

COSENTYX®

Inhibidores de la interleucina.

DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN

Formas farmacéuticas

Solución inyectable en jeringa monodosis precargada

La solución es entre incolora y amarillenta.

Solución inyectable en pluma precargada

La solución es entre incolora y amarillenta.

Es posible que ciertas dosis y formas farmacéuticas no estén disponibles en todos los países.

Sustancia activa

Cada jeringa precargada o pluma precargada de 2 ml contiene 300 mg de secukinumab.

Cada jeringa precargada o pluma precargada de 1 ml contiene 150 mg de secukinumab.

Cada jeringa precargada de 0,5 ml contiene 75 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 (en jeringa precargada o pluma precargada): trehalosa dihidratada, L-histidina/clorhidrato de L-histidina monohidrato, L-metionina, polisorbato 80, agua para inyectables.

Las formulaciones farmacéuticas pueden diferir de un país a otro.

INDICACIONES

Psoriasis en placas

Cosentyx (secukinumab) 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 o fototerapia que no son respondedores o intolerantes a agentes sistémicos no biológicos.

Artritis psoriásica

Cosentyx (secukinumab) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa. Como alternativo en pacientes que no han respondido a agentes antireumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs, por su sigla en inglés).

Espondiloartritis axial (EspAax) con o sin daño radiográfico

Espondilitis anquilosante (EA)/EspAax con daño radiográfico

Cosentyx (secukinumab) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con espondilitis anquilosante activa. Como alternativo en pacientes que no han respondido a terapia con anti TNF alfa u otros modificadores de la enfermedad (DMARDs, por su sigla en inglés).

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

Cosentyx (secukinumab) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con espondiloartritis axial no radiográfica activa con signos objetivos de inflamación, demostrados mediante elevación de la PCR y RNM, quienes no hayan tenido respuesta al tratamiento con AINEs.

Hidradenitis supurativa

Cosentyx (secukinumab) está indicado para el tratamiento de hidradenitis supurativa activa de moderada a severa (acné inversa) en pacientes adultos con respuesta inadecuada a la terapia sistémica convencional de la HS.

Artritis idiopática juvenil (AIJ)

Artritis relacionada con entesitis (ARE)

Cosentyx (secukinumab) está indicado para el tratamiento de la artritis relacionada con entesitis activa en pacientes a partir de 6 años de edad cuya enfermedad no ha respondido adecuadamente o no pueden tolerar el tratamiento convencional.

Artritis psoriásica juvenil (APsJ)

Cosentyx (secukinumab) está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica juvenil activa en pacientes a partir de 6 años de edad cuya enfermedad no ha respondido adecuadamente o no pueden tolerar el tratamiento convencional.

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. Algunos pacientes pueden obtener un beneficio adicional al recibir 300 mg cada 2 semanas.

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 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 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)

Administrar con o sin dosis de impregnación. La dosis recomendada es:

- Con dosis de impregnación: 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.
- Sin dosis de impregnación: 150 mg por inyección subcutánea cada mes.

Para todas las indicaciones anteriores, los datos disponibles sugieren que una respuesta clínica se alcanza normalmente en las 16 semanas de tratamiento. Se debe considerar interrumpir el tratamiento en los pacientes que no han mostrado respuesta a las 16 semanas de tratamiento. Algunos pacientes con una respuesta parcial al inicio, pueden mejorar posteriormente con un tratamiento continuado de más de 16 semanas.

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

Jeringa precargada y 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 INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN.

CONTRAINDICACIONES

Reacciones de hipersensibilidad severas a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes (véanse los apartados DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS).

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 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.

Durante los ensayos clínicos no se ha notificado una mayor propensión a la tuberculosis. Aun así, Cosentyx no debe administrarse a pacientes con tuberculosis activa. En los pacientes con

tuberculosis latente se debe considerar la conveniencia de administrar un tratamiento antituberculoso antes de comenzar el tratamiento con Cosentyx.

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 ensayos clínicos se han observado casos esporádicos de reacciones anafilácticas en pacientes tratados con Cosentyx. 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 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 (jeringa o pluma precargada de 1 ml y jeringa precargada de 0,5 ml)

Los capuchones extraíbles de la jeringa o pluma precargada de 1 ml y de la jeringa precargada de 0,5 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 de la jeringa precargada o de la 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 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.

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.

Las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos sobre psoriasis (Tabla 2) 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 2 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
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 3 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
Pioderma gangrenoso
Dermatitis exfoliativa generalizada

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 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 urticaria y, raramente, reacciones anafilácticas a Cosentyx.

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.

