

Departamento de Registro Farmacéutico

COSENTYX®/™ (secukinumab)

300 mg/2 ml, solución inyectable en pluma precargada
150 mg/1 ml, solución inyectable en pluma precargada

Información básica para la prescripción

Versión 4.0

AVISO

La información básica para la prescripción (CDS, *Core Data Sheet*) de Novartis ilustra la posición actual de la empresa con respecto a las características importantes del medicamento, como puede ser la información básica sobre la seguridad según la directriz E2C de la ICH.

La CDS de Novartis contiene todos los datos pertinentes relacionados con las indicaciones, la pauta posológica, la farmacología y la información básica sobre la seguridad que Novartis exige que se especifiquen en todos los países donde esté registrado el producto farmacéutico en cuestión.

Fecha de entrada en vigor: 9 de diciembre de 2024

N.º de referencia (SLC): 2024-PSB/GLC-1458-s

Versión del documento: Última

Propiedad de Novartis

Confidencial

No se usará, divulgará, publicará ni dará a conocer
sin el consentimiento de Novartis

1 Nombre comercial

COSENTYX^{®/TM} 300 mg/2 ml, solución inyectable

COSENTYX^{®/TM} 150 mg/1 ml, solución inyectable

2 Descripción y composición

Forma farmacéutica

Solución inyectable en autoinyector (lápiz o pluma precargada)

La solución es entre incolora y amarillenta.

Sustancia activa

Cada autoinyector (lápiz o pluma precargada) de 2 ml contiene 300 mg de secukinumab.

Cada autoinyector (lápiz o pluma precargada) de 1 ml contiene 150 mg de secukinumab.

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

Excipientes

Solución inyectable (autoinyector lápiz o pluma precargada)

Excipientes c.s.: trehalosa dihidratada, L-histidina/clorhidrato de L-histidina monohidrato, L-metionina, polisorbato 80, agua para inyectables.

3 Indicaciones

Psoriasis en placas

Cosentyx^{®/TM} está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada o severa en pacientes mayores de 6 años que son candidatos a terapia sistémica.

Artritis psoriásica

Cosentyx solo o en combinación con metotrexato (MTX) está indicado para el tratamiento de artritis psoriásica en pacientes adultos cuando han demostrado una respuesta inadecuada a tratamientos previos con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME).

Espondiloartritis axial (EspAax) con o sin daño radiográfico

Espondilitis anquilosante (EA)/EspAax con daño radiográfico

Cosentyx está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con espondilitis anquilosante activa en pacientes que no han respondido adecuadamente al tratamiento convencional.

Espondiloartritis axial no radiográfica (EspAax-nr)/EspAax sin daño radiográfico

Cosentyx está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con espondiloartritis axial no radiográfica activa con signos objetivos de inflamación como indica la proteína-C reactiva elevada (PCR) y/o evidencia de resonancia magnética en pacientes adultos que no han respondido adecuadamente a fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

Artritis idiopática juvenil

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.

Hidradenitis supurativa

Cosentyx está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con hidradenitis supurativa (acné inversa) moderada a grave en adultos con una respuesta inadecuada al tratamiento sistémico convencional de HS.

4 Posología y administración

Posología

Psoriasis en placas

Pacientes adultos

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

De acuerdo a la respuesta clínica, una dosis de mantenimiento de 300 mg cada 2 semanas puede proporcionar un beneficio adicional para pacientes con un peso corporal de 90 Kg o superior.

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

Pacientes pediátricos

La dosis recomendada se basa en el peso corporal (Tabla 4-1) 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 repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

Tabla 4-1 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, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento. En función de la respuesta clínica, la dosis se puede aumentar a 300 mg.

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

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

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, y luego con periodicidad mensual durante la 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 repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

Espondiloartritis axial no radiográfica (EspAax-nr)

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

Artritis idiopática juvenil (AIJ)

Artritis relacionada con entesitis (ARE) y artritis psoriásica juvenil (APJ)

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.

Hidradenitis supurativa

La dosis recomendada es de 300 mg de secukinumab por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego 300 mg cada 2 semanas durante la fase de mantenimiento.

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

Poblaciones especiales

Disfunción renal o hepática

Cosentyx no se ha estudiado específicamente en estas poblaciones de pacientes.

Pacientes pediátricos

No se han establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos menores de 2 años con las categorías de AIJ de ARE y APJ. No se han establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos menores de 6 años con psoriasis en placas.

No se han establecido la seguridad ni la eficacia del medicamento para otras indicaciones en los menores de 18 años.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la dosis.

Modo de administración

Autoinyector (lápiz o pluma precargada)

Cosentyx se administra por inyección subcutánea. En la medida de lo posible, la inyección no debe aplicarse en zonas de la piel afectadas por la psoriasis.

Los pacientes pueden autoinyectarse Cosentyx, o bien puede hacerlo un cuidador, después de aprender correctamente la técnica de inyección subcutánea, siempre que lo juzgue conveniente el médico. Sin embargo, este debe garantizar el seguimiento adecuado de tales pacientes.

Se debe enseñar a los pacientes o a sus cuidadores a inyectar la dosis completa de Cosentyx según las instrucciones que figuran en el prospecto, el cual contiene instrucciones detalladas para la administración del producto.

Para los pacientes que reciban la dosis de 75 mg, debe utilizarse la jeringa precargada de 75 mg/0,5 ml.

Las instrucciones completas figuran en el apartado 14 Información farmacéutica.

5 Contraindicaciones

Reacciones de hipersensibilidad severas a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes (véanse los apartados 2 Descripción y composición, 6 Advertencias y precauciones y 7 Reacciones adversas).

6 Advertencias y precauciones

Infecciones

Cosentyx puede aumentar el riesgo de infección. En los ensayos clínicos se han observado infecciones en pacientes que recibían Cosentyx (véase el apartado 7 Reacciones adversas). La mayoría de las infecciones fueron leves o moderadas.

Se debe tener cautela si se contempla el uso de Cosentyx en pacientes con infecciones crónicas o con antecedentes de infecciones recurrentes.

Se debe indicar al paciente que consulte al médico si aparecen signos o síntomas indicativos de una infección. El paciente que contraiga una infección grave debe ser objeto de una estrecha observación y no debe recibir Cosentyx hasta que se haya resuelto la infección.

Evaluación de la tuberculosis previa al tratamiento

Los pacientes tratados con Cosentyx pueden presentar tuberculosis (ya sea activa o la reactivación de una tuberculosis latente). Antes de iniciar el tratamiento con Cosentyx se debe evaluar a los pacientes para detectar la posible presencia de infección por tuberculosis. Cosentyx no debe administrarse a pacientes con tuberculosis activa. Antes de administrar Cosentyx se debe considerar la conveniencia de instaurar un tratamiento contra la tuberculosis latente. En los pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los que no se pueda confirmar que hayan recibido un tratamiento adecuado, se debe considerar la conveniencia de administrar un tratamiento antituberculoso antes de comenzar el tratamiento con Cosentyx. Los pacientes deben ser objeto de vigilancia estrecha para detectar signos y síntomas de tuberculosis activa durante y después del tratamiento.

Reactivación de la hepatitis B

En pacientes tratados con Cosentyx se puede producir una reactivación del virus de la hepatitis B (VHB). De acuerdo con las guías clínicas para los inmunosupresores, antes de iniciar el tratamiento con Cosentyx se debe considerar la conveniencia de analizar la presencia de infección por el VHB en los pacientes. Cosentyx no debe administrarse a pacientes con hepatitis B activa. Los pacientes con serología positiva para el VHB deben ser objeto de vigilancia para detectar signos clínicos y de laboratorio de reactivación del VHB durante el tratamiento con Cosentyx. Si se produce una reactivación del VHB durante el tratamiento con Cosentyx, se debe considerar la posibilidad de suspenderlo y los pacientes deben recibir tratamiento conforme a las guías clínicas.

Enfermedad inflamatoria intestinal

Se debe tener cautela al prescribir Cosentyx a pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII; p. ej., enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), pues se han observado agudizaciones de la EII, a veces graves, en los grupos de Cosentyx y del placebo de los ensayos clínicos.

Además, desde la comercialización del producto, se han notificado casos de EII de nueva aparición.

Los pacientes con EII que reciben Cosentyx deben ser objeto de una observación estrecha.

Reacciones de hipersensibilidad

En los ensayos clínicos se observaron casos esporádicos de reacciones anafilácticas y angioedema en pacientes que recibían Cosentyx. También se han notificado casos de angioedema desde la comercialización del producto. Si sobrevienen reacciones anafilácticas u otras reacciones alérgicas graves, es necesario interrumpir de inmediato la administración de Cosentyx e iniciar el tratamiento adecuado.

Erupciones eccematosas

En los informes desde la comercialización, se han notificado casos de erupciones eccematosas severas, tales como erupciones similares a la dermatitis, eccema dishidrótico y eritroderma (dermatitis exfoliativa), en pacientes tratados con Cosentyx; algunos casos precisaron hospitalización (véase el apartado 7 Reacciones adversas). Las erupciones eccematosas podían aparecer días o meses después de la primera dosis de Cosentyx.

Puede que sea necesario suspender el tratamiento con Cosentyx para que desaparezca la erupción eccematosa. En algunos pacientes se logró tratar eficazmente las erupciones eccematosas sin interrumpir el tratamiento con Cosentyx.

Individuos alérgicos al látex (autoinyector (lápiz o pluma precargada))

Los capuchones extraíbles del autoinyector (lápiz o pluma precargada) de 1 ml de Cosentyx contienen un derivado del látex (o goma) natural. Aunque no se detectan restos de látex natural en el capuchón, no se ha investigado la inocuidad del uso del autoinyector (lápiz o pluma precargada) de Cosentyx en individuos alérgicos al látex.

Vacunas

Las vacunas elaboradas con microbios vivos no deben administrarse simultáneamente con Cosentyx (véase el apartado 8 Interacciones).

Los pacientes tratados con Cosentyx pueden recibir de forma simultánea vacunas inactivadas o no elaboradas con microbios vivos.

En un estudio, después de la administración de vacunas antigripales inactivadas y antimeningocócicas, una proporción similar de pacientes del grupo de Cosentyx y del grupo del placebo fueron capaces de generar una respuesta inmunitaria satisfactoria que por lo menos cuadruplicó los títulos de anticuerpos dirigidos contra tales vacunas. Los datos indican que

Cosentyx no inhibe la respuesta inmunitaria humoral a las vacunas antimeningocócicas o antigripales.

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.

7 Reacciones adversas

Resumen del perfil toxicológico

Más de 20 000 pacientes recibieron Cosentyx en estudios clínicos efectuados con y sin enmascaramiento en diversas indicaciones (psoriasis en placas y otras enfermedades autoinmunitarias), lo que representa una exposición de 34 908 años-paciente.

De estos pacientes, más de 14 000 estuvieron expuestos a Cosentyx al menos durante un año.

Reacciones adversas en la psoriasis en placas

Pacientes adultos

Se agruparon los datos de cuatro estudios de fase III sobre psoriasis en placas para evaluar la seguridad de Cosentyx en comparación con el placebo hasta 12 semanas después del inicio del tratamiento. Se evaluaron 2076 pacientes en total (de los cuales 692 pacientes recibieron la dosis de 150 mg, 690 pacientes, la de 300 mg y 694 pacientes, el placebo).

Las reacciones adversas más frecuentes fueron las infecciones del tracto respiratorio superior (casi siempre nasofaringitis y rinitis). La mayoría de los eventos fueron leves o moderados.

Durante la fase comparativa con placebo de los estudios de fase III sobre psoriasis en placas, la proporción de pacientes que abandonaron el tratamiento a causa de eventos adversos fue cercana al 1,2% tanto en el grupo de Cosentyx como en el del placebo.

Las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos sobre psoriasis (Tabla 7-1) se han ordenado con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas están clasificadas por orden de frecuencia decreciente y, en cada grupo de frecuencia, por orden de gravedad decreciente. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\,000$).

Tabla 7-1 Porcentaje de pacientes con reacciones adversas en los estudios clínicos sobre psoriasis¹

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 frecuente
• Nasofaringitis	79 (11,4)	85 (12,3)	60 (8,6)	Muy frecuente
• Infección del tracto respiratorio superior	17 (2,5)	22 (3,2)	5 (0,7)	Frecuente
• Rinitis	10 (1,4)	10 (1,4)	5 (0,7)	Frecuente
• Faringitis	8 (1,2)	7 (1,0)	0 (0)	Frecuente
• Sinusitis	3 (0,4)	6 (0,9)	1 (0,1)	Infrecuente
• Amigdalitis	4 (0,6)	4 (0,6)	3 (0,4)	Infrecuente
Herpes oral	9 (1,3)	1 (0,1)	2 (0,3)	Frecuente
Candidiasis oral	4 (0,6)	1 (0,1)	1 (0,1)	Infrecuente
Tiña del pie	5 (0,7)	5 (0,7)	0 (0)	Infrecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Neutropenia	2 (0,3)	1 (0,1)	0 (0)	Infrecuente
Trastornos oculares				
Conjuntivitis	5 (0,7)	2 (0,3)	1 (0,1)	Infrecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Rinorrea	8 (1,2)	2 (0,3)	1 (0,1)	Frecuente
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	28 (4,1)	18 (2,6)	10 (1,4)	Frecuente
Enfermedad inflamatoria intestinal (incluidas enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa) ³	1 (0,1)	1 (0,1)	0 (0)	Infrecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Urticaria	4 (0,6)	8 (1,2)	1 (0,1)	Frecuente
Dermatitis (incluido eccema) ^{3,4}	12 (1,7)	8 (1,2)	3 (0,4)	Frecuente
Eccema dishidrótico ^{3,4}	1 (0,1)	1 (0,1)	0 (0)	Infrecuente

1) En los estudios clínicos comparativos con placebo (fase III) sobre psoriasis en placas, los pacientes recibieron 300 o 150 mg de secukinumab o el placebo durante un período de hasta 12 semanas.

2) Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en el mayor porcentaje observado en cualquiera de los grupos del secukinumab.

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

4) Estos eventos están relacionados con erupciones eccematosas.

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 entre 2 y menos de 18 años con las categorías ARE y APJ de la AIJ. El perfil toxicológico notificado en este estudio concordó con el perfil toxicológico informado en los pacientes adultos.

Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) procedentes de comunicaciones espontáneas y de casos publicados

Desde la comercialización de Cosentyx se han notificado las reacciones adversas que se indican a continuación a través de comunicaciones espontáneas de casos y de casos publicados en la literatura específica. Como dichas reacciones se comunican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia, de modo que esta se considera desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, se presentan por orden de gravedad decreciente.

Tabla 7-2 Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) procedentes de comunicaciones espontáneas y de casos publicados

Infecciones e infestaciones
Candidiasis mucocutánea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Angioedema
Dermatitis exfoliativa generalizada
Vasculitis por hipersensibilidad
Pioderma gangrenoso

Descripción de reacciones adversas de especial interés

Pacientes adultos

Infecciones

Durante la fase comparativa con placebo de los estudios clínicos sobre psoriasis en placas (en los que un total de 1382 pacientes recibieron Cosentyx y 694, el placebo durante un período de hasta 12 semanas), se registraron infecciones en el 28,7% de los pacientes tratados con Cosentyx y en el 18,9% de los pacientes que recibieron el placebo. La mayoría de las infecciones fueron leves o moderadas. Se registraron infecciones graves en el 0,14% de los pacientes tratados con Cosentyx y en el 0,3% de los que recibieron el placebo (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones).

Durante el período completo de tratamiento (en el que un total de 3430 pacientes recibieron Cosentyx, generalmente durante 52 semanas), se notificaron infecciones en el 47,5% de los pacientes tratados con Cosentyx (0,9 por cada paciente-año de seguimiento). Se notificaron infecciones graves en el 1,2% de los pacientes tratados con Cosentyx (0,015 por cada paciente-año de seguimiento).

Las tasas de infección observadas en los ensayos 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.

Debido a la naturaleza de las lesiones, los pacientes con hidradenitis supurativa son más susceptibles a padecer infecciones. En el período comparativo con placebo de los estudios clínicos de la hidradenitis supurativa (un total de 721 pacientes tratados con secukinumab y 363 pacientes tratados con placebo durante un máximo de 16 semanas), hubo un mayor número de infecciones que el observado en los estudios de la psoriasis (un 30,7% de los pacientes tratados con secukinumab frente a un 31,7% de los tratados con placebo). La mayoría de estas infecciones no fueron graves, fueron de intensidad leve o moderada y no requirieron la interrupción o suspensión del tratamiento.

