entre 2.7 y 5.8 años.

Se evaluó la eficacia y la seguridad de **COSENTYX®** (75 mg, 150 mg y 300 mg) en comparación con el placebo administrando un régimen de dosis de carga i.v. o s.c. El 27.0% de los pacientes del estudio 1 de la espondilitis anquilosante (Estudio AS1) y el 38.8% de los pacientes del estudio 2 de la espondilitis anquilosante (Estudio AS2) y el 23.5% de los pacientes del estudio 3 de la espondilitis anquilosante (Estudio AS3) habían sido tratados anteriormente con un inhibidor del TNF α y abandonaron este tratamiento porque era ineficaz o no lo toleraban (pacientes con respuesta insatisfactoria [RI] a los inhibidores del TNF α).

En el Estudio AS1 (MEASURE 1) se evaluó a 371 pacientes, de los cuales el 14.8% y el 33.4% recibían también MTX o sulfasalazina, respectivamente. Los pacientes asignados aleatoriamente al tratamiento con **COSENTYX®** recibieron 10 mg/kg i.v. en las semanas 0, 2 y 4, y luego, 75 mg o 150 mg s.c. una vez por mes. Los pacientes aleatorizados al grupo del placebo que no habían respondido al cabo de 16 semanas pasaron a recibir **COSENTYX®** (75 mg o 150 mg) en la semana 16 y, luego, la misma dosis una vez por mes. Los pacientes aleatorizados al grupo del placebo que respondían al cabo de 16 semanas pasaron a recibir **COSENTYX®** (75 mg o 150 mg) en la semana 24 y, luego, la misma dosis una vez por mes. El objetivo primario fue una mejoría $\geq 20\%$ en los criterios de la Assessment of SpondyloArthritis International Society (respuesta ASAS 20) a la semana 16.

En el Estudio AS2 (MEASURE 2) se evaluó a 219 pacientes, de los cuales el 11.9% y el 14.2% recibían también MTX o sulfasalazina, respectivamente. Los pacientes asignados aleatoriamente al tratamiento con **COSENTYX®** recibieron dosis de 75 o 150 mg s.c. en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego la misma dosis una vez por mes (a partir de la semana 4). A la semana 16, los pacientes que fueron asignados aleatoriamente al grupo del placebo al inicio del estudio fueron aleatorizados de nuevo para recibir **COSENTYX®** (75 mg o 150 mg) s.c. una vez al mes. El objetivo primario fue la respuesta ASAS 20 a la semana 16.

En el Estudio AS3 (MEASURE 3) se evaluó a 226 pacientes de los cuales el 13.3% y el 23.5% recibían también MTX o sulfasalazina, respectivamente. Los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de **COSENTYX®** recibieron 10 mg/kg i.v. en las semanas 0, 2 y 4, seguidos de 150 o 300 mg s.c. una vez por mes. A la semana 16, los pacientes que habían sido asignados aleatoriamente al grupo del placebo al inicio del estudio fueron aleatorizados de nuevo para recibir **COSENTYX®** (150 o 300 mg) s.c. una vez al mes. El criterio de valoración principal fue la respuesta ASAS 20 a la semana 16. A los pacientes se les ocultó el esquema terapéutico hasta la semana 52, y el estudio prosiguió hasta la semana 156.

Respuesta clínica

Signos y síntomas

En el Estudio AS2, a la semana 16, el tratamiento con **COSENTYX®** 150 mg había logrado una mejoría mayor que el placebo respecto a los siguientes criterios: ASAS 20, ASAS 40, proteína C-reactiva ultrasensible (hsCRP), ASAS 5/ 6 y puntuación del BASDAI (ver Tabla 7).

Tabla 7. Respuesta clínica en el Estudio AS2 a la semana 16

| Objetivo evaluado (valor de <i>p</i> en la comparación con el placebo) | Placebo (<i>n</i> = 74) | 75 mg (<i>n</i> = 73) | 150 mg (<i>n</i> = 72) |
|--|-----------------------------|---------------------------|----------------------------|
| Eficacia a la semana 16 | | | |
| Respuesta ASAS 20, % | 28.4 | 41.1 | 61.1*** |
| Respuesta ASAS 40, % | 10.8 | 26.0 | 36.1*** |
| hsCRP (cociente valor posterior al inicial/valor inicial) | 1.13 | 0.61 | 0.55*** |
| ASAS 5 de 6, % | 8.1 | 34.2 | 43.1*** |
| BASDAI, media mínimo cuadrática de la variación respecto a la puntuación inicial | -0.85 | -1.92 | -2.19*** |
| ASAS Remisión parcial, % | 4.1 | 15.1 | 13.9 |
| BASDAI 50, % | 10.8 | 24.7* | 30.6** |
| Mejoría importante de la ASDAS-CRP | 4.1 | 15.1* | 25.0*** |

p*<0.05; *p*<0.01; ****p*<0.001 frente al placebo

Todos los valores de *p* se han ajustado en función de la multiplicidad de pruebas según una jerarquía predefinida, salvo en el caso del BASDAI 50 y la ASDAS-CRP.

Para las variables binarias, en los casos de datos ausentes se aplicó el método de la imputación de ausencia de respuesta. ASAS: Criterios de la Assessment of SpondyloArthritis International Society; BASDAI: Índice de Bath de actividad de la enfermedad en pacientes con espondilitis anquilosante; hsCRP: proteína C-reactiva ultrasensible; ASDAS: Puntuación de actividad de la enfermedad en pacientes con espondilitis anquilosante.

Los resultados de los principales componentes de los criterios de respuesta ASAS20 se muestran en la Tabla 8.

Tabla 8. Componentes principales del criterio de respuesta ASAS20 al inicio y en la semana 16 del estudio AS2 en la semana 16

| | Placebo (N = 74) | | 75 mg (N = 73) | | 150 mg (N = 72) | |
|--|---------------------|-----------|-------------------|-----------|--------------------|-----------|
| | Al inicio | Semana 16 | Al inicio | Semana 16 | Al inicio | Semana 16 |
| Criterio de respuesta ASAS20 | | | | | | |
| -Evaluación global del paciente (0-10) | 7.0 | 5.5 | 6.5 | 4.5 | 6.7 | 3.8 |
| -Dolor espinal total (0-10) | 6.9 | 5.7 | 6.5 | 4.6 | 6.6 | 3.7 |
| -BASFI (0-10) | 6.1 | 5.3 | 6.0 | 4.1 | 6.2 | 3.8 |
| -Inflamación (0-10) | 6.5 | 5.7 | 6.9 | 4.4 | 6.5 | 4.0 |

El inicio de acción de **COSENTYX**® 150 mg se observó desde en la Semana 1 en respuesta ASAS20 (secukinumab superior al placebo) en el Estudio AS2. El porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta ASAS20 por la visita se muestra en la Figura 3.

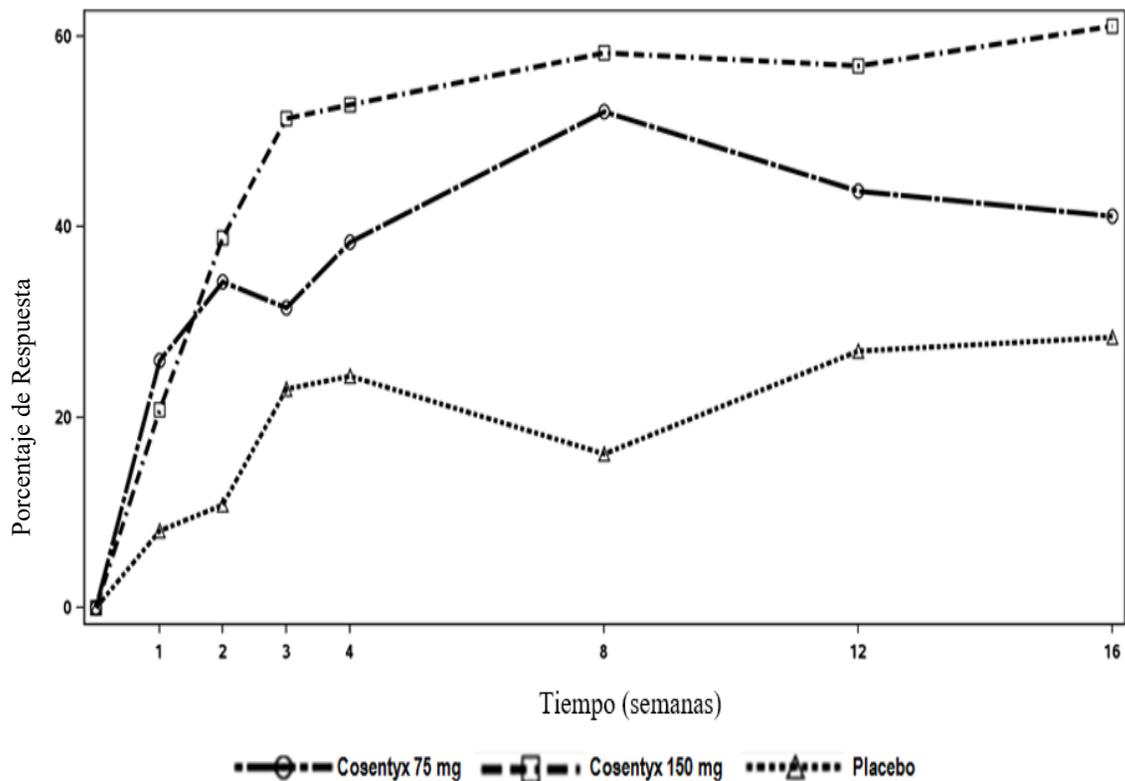
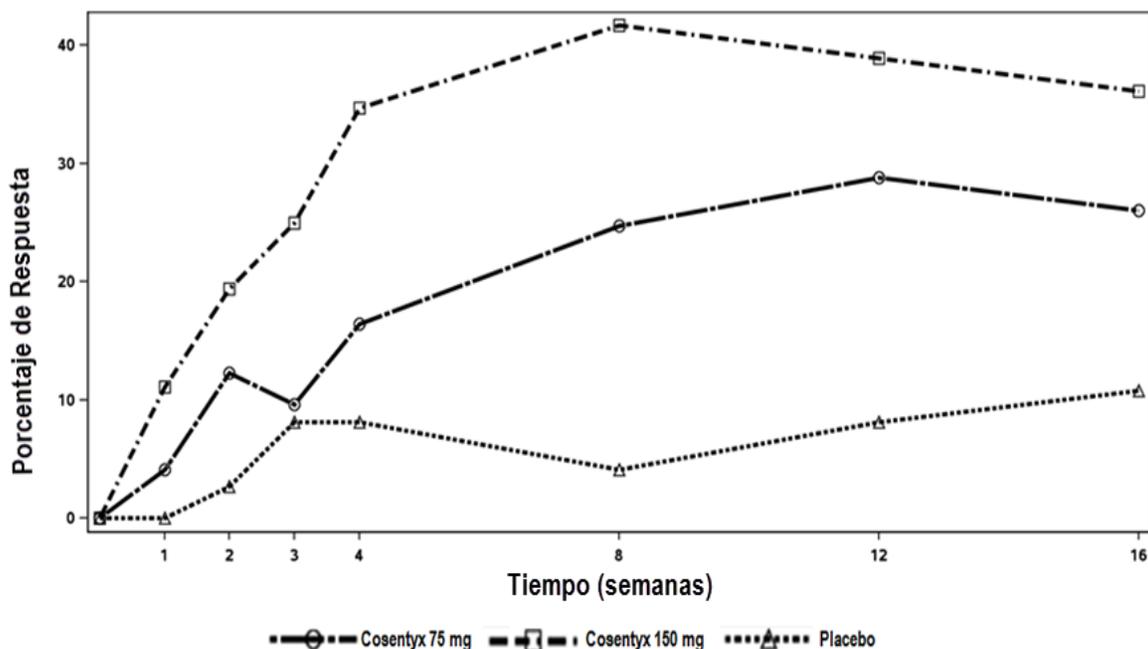
Figura 2. Respuestas ASAS20 en el estudio AS2 hasta la semana 16


Figura 3. Respuestas ASAS40 en el estudio AS2 hasta la semana 16


A la semana 16, las respuestas ASAS 20 eran más frecuentes con **COSENTYX®** 150 mg que con placebo tanto entre los pacientes sin tratamiento previo con inhibidores del TNF α (68.2% y 31.1%, respectivamente; $p < 0.05$) como entre los pacientes con respuesta insatisfactoria a estos (50.0% y 24.1%, respectivamente; $p < 0.05$).