Reacciones adversas adicionales solicitadas por la Autoridad Regulatoria Colombiana – INVIMA¹: otitis externa (frecuencia: infrecuente), infecciones del tracto respiratorio inferior (frecuencia: infrecuente), reacciones anafilácticas (frecuencia: rara), cefalea (frecuencia: frecuente), náusea (frecuencia: frecuente), dermatitis exfoliativa² (frecuencia: rara), fatiga (frecuencia: frecuente).

¹La categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa se basa en la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy rara ($< 1/10.000$) y de frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Frecuencia proporcionada basada en estudios clínicos controlados con placebo (fase III) en pacientes con psoriasis en placas, artritis psoriásica, EA y EspAax-nr expuestos a 300 mg, 150 mg, 75 mg o placebo hasta 12 semanas (psoriasis) o 16 semanas (artritis psoriásica, EA y EspAax-nr) duración del tratamiento.

²Se informaron casos en pacientes con diagnóstico de psoriasis.

INTERACCIONES

Las vacunas elaboradas con microbios vivos no deben administrarse simultáneamente con Cosentyx (véase el apartado 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 corticoesteroides en estudios sobre artritis (incluidas la artritis psoriásica y la espondiloartritis axial) sin que se observaran interacciones.

EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR

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.

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.

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.

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.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Modo 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 hístico 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 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.

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 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 ($1 \times$) 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

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 $\pm$ DE en equilibrio de $25,2 \pm 5,45$ $\mu\text{g/ml}$ ($n = 10$) y $27,9 \pm 9,57$ $\mu\text{g/ml}$ ($n = 19$), respectivamente.

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 la pluma precargada o con un placebo para determinar la seguridad, la tolerabilidad y la aptitud de uso de la 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 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 4 y 5).

Tabla 4 **Resumen de las respuestas PASI 75/90 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 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%)
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 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%)	-	-	-	-
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 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%)	-	-	-	-
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 5 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
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%)
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. Se demostró la eficacia del secukinumab en dosis de 300 mg en términos del criterio de valoración principal y de criterios secundarios, 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.

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.

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).

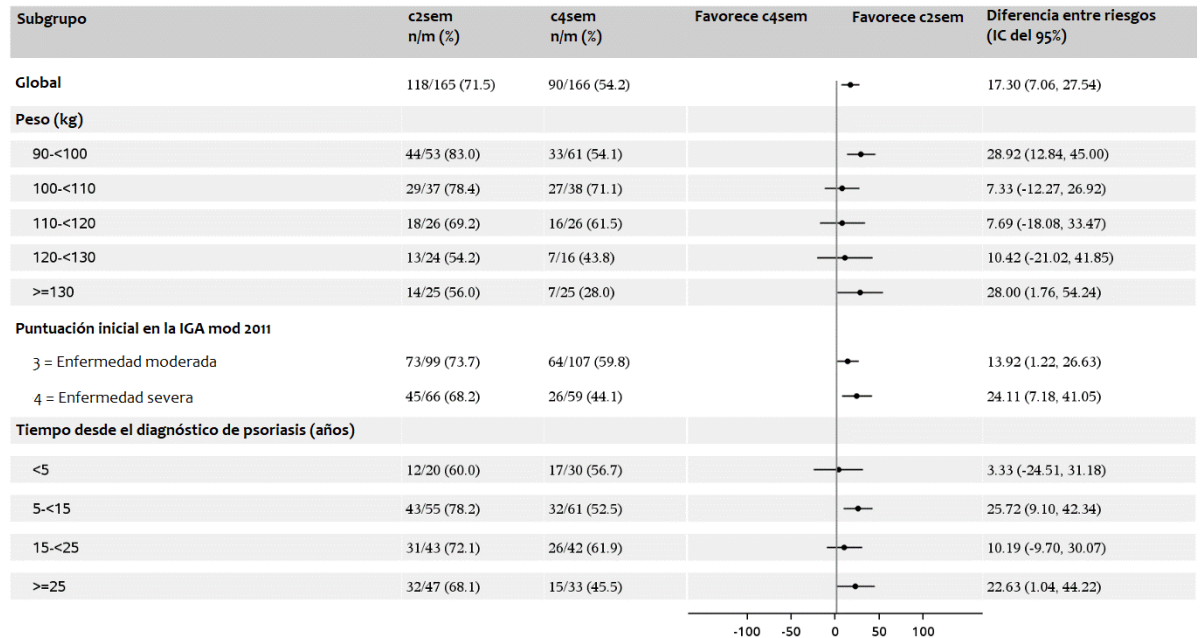
En la semana 52, la proporción de pacientes con respuesta PASI 75, PASI 90, PASI 100 y 0/1 en la IGA fue mayor en los pacientes tratados cada 2 semanas que en los tratados cada 4 semanas (88,9% frente al 74,8%, 76,4% frente al 52,4%, 46,7% frente al 27,3%, y 75,9% frente al 55,6%, respectivamente). La 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 1) 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 1 **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 1 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 $\geq$ 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 $\geq$ 25 y <50 kg, o 300 mg para un peso corporal $\geq$ 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 6 se presentan los resultados de eficacia en las semanas 12 y 52.