Reacciones de hipersensibilidad

En los ensayos clínicos se observaron casos de urticaria y casos esporádicos de reacciones anafilácticas y angioedema en pacientes que recibían Cosentyx. También se han notificado casos de angioedema desde la comercialización del producto.

Inmunogenia

En los ensayos clínicos de la psoriasis, la artritis psoriásica, la espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) y la hidradenitis supurativa, menos del 1% de los pacientes tratados con Cosentyx generaron anticuerpos antiseckinumálicos a lo largo del período de tratamiento de hasta 52 semanas. Aproximadamente la mitad de los anticuerpos antiseckinumálicos surgidos durante el tratamiento eran anticuerpos neutralizantes, pero ello no se asoció a una pérdida de eficacia o a anomalías farmacocinéticas.

Reacciones adversas en la artritis psoriásica

Cosentyx se estudió en cinco ensayos comparativos con placebo efectuados en 2754 pacientes con artritis psoriásica (1871 recibieron Cosentyx y 883 recibieron placebo), con una exposición total a Cosentyx de 4478 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 ensayos comparativos con placebo efectuados en 816 pacientes con espondilitis anquilosante (544 recibieron Cosentyx y 272, 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 ensayo 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.

Reacciones adversas en la hidradenitis supurativa

El uso de Cosentyx para la hidradenitis supurativa se estudió en dos ensayos comparativos con placebo en los que participaron 1084 pacientes (721 pacientes tratados con Cosentyx y 363 con placebo), con una exposición total en el estudio de 825 años-paciente (mediana de la duración de la exposición para los pacientes tratados con secukinumab: 307 días). El perfil toxicológico observado en los pacientes con HS que recibieron Cosentyx concuerda con el observado en los pacientes con psoriasis.

8 Interacciones

Las vacunas elaboradas con microbios vivos no deben administrarse simultáneamente con Cosentyx (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones).

En un estudio realizado en pacientes adultos con psoriasis en placas no se observó interacción alguna entre el secukinumab y el midazolam (sustrato de la CYP3A4).

Cosentyx se ha coadministrado con metotrexato (MTX) y/o con corticosteroides en estudios sobre artritis (incluidas la artritis psoriásica y la espondiloartritis axial) sin que se observaran interacciones.

9 Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear

9.1 Embarazo

Resumen de los riesgos

No se dispone de datos suficientes sobre el uso de Cosentyx en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario o fetal, el parto o el desarrollo posnatal. Como los estudios de reproducción animal no siempre permiten predecir la respuesta humana, Cosentyx debe administrarse durante el embarazo solamente cuando los beneficios esperados justifiquen claramente los posibles riesgos.

Datos en animales

En un estudio de desarrollo embriofetal efectuado en macacos de Java no se apreció toxicidad materna, embriotoxicidad ni teratogenia cuando el secukinumab se administró durante la organogénesis y hacia el final de la gestación.

Tampoco se han observado efectos indeseados con un anticuerpo murino contra la IL-17A murina 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.

9.2 Lactancia

No se sabe si el secukinumab pasa a la leche materna humana. Dado que las inmunoglobulinas pasan a la leche materna humana, debe tenerse cautela cuando se administre Cosentyx a mujeres en período de lactancia.

9.3 Mujeres y varones con capacidad de procrear

Infertilidad

No hay recomendaciones especiales para las mujeres con capacidad de procrear.

No se ha evaluado el efecto de Cosentyx sobre la fecundidad humana. 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.

10 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis en los estudios clínicos.

En dichos estudios se han administrado dosis de hasta 30 mg/kg (es decir, de aproximadamente 2000 a 3000 mg) por vía intravenosa sin que se observaran signos de toxicidad limitante de la dosis. En caso de sobredosis, se recomienda vigilar al paciente por si aparecen signos o síntomas de toxicidad e instaurar inmediatamente un tratamiento sintomático adecuado.

11 Farmacología clínica

Grupo farmacoterapéutico, ATC

Inhibidores de la interleucina; código L04AC10 de la ATC.

Mecanismo de acción

El secukinumab es un anticuerpo de tipo IgG1 íntegramente humano. Se une selectivamente a una citocina proinflamatoria, la interleucina 17A (IL-17A), y la neutraliza, inhibiendo su interacción con el receptor de IL-17, que se expresa en varios tipos celulares, incluidos los queratinocitos y los sinoviocitos. Como resultado de lo anterior, el secukinumab inhibe la liberación de citocinas proinflamatorias, de quimiocinas y de mediadores del daño hástico y reduce los efectos mediados por la IL-17A que contribuyen a la patogenia autoinmunitaria e inflamatoria. Concentraciones clínicamente importantes de secukinumab llegan a la piel y reducen los marcadores inflamatorios locales. Como consecuencia directa de ello, el tratamiento con secukinumab reduce el eritema, la induración y la descamación presentes en las lesiones de la psoriasis en placas.

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 placas, la hidradenitis supurativa, la artritis psoriásica y la espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica). La sangre de los pacientes con psoriasis

en placas, artritis psoriásica o espondiloartritis axial y la piel afectada de los pacientes con psoriasis en placas contienen cifras elevadas de linfocitos productores de IL-17A y células inmunitarias innatas, así como altas concentraciones de IL-17A. La concentración de IL-17A es más elevada en la piel lesionada que en la piel no lesionada de los pacientes con psoriasis en placas. Además, se ha detectado una mayor frecuencia de linfocitos productores de IL-17 en el líquido sinovial de los pacientes con artritis psoriásica. En las lesiones de la hidradenitis supurativa, la IL-17A aumenta considerablemente en comparación con lo que ocurre en los pacientes con psoriasis y en los controles sanos, y en pacientes afectados se han observado concentraciones séricas de la IL-17A significativamente más altas. La frecuencia de linfocitos productores de IL-17 también era 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 EA, lo que confirma la implicación crucial de esta citocina en la espondiloartritis axial (véase el apartado 12 Estudios clínicos).

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

Farmacodinámica

Las concentraciones séricas de IL-17A total (IL-17A libre e IL-17A unida al secukinumab) aumentan como resultado de la menor depuración del complejo secukinumab-IL-17A que se observa entre 2 y 7 días después de la administración. Esto indica que el secukinumab se fija selectivamente a la IL-17A libre, la cual desempeña un papel fundamental en la patogenia de la psoriasis en placas.

En un estudio del secukinumab, las cantidades de neutrófilos epidérmicos infiltrantes y de distintos marcadores asociados a neutrófilos, que son más abundantes en la piel lesionada de los pacientes con psoriasis en placas, disminuyeron significativamente al cabo de una o dos semanas de tratamiento.

Se ha observado que el 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) a pacientes con psoriasis en placas se logra una concentración sérica máxima de secukinumab de $13,7 \pm 4,8$ µg/ml o $27,3 \pm 9,5$ µg/ml, respectivamente, 5 o 6 días después de la administración.

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

Tras la administración subcutánea de 150 o 300 mg, las concentraciones máximas del estado de equilibrio ($C_{máx,eq}$) fueron de 27,6 o 55,2 µg/ml, respectivamente. El estado de equilibrio se alcanza después de 20 semanas con esquemas posológicos mensuales.

Después de la administración mensual repetida durante la fase de mantenimiento, los pacientes presentan concentraciones séricas máximas y áreas bajo la curva de concentración y tiempo (AUC) dos veces mayores que las obtenidas con una sola administración.

El 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 placas, el promedio de concentración sérica mínima de secukinumab fue parejo al observado en los estudios previos de 150 mg/1 ml para administrar 300 mg.

Tras la administración subcutánea de 300 mg en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, seguida de 300 mg cada 2 semanas, la media $\pm$ DE de la concentración mínima de secukinumab en el estado de equilibrio en la semana 16 era aproximadamente de $55,1 \pm 26,7$ µg/ml en el estudio de la HS 1 y de $58,1 \pm 30,1$ µg/ml en el estudio de la HS 2.

Distribución

El volumen medio de distribución durante la fase terminal (V_z) tras una sola administración intravenosa varía entre 7,10 y 8,60 l en los pacientes con psoriasis en placas, lo cual sugiere que es escasa la distribución del secukinumab hacia los compartimientos periféricos.

La concentración de secukinumab en el líquido intersticial de la piel de tales pacientes representa el 28-39% de la que se registra en el suero 1 y 2 semanas después de una sola dosis subcutánea 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 placas. La depuración no depende de la dosis ni del tiempo, como cabe esperar de un anticuerpo monoclonal IgG1 terapéutico que reacciona con una citocina soluble como la IL-17A.

Se ha calculado que, en promedio, la vida media de eliminación es de 27 días en los pacientes con psoriasis en placas. En pacientes individuales, la vida media estimada varía entre 17 y 41 días.

En el análisis de farmacocinética poblacional, la depuración sistémica media tras la administración subcutánea de 300 mg en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, seguida de 300 mg cada 2 semanas, en pacientes con hidradenitis supurativa fue de 0,26 l/día.

La media de la vida media de eliminación en los pacientes con hidradenitis supurativa, tal y como se estimó en el análisis farmacocinético poblacional, fue de 23 días.

Linealidad con la dosis

La farmacocinética del secukinumab tras la administración de dosis únicas y repetidas en pacientes con psoriasis en placas se determinó en varios estudios en los que se usaron tanto dosis intravenosas de $1 \times 0,3$ mg/kg a 3×10 mg/kg, como dosis subcutáneas variables entre

una sola dosis (1 ×) de 25 mg y varias dosis de 300 mg. En todos los casos, la exposición resultó proporcional a la dosis.

Las propiedades farmacocinéticas del 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 placas.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

De los 3430 pacientes con psoriasis en placas que recibieron Cosentyx en los estudios clínicos, 230 eran mayores de 65 años y 32 eran mayores de 75 años.

De los 2536 pacientes con artritis psoriásica que recibieron Cosentyx en los estudios clínicos, 236 eran mayores de 65 años y 25 eran mayores de 75 años.

De los 794 pacientes con espondilitis anquilosante que recibieron Cosentyx en los estudios clínicos, 29 eran mayores de 65 años y 3 eran mayores de 75 años.

De los 524 pacientes con espondiloartritis axial no radiográfica que recibieron Cosentyx en los estudios clínicos, 9 eran mayores de 65 años y 2 eran mayores de 75 años.

De los 721 pacientes con hidradenitis supurativa que recibieron Cosentyx en los estudios clínicos, 11 pacientes eran mayores de 65 años y ningún paciente era mayor 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 disfunción renal o hepática

No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes con disfunción hepática o renal.

Pacientes pediátricos

Psoriasis en placas

En un grupo de los dos estudios en pacientes pediátricos, aquellos con psoriasis en placas moderada o severa (de entre 6 y menos de 18 años) recibieron secukinumab según el esquema posológico pediátrico recomendado. En la semana 24, los pacientes con un peso ≥ 25 y < 50 kg tuvieron una concentración mínima media $\pm$ DE en equilibrio de $19,8 \pm 6,96$ $\mu\text{g/ml}$ ($n = 24$) después de una dosis de 75 mg de secukinumab, y los pacientes con un peso ≥ 50 kg tuvieron una concentración mínima media $\pm$ DE en equilibrio de $27,3 \pm 10,1$ $\mu\text{g/ml}$ ($n = 36$) después de una dosis de 150 mg de secukinumab. La concentración mínima media $\pm$ DE en equilibrio en los pacientes con un peso < 25 kg ($n = 8$) fue de $32,6 \pm 10,8$ $\mu\text{g/ml}$ a la semana 24 después de una dosis de 75 mg.

Artritis idiopática juvenil (AIJ): Artritis relacionada con entesitis (ARE) y artritis psoriásica juvenil (APJ)

En el estudio pediátrico, los pacientes con ARE y APJ (de entre 2 y menos de 18 años) recibieron secukinumab según el esquema posológico 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 ± DE en equilibrio de 25,2 ± 5,45 µg/ml (*n* = 10) y 27,9 ± 9,57 µg/ml (*n* = 19), respectivamente.

12 Estudios clínicos

Psoriasis

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 placas moderada o severa que eran candidatos a fototerapia o terapia sistémica (ERASURE, FIXTURE, FEATURE y JUNCTURE). Se administraron dosis de Cosentyx de 150 y 300 mg y su seguridad y eficacia se compararon con las del placebo o del etanercept. En otro estudio se comparó un esquema terapéutico crónico con una pauta de «repetición del tratamiento en caso de necesidad» (SCULPTURE). En estos estudios, cada dosis de 300 mg se administró repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

De los 2403 pacientes que participaron en los estudios comparativos con placebo, el 79% carecía de antecedentes de tratamiento biológico; el 45% había recibido un tratamiento no biológico que resultó ineficaz; el 8%, un tratamiento biológico ineficaz; el 6%, un tratamiento anti-TNF ineficaz, y el 2%, un tratamiento anti-p40 ineficaz. Por lo general, las características iniciales de la enfermedad eran parejas entre 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 escala IGA mod 2011 (evaluación global del investigador) era «moderada» (62%) o «severa» (38%), la mediana inicial del porcentaje de la superficie corporal (SC) afectada era ≥27 y la puntuación mediana del ICVD (índice de calidad de vida en dermatología) era de entre 10 y 12. Entre el 15% y el 25% de los pacientes de los estudios de fase III padecían artritis psoriásica al inicio.

En el estudio 1 de la 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 la 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 la psoriasis (FEATURE) se evaluaron 177 pacientes después de 12 semanas de tratamiento con la jeringa precargada o con un placebo para determinar la seguridad, la tolerabilidad y la aptitud de uso de la jeringa precargada para la autoadministración de Cosentyx. 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 la psoriasis (JUNCTURE) se evaluaron 182 pacientes después de 12 semanas de tratamiento con el autoinyector (lápiz o pluma precargada) o con un placebo para determinar la seguridad, la tolerabilidad y la aptitud de uso del autoinyector (lápiz o pluma precargada) para la autoadministración de Cosentyx. 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 la psoriasis (SCULPTURE) se evaluaron 966 pacientes. Todos los pacientes recibieron dosis de Cosentyx 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 fármacos de referencia, los criterios de valoración principales fueron la proporción de pacientes que conseguían una respuesta «PASI 75» (es decir, un 75% de reducción en la puntuación del PASI) o bien una remisión «total» o «casi total» de las lesiones cutáneas en la IGA mod 2011, en comparación con el placebo, al cabo de 12 semanas de tratamiento (véanse las Tablas 12-1 y 12-2). En todos los estudios, la dosis de 300 mg produjo una mayor remisión de las lesiones cutáneas según los criterios de valoración de la eficacia (respuestas PASI 75/90/100 y remisión «total» o «casi total» en la IGA mod 2011), con efectos máximos a la semana 16, de modo que esta dosis es la que se recomienda.

Tabla 12-1 Resumen de las respuestas PASI 50/75/90/100 y de las remisiones clínicas «totales» o «casi totales» en la 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
Respuesta PASI 50, n (%)	22 (8,9%)	203 (83,5%)	222 (90,6%)	212 (87,2%)	224 (91,4%)	187 (77%)	207 (84,5%)

	Semana 12			Semana 16		Semana 52	
	Placebo	150 mg	300 mg	150 mg	300 mg	150 mg	300 mg
Respuesta PASI 75, <i>n</i> (%)	11 (4,5%)	174 (71,6%)**	200 (81,6%)**	188 (77,4%)	211 (86,1%)	146 (60,1%)	182 (74,3%)
Respuesta PASI 90, <i>n</i> (%)	3 (1,2%)	95 (39,1%)**	145 (59,2%)**	130 (53,5%)	171 (69,8%)	88 (36,2%)	147 (60,0%)
Respuesta PASI 100, <i>n</i> (%)	2 (0,8%)	31 (12,8%)	70 (28,6%)	51 (21,0%)	102 (41,6%)	49 (20,2%)	96 (39,2%)
Remisión «total» o «casi total» en la IGA mod 2011, <i>n</i> (%)	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	-	-	-	-
Respuesta PASI 50, <i>n</i> (%)	3 (5,1%)	51 (86,4%)	51 (87,9%)	-	-	-	-
Respuesta PASI 75, <i>n</i> (%)	0 (0,0%)	41 (69,5%)**	44 (75,9%)**	-	-	-	-
Respuesta PASI 90, <i>n</i> (%)	0 (0,0%)	27 (45,8%)	35 (60,3%)	-	-	-	-
Respuesta PASI 100, <i>n</i> (%)	0 (0,0%)	5 (8,5%)	25 (43,1%)	-	-	-	-
Remisión «total» o «casi total» en la IGA mod 2011, <i>n</i> (%)	0 (0,0%)	31 (52,5%)**	40 (69,0%)**	-	-	-	-

Estudio 4

Número de pacientes	61	60	60	-	-	-	-
Respuesta PASI 50, <i>n</i> (%)	5 (8,2%)	48 (80,0%)	58 (96,7%)	-	-	-	-
Respuesta PASI 75, <i>n</i> (%)	2 (3,3%)	43 (71,7%)**	52 (86,7%)**	-	-	-	-
Respuesta PASI 90, <i>n</i> (%)	0 (0,0%)	24 (40,0%)	33 (55,0%)	-	-	-	-
Respuesta PASI 100, <i>n</i> (%)	0 (0,0%)	10 (16,7%)	16 (26,7%)	-	-	-	-
Remisión «total» o «casi total» en la IGA mod 2011, <i>n</i> (%)	0 (0,0%)	32 (53,3%)**	44 (73,3%)**	-	-	-	-

*La IGA mod 2011 es una escala 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 ausente.