En ambos estudios, los pacientes tratados con **COSENTYX®** (150 mg en el Estudio AS2 y ambos regímenes en el Estudio AS1) demostraron mejoría significativa en los signos y síntomas en la semana 16, con una magnitud comparable de respuesta y eficacia que se mantuvo hasta la semana 52. La magnitud de la respuesta (diferencia entre tratamientos frente al placebo) según los signos y síntomas a la semana 16 fue similar en los pacientes sin tratamiento previo con inhibidores del TNF α y en los pacientes con respuesta insatisfactoria a estos, con unas tasas de respuesta absolutas más altas entre los pacientes que nunca habían recibido inhibidores del TNF α . La eficacia se mantuvo en los pacientes sin tratamiento previo con inhibidores del TNF α y en los pacientes con respuesta insatisfactoria a estos hasta la semana 52 en ambos estudios.

En el estudio AS3, los pacientes tratados con **COSENTYX®** (150 y 300 mg) presentaron en la semana 16 una mejoría de los signos y síntomas, así como respuestas similares con ambas dosis y mayores que las obtenidas con el placebo, según el criterio principal de valoración (ASAS20). Según los criterios secundarios de valoración, las tasas de respuesta del grupo de 300 mg fueron sistemáticamente mayores que las del grupo de 150 mg. Durante el período de enmascaramiento, las respuestas ASAS20 y ASAS40 en la semana 52 fueron del 69.7% y 47.6% para el grupo de 150 mg y del 74.3% y 57.4% para el grupo de 300 mg, respectivamente. Las respuestas ASAS20 y ASAS40 persistieron hasta la semana 156 (69.5% y 47.6% para el grupo de 150 mg y 74.8% y 55.6% para el de 300 mg). Las respuestas de remisión parcial según la ASAS (RP ASAS) en la semana 16 fueron del 9.5% y 21.1% en los grupos de 150 y 300 mg, respectivamente, y del 1.3% en el grupo del placebo. Las respuestas de RP ASAS en la semana 52 fueron del 18.1% y 24.3% en los grupos de 150 y 300 mg, respectivamente, y se mantuvieron hasta la semana 156 (15.1% en el grupo de 150 mg y 27.2% en el de 300 mg).

Movilidad de la columna

La movilidad de la columna fue evaluada por BASMI hasta la Semana 52. En el Estudio AS2 (150 mg) y en el Estudio AS1 (75 mg y 150 mg), se demostraron mejoras numéricamente mayores en cada componente BASMI en los pacientes tratados con **COSENTYX®** en comparación con los pacientes tratados con placebo en las semanas 4, 8, 12, y 16 (a excepción de la flexión lumbar lateral en pacientes en 75 mg después de la carga IV en las semanas 4, 8 y 12).

Función física y calidad de vida relacionada con la salud

En el Estudio AS2, a la semana 16, los pacientes tratados con **COSENTYX®** 150 mg mostraron mejorías superiores a las de los pacientes que recibieron placebo en la función física evaluada según el BASFI (-2.15 frente a -0.68, $p < 0.0001$) y en el dolor evaluado según la escala de Dolor de espalda total y nocturno (-29.64 frente a -9.64, $p < 0.0001$). Los pacientes tratados con **COSENTYX®** notificaron mejorías mayores que los pacientes que recibieron placebo respecto a la fatiga (cansancio), evaluada a la semana 16 mediante las puntuaciones de la Evaluación funcional del tratamiento de enfermedades crónicas - Fatiga (FACIT-Fatiga), y en la calidad de vida evaluada mediante el cuestionario ASQoL (media mínimo cuadrática de la variación: -4.00 frente a -1.37, $p < 0.001$) y el Resumen del Componente Físico del Cuestionario de Salud SF-36 (SF-36 PCS) (media mínimo cuadrática de la variación: 6.06 frente a 1.92, $p < 0.001$). Con **COSENTYX®** 150 mg se obtuvieron mejorías medias numéricamente mayores que con el placebo en 3 de las 4 variables de la escala de Deterioro de la productividad laboral y la actividad - Salud general (WPAI-GH) a la semana 16. Esas mejorías se mantuvieron hasta la semana 52.

En el Estudio AS1, a la semana 16, los pacientes tratados con **COSENTYX®** notificaron una mejoría de la función física mayor que los tratados con placebo según las evaluaciones siguientes: BASFI, escala de Dolor de espalda total y nocturno, FACIT-Fatiga, ASQoL, EQ-5D y Resumen del componente físico del Cuestionario de salud SF-36. A la semana 16 también se observaron incrementos numéricamente mayores de la productividad laboral, evaluada mediante la WPAI-GH (no se llevaron a cabo pruebas de significación estadística). Todas estas mejorías de la función física se mantuvieron hasta la semana 52.

Inhibición de la inflamación en la resonancia magnética (RM)

En un sub-estudio de imagen que incluye 105 pacientes sin tratamiento previo con inhibidores del TNF α en el Estudio AS1, se evaluaron signos de inflamación por resonancia magnética en el momento basal y en la semana 16 y se expresaron como el cambio del valor inicial en la escala de Berlín para articulaciones sacroilíacas y en la escala de ASSpiMRI y en la escala de Berlín para la columna vertebral. Se observó una inhibición de los signos inflamatorios en ambas articulaciones sacroilíacas y en la columna vertebral en pacientes tratados con secukinumab.

Espondiloartritis axial no radiográfica (EspAax-nr)

En un estudio de fase III, aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo se evaluaron la seguridad y la eficacia de **COSENTYX®** en 555 pacientes que presentaban espondiloartritis axial no radiográfica (EspAax-nr) activa y cumplían los criterios de clasificación de la Sociedad Internacional para la Evaluación de la Espondiloartritis (Assessment of Spondyloarthritis International Society, ASAS) para la espondiloartritis axial (EspAax) y no presentaban signos radiográficos de alteración de las articulaciones sacroilíacas que cumplieran los criterios de Nueva York modificados para la espondilitis anquilosante (EA). Los pacientes de este estudio tenían una enfermedad activa definida por un índice de Bath para la actividad de la espondilitis anquilosante (BASDAI) de ≥ 4 ; una puntuación de dolor de espalda total de ≥ 40 en la escala visual analógica (EVA) de 0 a 100 mm a pesar del tratamiento anterior o en curso con antiinflamatorios no esteroideos (AINE); y una proteína C-reactiva (PCR) elevada o signos de sacroilitis en la resonancia magnética (RM), o ambas cosas. Los pacientes de este estudio llevaban diagnosticados de EspAax en promedio 2.1 a 3.0 años y el 54% de los participantes eran mujeres.

En el estudio nr-axSpA1, el 57.6% de los pacientes tenían una PCR elevada, el 72.2% tenían signos de sacroilitis en la RM y el 29.9% tenían al mismo tiempo una PCR elevada y signos de sacroilitis en la RM. Además, el 9.7% de los pacientes habían recibido con anterioridad un anti-TNF α y lo habían dejado de usar por ineficacia o intolerancia (pacientes RI-anti-TNF α).

En el estudio nr-axSpA1 (PREVENT) se evaluó a 555 pacientes, de los cuales el 9.9% y el 14.8% usaron metotrexato o sulfasalazina concomitante, respectivamente. En el período de doble enmascaramiento, los pacientes recibieron placebo o **COSENTYX®** durante 52 semanas. Los aleatorizados al grupo de **COSENTYX®** recibieron 150 mg por vía subcutánea en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y después la misma dosis una vez al mes, o una inyección mensual de 150 mg de **COSENTYX®**. La variable principal fue la mejoría de al menos un 40% en la ASAS 40 de la semana 16 en los pacientes sin tratamiento anterior con anti-TNF.

Respuesta clínica
Signos y síntomas

En el estudio nr-axSpA1, el tratamiento con 150 mg de **COSENTYX®** indujo mejoras significativas con respecto al placebo en los parámetros de actividad de la enfermedad de la semana 16. Dichos parámetros eran la ASAS 40, la ASAS 5/6, la puntuación del BASDAI, la BASDAI 50, la PCR ultrasensible (hsCRP), la ASAS 20 y la remisión parcial según los criterios de la ASAS, y se compararon los valores de la semana 16 frente a los obtenidos con el placebo. (ver Tabla 9).

Tabla 9. Respuesta clínica observada en la semana 16 del estudio nr-axSpA1

| Resultado (valor de p, comparación con el placebo) | Placebo | 150 mg ¹ |
|--|------------|---------------------|
| Cantidad de pacientes aleatorizados sin tratamiento anterior con anti-TNF | 171 | 164 |
| Respuesta ASAS 40, % | 29.2% | 41.5%* |
| Cantidad total de pacientes aleatorizados | 186 | 185 |
| Respuesta ASAS 40, % | 28.0% | 40.0%* |
| ASAS 5/6, % | 23.7% | 40.0%** |
| BASDAI, variación de la media de los MC con respecto a la puntuación inicial | -1.46 | -2.35** |
| BASDAI 50, % | 21.0% | 37.3%** |
| hsCRP, (cociente de los valores post-inicial/inicial) | 0.91 | 0.64** |
| Respuesta ASAS 20, % | 45.7% | 56.8%* |
| Remisión parcial según los criterios de la ASAS, % | 7.0% | 21.6%** |

*p < 0.05; **p < 0.001 en la comparación con el placebo.

Todos los valores de p se normalizaron por las comparaciones múltiples efectuadas en un análisis secuencial predefinido.

Los casos de ausencia de la variable binaria se imputaron como ausencia de respuesta.

¹150 mg de **COSENTYX®** por vía subcutánea en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y después la misma dosis una vez al mes.

ASAS: Criterios de la Sociedad Internacional para la Evaluación de la Espondiloartritis (Assessment of Spondyloarthritis International Society); BASDAI: Índice de Bath para la actividad de la espondilitis anquilosante; hsCRP: Proteína C-reactiva ultrasensible; MC: Mínimos cuadrados

En la Tabla 10 se presentan los resultados de los componentes principales de los criterios de respuesta ASAS 40.