Tabla 6 **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 p
	«Prueba» frente a «control»	n/m** (%)	n/m** (%)		
En la semana 12***					
PASI 75	Dosis baja de secukinumab frente al placebo	32/40 (80,0)	6/41 (14,6)	25,78 (7,08; 114,66)	<0,0001
	Dosis alta de secukinumab frente al placebo	31/40 (77,5)	6/41 (14,6)	22,65 (6,31; 98,93)	<0,0001
	Dosis baja de secukinumab frente al etanercept	32/40 (80,0)	26/41 (63,4)	2,25 (0,73; 7,38)	
	Dosis alta de secukinumab frente al etanercept	31/40 (77,5)	26/41 (63,4)	1,92 (0,64; 6,07)	
IGA 0/1	Dosis baja de secukinumab frente al placebo	28/40 (70,0)	2/41 (4,9)	51,77 (10,02; 538,64)	<0,0001
	Dosis alta de secukinumab frente al placebo	24/40 (60,0)	2/41 (4,9)	32,52 (6,48; 329,52)	<0,0001
	Dosis baja de secukinumab frente al etanercept	28/40 (70,0)	14/41 (34,1)	4,49 (1,60; 13,42)	
	Dosis alta de secukinumab frente al etanercept	24/40 (60,0)	14/41 (34,1)	2,86 (1,05; 8,13)	
PASI 90	Dosis baja de secukinumab frente al placebo	29/40 (72,5)	1/41 (2,4)	133,67 (16,83; 6395,22)	<0,0001
	Dosis alta de secukinumab frente al placebo	27/40 (67,5)	1/41 (2,4)	102,86 (13,22; 4850,13)	<0,0001
	Dosis baja de secukinumab frente al etanercept	29/40 (72,5)	12/41 (29,3)	7,03 (2,34; 23,19)	
	Dosis alta de secukinumab frente al etanercept	27/40 (67,5)	12/41 (29,3)	5,32 (1,82; 16,75)	
En la semana 52					
PASI 75	Dosis baja de secukinumab frente al etanercept	35/40 (87,5)	28/41 (68,3)	3,12 (0,91; 12,52)	
	Dosis alta de secukinumab frente al etanercept	35/40 (87,5)	28/41 (68,3)	3,09 (0,90; 12,39)	
IGA 0/1	Dosis baja de secukinumab frente al etanercept	29/40 (72,5)	23/41 (56,1)	2,02 (0,73; 5,77)	
	Dosis alta de secukinumab frente al etanercept	30/40 (75,0)	23/41 (56,1)	2,26 (0,81; 6,62)	
PASI 90	Dosis baja de secukinumab frente al etanercept	30/40 (75,0)	21/41 (51,2)	2,85 (1,02; 8,38)	
	Dosis alta de secukinumab frente al etanercept	32/40 (80,0)	21/41 (51,2)	3,69 (1,27; 11,61)	

* Los casos de valores ausentes se imputaron como ausencia de respuesta.
** n es el número de pacientes que presentaron respuesta, m es el número de pacientes evaluables.
*** Intervalo de visita ampliado en la semana 12.
La oportunidad relativa (odds ratio), el intervalo de confianza del 95% y el valor de p provienen de un modelo de regresión logística exacta, con el grupo de tratamiento, la categoría de peso corporal inicial y la categoría de edad como factores.

Una mayor proporción de pacientes pediátricos tratados con secukinumab notificaron mejoras 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 7 se presentan los resultados de eficacia en las semanas 12 y 24.

Tabla 7 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

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). 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 se evaluó a 606 pacientes, de los cuales el 60,7% estaban recibiendo también MTX. 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 se evaluó a 397 pacientes, de los cuales el 46,6% estaban recibiendo también MTX. 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 se evaluó a 996 pacientes, de los cuales el 50,1% estaban recibiendo también MTX. 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

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 (véase la Tabla 8).

Tabla 8 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	44	NA	NA	NA

		(39,0%)	(44,0%)			
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
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

** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ 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; SC: superficie corporal.

°Criterio de valoración principal.

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.

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 . 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 ($p < 0,05$). Se observaron mejorías de la respuesta PASI 75 con independencia de una anterior exposición a inhibidores del TNF α .

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.

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.

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.

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 9). Con Cosentyx, dicha inhibición se mantuvo hasta la semana 52.

Tabla 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*

**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.

Con Cosentyx, dicha inhibición se mantuvo hasta la semana 104.