** Valores de *p* con respecto al placebo, con ajuste por comparación múltiple: *p* <0,0001.

Tabla 12-2 Resumen de las respuestas clínicas en el estudio 2 de la 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

	Semana 12				Semana 16			Semana 52		
	Placebo	150 mg	300 mg	Etanercept	150 mg	300 mg	Etanercept	150 mg	300 mg	Etanercept
Respuesta 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%)
Respuesta 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%)
Respuesta 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%)
Respuesta 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%)
Remisión «total» o «casi total» en la 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 otro estudio de la psoriasis (CLEAR) se evaluaron 676 pacientes. El secukinumab en dosis de 300 mg cumplió los criterios de valoración principales y secundarios al demostrar su superioridad frente al ustekinumab en términos de la respuesta PASI 90 a la semana 16 y la rapidez del inicio de la respuesta PASI 75 a la semana 4. El secukinumab fue más eficaz que el ustekinumab en los siguientes criterios de valoración: respuesta PASI 75/90/100 y puntuación 0 o 1 en la escala IGA mod 2011 («remisión total» o «remisión casi total»). Esta mayor eficacia se manifestó rápidamente y se mantuvo hasta la semana 16. En este estudio, cada dosis de 300 mg se administró repartida en dos inyecciones de 150 mg.

Tabla 12-3 Resumen de la respuesta clínica en el estudio CLEAR

	Semana 4		Semana 16	
	Secukinumab 300 mg	Ustekinumab*	Secukinumab 300 mg	Ustekinumab*
Número de pacientes	334	335	334	335
Respuesta PASI 75, n (%)	167 (50,0%)**	69 (20,6%)	311 (93,1%)	277 (82,7%)
Respuesta PASI 90, n (%)	70 (21,0%)	18 (5,4%)	264 (79,0%)**	193 (57,6%)
Respuesta PASI 100, n (%)	14 (4,2%)	3 (0,9%)	148 (44,3%)	95 (28,4%)
Remisión «total» o «casi total» en la IGA mod 2011, n (%)	126 (37,7%)	41 (12,2%)	277 (82,9%)	226 (67,5%)

* Los pacientes tratados con secukinumab recibieron dosis de 300 mg en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego la misma dosis en las semanas 8 y 12. Los pacientes tratados con el ustekinumab recibieron 45 o 90 mg en las semanas 0 y 4 (dosis basada en el peso corporal conforme a la posología autorizada).

** Valores de p con respecto al ustekinumab: p < 0,0001.

En otro estudio de la psoriasis (CLEAR) se evaluaron 676 pacientes. Se demostró la eficacia del secukinumab en dosis de 300 mg en términos del criterio de valoración principal y de criterios secundarios importantes, ya que superó al ustekinumab en la respuesta PASI 90 a la

semana 16 (criterio principal de valoración), en la rapidez del inicio de la respuesta PASI 75 a la semana 4 y en la respuesta PASI 90 duradera a la semana 52. El secukinumab fue más eficaz que el ustekinumab en los siguientes criterios de valoración: respuesta PASI 75/90/100 y puntuación 0 o 1 en la escala IGA mod 2011 («remisión total» o «remisión casi total»). Esta mayor eficacia se manifestó rápidamente y se mantuvo hasta la semana 52. En este estudio, cada dosis de 300 mg se administró repartida en dos inyecciones de 150 mg.

Tabla 12-4 Resumen de la respuesta clínica en el 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
Respuesta PASI 75, n (%)	166 (49,7%)**	69 (20,6%)	311 (93,1%)	276 (82,4%)	306 (91,6%)	262 (78,2%)
Respuesta PASI 90, n (%)	70 (21,0%)	18 (5,4%)	264 (79,0%)**	192 (57,3%)	250 (74,9%***)	203 (60,6%)
Respuesta PASI 100, n (%)	14 (4,2%)	3 (0,9%)	148 (44,3%)	95 (28,4%)	150 (44,9%)	123 (36,7%)
Remisión «total» o «casi total» en la IGA mod 2011, n (%)	128 (38,3%)	41 (12,2%)	278 (83,2%)	226 (67,5%)	261 (78,1%)	213 (63,6%)

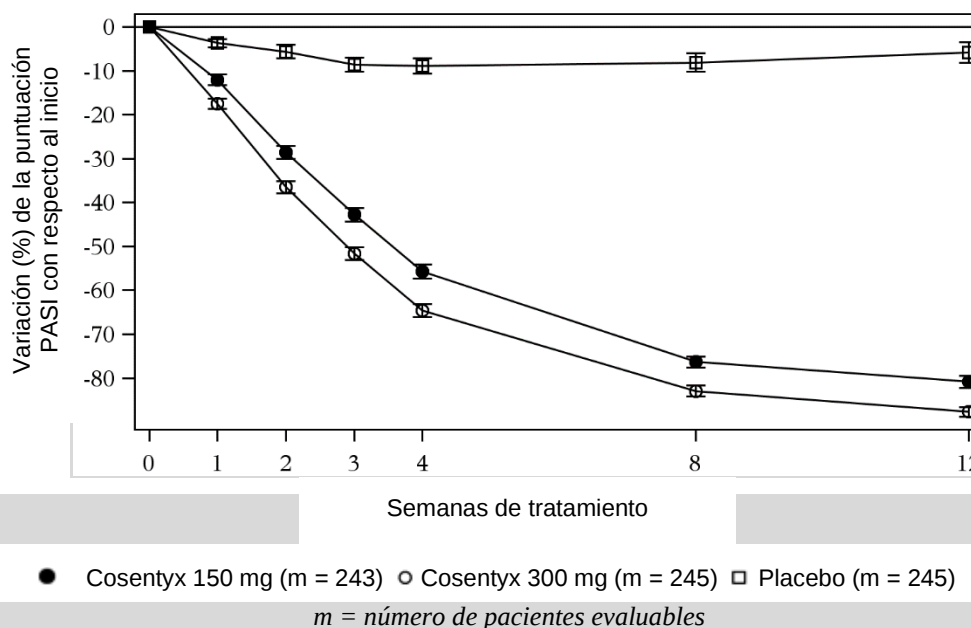
* Los pacientes tratados con secukinumab recibieron dosis de 300 mg en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego la misma dosis cada 4 semanas hasta la semana 52. Los pacientes tratados con el ustekinumab recibieron 45 o 90 mg en las semanas 0 y 4, y después cada 12 semanas hasta la semana 52 (dosis basada en el peso corporal conforme a la posología autorizada).

** Valores de p con respecto al ustekinumab: p <0,0001 para el criterio principal de valoración (PASI 90 en la semana 16) y el criterio secundario de valoración de PASI 75 en la semana 4.

*** En la comparación con el ustekinumab, p = 0,0001 para el criterio secundario de valoración de PASI 90 en la semana 52.

Cosentyx fue eficaz en el grupo de pacientes sin antecedentes de tratamiento biológico, en el grupo de pacientes previamente expuestos a un tratamiento biológico anti-TNF y en el grupo de pacientes que no habían respondido a un tratamiento biológico anti-TNF previo.

Como muestra el gráfico siguiente, Cosentyx produjo un efecto de inicio rápido, dando lugar a una reducción del 50% de la puntuación media del PASI en la semana 3 con la dosis de 300 mg.

Figura 12-1 Evolución de la variación porcentual de la puntuación media del PASI con respecto a la inicial durante el estudio 1 (ERASURE)

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

En los estudios comparativos con placebo 1 y 2 se determinó el funcionamiento físico en el subgrupo de pacientes con artritis psoriásica mediante el índice de discapacidad del cuestionario de evaluación de la salud (HAQ-DI). En los pacientes de estos estudios tratados con 150 o 300 mg de secukinumab (Cosentyx), la mejora de la puntuación del HAQ-DI respecto al valor inicial fue mayor con Cosentyx (reducciones medias de -27,5% y -50,2% a la semana 12) que en los tratados con el placebo (-8,9%). La mejoría se mantuvo hasta la semana 52.

Emplazamientos específicos y formas específicas de la psoriasis en placas

En otros dos estudios comparativos con placebo se observó una mejoría de la psoriasis ungueal (TRANSFIGURE, 198 pacientes) y de la psoriasis en placas palmoplantar (GESTURE, 205 pacientes). En el estudio TRANSFIGURE, el secukinumab fue superior al placebo a la semana 16 (46,1% con la dosis de 300 mg, 38,4% con la de 150 mg y 11,7% con el placebo), a juzgar por la mejoría significativa del índice de severidad de la psoriasis ungueal (NAPSI, %) respecto al valor inicial en pacientes con psoriasis en placas moderada o severa con afectación de las uñas. En el estudio GESTURE, el secukinumab fue superior al placebo a la semana 16 (33,3% con la dosis de 300 mg, 22,1% con la de 150 mg y 1,5% con el placebo), a juzgar por la mejoría significativa de la respuesta 0 o 1 en la escala ppIGA («remisión total» o «remisión casi total») en pacientes con psoriasis palmoplantar moderada o severa. En estos estudios, cada dosis de 300 mg se administró repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

En el estudio SCALP comparativo con placebo se evaluó a 102 pacientes con psoriasis del cuero cabelludo moderada o severa (es decir, con puntuación de ≥ 12 en la escala de severidad de la

psoriasis del cuero cabelludo, PSSI; puntuación de ≥ 3 en la IGA mod 2011 exclusivamente para el cuero cabelludo; y afectación de $\geq 30\%$ del cuero cabelludo). En este estudio, el 62% de los pacientes presentaban afectación en $\geq 50\%$ de la superficie del cuero cabelludo. En la semana 12 se constató la superioridad del tratamiento con 300 mg de secukinumab sobre el tratamiento con placebo, puesto que se observó una mejoría significativa con respecto a la visita inicial en la respuesta PSSI 90 (52,9% frente a 2,0%) y en las puntuaciones 0 o 1 de la IGA mod 2011 exclusivamente para el cuero cabelludo (56,9% frente a 5,9%). En la semana 3 se observaba una mayor eficacia con 300 mg de secukinumab que con el placebo en ambos criterios de valoración. En los pacientes tratados con secukinumab que recibieron el tratamiento hasta la semana 24 se observó persistencia de la respuesta (58,8% de los pacientes con respuesta PSSI 90 y 62,7% de los pacientes con puntuación 0 o 1 de la IGA mod 2011 exclusivamente para el cuero cabelludo). En este estudio, cada dosis de 300 mg se administró repartida en dos inyecciones de 150 mg.

Calidad de vida y resultados percibidos por los pacientes

En la semana 12, el índice de calidad de vida en dermatología (ICVD) había registrado una mejora estadísticamente significativa (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 de síntomas de la psoriasis (Psoriasis Symptom Diary[®]), un instrumento validado.

En los pacientes tratados con secukinumab comparados con los que recibieron ustekinumab (CLEAR) se observaron, en la semana 4, mejoras estadísticamente significativas del ICVD con respecto a la visita inicial, que además se mantuvieron durante 52 semanas. Las puntuaciones del cuestionario sobre productividad laboral y disminución de la actividad en pacientes con psoriasis (WPAI-PSO) mejoraron más en los pacientes tratados con secukinumab que en los que recibieron ustekinumab.

Según los datos recabados en el diario de síntomas de la psoriasis, los signos y síntomas de prurito, dolor y descamación referidos por los pacientes presentaron mejorías estadísticamente significativas en las semanas 16 y 52 (CLEAR) en los pacientes tratados con secukinumab comparados con los que recibieron ustekinumab.

En la calidad de vida relacionada con la salud (según el instrumento Scalpdex) se observaron mejoras estadísticamente significativas entre la visita inicial y la semana 12 en comparación con el placebo (SCALP). Estas mejoras comenzaron a observarse en la semana 4 y persistieron durante 24 semanas.

Según las evaluaciones proporcionadas por los pacientes, los signos y síntomas de prurito, dolor y descamación del cuero cabelludo presentaron mejoras (disminuciones) estadísticamente significativas entre la visita inicial y la semana 12 (SCALP; -59,4%, -45,9% y -69,5%, respectivamente), mientras que en los pacientes tratados con el placebo se observaron empeoramientos (aumentos) en el caso del prurito (7,7%) y el dolor (38,5%) del cuero cabelludo y una menor mejora de la descamación del cuero cabelludo (-4,7%).

Jeringa precargada de 300 mg/2 ml y autoinyector (lápiz o pluma precargada) de 300 mg/2 ml.

Se llevaron a cabo dos estudios aleatorizados, con doble enmascaramiento, controlados con placebo en pacientes con psoriasis en placas para evaluar la seguridad y eficacia de una dosis de 300 mg de secukinumab administrada por vía subcutánea mediante una única jeringa precargada de 2 ml (estudio ALLURE, 214 pacientes) o un único el autoinyector (lápiz o pluma precargada) de 2 ml (estudio MATURE, 122 pacientes) en comparación con una dosis de 300 mg de secukinumab repartida en dos inyecciones subcutáneas mediante jeringas precargadas de 150 mg/1 ml. Los criterios de valoración principales fueron la proporción de pacientes que conseguían una respuesta «PASI 75» (es decir, un 75% de reducción en la puntuación del PASI) o bien una remisión «total» o «casi total» de las lesiones cutáneas en la IGA mod 2011 al cabo de 12 semanas de tratamiento en comparación con el placebo.

En el estudio ALLURE, la proporción de sujetos que lograron un PASI de 75 y una puntuación de 0 o 1 en la IGA mod 2011 en la semana 12 fue del 88,9% y el 76,4%, respectivamente, para el secukinumab en autoinyector (lápiz o pluma precargada) de 300 mg/2 ml frente al 1,7% y el 1,4%, respectivamente, en el grupo del placebo. En el estudio MATURE, la proporción de sujetos que lograron un PASI de 75 y una puntuación de 0 o 1 en la IGA mod 2011 en la semana 12 fue del 95,1% y el 75,6%, respectivamente, para el secukinumab en autoinyector (lápiz o pluma precargada) de 300 mg/2 ml frente al 10% y el 7,6%, respectivamente, en el grupo del placebo. Se logró una respuesta PASI 90 en la semana 12 en el 66,7% de los sujetos tratados con secukinumab en jeringa precargada de 300 mg/2 ml (estudio ALLURE) y el 75,6% de los sujetos tratados con secukinumab en el autoinyector (lápiz o pluma precargada) de 300 mg/2 ml (estudio MATURE) frente al 1,6% y el 5% de los sujetos de los respectivos grupos del placebo.

La experiencia general del paciente respecto a la inyección subcutánea con la jeringa precargada de 300 mg/2 ml y el autoinyector (lápiz o pluma precargada) de 300 mg/2 ml se midió con el cuestionario de evaluación de la autoinyección (SIAQ). En el estudio ALLURE, la proporción de pacientes «muy satisfechos» o «satisfechos» fue del 89,5% en la semana 28. En el estudio MATURE, la proporción de pacientes «muy satisfechos» o «satisfechos» fue del 91,8% en la semana 12.

A lo largo de un período de tratamiento de 52 semanas, la proporción de pacientes del estudio ALLURE con respuesta PASI 75/90/100 y respuesta 0 o 1 en la IGA mod 2011 aumentó hasta la semana 28 y, posteriormente, se mantuvo hasta la semana 52. En la semana 52, las tasas de respuesta PASI 75/90/100 y 0 o 1 en la IGA mod 2011 de los pacientes tratados con secukinumab en jeringa precargada de 300 mg/2 ml fueron del 88,2%, 75,6%, 55,2% y 76,5%, respectivamente; en los pacientes que recibieron secukinumab en dos inyecciones subcutáneas con jeringa precargada de 150 mg/1 ml, las proporciones fueron del 87,2%, 81,7%, 52,5% y 76,8%, respectivamente.