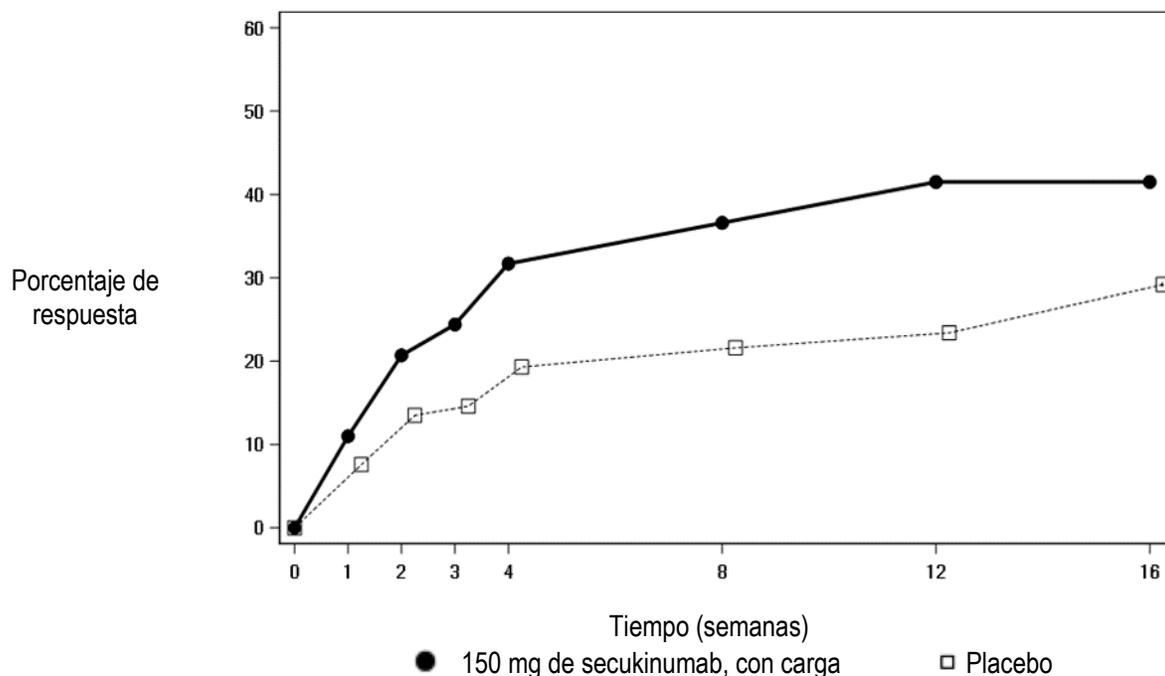
Tabla 10. Componentes principales de los criterios de respuesta ASAS 40 y otros parámetros de actividad de la enfermedad evaluados en las visitas inicial y de la semana 16 del estudio nr-axSpA1 realizado en pacientes con EspAax-nr

| | Placebo (N = 186) | | 150 mg, con carga (N = 185) | | 150 mg, sin carga (N = 184) | |
|--|----------------------|--|--------------------------------|--|--------------------------------|--|
| | Inicio | Variación entre el inicio y la semana 16 | Inicio | Variación entre el inicio y la semana 16 | Inicio | Variación entre el inicio y la semana 16 |
| Criterios de respuesta de la ASAS 40 | | | | | | |
| Evaluación global de la actividad de la enfermedad según el paciente (de 0 a 100 mm) | 68.8 | -13.78 | 72.6 | -24.10 | 71.0 | -26.17 |
| Dolor de espalda total (de 0 a 100 mm) | 70.9 | -15.64 | 73.3 | -24.96 | 72.0 | -25.52 |
| BASFI (de 0 a 10) | 5.893 | -1.01 | 6.244 | -1.75 | 5.922 | -1.64 |

| | | | | | | |
|---|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Inflamación (de 0 a 10) | 6.588 | -1.71 | 7.206 | -2.76 | 6.827 | -2.84 |
| hsCRP (mg/L), variación media en la semana 16 | 10.76 | -2.42 | 13.17 | -7.90 | 9.67 | -4.67 |
| BASDAI (de 0 a 10) | 6.760 | -1.46 | 7.082 | -2.35 | 6.931 | -2.43 |
| Dolor de columna | 7.52 | -2.03 | 7.76 | -3.00 | 7.62 | -2.98 |
| Dolor e hinchazón periféricos (de 0 a 10) | 6.13 | -1.60 | 6.29 | -2.26 | 6.55 | -2.42 |
| BASMI | 2.765 | -0.13 | 2.923 | -0.26 | 2.772 | -0.27 |

En los pacientes sin tratamiento anterior con anti-TNF α del estudio nr-axSpA1 tratados con 150 mg de **COSENTYX®**, la respuesta ASAS 40 comenzó a observarse en la semana 3 (mejor que con el placebo). En la Figura 4 se presenta el porcentaje de pacientes sin tratamiento anterior con anti-TNF α que presentaron respuesta ASAS 40. En comparación con los tratados con placebo, en los pacientes tratados con **COSENTYX®** se mantuvo la respuesta hasta la semana 52.

Figura 4. Evolución de la respuesta ASAS 40 hasta la semana 16 en los pacientes sin tratamiento anterior con anti-TNF α del estudio nr-axSpA1



Para la población RI-anti-TNF α , la respuesta ASAS 40 en la semana 16 también fue mayor en los pacientes tratados con 150 mg de **COSENTYX®** que en los tratados con el placebo (28.6% y 13.3%, respectivamente). Para los signos y síntomas de la semana 16, la magnitud de la respuesta (diferencia del tratamiento con respecto al placebo) observada en los pacientes sin tratamiento anterior con anti-TNF α fue parecida a la observada en la población RI-anti-TNF α , y las tasas absolutas de respuesta fueron mayores en los pacientes sin tratamiento anterior con anti-TNF α . En los pacientes sin tratamiento anterior con anti-TNF α y en la población RI-anti-TNF α se mantuvo la eficacia en comparación con el placebo hasta la semana 52.

Funcionamiento físico y calidad de vida relacionada con la salud

Los pacientes tratados con 150 mg de **COSENTYX®** presentaron en la semana 16 mejoras estadísticamente significativas del funcionamiento físico (BASFI) con respecto a los tratados con el placebo (-1.75 y -1.01 en la semana 16; $p < 0.01$). En los pacientes tratados con **COSENTYX®** se observaron en la semana 16 mejoras significativas de la calidad de vida relacionada con la salud con respecto a los tratados con el placebo, tanto según el ASQoL (variación de la media de los mínimos cuadrados en la semana 16: -3.45 y -1.84, $p < 0.001$) como según la puntuación del componente físico del SF-36 (SF-36 PCS; variación de la media de los mínimos cuadrados en la semana 16: 5.71 y 2.93, $p < 0.001$). Estas mejoras persistieron hasta la semana 52.

Movilidad de la columna

La movilidad de la columna se evaluó mediante el BASMI hasta la semana 16. En las semanas 4, 8, 12 y 16 se constataron mejoras numéricamente mayores en los pacientes tratados con **COSENTYX®** que en los tratados con el placebo.

Inhibición de la inflamación en la resonancia magnética (RM)

En la visita inicial y la de la semana 16 se evaluaron por RM los signos de inflamación, que se expresaron en forma de la variación de la puntuación de Berlín para el edema (en el caso de la articulación sacroilíaca) y la puntuación ASspiMRI-a y la puntuación espinal de Berlín (en el caso de la columna vertebral). En los pacientes tratados con secukinumab se observó la inhibición de los signos inflamatorios de las articulaciones sacroilíacas y de la columna. La variación media de la puntuación de Berlín para el edema fue de -1.68 en los pacientes tratados con 150 mg de **COSENTYX®** ($n=180$) y de -0.39 en los tratados con el placebo ($n=174$) ($p < 0.0001$).

ARTRITIS PSORIÁSICA

COSENTYX® ha demostrado que mejora los signos y síntomas, la función física y la calidad de vida, además para reducir la tasa de progresión del daño articular periférico en pacientes adultos con artritis psoriásica activa.

La seguridad y la eficacia de **COSENTYX®** se evaluaron en tres estudios de fase III aleatorizados, con doble enmascaramiento y comparativos con placebo, efectuados en 1999 pacientes con artritis psoriásica activa (≥ 3 articulaciones tumefactas y ≥ 3 articulaciones dolorosas) pese al tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), corticoesteroides o fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME). Más del 61% y el 42% de los pacientes presentaban entesitis y dactilitis al inicio del estudio, respectivamente.

Se evaluaron la eficacia y la seguridad de **COSENTYX®** 75 mg, 150 mg y/o 300 mg en comparación con el placebo administrando un régimen de dosis de carga i.v. o s.c. El 29% de los pacientes del estudio 1 de la artritis psoriásica (Estudio PsA1) y el 35% de los pacientes del estudio 2 de la artritis psoriásica (Estudio PsA2) y el 30% de los pacientes del estudio 3 de la artritis psoriásica (estudio PsA3) habían sido tratados anteriormente con un inhibidor del TNF α (es decir, con un «anti-TNF α ») y abandonaron este tratamiento porque era ineficaz o no lo toleraban (pacientes con respuesta insatisfactoria [RI] a los inhibidores del TNF α).

En el Estudio PsA1 (FUTURE 1) se evaluó a 606 pacientes, de los cuales el 60.7% estaban recibiendo también MTX. Se reclutó a pacientes afectados por todos los tipos de artritis psoriásica: artritis poliarticular sin nódulos reumatoideos (76.7%), espondilitis con artritis periférica (18.5%), artritis periférica asimétrica (60.2%), afectación interfalángica distal (59.6%) y artritis mutilante (7.9%). Los pacientes asignados al azar al tratamiento con **COSENTYX®** recibieron 10 mg/kg i.v. en las semanas 0, 2 y 4, y luego 75 mg o 150 mg s.c. una vez por mes a partir de la semana 8. Los pacientes asignados aleatoriamente al grupo del placebo que no respondían al cabo de 16 semanas pasaron a recibir **COSENTYX®** (75 o 150 mg) en la semana 16 y, luego, la misma dosis una vez por mes. Los pacientes asignados aleatoriamente al grupo del placebo que respondían al cabo de 16 semanas pasaron a recibir **COSENTYX®** (75 mg o 150 mg) en la semana 24 y, luego, la misma dosis una vez por mes. El objetivo primario era la respuesta ACR 20 (una mejoría $\geq 20\%$ de los criterios del American College of Rheumatology [ACR]) a la semana 24.

En el Estudio PsA2 (FUTURE 2) se evaluó a 397 pacientes, de los cuales el 46.6% estaban recibiendo también MTX. Se reclutó a pacientes afectados por todos los tipos de artritis psoriásica: artritis poliarticular sin nódulos reumatoides (85.9%), espondilitis con artritis periférica (21.7%), artritis periférica asimétrica (64.0%), afectación interfalángica distal (57.9%) y artritis mutilante (6.3%). Los pacientes asignados aleatoriamente al tratamiento con **COSENTYX®** recibieron dosis de 75, 150 o 300 mg s.c. en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego la misma dosis una vez por mes (a partir de la semana 4). Los pacientes asignados aleatoriamente al grupo del placebo que no respondían al cabo de 16 semanas pasaron a recibir **COSENTYX®** (150 o 300 mg s.c.) en la semana 16 y, luego, la misma dosis una vez por mes. Los pacientes asignados aleatoriamente al grupo del placebo que respondían al cabo de 16 semanas pasaron a recibir **COSENTYX®** (150 o 300 mg) en la semana 24, y luego la misma dosis una vez por mes. El objetivo primario era la respuesta ACR 20 a la semana 24.

En el estudio PsA3 (FUTURE 5) se evaluó a 996 pacientes, de los cuales el 50.1% estaban recibiendo también MTX. Se reclutó a pacientes con todos los subtipos de artritis psoriásica: artritis poliarticular sin nódulos reumatoides (78.7%), espondilitis con artritis periférica (19.8%), artritis periférica asimétrica (65%), afectación interfalángica distal (56.7%) y artritis mutilante (6.8%). Se asignó aleatoriamente a los pacientes para recibir 150 o 300 mg de **COSENTYX®** o placebo por vía subcutánea en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego la misma dosis una vez por mes, o una inyección mensual de 150 mg de **COSENTYX®**. Los pacientes asignados aleatoriamente al grupo del placebo que no respondían al cabo de 16 semanas pasaron a recibir **COSENTYX®** (150 o 300 mg s.c.) en la semana 16 y, luego, la misma dosis una vez por mes. Los pacientes asignados aleatoriamente al grupo del placebo que respondían al cabo de 16 semanas pasaron a recibir **COSENTYX®** (150 o 300 mg) en la semana 24 y, luego, la misma dosis una vez por mes. El objetivo primario fue la respuesta ACR 20 a la semana 16 y el objetivo secundario clave fue la variación con respecto al inicio en la puntuación total de Sharp modificada (mTSS) a la semana 24.

Respuesta clínica

Signos y síntomas

El tratamiento con **COSENTYX®** logró una mejoría significativa de la puntuación de actividad de la enfermedad en comparación con el placebo a las semanas 16, 24 y 52. Estas puntuaciones incluyen: ACR20, ACR50, ACR70, PASI 75, PASI 90, (DAS28-CRP), cuestionario de salud SF-36 (SF36- PCS) y puntuación del HAQ-DI en las semanas 16, 24 y 52 en comparación con el placebo (ver Tabla 11).