Tabla 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.

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.

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. 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 espondilitis anquilosante (BASDAI) de ≥ 4 pese a recibir tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (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 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 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 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

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 11).

Tabla 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***
***<i>p</i> <0,001 en la comparación con el placebo. Todos los valores de <i>p</i> 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. ASAS: criterios de evaluación de la Sociedad Internacional de Espondiloartritis.			

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).

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; $p < 0,05$).

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 en ambos estudios y las tasas absolutas de respuesta fueron mayores en los pacientes sin tratamiento anterior con anti-TNF α .

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).

Funcionamiento físico y calidad de vida relacionada con la salud

En el estudio AS2, 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 sumario físico del cuestionario de salud SF-36 (SF-36 PCS) (media minimocuadrática de la variación: 6,06 frente a 1,92, $p < 0,001$). 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: FACIT-Fatiga, EQ-5D y sumario físico del cuestionario de salud SF-36. Todas estas mejorías del funcionamiento físico se mantuvieron hasta la semana 52.

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.

En el estudio nr-axSpA1, el 9,7% de los pacientes habían recibido con anterioridad un anti-TNF α y lo habían dejado de usar por ineficacia o intolerancia (pacientes RI-anti-TNF α).

En el estudio nr-axSpA1 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.

Respuesta clínica

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 (Tabla 12).

Tabla 12 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

**p* <0,05; 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.

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 comparación con los tratados con placebo, en los pacientes tratados con Cosentyx se mantuvo la respuesta hasta la semana 52.

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 .

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.

Artritis idiopática juvenil (AIJ)

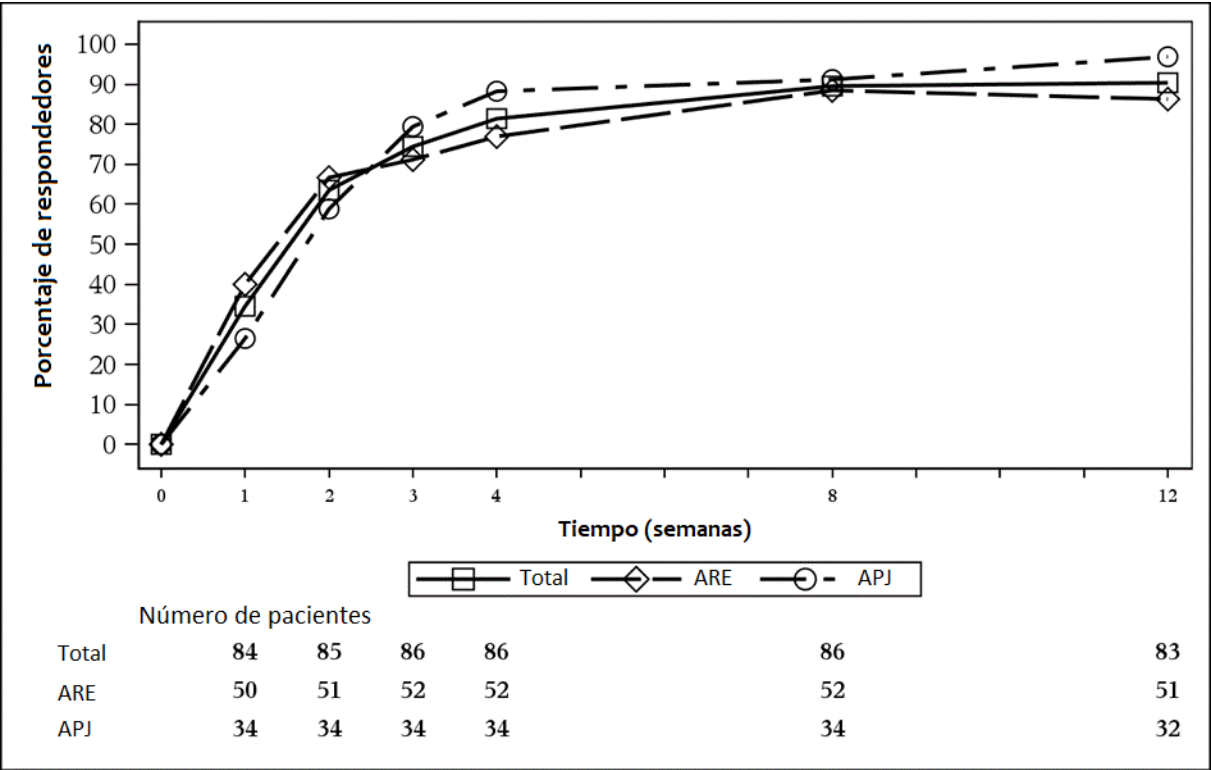
Artritis relacionada con entesitis (ARE) y artritis psoriásica juvenil (APJ)

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 $\geq 30\%$ en al menos tres de los seis criterios de respuesta ACR para la AIJ y una mejoría $\geq 30\%$ en no más de uno de los seis criterios de respuesta ACR para la AIJ y un mínimo de dos articulaciones con enfermedad activa.