Flexibilidad de la dosis para la psoriasis en placas

La eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de 300 mg de Cosentyx administrados cada 4 semanas en comparación con 300 mg de Cosentyx administrados cada 2 semanas en pacientes adultos con ≥ 90 kg de peso y con psoriasis en placas moderada o severa se evaluaron en un estudio aleatorizado, con doble enmascaramiento y multicéntrico de 331 pacientes. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 de la siguiente manera:

- 300 mg de secukinumab en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego la misma dosis cada 2 semanas hasta la semana 52 ($n = 165$).
- 300 mg de secukinumab en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego la misma dosis cada 4 semanas hasta la semana 16 ($n = 166$).
 - Los pacientes aleatorizados para recibir 300 mg de secukinumab cada 4 semanas con respuesta PASI 90 en la semana 16 siguieron recibiendo el mismo esquema posológico hasta la semana 52. Los pacientes aleatorizados para recibir 300 mg de Cosentyx cada 4 semanas que no alcanzaron una respuesta PASI 90 en la semana 16 continuaron con el mismo esquema posológico o fueron reasignados a recibir 300 mg de Cosentyx cada 2 semanas hasta la semana 52.

Los criterios de valoración principales y secundarios clave fueron la proporción de pacientes que conseguían una respuesta PASI 90 y una remisión «total» o «casi total» (0 o 1) en la IGA mod 2011 al cabo de 16 semanas de tratamiento. En la semana 16, la proporción de pacientes con respuesta PASI 90 fue mayor en el grupo tratado cada 2 semanas que en el tratado cada 4 semanas (73,2% frente al 55,5%, respectivamente). La diferencia entre tratamientos fue clínicamente relevante y estadísticamente significativa (valor de p unilateral = 0,0003). La proporción de pacientes que alcanzaron una remisión «total» o «casi total» en la IGA mod 2011 también fue mayor en el grupo tratado cada 2 semanas que en el tratado cada 4 semanas (74,2% frente al 65,9%, respectivamente).

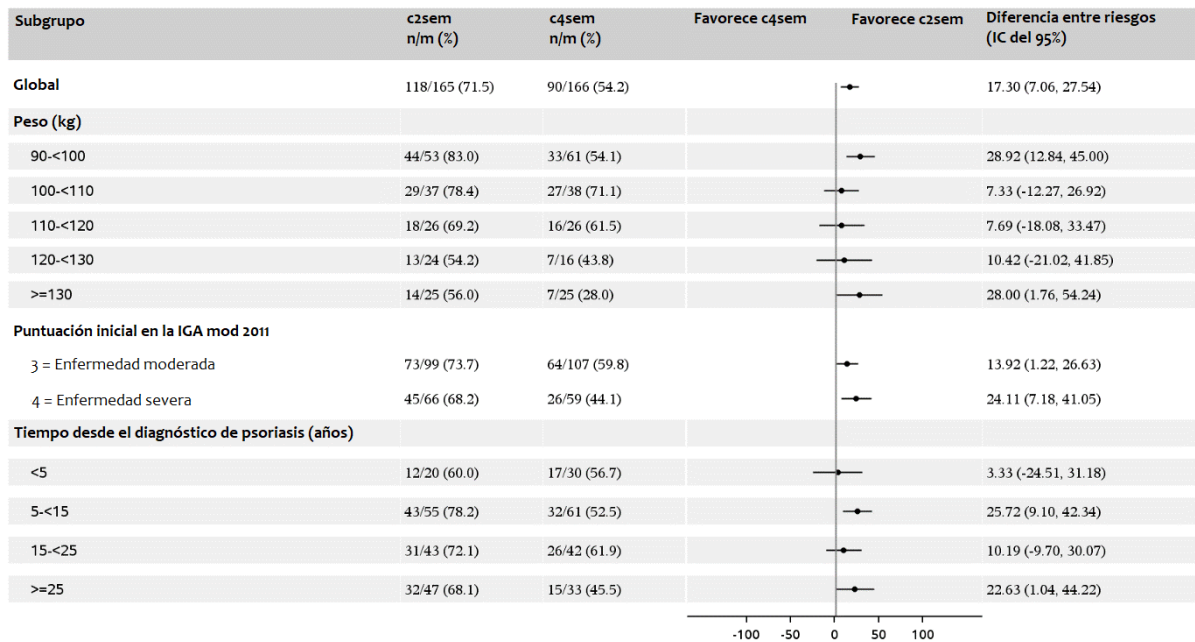
En la semana 52, la proporción de pacientes con respuesta PASI 75, PASI 90, PASI 100 y 0/1 en la IGA fue mayor en los pacientes tratados cada 2 semanas que en los tratados cada 4 semanas (88,9% frente al 74,8%, 76,4% frente al 52,4%, 46,7% frente al 27,3%, y 75,9% frente al 55,6%, respectivamente). La diferencia entre tratamientos fue estadísticamente significativa (valor de $p < 0,05$) para todos los criterios de valoración. En la semana 52, la respuesta 0/1 en el ICVD fue superior en el grupo tratado cada 2 semanas que en el tratado cada 4 semanas (66,1% frente al 48,8%).

Los pacientes que no alcanzaron una respuesta PASI 90 en la semana 16 que fueron reasignados para recibir el tratamiento cada 2 semanas presentaron una respuesta PASI 90 superior en la semana 32 que los pacientes que continuaron recibéndolo cada 4 semanas (38,7% frente al 16,5%). La diferencia entre tratamientos fue estadísticamente significativa (valor de p bilateral = 0,0439).

Asimismo, la respuesta PASI 75 en la semana 32 en los pacientes reasignados para recibir el tratamiento cada 2 semanas fue significativamente mayor (valor de p bilateral = 0,0015) que en el grupo que continuó recibiendo el tratamiento cada 4 semanas (90,3% frente al 49,3%). En la semana 32, la respuesta 0/1 en la IGA también fue mayor en el grupo de pacientes que recibieron el tratamiento cada 2 semanas (41,9% frente al 29,0%), al igual que la respuesta 0/1 en el ICVD (41,9% frente al 30,0%) en la semana 32.

Los pacientes tratados cada 2 semanas en comparación con los tratados cada 4 semanas (Figura 12-2) demostraron un beneficio global coherente, además de un beneficio en todos los subgrupos (peso, IGA y tiempo transcurrido desde el diagnóstico). De acuerdo con las diferencias entre riesgos calculadas, el mayor beneficio acumulativo fue para los pacientes con enfermedad severa (IGA 4), enfermedad de muy larga duración (>25 años) y mayor peso.

Figura 12-2 Gráfico de bosque de la diferencia entre riesgos de la respuesta PASI 90 en la semana 16 por subgrupos (imputación de ausencia de respuesta modificada) - Población completa de análisis*



*El gráfico de bosque de la Figura 2 presenta una diferencia entre riesgos del tratamiento cada 2 semanas (c2sem) frente al tratamiento cada 4 semanas (c4sem).

Los perfiles toxicológicos de los dos esquemas posológicos, 300 mg de Cosentyx administrados cada 4 semanas o cada 2 semanas, en pacientes con ≥ 90 kg de peso fueron similares y concordaron con el perfil toxicológico notificado en pacientes con psoriasis.

La modelización y la simulación (a partir de una base de datos de 4194 pacientes en un rango de 36 a 219 kg de peso) predijeron que, entre los pacientes que no alcanzan una respuesta PASI 90 en la semana 16 con 300 mg cada 4 semanas, el esquema de 300 mg cada 2 semanas da lugar a un aumento previsto de la tasa de respuesta PASI 90 de aproximadamente el 20% desde la semana 16 hasta la semana 52 en los pacientes que pesan ≥ 90 kg, y a un aumento previsto de aproximadamente el 15% en los pacientes que pesan < 90 kg.

Pacientes pediátricos

Psoriasis en placas severa

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 y menos de 18 años, con psoriasis en placas severa (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 de placebo que no habían respondido 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 período 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 período 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 la dosis baja y de la dosis alta de secukinumab fue similar, aunque la eficacia de la dosis alta fue mayor para los pacientes con un peso ≥ 50 kg. Los perfiles toxicológicos de la dosis baja y de la dosis alta fueron similares.

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

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

Criterio de respuesta	Comparación del tratamiento	«Prueba»	«Control»	Cálculo de la oportunidad relativa (IC del 95%)	Valor de <i>p</i>
	«Prueba» frente a «control»	<i>n/m</i> ** (%)	<i>n/m</i> ** (%)		
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 placas moderada a severa

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 severa (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 ICVDN hasta el final del tratamiento.

La eficacia de la dosis baja y de la dosis alta de secukinumab fue similar 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 *a posteriori* 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 12-6 se presentan los resultados de eficacia en las semanas 12 y 24.

Tabla 12-6 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, <i>n</i> (%)	39 (92,9%)	39 (92,9%)	40 (95,2%)	40 (95,2%)
Remisión «total» o «casi total» en la IGA mod 2011, <i>n</i> (%)	33 (78,6%)	35 (83,3%)	37 (88,1%)	39 (92,9%)
Respuesta PASI 90, <i>n</i> (%)	29 (69,0%)	32 (76,2%)	37 (88,1%)	37 (88,1%)
Respuesta PASI 100, <i>n</i> (%)	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.

Artritis psoriásica

Se ha observado que en los pacientes adultos con artritis psoriásica activa Cosentyx mejora los signos y síntomas, la función física y la calidad de vida relacionada con la salud, y retarda la progresión del daño articular periférico.

La seguridad y la eficacia de Cosentyx se evaluaron en 1999 pacientes en tres estudios de fase III aleatorizados, con doble enmascaramiento y comparativos con placebo, efectuados en pacientes con artritis psoriásica activa (≥ 3 articulaciones tumefactas y ≥ 3 articulaciones dolorosas) pese al tratamiento con antiinflamatorios no esteroides (AINE), corticoesteroides o fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME). Los pacientes de estos estudios llevaban al menos 5 años diagnosticados de artritis psoriásica. La mayoría de los pacientes tenían además lesiones psoriásicas cutáneas activas o antecedentes de psoriasis. Más

del 61% y el 42% de los pacientes con artritis psoriásica presentaban al inicio del estudio entesitis y dactilitis, respectivamente.

Se evaluaron la eficacia y la seguridad de 75, 150 o 300 mg de Cosentyx en comparación con el placebo administrando un esquema posológico con dosis de carga intravenosa (i.v.) o subcutánea (s.c.). El 29% de los pacientes del estudio 1 de la artritis psoriásica (estudio PsA1), 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 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 reumatoides (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 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 o 150 mg) en la semana 24 y, luego, la misma dosis una vez por mes. El criterio de valoración principal fue la respuesta ACR 20 (mejoría $\geq 20\%$ en 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 grupo de Cosentyx recibieron dosis de 75, 150 o 300 mg por vía subcutánea 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 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 criterio de valoración principal fue 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 afectados por todos los tipos 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 a 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 criterio de valoración principal fue la respuesta ACR 20 a la semana 16 y el criterio de valoración secundario clave fue la variación con respecto al inicio en la puntuación total de Sharp modificada (TSSm) a la semana 24.

Respuesta clínica

Signos y síntomas

El tratamiento con Cosentyx se tradujo en una mejoría significativa en los instrumentos de medición de actividad de la enfermedad en comparación con el placebo a las semanas 16, 24 y 52. Estos instrumentos fueron ACR 20, ACR 50, ACR 70, PASI 75, PASI 90, puntuación de actividad de la enfermedad (DAS28-CRP), sumario físico del cuestionario de salud SF-36 (SF36- PCS) y puntuación del índice de discapacidad del cuestionario de evaluación de la salud (HAQ-DI) en las semanas 16, 24 y 52 en comparación con el placebo (véase la Tabla 12-7).

Tabla 12-7 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 (%)						
Semana 16	18 (18,4%)	60 (60,0%***)	57 (57,0%***)	91 [◇] (27,4%)	122 [◇] (55,5%***)	139 [◇] (62,6%***)
Semana 24	15 [◇] (15,3%)	51 [◇] (51,0%***)	54 [◇] (54,0%***)	78 (23,5%)	117 (53,2%***)	141 (63,5%***)
Semana 52	-	64 (64,0%)	64 (64,0%)	NA	NA	NA
Respuesta ACR 50 n (%)						
Semana 16	6 (6,1%)	37 (37,0%***)	35 (35,0%***)	27 (8,1%)	79 (35,9%***)	88 (39,6%***)
Semana 24	7 (7,1%)	35 (35,0%***)	35 (35,0%***)	29 (8,7%)	86 (39,1%***)	97 (43,7%***)
Semana 52	-	39 (39,0%)	44 (44,0%)	NA	NA	NA
Respuesta ACR 70 n (%)						
Semana 16	2 (2,0%)	17 (17,0%**)	15 (15,0%**)	14 (4,2%)	40 (18,2%***)	45 (20,3%***)
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 (%)						
Semana 16	3 (7,0%)	33 (56,9%***)	27 (65,9%***)	20 (12,3%)	75 (60,0%***)	77 (70,0%***)
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

	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 PASI 90 n (%)						
Semana 16	3 (7,0%)	22 (37,9%***)	18 (43,9%***)	15 (9,3%)	46 (36,8%***)	59 (53,6%***)
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 (%) †						
Semana 16	10 (37%)	21 (65,6%*)	26 (56,5%)	40 (32,3%)	46 (57,5%***)	54 (65,9%***)
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 (%) ‡						
Semana 16	17 (26,2%)	32 (50,0%**)	32 (57,1%***)	68 (35,4%)	77 (54,6%***)	78 (55,7%***)
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 disponible; ACR: American College of Rheumatology; PASI: índice de severidad y extensión de la psoriasis; DAS: puntuación de actividad de la enfermedad; SC: superficie corporal.

◇Criterio de valoración principal.

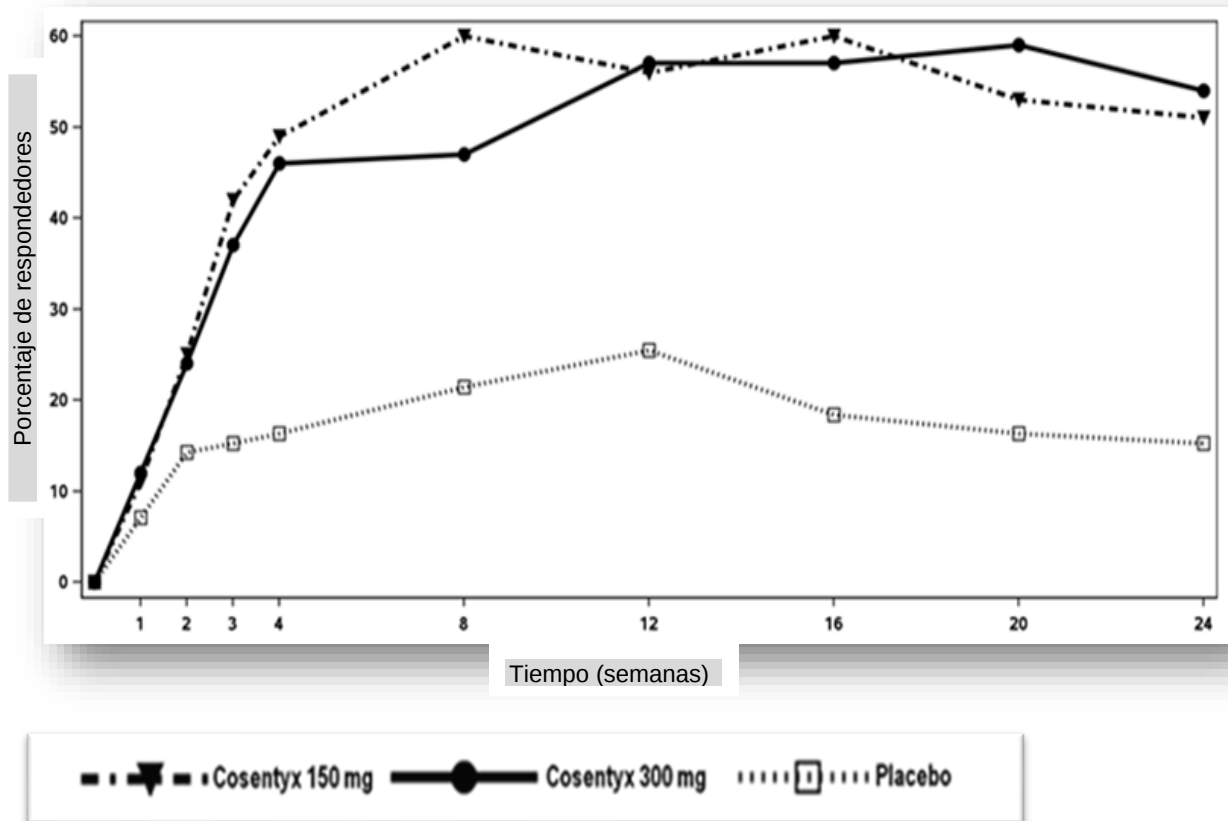
1150 o 300 mg de Cosentyx por vía subcutánea en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego la misma dosis una vez por mes.