Tabla 11. Respuesta clínica en los estudios PsA2 y PsA3 a las semanas 16, 24 y 52

| | PsA2 | | | PsA3 | | |
|-----------------------------------|----------------------------|-------------------------------|-------------------------------|----------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | Placebo | 150 mg ¹ | 300 mg ¹ | Placebo | 150 mg ¹ | 300 mg ¹ |
| Número de pacientes aleatorizados | 98 | 100 | 100 | 332 | 220 | 222 |
| Respuesta ACR 20 n (%) | 18 (18.4%) | 60 (60.0%***) | 57 (57.0%***) | 91 [◊] (27.4%) | 122 [◊] (55.5%***) | 139 [◊] (62.6%***) |
| Semana 16 | | | | | | |
| | 15 [◊] (15.3%) | 51 [◊] (51.0%***) | 54 [◊] (54.0%***) | 78 (23.5%) | 117 (53.2%***) | 141 (63.5%***) |
| Semana 24 | | | | | | |
| | - | 64 (64.0%) | 64 (64.0%) | NA | NA | NA |
| Semana 52 | | | | | | |
| Respuesta ACR 50 n (%) | 6 (6.1%) | 37 (37.0%***) | 35 (35.0%***) | 27 (8.1%) | 79 (35.9%***) | 88 (39.6%***) |
| Semana 16 | | | | | | |
| | 7 (7.1%) | 35 (35.0%***) | 35 (35.0%***) | 29 (8.7%) | 86 (39.1%***) | 97 (43.7%***) |
| Semana 24 | | | | | | |
| | - | 39 (39.0%) | 44 (44.0%) | NA | NA | NA |
| Semana 52 | | | | | | |
| Respuesta ACR 70 n (%) | 2 (2.0%) | 17 (17.0%**) | 15 (15.0%**) | 14 (4.2%) | 40 (18.2%***) | 45 (20.3%***) |
| Semana 16 | | | | | | |

| | | | | | | |
|--|---------------|------------------|------------------|----------------|------------------|------------------|
| Semana 24 | 1 (1.0%) | 21 (21.0%**) | 20 (20.0%**) | 13 (3.9%) | 53 (24.1%***) | 57 (25.7%***) |
| Semana 52 | - | 20 (20.0%) | 24 (24.0%) | NA | NA | NA |
| DAS28-CRP | | | | | | |
| Semana 16 | -0.50 | -1.45*** | -1.51*** | -0.63 | -1.29*** | -1.49*** |
| Semana 24 | -0.96 | -1.58*** | -1.61*** | -0.84 | -1.57*** | -1.68*** |
| Semana 52 | - | -1.69 | -1.78 | NA | NA | NA |
| Número de pacientes con ≥3% de la SC afectada por la psoriasis al inicio | 43 (43.9%) | 58 (58.0%) | 41 (41.0%) | 162 (48.8%) | 125 (56.8%) | 110 (49.5%) |
| Respuesta PASI 75 n (%) | 3 (7.0%) | 33 (56.9%***) | 27 (65.9%***) | 20 (12.3%) | 75 (60.0%***) | 77 (70.0%***) |
| Semana 16 | | | | | | |
| Semana 24 | 7 (16.3%) | 28 (48.3%***) | 26 (63.4%***) | 29 (17.9%) | 80 (64.0%***) | 78 (70.9%***) |
| Semana 52 | - | 33 (56.9%) | 30 (73.2%) | NA | NA | NA |
| Respuesta PASI 90 n (%) | 3 (7.0%) | 22 (37.9%***) | 18 (43.9%***) | 15 (9.3%) | 46 (36.8%***) | 59 (53.6%***) |
| Semana 16 | | | | | | |
| Semana 24 | 4 (9.3%) | 19 (32.8%**) | 20 (48.8%***) | 19 (11.7%) | 51 (40.8%***) | 60 (54.5%***) |
| Semana 52 | - | 25 (43.1%) | 23 (56.1%) | NA | NA | NA |
| Resolución de la dactilitis n (%) † | 10 (37%) | 21 (65.6%*) | 26 (56.5%) | 40 (32.3%) | 46 (57.5%***) | 54 (65.9%***) |
| Semana 16 | | | | | | |
| Semana 24 | 4 (14.8%) | 16 (50.0%**) | 26 (56.5%**) | 42 (33.9%) | 51 (63.8%***) | 52 (63.4%***) |
| Semana 52 | - | 21 (65.6%) | 32 (69.6%) | NA | NA | NA |
| Resolución de la entesitis n (%) ‡ | 17 (26.2%) | 32 (50.0%**) | 32 (57.1%***) | 68 (35.4%) | 77 (54.6%***) | 78 (55.7%***) |
| Semana 16 | | | | | | |
| Semana 24 | 14 (21.5%) | 27 (42.2%*) | 27 (48.2%**) | 66 (34.4%) | 77 (54.6%***) | 86 (61.4%***) |
| Semana 52 | - | 31 (48.4%) | 30 (53.6%) | NA | NA | NA |

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ en comparación con el placebo.

No se ha ajustado ningún valor p .

Para las variables binarias, en los casos de datos ausentes se aplicó el método de la imputación de ausencia de respuesta.

NA: No aplica. ACR: American College of Rheumatology; PASI: índice de severidad y extensión de la psoriasis; DAS: puntuación de actividad de la enfermedad; SC: superficie corporal.

◊Objetivo primario

1150 o 300 mg de **COSENTYX®** por vía subcutánea en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego la misma dosis una vez por mes.

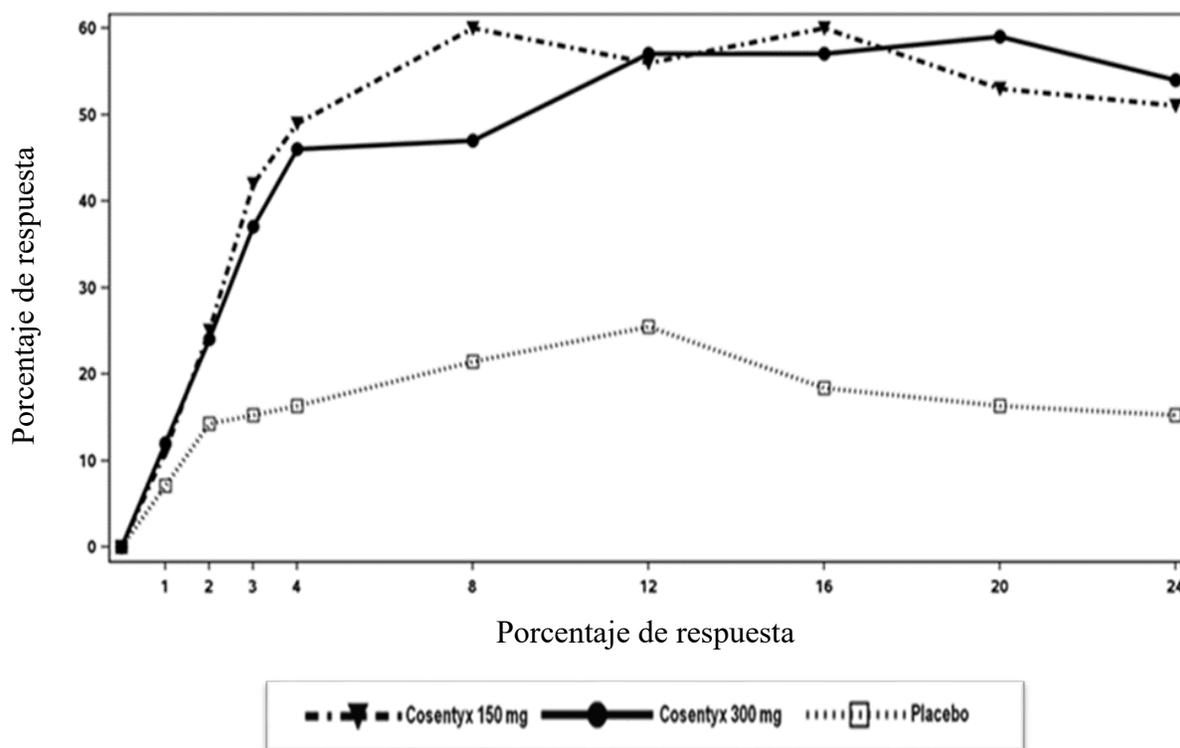
†En pacientes con dactilitis al inicio ($n = 27, 32$ y 46 respectivamente para PsA2 y $n = 124, 80$ y 82 respectivamente para PsA3).

‡En pacientes con entesitis al inicio ($n = 65, 64$ y 56 respectivamente para PsA2 y $n = 192, 141$ y 140 respectivamente para PsA3).

La respuesta clínica con **COSENTYX®** se observó desde la semana 2. A la semana 3 se alcanzó una diferencia estadísticamente significativa en la respuesta ACR 20 respecto al placebo. En PsA2 la respuesta de eficacia se mantuvo hasta la semana 104.

El porcentaje de pacientes que alcanzaron la respuesta ACR 20 se muestran en la Figura 5.

Figura 5. Respuestas ACR 20 en el estudio PsA hasta la semana 24



Se observaron unas respuestas similares en los objetivos primarios y secundarios clave en los pacientes con artritis psoriásica, con independencia de que estuvieran recibiendo o no un tratamiento concomitante con MTX.

Entre los pacientes tratados con **COSENTYX®**, tanto los que no habían recibido nunca inhibidores del TNF α como los que habían tenido una respuesta insatisfactoria a estos lograron a la semana 16 y 24 una respuesta ACR 20 significativamente más elevada que los que recibieron placebo; dicha respuesta fue levemente superior en el grupo que nunca había recibido inhibidores del TNF α (pacientes sin tratamiento previo con inhibidores del TNF α en el estudio PsA 2: 64% y 58% con 150 mg y 300 mg, respectivamente, frente al 15.9% con el placebo; pacientes con respuesta insatisfactoria a los inhibidores del TNF α : 30% y 46% con 150 mg y 300 mg, respectivamente, frente al 14.3% con el placebo). Los pacientes con respuesta insatisfactoria a los inhibidores del TNF α que recibieron dosis de 300 mg mostraron unas tasas de respuesta ACR 20 más elevadas que los que recibieron placebo ($p < 0.05$), así como beneficios clínicamente significativos superiores a los obtenidos con la dosis de 150 mg respecto a numerosos objetivos secundarios. Se observaron mejorías de la respuesta PASI 75 con independencia de una anterior exposición a inhibidores del TNF α .

En el estudio PsA2, la proporción de pacientes que alcanzaron unos criterios de respuesta del PSA modificados (PsARC) la respuesta fue mayor en los pacientes tratados con **COSENTYX®** (59.0% y 61.0% para 150 mg y 300 mg, respectivamente) en comparación con placebo (26.5%) en la semana 24.

En las semanas 16 y 24, las mejoras en los parámetros de actividad periférica característica de la artritis psoriásica (por ejemplo, el número de articulaciones sensibles y dolorosas, dactilitis, entesitis y el índice de gravedad modificado de la psoriasis ungueal (mNAPSI)) se observaron en los pacientes tratados con **COSENTYX®** (p nominal valor de $p < 0.01$).

Los resultados de los componentes de los criterios de respuesta ACR se muestran en la Tabla 12.

Tabla 12. Cambio promedio desde el inicio en los criterios de respuesta de ACR para el estudio PsA 2 en la semana 24

| | Placebo (N=98) | 150 mg (N=100) | 300 mg (N=100) |
|---|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| No. de articulaciones inflamadas | | | |
| Al inicio | 12.1 | 11.9 | 11.2 |
| Cambio promedio a la semana 24 | -5.14 | -6.32 | -7.28* |
| Número de articulaciones sensibles | | | |
| Al inicio | 23.4 | 24.1 | 20.2 |
| Cambio promedio a la semana 24 | -4.28 | -11.42*** | -10.84** |
| Evaluación del dolor por el paciente | | | |
| Al inicio | 55.4 | 58.9 | 57.7 |
| Cambio promedio a la semana 24 | -11.71 | -23.39** | -22.35** |
| Evaluación general del paciente | | | |
| Al inicio | 57.6 | 62.0 | 60.7 |
| Cambio promedio a la semana 24 | -10.14 | -25.78*** | -26.70*** |
| Evaluación general del medico | | | |
| Al inicio | 55.0 | 56.7 | 55.0 |
| Cambio promedio a la semana 24 | -25.23 | -32.97* | -38.52*** |
| Índice de discapacidad (HAQ) | | | |
| Al inicio | 1.1684 | 1.2200 | 1.2828 |
| Cambio promedio a la semana 24 | -0.31 | -0.48* | -0.56** |
| PCR (mg/dL), | | | |
| Al inicio | 7.71 | 14.15 | 10.69 |
| Cambio promedio a la semana 24 | -0.75 | -0.55* | -0.55* |

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ basado en el valor nominal, pero no en el ajustado, valor de p .