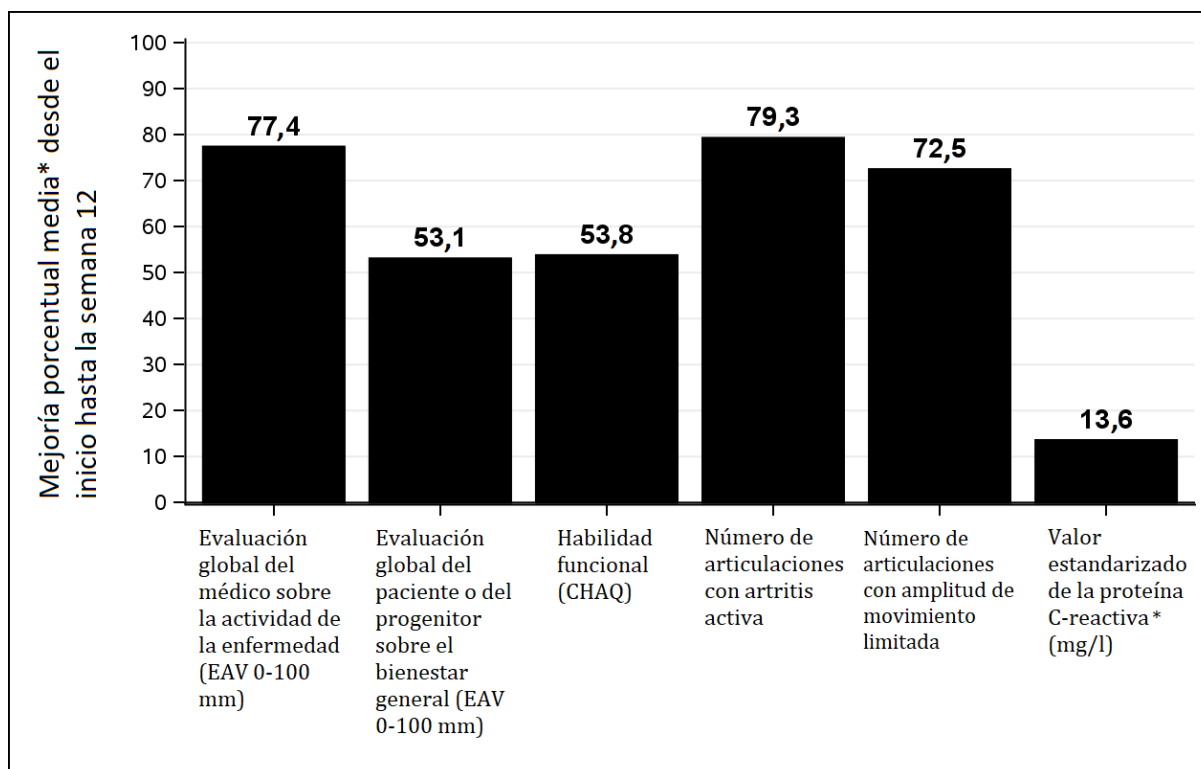
En la parte 1 sin enmascaramiento todos los pacientes recibieron secukinumab hasta la semana 12. Los pacientes clasificados como respondedores en la semana 12 pasaron a la parte 2 con una fase con doble enmascaramiento y fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para continuar el tratamiento con secukinumab 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 2). 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 2 **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 3).