†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).

El efecto de Cosentyx comenzó a manifestarse ya desde la semana 2. A la semana 3 se alcanzó una diferencia estadísticamente significativa en la respuesta ACR 20 respecto al placebo. En el estudio PsA2, las respuestas de eficacia se mantuvieron hasta la semana 104.

En la Figura 12-3 se presentan los porcentajes de pacientes que presentaron la respuesta ACR 20 por visita.

Figura 12-3 Evolución de la respuesta ACR 20 hasta la semana 24 en el estudio PsA2

Se observaron respuestas similares en los criterios de valoración principales y secundarios clave en los pacientes con artritis psoriásica, estuvieran recibiendo o no un tratamiento concomitante con MTX.

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, presentaron en las semanas 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 (en el estudio PsA2, pacientes sin tratamiento previo con inhibidores del TNF α : 64% y 58% con 150 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 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 tasas de respuesta ACR 20 más elevadas que los que recibieron el placebo ($p < 0,05$), y en varios criterios de valoración secundarios presentaron beneficios de importancia clínica superiores a los obtenidos con la dosis de 150 mg. Se observaron mejorías de la respuesta PASI 75 con independencia de una anterior exposición a inhibidores del TNF α .

En el estudio PsA2, el porcentaje de pacientes que en la semana 24 presentaron respuesta según los criterios modificados de respuesta en la artritis psoriásica (PsARC) fue mayor en los tratados con Cosentyx (59,0% y 61,0% para las dosis de 150 y 300 mg, respectivamente) que en los tratados con el placebo (26,5%).

En las semanas 16 y 24, en los pacientes tratados con Cosentyx se observaron mejorías en los parámetros de actividad periférica característicos de la artritis psoriásica (tales como la cantidad de articulaciones sensibles o dolorosas, la dactilitis, la entesitis y el índice modificado de severidad de la psoriasis ungueal, o mNAPSI; p nominal $<0,01$).

En la Tabla 12-8 se presentan los resultados correspondientes a cada componente de los criterios de la respuesta ACR.

Tabla 12-8 Variación media de los componentes de la respuesta ACR entre la visita inicial y la semana 24 del estudio PsA2

	Placebo (N = 98)		150 mg (N = 100)	300 mg (N = 100)
N.º de articulaciones tumefactas				
Valor inicial	12,1		11,9	11,2
Variación media a la semana 24	-5,14		-6,32	-7,28*
N.º de articulaciones dolorosas				
Valor inicial	23,4		24,1	20,2
Variación media a la semana 24	-4,28		-11,42***	-10,84**
Evaluación del dolor por parte del paciente				
Valor inicial	55,4		58,9	57,7
Variación media a la semana 24	-11,71		-23,39**	-22,35**
Evaluación global por parte del paciente				
Valor inicial	57,6		62,0	60,7
Variación media a la semana 24	-10,14		-25,78***	-26,70***
Evaluación global por parte del médico				
Valor inicial	55,0		56,7	55,0
Variación media a la semana 24	-25,23		-32,97*	-38,52***
Índice de discapacidad (HAQ)				
Valor inicial	1,1684		1,2200	1,2828
Variación media a la semana 24	-0,31		-0,48*	-0,56**
PCR (mg/dl)				
Valor inicial	7,71		14,15	10,69
Variación media a la semana 24	-0,75		-0,55*	-0,55*

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, basado en un valor de p nominal, pero no ajustado.

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 (TSSm) y sus componentes (la puntuación de la erosión [PE] y la puntuación del estrechamiento del espacio articular [JSN]). Se obtuvieron radiografías de las manos, las muñecas y los pies al inicio y a las semanas 16 y/o 24, y se puntuaron de forma independiente mediante 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 TSSm respecto a la puntuación inicial (Tabla 12-8).

El porcentaje de pacientes sin progresión de la enfermedad (definida como una variación desde el inicio en la TSSm de $\leq 0,5$) entre la aleatorización y la semana 24 fue del 79,8%, 88,0% y 73,6%, respectivamente, con 150 y 300 mg de Cosentyx y 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 período de doble enmascaramiento, en el que los pacientes estaban recibiendo Cosentyx o placebo, y también 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 TSSm respecto a la puntuación inicial (véase la Tabla 12-9). Con Cosentyx, dicha inhibición se mantuvo hasta la semana 52.

Tabla 12-9 Variación de la puntuación total de Sharp modificada en los estudios PsA1 y PsA3

	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	15,0	13,6	12,9	28,4	22,3
(DE)	(38,2)	(25,9)	(23,7)	(63,5)	(48,0)
Variación media a la semana 24	0,5	0,17*	0,08*	0,57	0,13*
Puntuación de la erosión					
Valor inicial	8,91	7,74	7,39	16,29	12,44
(DE)	(22,0)	(13,9)	(13,8)	(37,4)	(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	6,05	5,85	5,46	12,16	9,82
(DE)	(16,6)	(13,3)	(10,7)	(26,66)	(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.

En el estudio PsA1, se observó una inhibición de la progresión radiográfica de la enfermedad 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.

En los pacientes del grupo del placebo que pasaron a recibir 75 o 150 mg cada 4 semanas se constató la inhibición de los daños estructurales entre las semanas 16 o 24 y la semana 52 (variación de -0,03 en la TSSm).

El porcentaje de pacientes sin progresión de la enfermedad entre la aleatorización y la semana 24 (definida como una variación desde el inicio en la TSSm de $\leq 0,5$) fue del 82,3% en el grupo que recibió 10 mg/kg i.v. de secukinumab como dosis de carga y 150 mg s.c. como dosis de mantenimiento, y del 75,7% en el grupo del placebo. Para los esquemas de tratamiento indicados anteriormente, los porcentajes de pacientes sin progresión de la enfermedad entre la semana 24 y la semana 52 fueron del 85,7% y el 86,8%, respectivamente.

Manifestaciones axiales en la artritis psoriásica

Se llevó a cabo un estudio aleatorizado, de doble enmascaramiento, controlado con placebo (MAXIMISE) para evaluar la eficacia del secukinumab en 485 enfermos de APs con manifestaciones axiales que no habían recibido tratamiento biológico previo y que presentaban

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 12. 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 de la función física en comparación con el placebo (véase la Tabla 12-10).

Tabla 12-10 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.

La mejoría en ASAS 20 y ASAS 40 con ambas dosis de secukinumab se observó ya en la semana 4 y se mantuvo hasta la semana 52.

Funcionamiento físico y calidad de vida relacionada con la salud

En los estudios PsA2 y PsA3, los pacientes tratados con Cosentyx 150 y 300 mg mostraron una mejoría del funcionamiento físico en comparación con los pacientes tratados con placebo, valorado mediante el índice de discapacidad del cuestionario de evaluación de la salud (HAQ-DI) a las semanas 24 y 16, respectivamente. La proporción de pacientes que recibieron 150 o 300 mg que lograron una mejoría $\geq 0,3$ (mínima diferencia clínicamente importante [MDCI]) respecto al inicio del estudio en la puntuación del HAQ-DI a la semana 16 (PsA3: 54,8%, 62,3% frente al 35,6%; $p < 0,0001$) y la semana 24 (PsA2: 46,0%, 49,0% frente al 16,3%, $p < 0,0001$) fue mayor que en el grupo que recibió placebo, y la respuesta en el estudio PsA2 se mantuvo hasta la semana 104. Se observaron mejorías de la puntuación del HAQ-DI con independencia de una anterior exposición a inhibidores del TNF α .

La mejoría de las puntuaciones del índice de calidad de vida en dermatología (ICVD) a la semana 24 fue 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 relativa a la fatiga (FACIT-F) era mayor en los grupos de Cosentyx 150 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 presentaron mejorías significativas de la calidad de vida relacionada con la salud, evaluada según la puntuación del sumario físico (PCS) 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 relativo a la salud general (WPAI-GH), en comparación con el placebo.

En el estudio PsA1, el funcionamiento físico, evaluado mediante el HAQ-DI y los componentes físicos del SF-36, había mejorado significativamente a la semana 24. También se observaron mejoras en el sumario mental del SF-36 y los instrumentos FACIT-F, PsAQoL y WPAI-GH. La eficacia se mantuvo hasta la semana 52.

Espondiloartritis axial (EspAax) con o sin daño radiográfico

Espondilitis anquilosante (EA)/EspAax con daño radiográfico

La seguridad y la eficacia de Cosentyx se evaluaron en 816 pacientes en tres estudios de fase III aleatorizados, con doble enmascaramiento y comparativos con placebo, efectuados en pacientes con espondilitis anquilosante activa que tenían un índice de Bath de actividad de la enfermedad en pacientes con espondilitis anquilosante (BASDAI) de ≥ 4 pese a recibir tratamiento con antiinflamatorios no esteroides (AINE), corticoesteroides o fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME). La mediana del tiempo transcurrido desde el diagnóstico de espondilitis anquilosante en los pacientes de los estudios AS1 y AS2 era de entre 2,7 y 5,8 años.

Se evaluaron la eficacia y la seguridad de Cosentyx (75, 150 y 300 mg) en comparación con el placebo administrando un esquema posológico con dosis de carga i.v. o s.c. El 27,0% de los pacientes del estudio 1 de la espondilitis anquilosante (estudio AS1), 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 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 o 150 mg s.c. una vez por mes. Los pacientes asignados aleatoriamente al grupo del placebo que no habían respondido al cabo de 16 semanas pasaron a recibir Cosentyx (75 o 150 mg) a 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 o 150 mg) en la semana 24 y, luego, la misma dosis una vez por mes. El criterio principal de valoración fue una mejoría $\geq 20\%$ en los criterios de evaluación de la Sociedad Internacional de Espondiloartritis (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 grupo de Cosentyx recibieron dosis de 75 o 150 mg por vía subcutánea en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego la misma dosis 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 (75 o 150 mg) s.c. una vez al mes. El criterio de valoración principal 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 mayores mejorías que el placebo en los criterios siguientes: ASAS 20, ASAS 40, proteína C-reactiva ultrasensible (hsCRP), ASAS 5/6 y puntuación del BASDAI (véase la Tabla 12-11).

Tabla 12-11 Respuesta clínica en el estudio AS2 a la semana 16

Resultado (valor de <i>p</i> , 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 entre el valor posterior al inicial y el valor inicial)	1,13	0,61	0,55***
ASAS 5/6, %	8,1	34,2	43,1***
BASDAI, media minimocuadrática de la variación respecto a la puntuación inicial	−0,85	−1,92	−2,19***
Remisión parcial según la ASAS, %	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 por la realización de comparaciones múltiples según una jerarquía predefinida, salvo en el caso del BASDAI 50 y de 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 evaluación de la Sociedad Internacional de Espondiloartritis; 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.

En la Tabla 12-12 se presentan los resultados correspondientes a los componentes principales del criterio de respuesta ASAS 20.

Tabla 12-12 Componentes principales del criterio de respuesta ASAS 20 en la visita inicial y la semana 16 del estudio AS 2

	Placebo (N = 74)		75 mg (N = 73)		150 mg (N = 72)	
	Valor inicial	Semana 16	Valor inicial	Semana 16	Valor inicial	Semana 16
Criterio de respuesta ASAS 20						
-Evaluación global por parte del paciente (0-10)	7,0	5,5	6,5	4,5	6,7	3,8
-Dolor raquídeo general (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

En el estudio AS2, el efecto de Cosentyx 150 mg comenzó a manifestarse ya a la semana 1 por lo que respecta a la respuesta ASAS 20 (superior al placebo). En la Figura 12-4 se presentan los porcentajes de pacientes que presentaron la respuesta ASAS 20 por visita.

Figura 12-4 Evolución de la respuesta ASAS 20 hasta la semana 16 en el estudio AS2

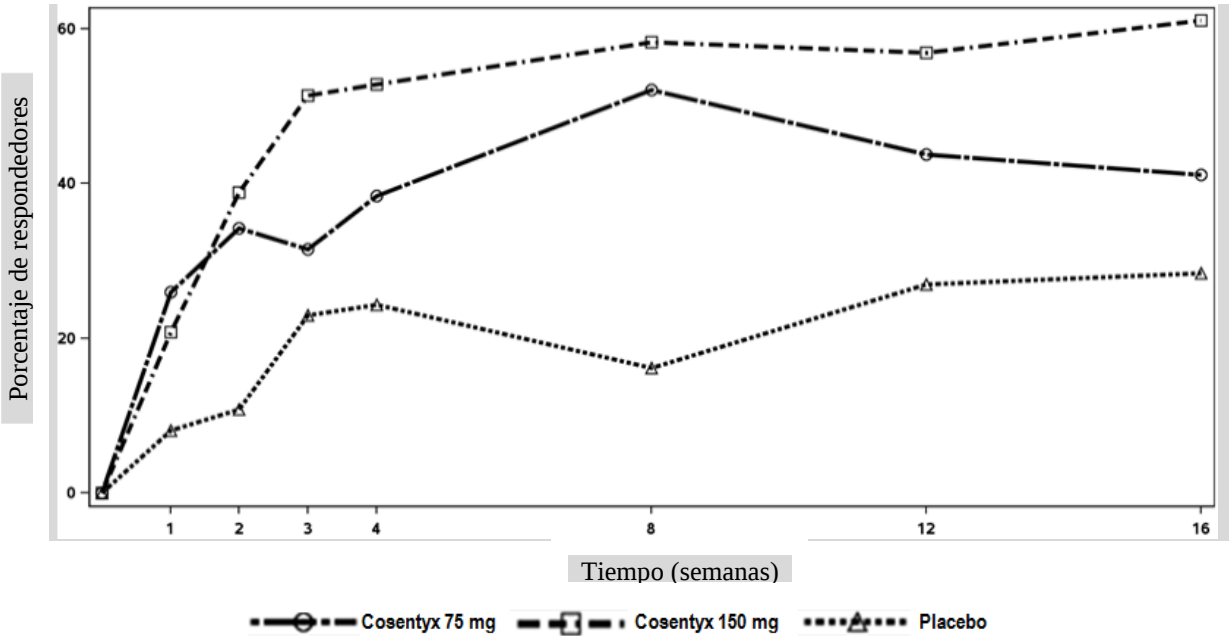
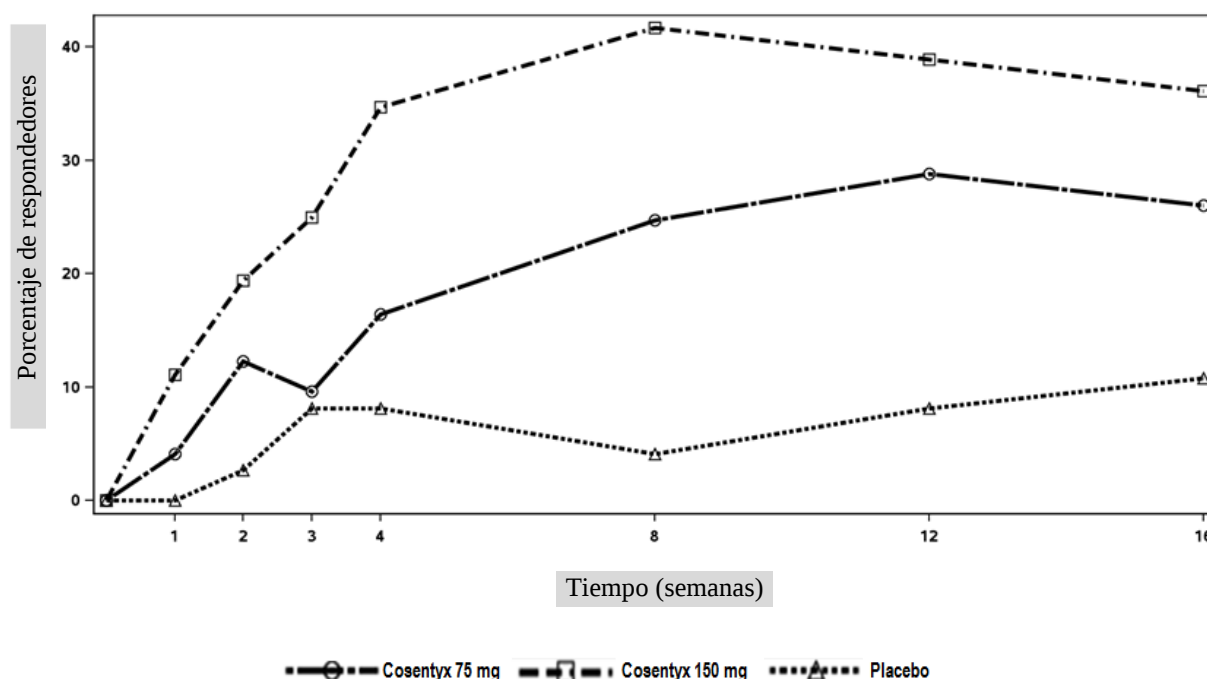


Figura 12-5 Evolución de la respuesta ASAS 40 hasta la semana 16 en el estudio AS2

A la semana 16, las respuestas ASAS 20 fueron mejores con Cosentyx 150 mg que con el 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 los estudios AS1 y AS2, los pacientes tratados con Cosentyx (con 150 mg en el estudio AS2 y con ambos regímenes en el estudio AS1) presentaron mejorías significativas de los signos y los síntomas en la semana 16. La magnitud de la respuesta fue semejante y la eficacia se mantuvo hasta la semana 52. En ambos estudios, 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 . En los dos estudios, la eficacia se mantuvo hasta la semana 52 tanto en los pacientes que nunca habían recibido inhibidores del TNF α como en los pacientes que habían presentado respuesta insatisfactoria a estos inhibidores.