En el Estudio PsA1, los pacientes que recibieron **COSENTYX®** mostraron una mejoría significativa de los signos y síntomas de la artritis psoriásica a la semana 24, con una respuesta de magnitud similar a la observada en el Estudio PsA2. La eficacia se mantuvo hasta la semana 104.

Respuesta radiográfica

En el estudio PsA3, el daño estructural se evaluó radiográficamente y se expresó mediante la puntuación total de Sharp modificada (mTSS) y sus componentes (la puntuación de la erosión [PE] y la puntuación del estrechamiento del espacio articular [EEA]). Se obtuvieron radiografías de las manos, las muñecas y los pies al inicio y a las semanas 16 y/o 24, y se evaluaron de forma independiente por al menos dos evaluadores que desconocían el grupo de tratamiento y el número de visita.

A la semana 24, el tratamiento con 150 y 300 mg de **COSENTYX®** había inhibido significativamente la progresión del daño en las articulaciones periféricas en comparación con el placebo, evaluada por la variación de la mTSS respecto a la puntuación inicial (ver Tabla 12).

El porcentaje de pacientes sin progresión de la enfermedad (definida como una variación desde el inicio en la mTSS de ≤ 0.5) entre la aleatorización y la semana 24 fue del 79.8%, 88.0% y 73.6%, respectivamente, con 150 y 300 mg de **COSENTYX®** o el placebo. Se observó un efecto de inhibición del daño estructural con independencia del tratamiento concomitante con MTX o del estado de TNF.

En el estudio PsA1 también se evaluó el daño estructural. Se realizaron radiografías de manos, muñecas y pies al inicio del estudio y a la semana 24 durante el periodo de doble enmascaramiento, en el que los pacientes estaban recibiendo **COSENTYX®** o placebo, y a la semana 52, cuando todos los pacientes estaban recibiendo **COSENTYX®** sin enmascaramiento.

A la semana 24, el tratamiento con 150 mg de secukinumab (**COSENTYX®** 150 mg) había inhibido significativamente la progresión del daño en las articulaciones periféricas en comparación con el placebo, evaluada por la variación de la mTSS respecto a la puntuación inicial (ver Tabla 13). Con **COSENTYX®**, dicha inhibición se mantuvo hasta la semana 52.

Tabla 13. Variación de la puntuación total de Sharp modificada en los estudios PsA3 y PsA1

| | PsA3 | | | PsA1 | |
|--|--------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------|--------------------------------|
| | Placebo n = 296 | 150 mg ¹ n = 213 | 300 mg ¹ n = 217 | Placebo n = 179 | 150 mg ² n = 185 |
| Puntuación total | | | | | |
| Valor inicial (DE) | 15.0 (38.2) | 13.6 (25.9) | 12.9 (23.7) | 28.4 (63.5) | 22.3 (48.0) |
| Variación media a la semana 24 | 0.5 | 0.17* | 0.08* | 0.57 | 0.13* |
| Puntuación de la erosión | | | | | |
| Valor inicial (DE) | 8.91 (22.0) | 7.74 (13.9) | 7.39 (13.8) | 16.29 (37.4) | 12.44 (27.39) |
| Variación media a la semana 24 | 0.34 | 0.12* | 0.05* | 0.35 | 0.04* |
| Puntuación del estrechamiento del espacio articular | | | | | |
| Valor inicial (DE) | 6.05 (16.6) | 5.85 (13.3) | 5.46 (10.7) | 12.16 (26.66) | 9.82 (21.29) |
| Variación media a la semana 24 | 0.15 | 0.05 | 0.03 | 0.23 | 0.10 |

* $p < 0.05$ basado en un valor nominal, pero no ajustado.

¹150 o 300 mg de **COSENTYX®** por vía subcutánea en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego la misma dosis una vez por mes.

²10 mg/kg en las semanas 0, 2 y 4, y luego dosis s.c. de 75 o 150 mg.

La inhibición de la progresión radiográfica se observó en el estudio PsA1 tanto en los pacientes sin tratamiento previo con inhibidores del TNF α como en los pacientes con respuesta insatisfactoria a estos. Se registró un efecto similar de inhibición del daño estructural con independencia del tratamiento concomitante con MTX. Con **COSENTYX®**, dicha inhibición se mantuvo hasta la semana 104.

Los pacientes tratados con placebo que se cambiaron a 75 mg o 150 mg cada 4 semanas demostraron inhibición del daño estructural de la semana 16 o 24 a la semana 52 (Cambio en el Índice Total de Sharp -0.03).

El porcentaje de pacientes sin progresión de la enfermedad (definida como una variación de la mTSS de ≤ 0.5 respecto al inicio) entre la aleatorización y la semana 24, fue del 82.3% en el grupo que recibió secukinumab 10 mg/kg i.v. como dosis de carga y 150 mg s.c. como dosis de mantenimiento, y del 75.7% en el grupo del placebo. El porcentaje de pacientes sin progresión de la enfermedad, desde la semana 24 hasta la semana 52, para el mismo régimen descrito anteriormente, fue 85.7% y 86.8%, respectivamente.

Manifestaciones axiales en la artritis psoriásica PsA

Se llevó a cabo un estudio aleatorizado, de doble enmascaramiento, controlado con placebo (MAXIMISE) para evaluar la eficacia de secukinumab en 485 pacientes que padecían PsA con manifestaciones axiales que no habían recibido tratamiento biológico previo y que presentaron una respuesta insuficiente a los AINE. El criterio de valoración principal fue una mejoría de al menos un 20% en los criterios de evaluación de la Sociedad Internacional de Espondiloartritis (ASAS 20) en la semana 14. El tratamiento con 300 y 150 mg de secukinumab ocasionó una mejoría significativa de los signos y síntomas (incluida una mayor disminución del dolor en la columna con respecto al inicio) y una mejoría de la función física en comparación con el placebo (ver Tabla 14).

Tabla 14. Respuesta clínica en el estudio MAXIMISE a la semana 12

| | Placebo (n = 164) | 150 mg (n = 157) | 300 mg (n = 164) |
|--------------------------|----------------------|---------------------|---------------------|
| Respuesta ASAS 20, % | 31.2 | 66.3* | 62.9* |
| Respuesta ASAS 40, % | 12.2 | 39.5* | 43.6* |
| BASDAI 50, % | 9.8 | 32.7* | 37.4* |
| Dolor en la columna, EVA | -13.6 | -28.5* | -26.5* |
| Función física, HAQ-DI | -0.155 | -0.330** | -0.389* |

* $p < 0.0001$, ** $p < 0.0005$ en comparación con el placebo.

ASAS: Criterios de evaluación de la Sociedad Internacional de Espondiloartritis; BASDAI índice de Bath de actividad de la enfermedad en pacientes con espondilitis anquilosante; EVA: escala visual analógica; HAQ-DI: índice de discapacidad del cuestionario de evaluación de la salud.

Se observó una mejoría en ASAS 20 y ASAS 40 para ambas dosis de secukinumab en la semana 4 y se mantuvo hasta la semana 52.

Función física y calidad de vida relacionada con la salud

En los Estudios PsA2 y PsA3, los pacientes tratados con **COSENTYX®** 150 mg y 300 mg mostraron una mejoría de la función física en comparación con los pacientes tratados con placebo, valorada mediante el Cuestionario de evaluación de la salud - Índice de discapacidad (HAQ-DI) a la semana 24 y 16 respectivamente. La proporción de pacientes que lograron una mejoría de ≥ 0.3 (mínima diferencia clínicamente importante [MDCI]) en la puntuación del HAQ-DI respecto al inicio del estudio fue mayor en los grupos que recibieron 150 mg o 300 mg que en el que recibió placebo a la semana 16 (PsA3: 54.8%, 62.3% frente a 35.6%; $p < 0.0001$) y a la semana 24 (PsA 2: 46.0%, 49.0% frente a 16.3%, $p < 0.0001$) y la repuesta en el estudio PsA2 se mantuvo hasta la semana 104. Las mejoras en las puntuaciones HAQ-DI se observaron independientemente de la exposición anterior al anti-TNF α .

La mejoría de las puntuaciones del DLQI a la semana 24 era mayor en los grupos que recibieron **COSENTYX®** que en el que recibió placebo ($p < 0.01$). También la mejoría de las puntuaciones de la Evaluación funcional del tratamiento de enfermedades crónicas - Fatiga (FACIT-F) era mayor en los grupos de **COSENTYX®** 150 mg y 300 mg que en el del placebo a la semana 24 ($p < 0.01$). Estas mejorías se mantuvieron hasta la semana 104 en el estudio PsA2. Los pacientes tratados con **COSENTYX®** notificaron mejorías significativas de la calidad de vida relacionada con la salud, evaluada según la puntuación del Resumen del componente físico del Cuestionario de salud SF-36 (SF-36 PCS) ($p < 0.001$). También se observaron mejorías de la puntuación del cuestionario de salud EQ-5D. Además, a la semana 24 se observaron mejorías de la calidad de vida en la artritis psoriásica (evaluada mediante el cuestionario PsAQoL, $p < 0.01$) y de la productividad en el trabajo y el hogar relacionada con la artritis psoriásica, evaluada mediante el cuestionario de Deterioro de la productividad laboral y la actividad - Salud general (WPAI-GH), en comparación con el placebo.

En el Estudio PsA1, la función física, evaluada mediante el HAQ-DI y los Componentes físicos del SF-36, había mejorado significativamente a la semana 24. Se observaron mejoras en las escalas SF-36 en su componente mental, FACIT-F, PsAQoL y WPAI-GH. La eficacia se mantuvo hasta la semana 52.

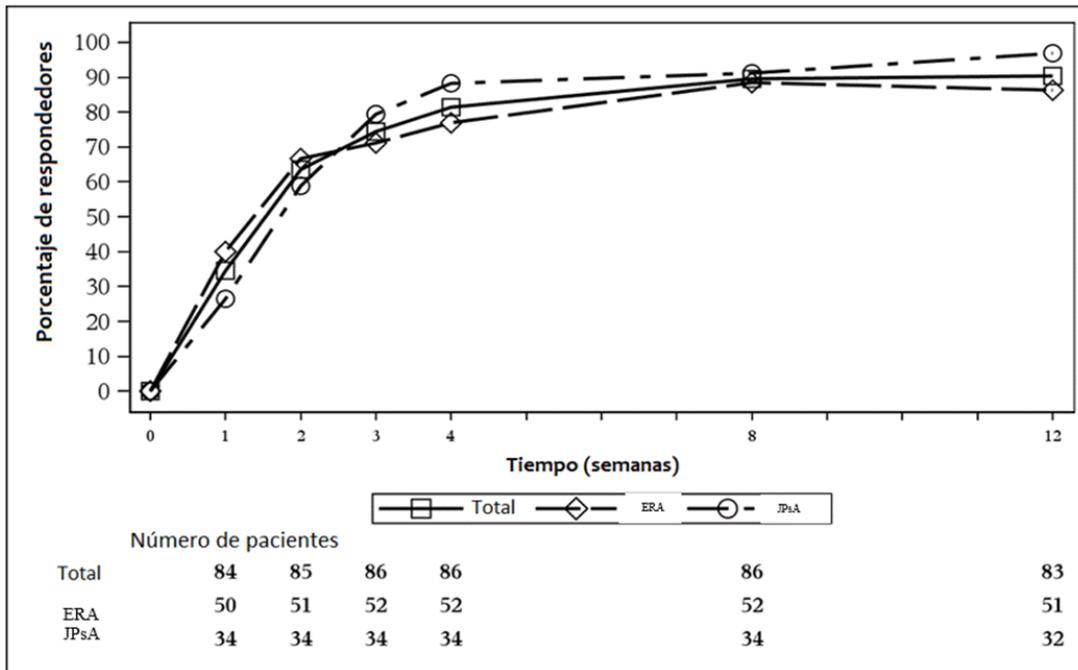
ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL (JIA)