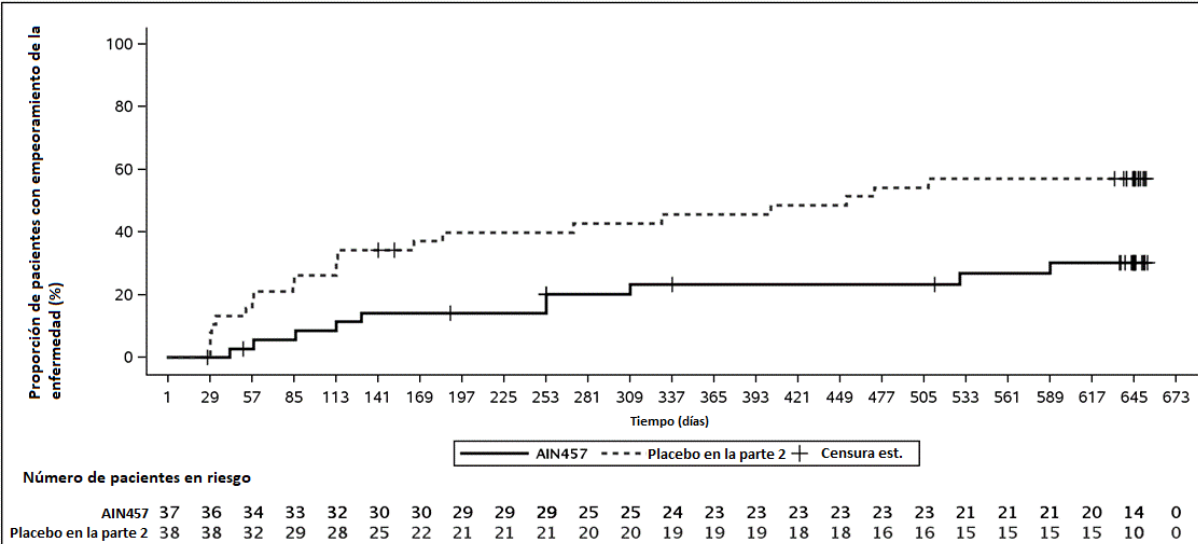
Figura 3 **Mejoría de los componentes de la respuesta ACR para la AIJ con respecto al inicio hasta la semana 12 en la parte 1**



*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 4). 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 4 **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 13 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.

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.

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 EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR.

INCOMPATIBILIDADES

Solución inyectable en jeringa precargada y pluma precargada: estos medicamentos no deben mezclarse con otros medicamentos.

CONSERVACIÓN

Véase la caja plegable.

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

Para la jeringa precargada y la pluma precargada solamente:

No congelar.

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

Cosentyx no debe usarse después de la fecha de caducidad («EXP») indicada en el envase.

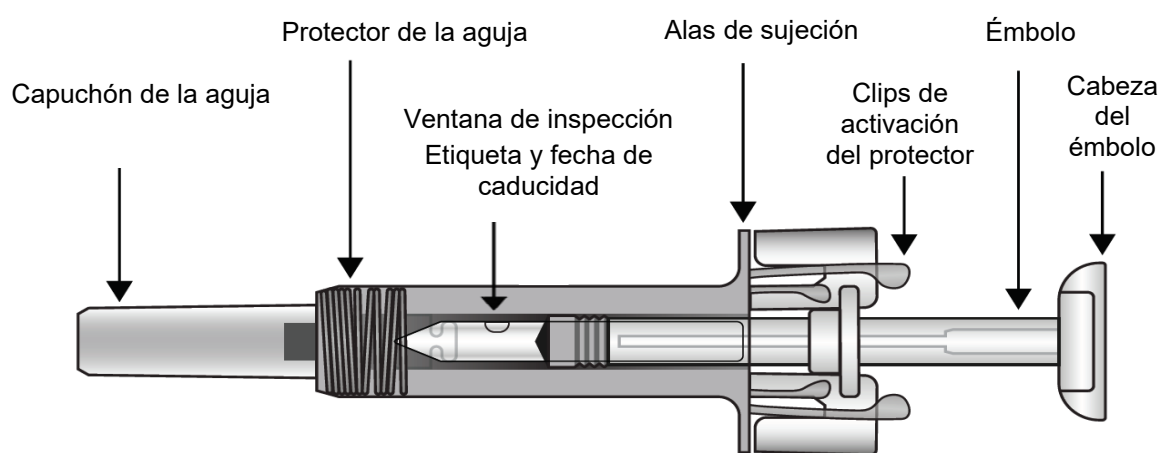
Cosentyx debe mantenerse fuera del alcance y de la vista de los niños.

INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN

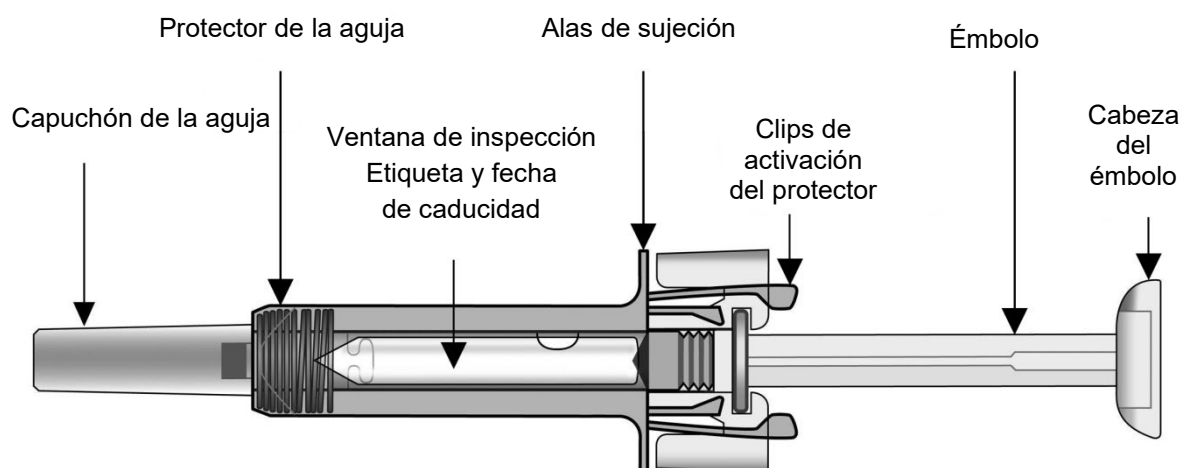
Instrucciones de uso de las jeringas precargadas de 300, 150 y 75 mg de Cosentyx