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 (ASAS 20). 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 ASAS 20 y ASAS 40 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 ASAS 20 y ASAS 40 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 espinal

La movilidad espinal se evaluó mediante el BASMI hasta la semana 52. En las semanas 4, 8, 12 y 16 del estudio AS2 (150 mg) y del AS1 (75 y 150 mg), los pacientes tratados con Cosentyx presentaron mejorías numéricamente mayores en cada componente del BASMI que los tratados con el placebo (salvo en el caso de la flexión lumbar lateral de las semanas 4, 8 y 12 en los pacientes tratados con 75 mg después de la dosis de carga por vía intravenosa).

Funcionamiento físico 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 el funcionamiento físico evaluado 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 presentaron mejorías mayores que los pacientes que recibieron el placebo respecto a la fatiga (cansancio), evaluada a la semana 16 mediante las puntuaciones de la evaluación funcional del tratamiento de enfermedades crónicas relativa a la fatiga (FACIT-Fatiga), y en la calidad de vida relacionada con la salud, evaluada mediante el cuestionario ASQoL (media minimocuadrática de la variación: –4,00 frente a –1,37, $p < 0,001$) y el sumario físico del cuestionario de salud SF-36 (SF-36 PCS) (media minimocuadrática 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 relativa a la 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 presentaron una mejoría del funcionamiento físico 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 sumario 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 del funcionamiento físico se mantuvieron hasta la semana 52.

Inhibición de la inflamación según la evaluación por resonancia magnética (RM)

En la visita inicial y la semana 16 de un subestudio de radiodiagnóstico en el que participaron 105 pacientes del estudio AS1 que nunca habían recibido inhibidores del TNF α se evaluó por RM la inflamación en términos de la variación de la puntuación de Berlín para el edema sacroilíaco (articulaciones sacroilíacas) y de las puntuaciones ASSpiMRI-a y de Berlín para la columna (columna vertebral). En los pacientes tratados con el secukinumab se constató la inhibición de los signos inflamatorios tanto en las articulaciones sacroilíacas como en la columna.

Espondiloartritis axial no radiográfica (EspAax-nr)/EspAax sin daño radiográfico

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 evaluación 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 de actividad de la enfermedad en pacientes con 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 esteroides (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 una media de 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 ineffectividad 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. El criterio principal de valoración 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 (Tabla 12-13).

Tabla 12-13 Respuesta clínica observada en la semana 16 del estudio nr-axSpA1

Resultado (valor de <i>p</i> , comparación con el placebo)	Placebo	150 mg ¹
Número de pacientes aleatorizados sin tratamiento anterior con anti-TNF	171	164
Respuesta ASAS 40, %	29,2%	41,5%*
Número total de pacientes aleatorizados	186	185
Respuesta ASAS 40, %	28,0%	40,0%*
ASAS 5/6, %	23,7%	40,0%**
BASDAI, media minimocuadrática de la variación respecto a la puntuación inicial	-1,46	-2,35**
BASDAI 50, %	21,0%	37,3%**
hsCRP (cociente entre el valor posterior al inicial y el valor inicial)	0,91	0,64**
Respuesta ASAS 20, %	45,7%	56,8%*
Remisión parcial según 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.

Para las variables binarias, en los casos de datos ausentes se aplicó el método de la imputación de 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 evaluación de la Sociedad Internacional de Espondiloartritis; BASDAI: índice de Bath de actividad de la enfermedad en pacientes con espondilitis anquilosante; hsCRP: proteína C-reactiva ultrasensible.

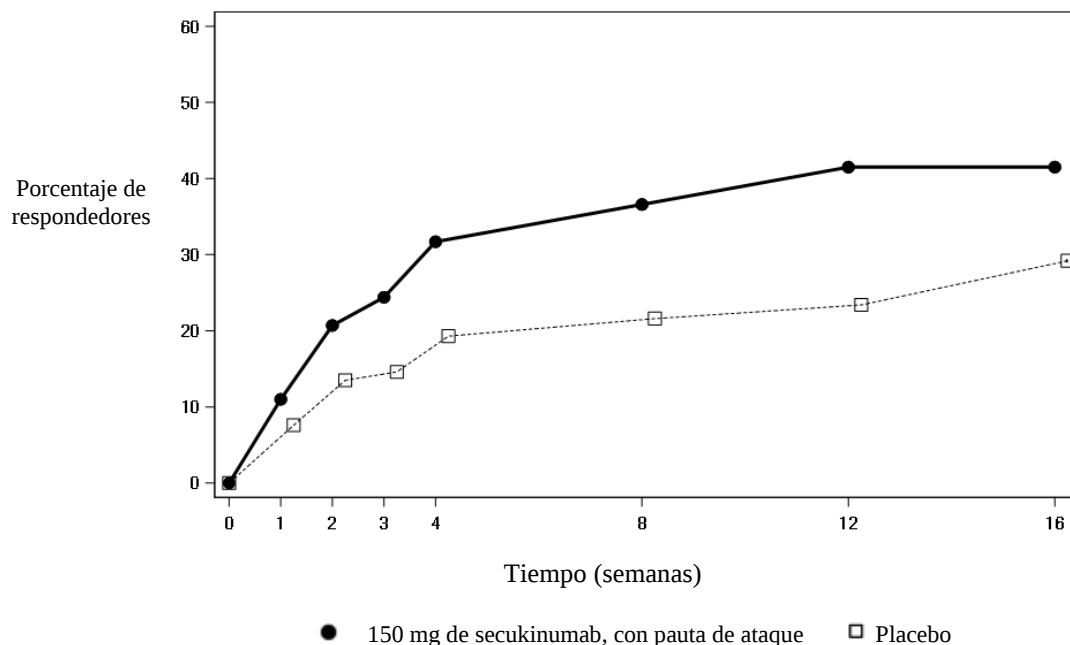
En la Tabla 12-14 se presentan los resultados de los componentes principales de los criterios de respuesta ASAS 40.

Tabla 12-14 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 pauta de ataque (N = 185)		150 mg, sin pauta de ataque (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 espinal	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 12-6 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 12-6 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, $p < 0,001$). Esas mejoras se mantuvieron hasta la semana 52.

Movilidad espinal

La movilidad espinal 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 según la evaluación por resonancia magnética (RM)

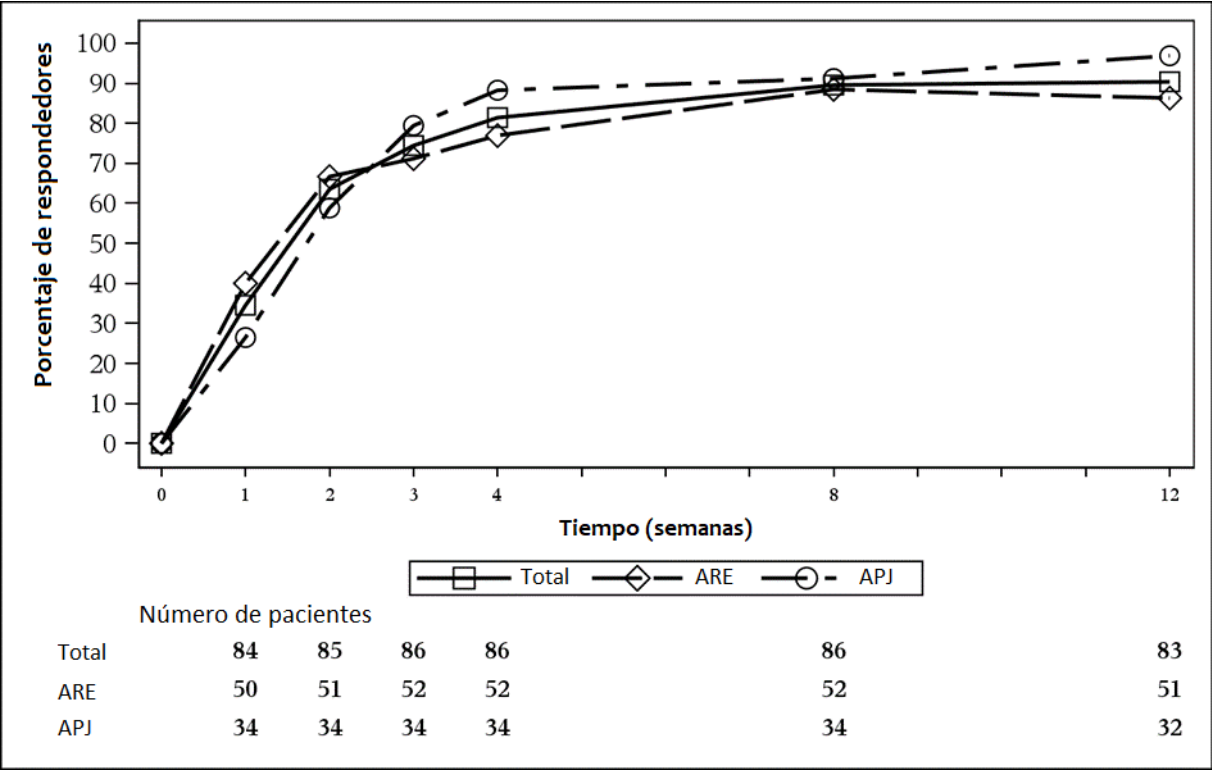
En la visita inicial y la de la semana 16 se evaluaron por RM los signos de inflamación, que se expresaron en forma de la variación de la puntuación de Berlín para el edema (en el caso de la articulación sacroilíaca) y la puntuación ASspiMRI-a y la puntuación espinal de Berlín (en el caso de la columna vertebral). En los pacientes tratados con el 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 idiopática juvenil (AIJ)**Artritis relacionada con entesitis (ARE) y artritis psoriásica juvenil (APJ)**

La eficacia y la seguridad del secukinumab se evaluaron en 86 pacientes en un estudio de fase III de tres partes, aleatorizado, supeditado al número de eventos, comparativo con placebo, con doble enmascaramiento, en pacientes de entre 2 y <18 años con ARE o APJ activa diagnosticados según los criterios de clasificación modificados para la AIJ de la Liga Internacional de Asociaciones de Reumatología (International League of Associations for Rheumatology, ILAR). El estudio constó de una parte sin enmascaramiento (parte 1), seguida de una retirada aleatorizada (parte 2) y de un tratamiento sin enmascaramiento (parte 3). Los subtipos de pacientes con AIJ al ingreso en el estudio fueron: 60,5% con ARE y 39,5% con APJ. En el estudio, el 67,6% de los pacientes con APJ y el 63,5% de los pacientes con ARE también recibían MTX. A los pacientes se les administró una dosis de 75 mg si pesaban <50 kg o 150 mg si pesaban ≥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 ≥30% en al menos tres de los seis criterios de respuesta ACR para la AIJ y una mejoría ≥30% en no más de uno de los seis criterios de respuesta ACR para la AIJ y un mínimo de dos articulaciones con enfermedad activa.

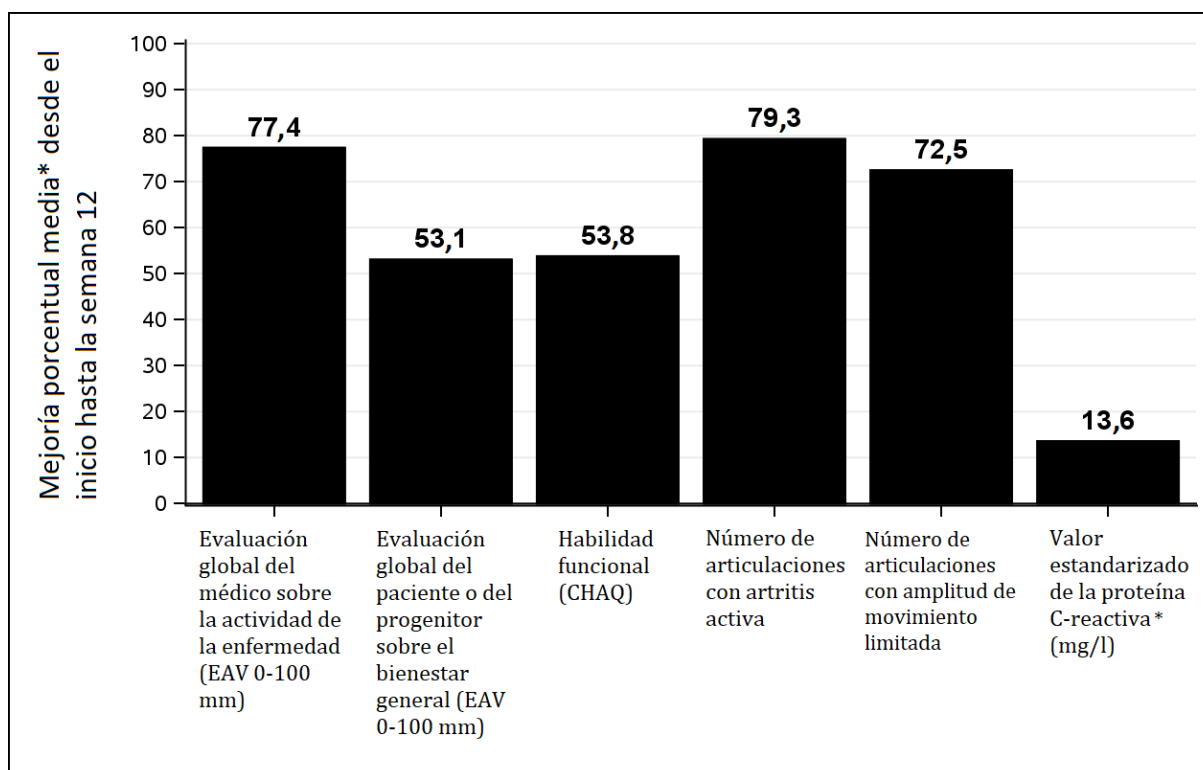
En la parte 1 sin enmascaramiento todos los pacientes recibieron secukinumab hasta la semana 12. Los pacientes clasificados como respondedores en la semana 12 pasaron a la parte 2 con una fase con doble enmascaramiento y fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para continuar el tratamiento con secukinumab o comenzar el tratamiento con placebo. Al final de la parte 1, 75 de los 86 pacientes (90,4%) presentaron una respuesta ACR 30 para la AIJ y pasaron a la parte 2. Se observaron respuestas similares en ambos subtipos de AIJ (APJ y ARE) (Figura 12-7). En la semana 12, el 86,7%, el 69,9% y el 39,8% de los pacientes presentaban respuesta ACR 50, 70 y 90 para la AIJ, respectivamente. También en la semana 12, el 36,1% de los niños no presentaba enfermedad activa según los criterios de la ACR. El efecto del 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 12-7 Respuesta ACR 30 para la AIJ en todos los pacientes y en cada categoría de AIJ hasta la semana 12 - Parte 1



Hasta la semana 12, todos los componentes de la respuesta ACR para la AIJ mostraron una mejoría clínicamente relevante con respecto al inicio (véase la Figura 12-8).