Artritis relacionada con entesitis (ERA) y artritis psoriásica juvenil (JPsA)

La eficacia y la seguridad de secukinumab se evaluó en 86 pacientes en un estudio de fase III de tres partes, aleatorizado, controlado por eventos, comparativo con placebo, con doble enmascaramiento, en pacientes de entre 2 a <18 años de edad con artritis relacionada con entesitis (ERA) o artritis psoriásica juvenil (JPsA) activa diagnosticadas según los criterios de clasificación modificados para la artritis idiopática juvenil (JIA por sus siglas en inglés) de la Liga Internacional de Asociaciones de Reumatología (International League of Associations for Rheumatology, ILAR). El estudio consistió en una parte sin enmascaramiento (parte 1), seguida de un retiro aleatorizado (parte 2) y de un tratamiento sin enmascaramiento (parte 3). Los subtipos de pacientes con artritis idiopática juvenil (JIA) al ingreso en el estudio fueron: 60.5% artritis relacionada con entesitis (ERA) y 39.5% con artritis psoriásica juvenil (JPsA). El 54.7% de los pacientes fueron tratados concomitantemente con MTX. Los pacientes que recibieron una dosis de 75 mg si pesaban <50 kg o, recibieron dosis de 150 mg si pesaban \geq 50 kg. El criterio principal de valoración fue el tiempo transcurrido hasta el empeoramiento en la parte 2. El empeoramiento de la enfermedad se definió como un deterioro \geq 30% en al menos tres de los seis criterios de respuesta del American College of Rheumatology [ACR]) para la artritis idiopática juvenil (JIA) y una mejoría \geq 30% en no más de uno de los seis criterios de respuesta del American College of Rheumatology [ACR]) para la artritis idiopática juvenil (JIA) y un mínimo de dos articulaciones con enfermedad activa.

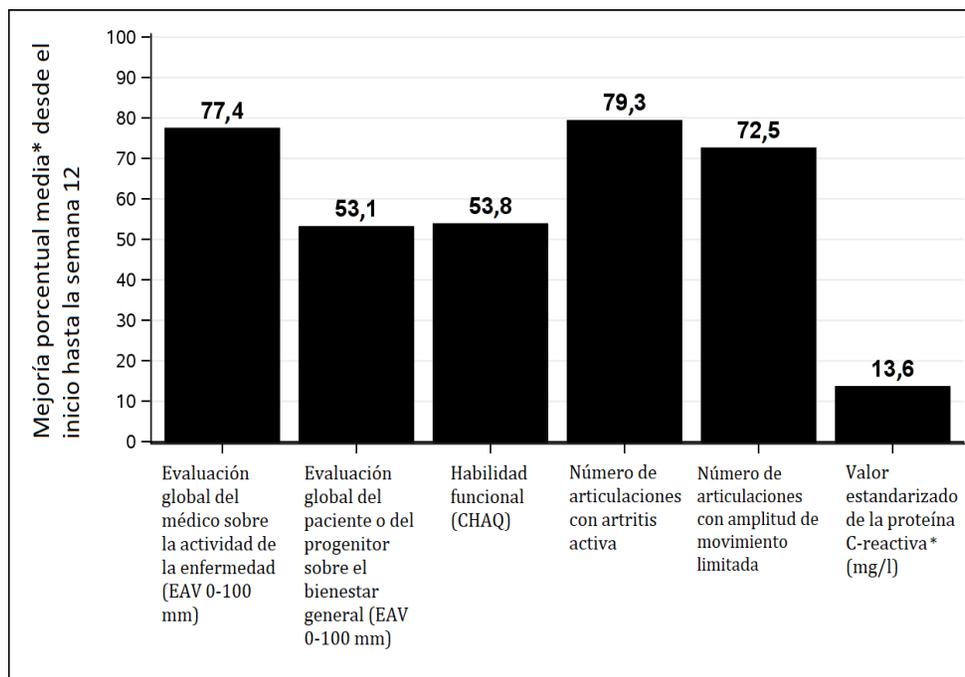
En la parte 1 sin enmascaramiento todos los pacientes recibieron secukinumab hasta la semana 12. Los pacientes clasificados como respondedores en la semana 12 pasaron a la parte 2 con una fase con doble enmascaramiento y fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para continuar el tratamiento con secukinumab o comenzar el tratamiento con placebo. Al final de la parte 1, 75 de los 86 pacientes (90.4%) presentaron una respuesta del American College of Rheumatology [ACR]) 30 para la artritis idiopática juvenil (JIA) y pasaron a la parte 2. Se observaron respuestas similares en ambos subtipos de la artritis idiopática juvenil (JIA): artritis psoriásica juvenil (JPsA) y artritis relacionada con entesitis (ERA) (ver Figura 6). En la semana 12, el 86.7%, el 69.9% y el 39.8% de los pacientes presentaban respuesta del American College of Rheumatology [ACR]) 50, 70 y 90 para la artritis idiopática juvenil (JIA), respectivamente. También en la semana 12, el 36.1% de los niños no presentaba enfermedad activa según los criterios del American College of Rheumatology [ACR]). El efecto de secukinumab comenzó a manifestarse ya desde la semana 1. La disminución media con respecto al inicio en la puntuación de actividad de la enfermedad para artritis juvenil (JADAS-27) fue de -10.487 (DE: 6.20).

Figura 6. Respuesta del American College of Rheumatology [ACR] 30 para la artritis idiopática juvenil (JIA) en todos los pacientes y en cada categoría de JIA hasta la semana 12 - Parte 1



Hasta la semana 12, todos los componentes de la respuesta del American College of Rheumatology [ACR] para la artritis idiopática juvenil (JIA) mostraron una mejoría clínicamente relevante con respecto al inicio (ver Figura 7).

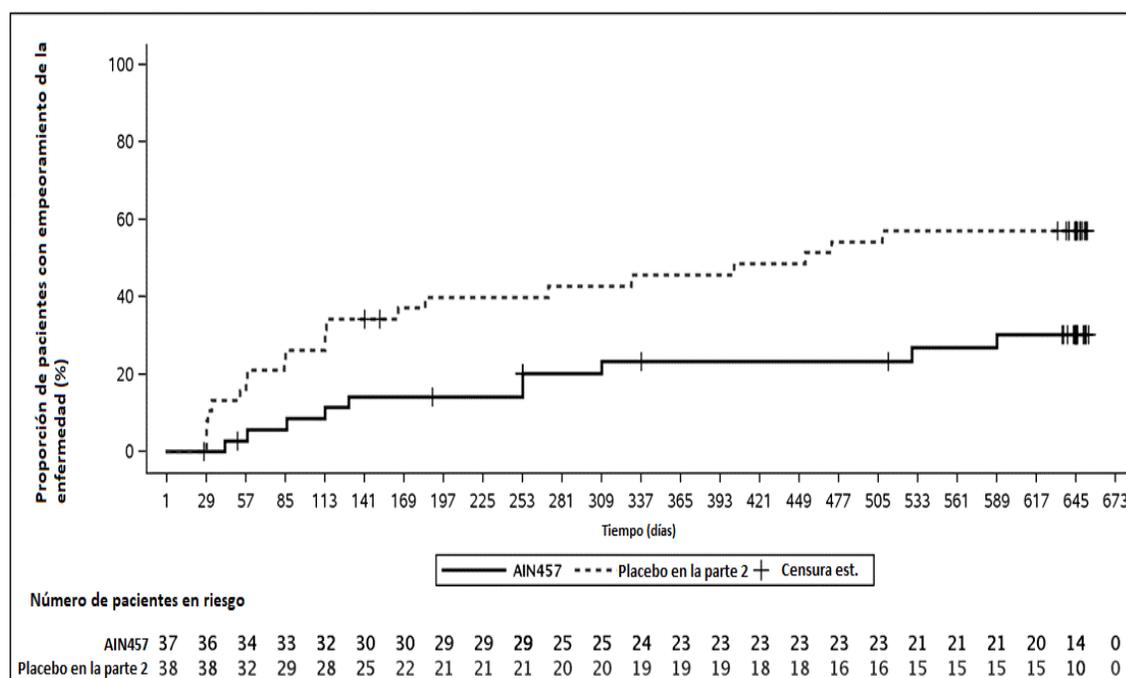
Figura 7. Mejoría de los componentes de la respuesta American College of Rheumatology [ACR] para la artritis idiopática juvenil (JIA) con respecto al inicio hasta la semana 12 en la parte 1



*La proteína C-reactiva se muestra como la mediana de la mejoría porcentual respecto al inicio debido a valores atípicos de proteína C-reactiva.

El estudio cumplió su criterio principal de valoración al demostrar un aumento estadísticamente significativo del tiempo transcurrido hasta el empeoramiento de la enfermedad en los pacientes tratados con secukinumab en comparación con el placebo. El riesgo de empeoramiento se redujo en un 72% en los pacientes tratados con secukinumab en comparación con los pacientes tratados con placebo (cociente de riesgos instantáneos para eventos de empeoramiento = 0.28, IC del 95%: 0.13 a 0.63; $p < 0.001$) (ver Figura 8). Durante la parte 2, un total de 21 pacientes del grupo del placebo experimentaron un evento de empeoramiento (11 con JPsA y 10 con ERA) en comparación con 10 pacientes del grupo de secukinumab (4 con JPsA y 6 con ERA). Cada componente de los componentes básicos de la ACR para la JIA se mantuvo estable o mejoró en los pacientes que continuaron con secukinumab.

Figura 8. Estimaciones de Kaplan-Meier del tiempo transcurrido hasta el empeoramiento de la enfermedad en la parte 2



VI. CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de la fórmula (ver PRECAUCIONES GENERALES y REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS).
- Infecciones de importancia clínica (como tuberculosis).
- **COSENTYX®** está contraindicado durante el embarazo y lactancia, en pacientes menores de 2 años de edad, en pacientes inmunocomprometidos y con la administración concomitante de vacunas de organismos vivos.

VII. PRECAUCIONES GENERALES

Infecciones

COSENTYX® tiene el potencial de aumentar el riesgo de infecciones. Se han observado infecciones en pacientes que recibían **COSENTYX®** en los estudios clínicos (ver REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS). La mayoría fueron infecciones de leves a moderadas.

Debe tenerse cuidado al considerar el uso de **COSENTYX®** en pacientes con una infección crónica o antecedentes de infección recurrente.

Los pacientes deben ser instruidos para consultar a un médico si aparecen signos o síntomas sugestivos de una infección. Si un paciente desarrolla una infección grave, el paciente debe ser estrechamente vigilado y **COSENTYX®** no se debe administrar hasta que la infección se resuelva.

No se reportó un aumento de la susceptibilidad a la tuberculosis en los estudios clínicos. Sin embargo, **COSENTYX®** no debe ser administrado a pacientes con tuberculosis activa. La terapia contra la tuberculosis se debe considerar antes de iniciar el tratamiento con **COSENTYX®** en pacientes con tuberculosis latente.

Enfermedad Inflamatoria intestinal (incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa)

No se recomienda **COSENTYX®** a pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) activa (ej. Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), dado que se observaron exacerbaciones de la enfermedad inflamatoria intestinal, en algunos casos de gravedad, en los estudios clínicos, tanto en los grupos de **COSENTYX®** y placebo.

Además, se han notificado casos post-comercialización de enfermedad inflamatoria intestinal de nueva aparición. Si un paciente desarrolla signos y síntomas de enfermedad inflamatoria intestinal o experimenta o exacerbación de una enfermedad inflamatoria intestinal preexistente se debe suspender el tratamiento con **COSENTYX®** e iniciar un tratamiento médico adecuado.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han observado casos raros de reacciones anafilácticas en pacientes que recibían **COSENTYX®** durante los estudios clínicos. Si ocurre una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica grave, se debe interrumpir la administración de **COSENTYX®** inmediatamente y comenzar una terapia apropiada.

Personas sensibles al látex – (Jeringa prellenada y pluma precargada)

La tapa desmontable de la jeringa prellenada y pluma precargada de **COSENTYX®** contiene un derivado de látex de caucho natural. Aunque no se detecta látex de caucho natural en la tapa, no se ha estudiado la seguridad del uso de la jeringa/pluma prellenada **COSENTYX®** en personas sensibles al látex.