Lea detenidamente TODAS las instrucciones antes de inyectar el medicamento. 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. La caja contiene jeringas precargadas de Cosentyx selladas individualmente dentro de un blíster de plástico.

Esquema de la jeringa precargada de 75 mg de Cosentyx



Esquema de la jeringa precargada de 150 y 300 mg de Cosentyx

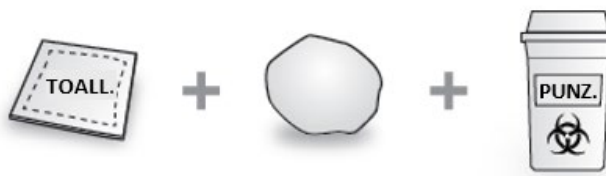


Una vez que el medicamento ha sido inyectado, se activará el protector para cubrir la aguja. Esta jeringa precargada de Cosentyx está concebida para proteger de pinchazos accidentales a los profesionales

sanitarios, a los pacientes que se autoinyectan los medicamentos prescritos por el médico y a las personas que ayudan a los pacientes a autoinyectarse el producto.

Otros elementos necesarios para la inyección:

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



Información importante para la seguridad del paciente

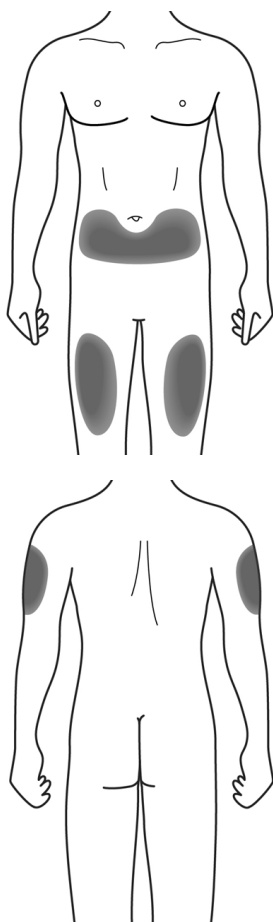
Advertencia: Mantenga la jeringa precargada de Cosentyx fuera del alcance de los niños

1. No abra la caja sellada hasta que esté usted listo para usar la jeringa precargada de Cosentyx.
2. No use la jeringa precargada de Cosentyx si el precinto de la caja o el precinto del blíster están rotos, ya que esto puede implicar un riesgo para usted.
3. Nunca deje la jeringa precargada de Cosentyx en lugares donde otras personas puedan manipularla.
4. No use la jeringa si ha caído sobre una superficie dura o se ha caído después de retirar el capuchón de la aguja.
5. No agite la jeringa precargada de Cosentyx.
6. Tenga mucho cuidado de no tocar los clips de activación antes de utilizar la jeringa. Si lo hace, se disparará el protector de la aguja antes de tiempo.
7. No retire el capuchón de la aguja hasta justo antes de aplicar la inyección.
8. La jeringa precargada de Cosentyx no se puede volver a usar. Una vez usada, deséchela inmediatamente dentro de un recipiente para objetos punzantes.
9. El capuchón de la aguja de la jeringa precargada de 75 y 150 mg de Cosentyx puede contener goma seca (látex), que no debe ser manipulada por personas alérgicas a esta sustancia.

Conservación de la jeringa precargada de Cosentyx

1. Conserve la jeringa precargada de Cosentyx sellada dentro de su caja para protegerla de la luz. Consérvela en refrigeración a una temperatura de entre 2 y 8 °C. NO LA CONGELE.
2. No use la jeringa precargada después de la fecha de caducidad indicada en la caja o en la etiqueta de la jeringa que aparece tras «EXP». Si ha caducado, devuelva todo el producto con su envase a la farmacia.

Lugar de la inyección



El lugar de la inyección es el sitio del cuerpo donde usted usará la jeringa precargada de Cosentyx.