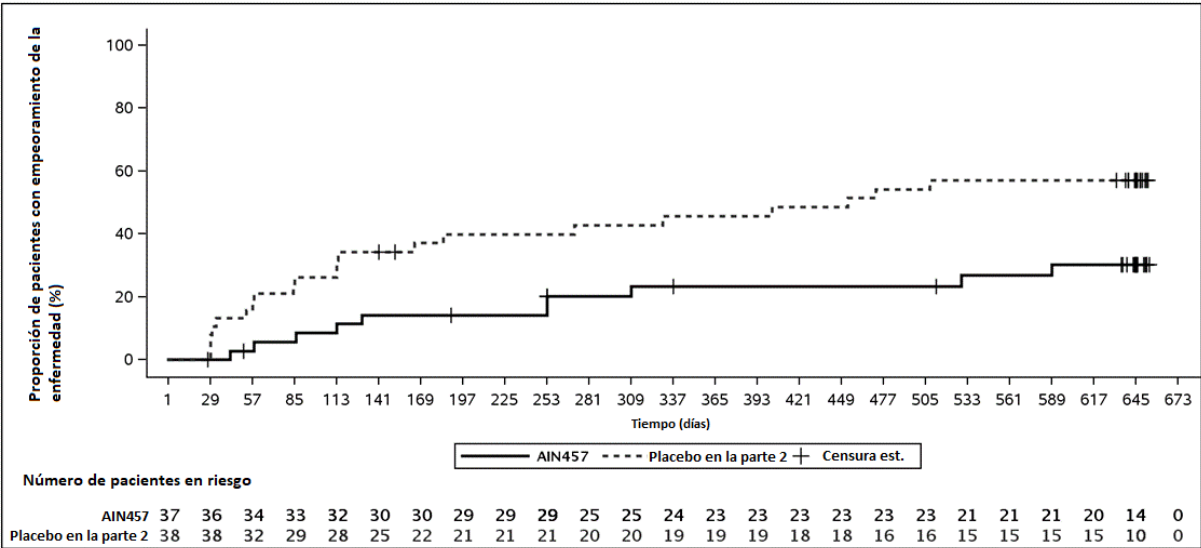
Figura 12-8 Mejoría de los componentes de la respuesta ACR para la AIJ con respecto al inicio hasta la semana 12 en la parte 1



*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; $p < 0,001$) (Figura 12-9). Durante la parte 2, un total de 21 pacientes del grupo del placebo experimentaron un evento de empeoramiento (11 con APJ y 10 con ARE) en comparación con 10 pacientes del grupo del secukinumab (4 con APJ y 6 con ARE). Cada componente de los componentes básicos de la ACR para la AIJ se mantuvo estable o mejoró en los pacientes que continuaron con el secukinumab.

Figura 12-9 **Estimaciones de Kaplan-Meier del tiempo transcurrido hasta el empeoramiento de la enfermedad en la parte 2**



Hidradenitis supurativa

La seguridad y la eficacia del secukinumab se evaluaron en dos estudios aleatorizados de fase III, con doble enmascaramiento y comparativos con placebo en los que participaron 1084 pacientes adultos con hidradenitis supurativa moderada o severa que eran candidatos aptos para el tratamiento biológico sistémico. El grado de la enfermedad de los pacientes que participaron en los estudios de la HS 1 (SUNSHINE) y 2 (SUNRISE) al inicio era de I (4,6% y 2,8%, respectivamente), II (61,4% y 56,7%, respectivamente) o III (34,0% y 40,5%, respectivamente) en la escala de Hurley, con al menos cinco lesiones inflamatorias que afectaban a dos áreas anatómicas. El porcentaje de pacientes con un peso de 90 kg o más fue del 54,7% en el estudio de la HS 1 y del 50,8% en el estudio de la HS 2. Los pacientes de estos estudios tenían un diagnóstico de HS moderada o severa con una duración media de 7,3 años; un 56,3% de los participantes fueron mujeres.

En los estudios de la HS 1 y 2, un 23,8% y un 23,2% de los pacientes, respectivamente, habían recibido tratamiento previo con un producto biológico y habían suspendido este tratamiento debido a la falta de eficacia o por intolerancia (pacientes bioexpuestos).

En el estudio de la HS 1 se evaluaron 541 pacientes y en el estudio de la HS 2 se evaluaron 543 pacientes, de los cuales un 12,8% y un 10,7%, respectivamente, recibieron una dosis estable de antibióticos simultáneamente. En ambos estudios, los pacientes asignados aleatoriamente al secukinumab recibieron una dosis subcutánea de 300 mg en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, seguida de 300 mg cada 2 semanas (c2sem) o cada 4 semanas (c4sem). En la semana 16, los pacientes asignados aleatoriamente al placebo se reasignaron para recibir una dosis de 300 mg de secukinumab en las semanas 16, 17, 18, 19 y 20, seguida de una dosis de 300 mg de secukinumab c2sem o una dosis de 300 mg de secukinumab c4sem.

El criterio de valoración principal de ambos estudios (estudios de la HS 1 y 2) fue el porcentaje de pacientes que alcanzaba una respuesta clínica para la hidradenitis supurativa, definida como

una reducción de al menos un 50% en el recuento de abscesos y nódulos inflamatorios (AN) y sin un aumento del número de abscesos ni del número de fístulas supurativas, en comparación con el inicio (HiSCR50), en la semana 16. La reducción del dolor cutáneo relacionado con la HS se evaluó como criterio de valoración secundario en los datos agrupados de los estudios de la HS 1 y 2 utilizando una escala de clasificación numérica (ECN) en pacientes que ingresaron a los estudios con una puntuación inicial de 3 o superior.

En los estudios de la HS 1 y 2, el porcentaje de pacientes que alcanzaron la respuesta HiSCR50 fue significativamente más alto en los tratados con 300 mg de secukinumab c2sem, con una reducción importante en el recuento de abscesos y nódulos inflamatorios, en comparación con el placebo, en la semana 16. En el estudio de la HS 1, un porcentaje de pacientes significativamente más bajo tuvo reagudizaciones hasta la semana 16 con 300 mg de secukinumab c2sem. Un porcentaje significativamente más alto de pacientes tratados con 300 mg de secukinumab c2sem (datos agrupados) experimentó un descenso clínicamente relevante del dolor cutáneo relacionado con la HS, en comparación con el placebo, en la semana 16.

Tabla 12-15 Respuesta clínica en los estudios de la HS 1 y 2 en la semana 16¹

	Estudio de la HS 1			Estudio de la HS 2		
	Placebo	300 mg c4sem	300 mg c2sem	Placebo	300 mg c4sem	300 mg c2sem
Número de pacientes aleatorizados	180	180	181	183	180	180
HiSCR50, %	33,7	41,8	45,0*	31,2	46,1*	42,3*
Recuento de AN, cambio de la media minimocuadrática desde el inicio	-24,3	-42,4	-46,8*	-22,4	-45,5*	-39,3*
Reagudizaciones, %	29,0	23,2	15,4*	27,0	15,6*	20,1
	Datos agrupados (estudios HS 1 y HS 2)					
	Placebo		300 mg c4sem		300 mg c2sem	
Número de pacientes con una puntuación ≥3 en la ECN al inicio	251		252		266	
Respuesta NRS30, %	23,0		33,5		36,6*	

¹ Para los datos faltantes, se utilizó la imputación múltiple.

* Estadísticamente significativo en comparación con el placebo basándose en el análisis secuencial predefinido con una alfa total = 0,05.

AN: abscesos y nódulos inflamatorios; HiSCR: respuesta clínica de la hidradenitis supurativa; ECN: escala de clasificación numérica.

En ambos estudios, el inicio de la acción del secukinumab se produjo ya en la semana 2, y la eficacia aumentó progresivamente hasta la semana 16 y se mantuvo hasta la semana 52.

Se observaron mejorías en los criterios de valoración principal y secundario importante independientemente del tratamiento con antibióticos previo o simultáneo.

Las respuestas HiSCR50 mejoraron en la semana 16 en pacientes con y sin exposición a productos biológicos (datos agrupados; sin exposición a productos biológicos: 45,6% y 45,4% para las pautas de 300 mg c2sem y 300 mg c4sem, respectivamente, frente a un 34,2% con el placebo; con exposición a productos biológicos: 37,0% y 38,8% para las pautas de 300 mg c2sem y 300 mg c4sem, respectivamente, frente a un 27,3% con el placebo).

Se observaron mayores mejorías en la semana 16, respecto al inicio y en comparación con el placebo, en la calidad de vida relacionada con la salud medida por el índice de calidad de vida en dermatología (DLQI) (respuesta según el DLQI; estudio de la HS 1: 47,8% y 48,4% para las pautas de 300 mg c2sem y 300 mg c4sem, respectivamente, en comparación con el placebo [28,9%]; estudio de la HS 2: 37,5% y 47,2% para las pautas de 300 mg c2sem y 300 mg c4sem, respectivamente, en comparación con el placebo [31,7%]) y el cuestionario de salud Euro-QoL de 5 dimensiones y 3 niveles (EQ-5D-3L) (cambio medio absoluto respecto al inicio según el cuestionario EQ-5D-3L; estudio de la HS 1: 4,5 y 2,8 para las pautas de 300 mg c2sem y 300 mg c4sem, respectivamente, en comparación con el placebo [0,8]; estudio de la HS 2: 9,9 y 3,3 para las pautas de 300 mg c2sem y 300 mg c4sem, respectivamente, en comparación con el placebo [0,3]). También se demostraron mayores mejorías, en la semana 16 respecto al inicio y en comparación con el placebo, en la impresión global del paciente en cuanto al cambio y a la intensidad.

13 Datos sobre toxicidad preclínica

Los datos preclínicos no han revelado riesgos especiales para el ser humano si se toman en consideración los estudios de reactividad cruzada en tejidos, seguridad farmacológica, toxicidad tras dosis repetidas o toxicidad para la función reproductora que se han realizado con el secukinumab o con un anticuerpo murino contra la IL-17A murina.

Como el secukinumab se une a la IL-17A del ser humano y del macaco de Java (*Macaca fascicularis*), la seguridad del anticuerpo se estudió en esta última especie. No se han observado efectos indeseados con el secukinumab tras su administración a macacos de Java, tanto por vía subcutánea durante un período de hasta 13 semanas como por vía intravenosa durante un período de hasta 26 semanas (ello incluye las evaluaciones de farmacocinética, farmacodinámica, inmunogenia e inmunotoxicidad, p. ej., respuesta inmunitaria humoral dependiente de linfocitos T y actividad de linfocitos citolíticos naturales). La concentración sérica media determinada en macacos después de la administración de 13 dosis subcutáneas de 150 mg/kg una vez por semana es 48 veces mayor que la concentración sérica media prevista en los pacientes psoriásicos tratados con la dosis clínica máxima. Los múltiplos de exposición son incluso mayores si se toma en consideración la concentración sérica media del estudio de toxicología por vía intravenosa de 26 semanas en macacos de Java. Se detectaron anticuerpos antiseckinumabicos en solo uno de los 101 animales analizados. No hubo signos de reactividad cruzada tisular inespecífica tras la aplicación del secukinumab a tejidos humanos normales.

No se han realizado estudios en animales para evaluar el poder cancerígeno del secukinumab.

Para obtener más información sobre la toxicidad para la función reproductora, consulte el apartado 9 Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear.

14 Información farmacéutica

Incompatibilidades

Solución inyectable en autoinyector (lápiz o pluma precargada): estos medicamentos no deben mezclarse con otros medicamentos.

Precauciones especiales de conservación

Conservar en refrigeración a una temperatura de entre 2 y 8 °C.

Para el autoinyector (lápiz o pluma precargada) solamente:

- No congelar.
- Si fuera necesario, se puede conservar sin refrigerar por un único período de hasta 4 días a temperatura ambiente, por debajo de 30 °C.

Conservar el producto dentro de su envase de cartón original, protegido de la luz.

Cosentyx debe mantenerse fuera del alcance y de la vista de los niños.

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

La información puede diferir en algunos países.

Instrucciones de uso y manipulación

INSTRUCCIONES DE USO DE LA PLUMA PRECARGADA UNOREADY CON 300 MG DE COSENTYX EN SOLUCIÓN INYECTABLE



Pluma UNOREADY con 300 mg de Cosentyx

Solución inyectable en pluma precargada

Pluma de uso único para inyección subcutánea

Secukinumab

Instrucciones de uso para el paciente



Lea detenidamente TODAS las instrucciones antes de inyectar el medicamento.

Estas instrucciones le ayudarán a inyectarse correctamente el producto con la pluma UNOREADY de Cosentyx.

Es muy importante que no intente autoinyectarse el medicamento hasta que el médico, la enfermera o el farmacéutico le hayan enseñado cómo hacerlo.

Pluma UNOREADY con 300 mg de Cosentyx



La pluma UNOREADY de Cosentyx se muestra arriba sin el capuchón. **No retire** el capuchón de la pluma hasta que esté usted listo para poner la inyección.

No use la pluma UNOREADY de Cosentyx si el precinto de la caja externa está roto.

Mantenga la pluma UNOREADY de Cosentyx en la caja externa hasta que esté listo para usarla, para protegerla de la luz.

Conserve la pluma UNOREADY de Cosentyx en **refrigeración** a una temperatura de entre 2 y 8 °C y **fuera del alcance de los niños**.

No congele la pluma UNOREADY de Cosentyx.

No agite la pluma UNOREADY de Cosentyx.

No use la pluma UNOREADY de Cosentyx si se ha **caído** sin el capuchón.

La aguja está cubierta por un protector y no está visible. **No toque** ni presione el protector de la aguja porque podría pincharse.

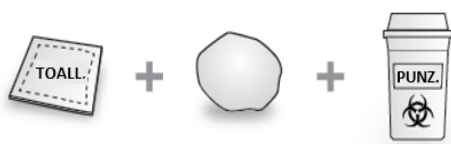
Material necesario para la inyección:



Material necesario para la inyección:

Incluido en el envase:

- Una pluma UNOREADY de Cosentyx nueva y sin usar.



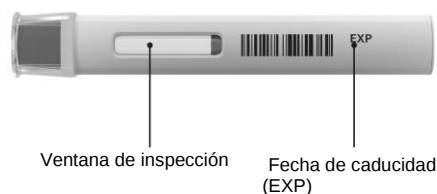
No incluidos en el envase:

- Toallita embebida en alcohol.
- Gasa o torunda de algodón.
- Recipiente para objetos punzantes.

Consulte el apartado «**Eliminación de la pluma UNOREADY de Cosentyx**» al final de estas instrucciones de uso.

Antes de la inyección:

Para que la inyección resulte menos molesta, saque la pluma UNOREADY de Cosentyx del refrigerador **entre 30 y 45 minutos antes de la inyección** para que alcance la temperatura ambiente.



1. Comprobaciones de seguridad importantes que deben efectuarse antes de la inyección:

Acerca de la «ventana de inspección»:

La solución debe ser límpida, entre incolora y amarillenta.

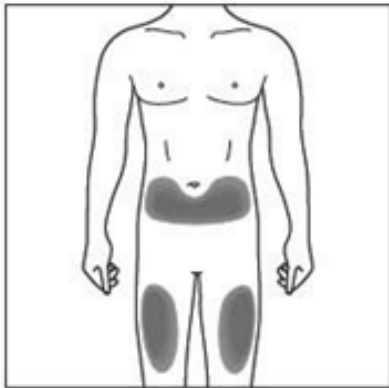
No use la pluma si el líquido contiene partículas visibles, está turbio o tiene un color claramente marrón. Es posible que vea burbujas de aire, pero eso es normal.

Acerca de la «Fecha de caducidad»:

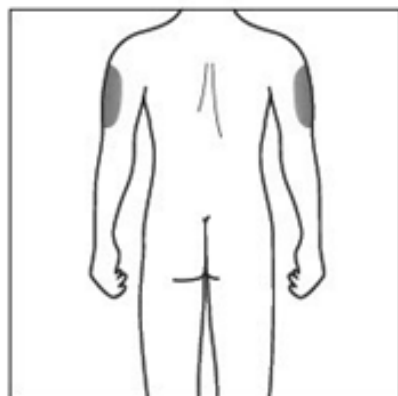
Compruebe la fecha de caducidad (EXP) de la pluma de Cosentyx. **No use** la pluma después de la **fecha de caducidad**.