Vacunas

Las vacunas vivas no se deben administrar simultáneamente con **COSENTYX®** (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN).

Los pacientes que reciben **COSENTYX®** pueden recibir simultáneamente vacunas inactivadas o no vivas.

En un estudio, después de la vacunación *meningocócica* y de la *influenza* inactivada, una proporción similar de pacientes tratados con **COSENTYX®** y pacientes tratados con placebo tuvieron una respuesta inmunológica adecuada de al menos un aumento de 4 veces en los títulos de anticuerpos a las vacunas *meningocócica* y de la *influenza*. Los datos sugieren que **COSENTYX®** no suprime la respuesta inmunológica humoral a las vacunas *meningocócica* o de la *influenza*.

Antes de comenzar el tratamiento con **COSENTYX®**, se recomienda que los pacientes pediátricos reciban todas las vacunas indicadas para la edad conforme a las pautas vigentes de vacunación.

VIII. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA

• Embarazo

Resumen de los riesgos

No existen datos adecuados sobre el uso de **COSENTYX®** en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales no indican efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embrional/fetal, el parto o el desarrollo postnatal. Como medida de precaución **COSENTYX®** no debe administrarse durante el embarazo.

Datos en animales

En un estudio de desarrollo embrionofetal en monos cynomolgus, secukinumab no mostró toxicidad materna, embriotoxicidad ni teratogenia cuando se administró durante la organogénesis y la gestación tardía.

Tampoco se han observado efectos indeseados con un anticuerpo murino contra la IL-17A en los estudios de desarrollo prenatal y posnatal del ratón. La dosis que se usó en este estudio fue muy alta y superior a la dosis eficaz máxima en cuanto a inhibición y actividad de la IL-17A.

- **Lactancia**

No se sabe si secukinumab es excretado en la leche materna humana. Debido a que las inmunoglobulinas se excretan en la leche materna humana y no se sabe si secukinumab se absorbe sistemáticamente después de su ingestión. Debido al potencial de que se presenten reacciones adversas en los lactantes que reciben secukinumab, se debe evaluar y decidir adecuadamente si se debe de interrumpir la lactancia durante el tratamiento y hasta 20 semanas después de su finalización o suspender la terapia con **COSENTYX®**, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con **COSENTYX®** para la madre. **COSENTYX®** no debe de administrarse en la lactancia.

- **Hombres y mujeres en edad fértil**

Fertilidad

No existen recomendaciones especiales para mujeres en edad fértil. Tampoco se han observado efectos indeseados con un anticuerpo murino contra la IL-17A murina en los estudios de fecundidad y desarrollo embrionario temprano del ratón. La dosis que se usó en este estudio fue muy alta y superior a la dosis eficaz máxima en cuanto a inhibición y actividad de la IL-17A.

No se ha estudiado el efecto de **COSENTYX®** sobre la fertilidad humana. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre la fertilidad (ver PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD).

IX. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

- **Resumen del perfil de seguridad**

Más de 18,000 pacientes han sido tratados con **COSENTYX®** en los estudios clínicos efectuados con y sin enmascaramiento en varias indicaciones (psoriasis en placa y otras enfermedades autoinmunes), lo que representa una exposición de 30,565 años-paciente.

De estos más de 11,500 pacientes, estuvieron expuestos a **COSENTYX®** al menos durante un año.

- **Reacciones adversas en el tratamiento de la psoriasis en placa**

Pacientes adultos

Cuatro estudios de fase III controlados con placebo en psoriasis en placa se agruparon para evaluar la seguridad de **COSENTYX®** en comparación con el placebo hasta 12 semanas después del inicio del tratamiento. En total, se evaluaron 2,076 pacientes (692 pacientes tratados con dosis de 150 mg, 690 pacientes con dosis de 300 mg y 694 pacientes tratados con placebo).

Las reacciones adversas (ADR) notificadas con más frecuencia fueron infecciones de las vías respiratorias superiores (con mayor frecuencia rinitis). La mayoría de los eventos fueron de intensidad leve o moderada.

Durante el período de comparación con el placebo de los estudios de fase III sobre psoriasis en placas, la proporción de pacientes que abandonaron el tratamiento a causa de reacciones adversas fue del 1.2% en el grupo de **COSENTYX®** y del 1.2% en el del placebo.

Las reacciones adversas de los estudios clínicos para psoriasis (ver Tabla 15) se enumeran por clase de órgano-sistema de MedDRA. Dentro de cada clase de órgano-sistema, las reacciones adversas se clasifican por su frecuencia, con las reacciones más frecuentes en primer lugar. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Además, la categoría de frecuencia correspondiente a cada reacción adversa se basa en la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $<1/100$), raras ($\geq 1/10,000$ a $<1/1,000$), muy raras ($<1/10,000$).

Tabla 15. Porcentaje de pacientes con reacciones adversas en los estudios clínicos para psoriasis⁽¹⁾

| Reacciones adversas | Secukinumab | | Placebo (N = 694) n (%) | Categoría de frecuencia ² |
|---|------------------------------|------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|
| | 300 mg (N = 690) n (%) | 150 mg (N = 692) n (%) | | |
| Infecciones e infestaciones | | | | |
| Infecciones del tracto respiratorio superior | 117 (17.0) | 129 (18.6) | 72 (10.4) | Muy frecuentes |
| • Rinofaringitis | 79 (11.4) | 85 (12.3) | 60 (8.6) | Muy frecuentes |
| • Infección del tracto respiratorio superior | 17 (2.5) | 22 (3.2) | 5 (0.7) | Frecuentes |
| • Rinitis | 10 (1.4) | 10 (1.4) | 5 (0.7) | Frecuentes |
| • Faringitis | 8 (1.2) | 7 (1.0) | 0 (0) | Frecuentes |
| • Sinusitis | 3 (0.4) | 6 (0.9) | 1(0.1) | Poco frecuentes |
| • Amigdalitis | 4 (0.6) | 4 (0.6) | 3(0.4) | Poco frecuentes |
| Herpes oral | 9 (1.3) | 1 (0.1) | 2 (0.3) | Frecuentes |
| Candidiasis oral | 4 (0.6) | 1 (0.1) | 1 (0.1) | Poco frecuentes |
| Tiña del pie | 5 (0.7) | 5 (0.7) | 0 (0) | Poco frecuentes |
| Trastornos del sistema linfático y sanguíneo | | | | |
| Neutropenia | 2 (0.3) | 1 (0.1) | 0 (0) | Poco frecuentes |
| Trastornos oculares | | | | |
| Conjuntivitis | 5 (0.7) | 2 (0.3) | 1 (0.1) | Poco frecuentes |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | | | |
| Rinorrea | 8 (1.2) | 2 (0.3) | 1 (0.1) | Frecuentes |
| Trastornos gastrointestinales | | | | |
| Diarrea | 28 (4.1) | 18 (2.6) | 10 (1.4) | Frecuentes |
| Enfermedad inflamatoria intestinal (incluyendo la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa) ³ | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 0 (0) | Poco frecuentes |
| Trastornos de la piel o del tejido subcutáneo | | | | |
| Urticaria | 4 (0.6) | 8 (1.2) | 1 (0.1) | Frecuentes |
| Eccema dishidrótico ³ | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 0 (0) | Poco frecuentes |

1) Estudios clínicos controlados con placebo (fase III) en pacientes con psoriasis en placa expuestos a 300 mg, 150 mg o placebo hasta por 12 semanas de duración del tratamiento.

2) Las frecuencias de reacciones adversas se basan en la tasa porcentual más alta observada en cualquiera de los grupos de secukinumab.

3) Reacción adversa agregada a partir de los informes posteriores a la comercialización. La frecuencia se determina en función de los estudios clínicos comparativos con placebo (fase III) en pacientes con psoriasis en placas.

Pacientes pediátricos

Se ha evaluado la seguridad de **COSENTYX®** en dos estudios de fase III en pacientes pediátricos con psoriasis en placas. El primero se trató de un estudio con doble enmascaramiento y comparativo con placebo, en el que participaron 162 pacientes de entre 6 y menos de 18 años con psoriasis en placas severa. El segundo fue un estudio sin enmascaramiento, en el que participaron 84 pacientes de entre 6 y menos de 18 años con psoriasis en placas moderada o severa. El perfil toxicológico notificado en estos estudios concordó con el perfil toxicológico informado en los pacientes adultos con psoriasis en placas.

La seguridad de **COSENTYX®** también se evaluó en un estudio de Fase III en 86 pacientes pediátricos de 2 a menos de 18 años con las categorías ERA y JPsa de JIA. El perfil de seguridad informado en este estudio concordó con el perfil de seguridad informado en pacientes adultos.

- **Reacciones adversas a los medicamentos procedentes de informes espontáneos y de casos publicados en la literatura (frecuencia desconocida)**

Las siguientes reacciones adversas a los medicamentos se han derivado de la experiencia post-comercialización con **COSENTYX®** a través de informes de casos espontáneos y casos de literatura. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente de una población de tamaño incierto, no es posible estimar con fiabilidad su frecuencia, que por lo tanto se categoriza como desconocida. Las reacciones adversas a los medicamentos se enumeran de acuerdo con las clases de órganos del sistema en MedDRA. Dentro de cada clase de órganos de sistema, las ADR se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 16. Reacciones adversas a los medicamentos procedentes de informes espontáneos y de casos publicados en la literatura (frecuencia desconocida)

| |
|--|
| Infecciones e infestaciones |
| Candidiasis mucocutánea |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo |
| Pioderma gangrenoso |

- **Descripción de reacciones adversas de especial interés**

Pacientes adultos

Infecciones

En el período controlado con placebo de los estudios clínicos en psoriasis en placa (un total de 1 382 pacientes tratados con **COSENTYX®** y 694 pacientes tratados con placebo hasta por 12 semanas), se reportaron infecciones en el 28.7% de los pacientes tratados con **COSENTYX®** en comparación con el 18.9% de los pacientes tratados con placebo. La mayoría de éstas fueron infecciones leves o moderadas. Las infecciones graves ocurrieron en el 0.14% de los pacientes tratados con **COSENTYX®** y en el 0.3% de los pacientes tratados con placebo (ver PRECAUCIONES GENERALES).

Durante todo el período de tratamiento (un total de 3 430 pacientes tratados con **COSENTYX®** hasta por 52 semanas para la mayoría de los pacientes), se registraron infecciones en el 47.5% de los pacientes tratados con **COSENTYX®** (0.9 por años-pacientes de seguimiento). Se informaron infecciones graves en el 1.2% de los pacientes tratados con **COSENTYX®** (0.015 por años-pacientes de seguimiento).

Las tasas de infección observadas en los estudios clínicos de la artritis psoriásica y la espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) fueron similares a las observadas en los estudios de la psoriasis.

Neutropenia

En los estudios clínicos fase III en psoriasis, se ha observado con mayor frecuencia neutropenia con secukinumab que con placebo pero en la mayoría de los casos fue leve, transitoria y reversible. Se notificó neutropenia $< 1.0 - 0.5 \times 10^9/l$ (CTCAE grado 3) en 18 de los 3430 (0.5%) pacientes con secukinumab, independientemente de la dosis y sin una relación temporal con la infección en 15 de los 18 casos. No se notificaron casos de neutropenia más grave. Los otros 3 casos restantes fueron infecciones no graves que respondieron al tratamiento estándar y no requirieron interrumpir el tratamiento con secukinumab. La frecuencia de neutropenia en artritis psoriásica y espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) fue similar a psoriasis. Se notificaron casos raros de neutropenia $< 0.5 \times 10^9/l$ (CTCAE grado 4).

Reacciones de hipersensibilidad

En estudios clínicos, se observaron urticaria y casos raros de reacción anafiláctica a **COSENTYX®**.

Inmunogenicidad

En los estudios clínicos de psoriasis, espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica), menos del 1% de los pacientes tratados con **COSENTYX®** desarrollaron anticuerpos anti-secukinumab hasta por 52 semanas de tratamiento. Alrededor de la mitad de los anticuerpos antifármaco emergentes del tratamiento fueron neutralizantes, pero esto no se asoció con la pérdida de eficacia o anomalías farmacocinéticas.

- **Reacciones adversas en la artritis psoriásica**

COSENTYX® se estudió en cinco estudios de artritis psoriásica comparativos con placebo efectuados en 2754 pacientes (1 871 recibieron **COSENTYX®** y 883 recibieron placebo), con una exposición total de 4 478 años-paciente. El perfil toxicológico observado en los pacientes con artritis psoriásica que recibieron **COSENTYX®** concuerda con el observado en los pacientes con psoriasis.

- **Reacciones adversas en la espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica)**

COSENTYX® se estudió en tres estudios comparativos con placebo efectuados en 816 pacientes con espondilitis anquilosante (544 recibieron **COSENTYX®** y 272 recibieron placebo). La mediana de la duración de la exposición en los pacientes tratados con secukinumab fue de 469 días en el estudio AS1, 460 días en el estudio AS2 y 1142 días en el estudio AS3. También se estudió **COSENTYX®** en un estudio comparativo con placebo para el tratamiento de la espondiloartritis axial no radiográfica en 555 pacientes (369 tratados con **COSENTYX®** y 186 tratados con placebo) que sumaron una exposición de 588 años-paciente (mediana de la duración de la exposición en los pacientes tratados con secukinumab: 395 días). El perfil toxicológico observado en los pacientes con espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) que recibieron **COSENTYX®** concuerda con el observado en los pacientes con psoriasis.

X. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Las vacunas vivas no se deben administrar simultáneamente con **COSENTYX®** (ver PRECAUCIONES GENERALES).

No se han realizado estudios de interacciones en seres humanos. No hay evidencia directa en el papel que ejerce la IL-17A en la expresión de las enzimas del CYP450.

En un estudio en pacientes adultos con psoriasis en placa, no se observó interacción alguna entre secukinumab y midazolam (sustrato CYP 3A4).

COSENTYX® se ha administrado de forma concomitante con metotrexato y/o corticosteroides en estudios de artritis (incluyendo artritis psoriásica y espondiloartritis axial) en los cuales no se observó ninguna interacción.

XI. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO

Se observó neutropenia en los estudios clínicos, la mayoría de los casos de neutropenia asociada a secukinumab fueron transitorios y reversibles. No se asocian infecciones graves con casos de neutropenia. (Ver REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS).

XII. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

Los datos preclínicos no mostraron riesgos especiales para los seres humanos según las pruebas de reactividad cruzada en tejidos, y los estudios de farmacología de seguridad, dosis repetidas y toxicidad reproductiva, realizados con secukinumab o un anticuerpo murino antimurino IL-17A.

Dado que secukinumab se une a IL-17A humana y del mono cynomolgus, su seguridad se ha estudiado en el mono cynomolgus. No se observaron efectos indeseables de secukinumab después de la administración subcutánea a monos cynomolgus durante un máximo de 13 semanas y la administración intravenosa de hasta 26 semanas (incluyendo evaluaciones de farmacocinética, farmacodinamia, inmunogenicidad e inmunotoxicidad (por ejemplo, respuesta de anticuerpos dependiente de células T y actividad de las células NK)). Las concentraciones séricas promedio observadas en monos después de 13 dosis subcutáneas semanales de 150 mg/kg fueron 48 veces más grandes que la concentración sérica promedio esperada en pacientes con psoriasis en la dosis clínica más alta. Los múltiplos de la exposición son aún mayores cuando se toma en consideración la concentración sérica media del estudio de toxicología intravenosa en monos cynomolgus de 26 semanas de duración. Se detectaron anticuerpos a secukinumab en sólo uno de los 101 animales de experimentación. No se demostró reactividad cruzada de tejido no específico cuando se aplicó secukinumab a los tejidos humanos normales.

No se han realizado estudios en animales para evaluar el potencial carcinogénico de secukinumab.

Ver sección RESTRICCIONES DEL USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA para obtener más información sobre la toxicidad para la función reproductora.

XIII. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de administración: Subcutánea

El uso de **COSENTYX®** deberá estar bajo la guía y supervisión de un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades para las que **COSENTYX®** está indicada.

Dosificación

- **Psoriasis en placa**

Pacientes adultos

La dosis recomendada es de 300 mg por inyección subcutánea con una dosis inicial en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, luego con periodicidad mensual (fase de mantenimiento).

Cada dosis de 300 mg se administra como una inyección subcutánea de 300 mg o dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

Pacientes pediátricos

La dosis recomendada se basa en el peso corporal (ver Tabla 17) y se administra mediante inyección subcutánea inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento (cada 4 semanas). Cada dosis de 75 mg se administra como una inyección subcutánea de 75 mg. Cada dosis de 150 mg se administra como una inyección subcutánea de 150 mg. Cada dosis de 300 mg se administra como una inyección subcutánea de 300 mg o dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

Tabla 17. Dosis recomendada de COSENTYX® para la psoriasis en placas en pacientes pediátricos

| Peso corporal en el momento de la administración | Dosis recomendada |
|--|-------------------------------------|
| <25 kg | 75 mg |
| 25 a <50 kg | 75 mg (*puede aumentarse a 150 mg) |
| ≥50 kg | 150 mg (*puede aumentarse a 300 mg) |

**Algunos pacientes pueden obtener un beneficio adicional con la dosis más alta.*

- **Artritis psoriásica**

La dosis recomendada es de 150 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, luego con periodicidad mensual (fase de mantenimiento). La dosis se puede incrementar a 300 mg de acuerdo con la respuesta clínica.

Para los pacientes con psoriasis en placas concomitante moderada o severa, se recomienda la posología y administración para la psoriasis en placas en adultos.

En los pacientes con respuesta insatisfactoria a los inhibidores del TNF α y los pacientes con psoriasis en placas concomitante entre moderada y severa, la dosis recomendada es de 300 mg en inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, luego, con periodicidad mensual (fase de mantenimiento).

Cada dosis de 300 mg se administra como una inyección subcutánea de 300 mg o dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

En los pacientes con respuesta insatisfactoria a los inhibidores del TNF α y los pacientes con psoriasis en placa concomitante moderada o severa, la dosis recomendada es de 300 mg en inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento.

Para otros pacientes con artritis psoriásica, la dosis recomendada es de 150 o 300 mg en inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento.

- **Espondiloartritis axial (EspAax)**

Espondilitis anquilosante (EA)

La dosis recomendada es de 150 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, luego con periodicidad mensual (fase de mantenimiento). En función de la respuesta clínica, la dosis se puede aumentar a 300 mg.

Cada dosis de 300 mg se administra como una inyección subcutánea de 300 mg o dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

La dosis recomendada es de 150 o 300 mg en inyección subcutánea, que se administra inicialmente en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento.

Espondiloartritis axial no radiográfica (EspAax-nr)

La dosis recomendada es de 150 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento.

- **Artritis idiopática juvenil (JIA)**

Artritis relacionada con entesitis (ERA) y artritis psoriásica juvenil (JPsA)

La dosis recomendada se basa en el peso corporal. En los pacientes de <50 kg de peso, la dosis es de 75 mg. En los pacientes de ≥50 kg de peso, la dosis es de 150 mg. **COSENTYX®** se administra por inyección subcutánea en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego una dosis de mantenimiento mensual (cada 4 semanas). Cada dosis de 75 mg se administra como una inyección subcutánea de 75 mg. Cada dosis de 150 mg se administra como una inyección subcutánea de 150 mg.

- **Poblaciones especiales**

Insuficiencia renal / insuficiencia hepática

COSENTYX® no se ha estudiado específicamente en estas poblaciones de pacientes.

Pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos con las categorías JIA de ERA y JPsA menores de 2 años. No se ha establecido la seguridad ni la eficacia del medicamento en los menores de 6 años con psoriasis en placas.

No se ha establecido la seguridad y eficacia del medicamento para otras indicaciones en menores de 18 años de edad.

Pacientes geriátricos (de 65 años de edad y mayores)

No se requiere ajuste de la dosis.

- **Método de administración**

Polvo liofilizado para solución inyectable

COSENTYX® se administra por inyección subcutánea. Antes de administrarlo, es necesario disolver el polvo para reconstituir la solución.

Jeringa prellenada y pluma precargada

COSENTYX® se administra por inyección subcutánea. Si es posible, deben evitarse como puntos de inyección las zonas de la piel que muestran psoriasis.

Después de la instrucción apropiada en la técnica de inyección subcutánea, los pacientes pueden autoinyectarse **COSENTYX®** o bien puede hacerlo un cuidador si su médico lo considera apropiado. Sin embargo, el médico debe garantizar un seguimiento adecuado de los pacientes. Los pacientes y/o cuidadores deben ser instruidos para inyectar la cantidad total de **COSENTYX®** de acuerdo con las instrucciones indicadas en el instructivo del producto.

Para los pacientes que reciban la dosis de 75 mg, deben utilizar la jeringa prellenada de 75 mg/0.5 mL.

Incompatibilidades

Polvo liofilizado para solución para inyección: COSENTYX® no debe mezclarse con ningún medicamento o diluyente que no sea agua estéril para inyección.

Solución inyectable en jeringa prellenada y pluma precargada: Estos medicamentos no se deben mezclar con otros medicamentos.

XIV. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

No se han reportado casos de sobredosis en estudios clínicos.

Se han administrado dosis de hasta 30 mg/kg (es decir, aproximadamente de 2 000 a 3 000 mg) por vía intravenosa en estudios clínicos sin toxicidad limitante de la dosis. En caso de sobredosis, se recomienda que el paciente sea vigilado para detectar cualquier signo o síntoma de reacciones adversas y para establecer el tratamiento sintomático adecuado de manera inmediata.

XV. PRESENTACIÓN O PRESENTACIONES

Caja de cartón con uno o dos frascos ampola con 150 mg de polvo liofilizado.

Caja de cartón con una charola que contiene una jeringa prellenada con 75 mg/0.5 mL o 300 mg/2 mL, o una o dos jeringas prellenadas con 1 mL (150 mg/mL).

Caja de cartón con una pluma precargada UnoReady con 300 mg/2 mL, o una o dos plumas precargadas SensoReady con 1 mL (150 mg/mL).

Todas las presentaciones con instructivo anexo.

XVI. RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO

Frasco ampola

Consérvese en refrigeración entre 2° y 8°C. No se congele.

Después de la reconstitución, la solución se puede utilizar inmediatamente o se puede almacenar en refrigeración entre 2° y 8°C durante un tiempo máximo de 24 horas. Una vez transcurrido ese tiempo deberá desecharse. No se congele. La solución debe administrarse dentro de 1 hora después de sacarlo del almacenamiento bajo refrigeración.

Jeringa prellenada y pluma precargada

Consérvese en su empaque original en refrigeración entre 2 y 8°C. Protéjase de la luz. No se congele.

Si es necesario **COSENTYX®** puede almacenarse sin refrigerar por un único periodo de hasta 4 días a temperatura ambiente a no más de 30°C. Una vez transcurrido ese tiempo deberá desecharse.

No se debe usar después de la fecha de caducidad indicada.

XVII. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para médicos.

El producto NO deberá agitarse.

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

No se administre si el cierre ha sido violado.

Si no se administra todo el producto deséchese el sobrante.

Su uso durante el embarazo, lactancia y en menores de 2 años de edad está contraindicado.

No utilice el producto si el líquido contiene partículas fácilmente visibles, está turbio o tiene una coloración café.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

XVIII. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Titular del Registro:

Novartis Pharma AG

Lichtstrasse 35, 4056, Basilea, Suiza.

Representante Legal:

Novartis Farmacéutica, S.A. de C.V.

Avenida Insurgentes Sur No. 2475, Piso 3,
Col. Loreto, C.P. 01090, Álvaro Obregón, Ciudad de
México, México.

XIX. NÚMERO DE REGISTRO

Reg. No. 353M2015 SSA IV

©Marca Registrada

Información de uso y trazabilidad interna:

CDS: v3.3 31-Ago-2022, v3.4 19-Ene-2023

NPI: Feb.2023

TN: N/A, 2022-PSB/GLC-1338-s