Verifique que la pluma contiene el medicamento y la dosis correctos.

Póngase en contacto con el farmacéutico si la pluma no cumple con alguno de los requisitos anteriores.

**2a/ Elija el lugar de la inyección:**

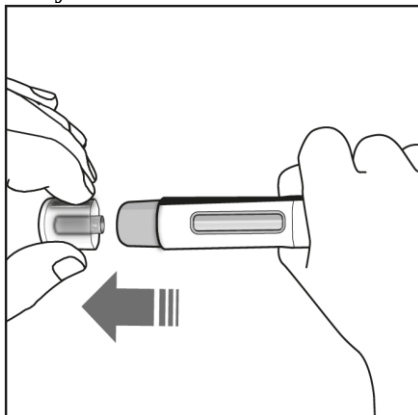
- El lugar recomendado es la cara anterior de los muslos. También se puede inyectar el producto en la parte inferior del abdomen, pero **no** en un radio de 5 cm en torno al ombligo.
- Elija un lugar distinto para cada nueva inyección.
- No inyecte el producto en ninguna zona de la piel que sea dolorosa a la palpación o que esté magullada, enrojecida, descamada o dura. Evite las zonas con cicatrices o estrías.

**2b/ Solo para los profesionales sanitarios y los cuidadores de los pacientes:**

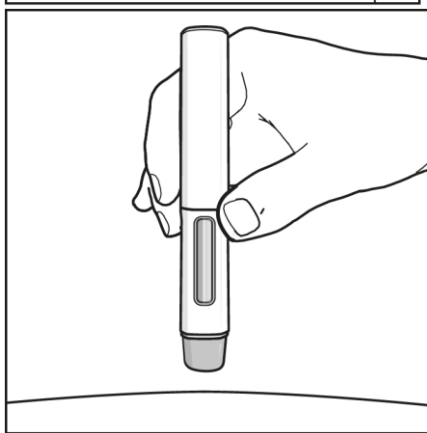
- Si quien pone la inyección es **la persona que cuida al paciente o un profesional de la salud**, entonces también se puede aplicar en la parte superior externa del brazo.

**3/ Limpie el lugar de la inyección:**

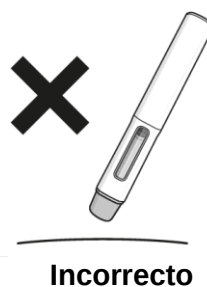
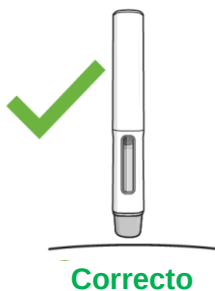
- Lávese las manos con agua caliente y jabón.
- Limpie el lugar de la inyección en círculo con una toallita embebida en alcohol. Deje secar la zona antes de proceder a la inyección.
- No vuelva a tocar la zona limpia antes de la inyección.

La inyección:**4/ Retirada del capuchón:**

- Retire el capuchón únicamente cuando usted esté listo para usar la pluma.
- Retire el capuchón tirando de él en la dirección de la flecha mostrada en la figura de la izquierda.
- Una vez retirado, deséchelo. **No intente volver a colocar el capuchón**, ya que la aguja se podría doblar.
- Use la pluma en los 5 minutos posteriores a la retirada del capuchón.

**5/ Posición de la pluma UNOREADY de Cosentyx:**

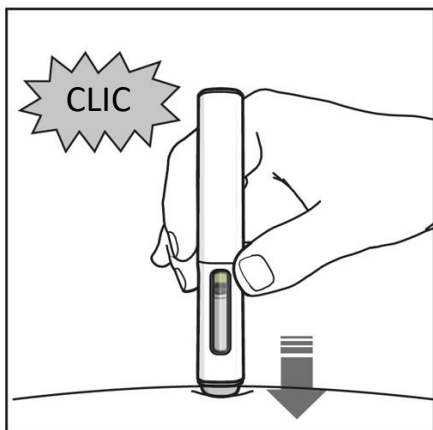
- Sostenga la pluma a 90 grados del lugar de la inyección limpio.

**LEA LO SIGUIENTE ANTES DE APLICAR LA INYECCIÓN.**

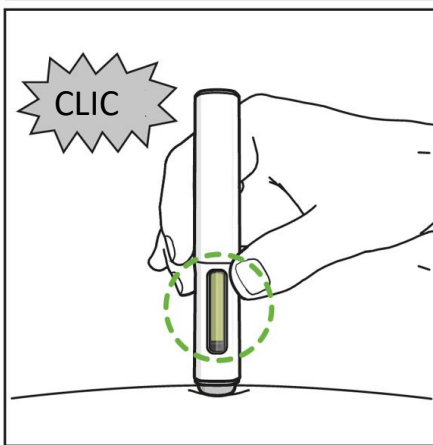
Durante la inyección, usted oirá dos clics.

El primer clic indica el inicio de la inyección. Después de unos segundos, el segundo clic indicará que la inyección está a punto de finalizar.

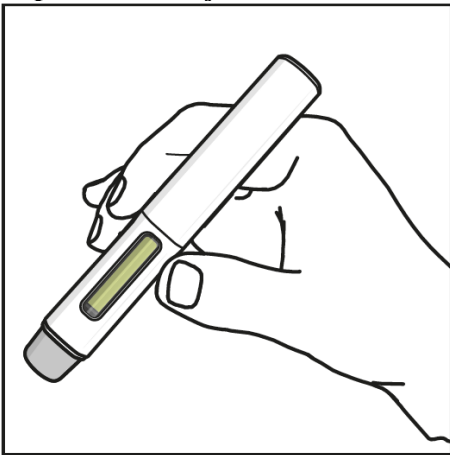
Mantenga presionada con firmeza la pluma contra la piel hasta que un indicador verde con la punta gris llene la ventana y deje de moverse.

**6/ Inicio de la inyección:**

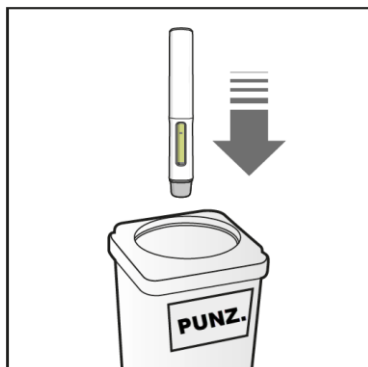
- Presione con firmeza la pluma contra la piel para iniciar la inyección.
- El **primer clic** indica el inicio de la inyección.
- **Siga manteniendo** la pluma firmemente presionada contra la piel.
- El **indicador verde con la punta gris** indica el avance de la inyección.

**7/ Final de la inyección:**

- Escuche el **segundo clic**. Ello indica que la inyección está a **punto** de finalizar.
- Compruebe que el **indicador verde con la punta gris** ha llenado la ventana y ha dejado de moverse.
- Ahora puede retirar la pluma.

Después de la inyección:**8/ Verifique que el indicador verde llene la ventana:**

- Ello significa que el medicamento ha sido administrado. Póngase en contacto con el médico o el farmacéutico si el indicador verde no es visible.
- Si el lugar de la inyección sangra un poco, presione una gasa o torunda de algodón sobre el mismo durante 10 segundos. No lo frote. Si fuera necesario, cúbralo con un pequeño apósito adhesivo.

**9/ Eliminación de la pluma UNOREADY de Cosentyx:**

- Deseche la pluma usada en un recipiente para objetos punzantes (es decir, en un recipiente resistente a las punciones y con tapa o en otro similar).
- Nunca trate de reutilizar la pluma.

INSTRUCCIONES DE USO DE LA PLUMA PRECARGADA SENSOREADY CON 150 MG DE COSENTYX EN SOLUCIÓN INYECTABLE



Pluma SensoReady con 150 mg de Cosentyx

Solución inyectable en pluma precargada

Secukinumab

Instrucciones de uso para el paciente

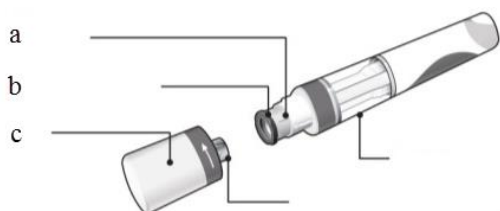


Lea detenidamente TODAS las instrucciones antes de inyectar el medicamento.

Estas instrucciones le ayudarán a inyectarse correctamente el producto con la pluma SensoReady de Cosentyx.

Es muy importante que no intente autoinyectarse el medicamento ni que su cuidador lo inyecte hasta que el médico, la enfermera o el farmacéutico les hayan enseñado cómo hacerlo.

Esquema de la pluma SensoReady de Cosentyx:



- a. Aguja
- b. Protector de la aguja
- c. Capuchón
- d. Ventana de inspección
- e. Cubierta interna de la aguja

La pluma SensoReady de Cosentyx se muestra arriba sin el capuchón. **No retire** el capuchón de la pluma hasta que esté usted listo para poner la inyección.

Conserve la pluma SensoReady de Cosentyx en **refrigeración a una temperatura de** entre 2 y 8 °C y **fuera del alcance de los niños.**

d No **congele** la pluma SensoReady de Cosentyx.

e No **agite** la pluma SensoReady de Cosentyx.

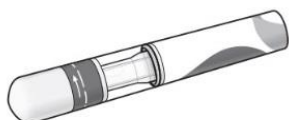
No use la pluma SensoReady de Cosentyx si se ha **caído** sin el capuchón.

Para que la inyección resulte más agradable, retire la pluma SensoReady de Cosentyx del refrigerador **entre 15 y 30 minutos antes de la inyección** para que alcance la temperatura ambiente.

Material necesario para la inyección:

Incluido en el envase:

Una pluma SensoReady de Cosentyx nueva y sin usar. Se necesita 1 pluma para la dosis de 150 mg y 2 plumas para la dosis de 300 mg.

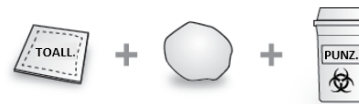


No incluidos en el envase:

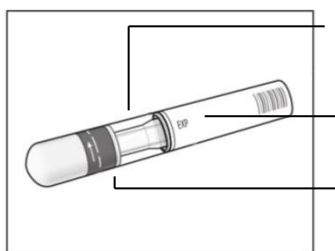
Toallita embebida en alcohol.

Gasa o torunda de algodón.

Recipiente para objetos punzantes.



Antes de la inyección:



1/ Comprobaciones de seguridad importantes que deben efectuarse antes de la inyección:

La solución debe ser límpida, entre incolora y amarillenta.

No use la pluma si el líquido contiene partículas visibles, está turbio o tiene un color claramente marrón. Es posible que vea una burbuja de aire pequeña, pero eso es normal.

No use la pluma SensoReady de Cosentyx después de la **fecha de caducidad**.

Tampoco la use si está roto el **precinto de seguridad**.

Póngase en contacto con el farmacéutico si la pluma SensoReady de Cosentyx no cumple con alguno de los requisitos anteriores.

2a/ Elija el lugar de la inyección:

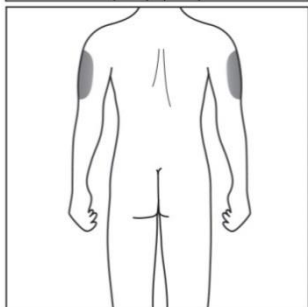
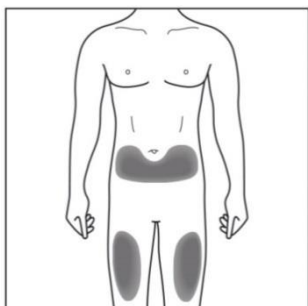
El lugar recomendado es la cara anterior de los muslos. También se puede inyectar el producto en la parte inferior del abdomen, pero no en un radio de 5 cm en torno al ombligo.

Elija un lugar distinto para cada nueva inyección.

No inyecte el producto en ninguna zona de la piel que sea dolorosa a la palpación o que esté magullada, enrojecida, descamada o dura. Evite las zonas con cicatrices o estrías.

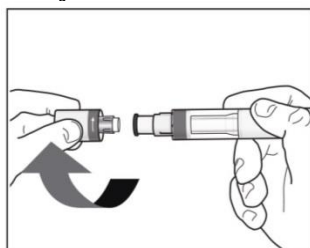
2b/ Solo para los profesionales sanitarios y los cuidadores de los pacientes:

Si quien pone la inyección es **la persona que cuida al paciente o un profesional de la salud**, entonces también se puede aplicar en la parte superior externa del brazo.

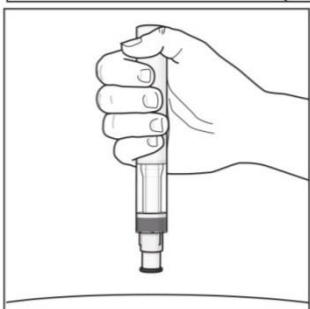


**3/ Limpie el lugar de la inyección:**

- Lávese las manos con agua caliente y jabón.
- Limpie el lugar de la inyección en círculo con una toallita embebida en alcohol. Deje secar la zona antes de proceder a la inyección.
- No vuelva a tocar la zona limpia antes de la inyección.

La inyección:**4/ Retirada del capuchón:**

- Retire el capuchón únicamente cuando usted esté listo para usar la pluma SensoReady de Cosentyx.
- Desenrosque el capuchón en el sentido de la flecha.
- Una vez retirado, deséchelo. **No intente enroscarlo de nuevo.**
- Use la pluma SensoReady de Cosentyx en los 5 minutos posteriores a la retirada del capuchón.

**5/ Posición de la pluma SensoReady de Cosentyx:**

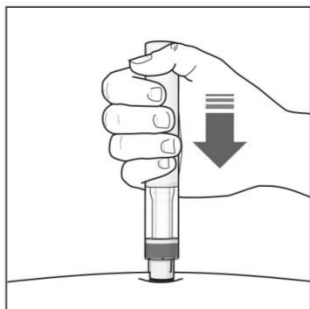
- Sostenga la pluma SensoReady de Cosentyx a 90 grados del lugar de la inyección limpio.

**Correcto****Incorrecto****LEA LO SIGUIENTE ANTES DE APLICAR LA INYECCIÓN.**

Durante la inyección, usted oirá **dos clics intensos**.

El **primer clic** indica el inicio de la inyección. Después de unos segundos, el **segundo clic** indicará que la inyección está **a punto** de finalizar.

Mantenga la pluma SensoReady de Cosentyx firmemente presionada contra la piel hasta que el **indicador verde** llene la ventana y haya dejado de moverse.

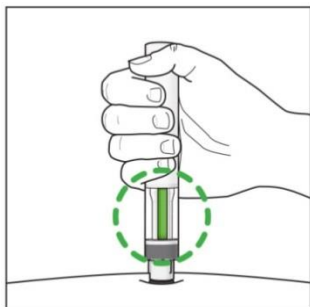
**6/ Inicio de la inyección:**

Presione con firmeza la pluma SensoReady de Cosentyx contra la piel para iniciar la inyección.

El **primer clic** indica el inicio de la inyección.

Siga manteniendo la pluma SensoReady de Cosentyx firmemente presionada contra la piel.

El **indicador verde** indica el progreso de la inyección.

**7/ Final de la inyección:**

Escuche el **segundo clic**. Ello indica que la inyección está **a punto** de finalizar.

Verifique que el **indicador verde** llene la ventana y haya dejado de moverse.

Ahora puede retirar la pluma SensoReady de Cosentyx.

Después de la inyección:**8/ Verifique que el indicador verde llene la ventana:**

- Ello significa que el medicamento ha sido administrado. Póngase en contacto con el médico si el indicador verde no es visible.
- Si el lugar de la inyección sangra un poco, presione una gasa o torunda de algodón sobre el mismo durante 10 segundos. No lo frote. Si fuera necesario, cúbralo con un pequeño apósito adhesivo.

**9/ Eliminación de la pluma SensoReady de Cosentyx:**

- Deseche la pluma SensoReady usada en un recipiente para objetos punzantes (es decir, en un recipiente resistente a las punciones y con tapa o en otro similar).
- Nunca trate de reutilizar la pluma SensoReady de Cosentyx.

Precauciones especiales de eliminación

N/A

Tracking Number: 2024-PSB/GLC-1458-s

Importado por Novartis Chile S.A.

Rosario Norte 615, piso 8, Las Condes, Santiago de Chile.