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

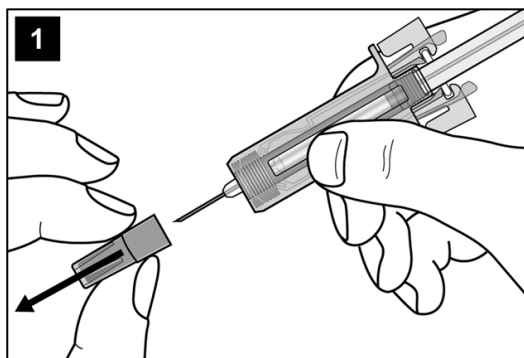
Preparación de la jeringa precargada de 300 mg de Cosentyx antes de su utilización

Nota: Para una dosis de 150 mg, prepare una jeringa precargada de 150 mg e inyecte el contenido. Para una dosis de 300 mg, prepare dos jeringas precargadas de 150 mg e inyecte el contenido de ambas jeringas.

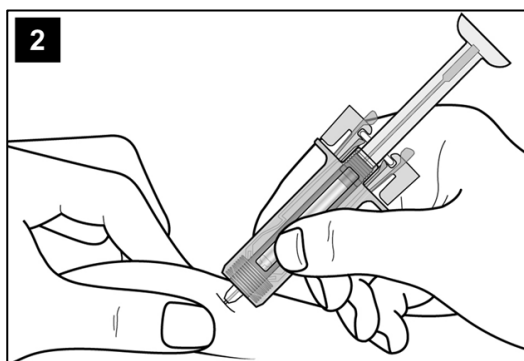
1. Saque del refrigerador la caja que contiene la jeringa precargada de Cosentyx y déjela reposar **sin abrirla** unos 30 a 45 minutos para la jeringa precargada de 300 mg y unos 15 a 30 minutos para las jeringas precargadas de 75 y 150 mg para que se alcance la temperatura ambiente.
2. Cuando usted esté listo para usar la jeringa precargada de Cosentyx, lávese bien las manos con agua y jabón.
3. Desinfecte el lugar de la inyección con una toallita embebida en alcohol.
4. Extraiga la jeringa precargada de Cosentyx de la caja externa y sáquela del blíster sosteniéndola por el protector.
5. Inspeccione la jeringa precargada de Cosentyx. La solución debe ser límpida, entre incolora y amarillenta. Es posible que vea una burbuja de aire pequeña, pero eso es normal. **NO USE** la jeringa precargada si el líquido contiene partículas visibles, está turbio o tiene un color claramente marrón.

NO USE la jeringa precargada de Cosentyx si está rota. En todos estos casos, devuelva todo el producto con su envase a la farmacia.

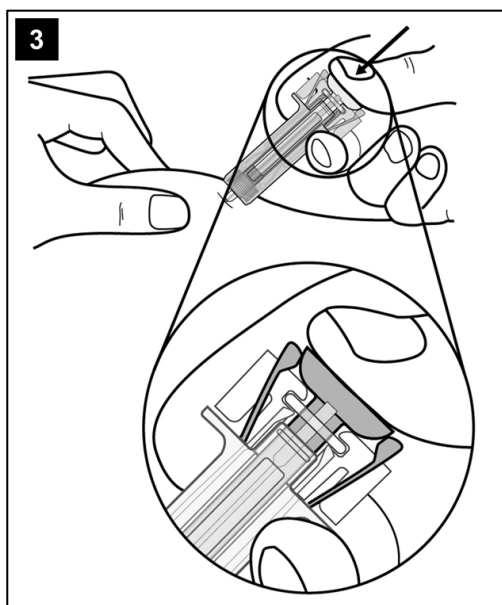
Cómo usar la jeringa precargada de Cosentyx



Retire con cuidado el capuchón de la aguja de la jeringa precargada de Cosentyx. Deséchelo. Puede que observe una gota de producto en la punta de la aguja. Esto es normal.

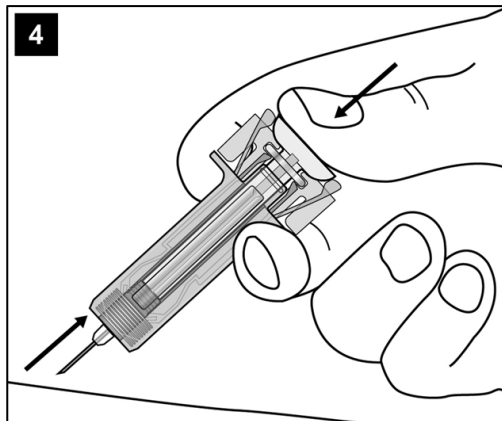


Pellizque suavemente la piel en el lugar de la inyección e inserte la aguja como muestra el dibujo. Introduzca la aguja por completo para garantizar que se administre todo el medicamento.

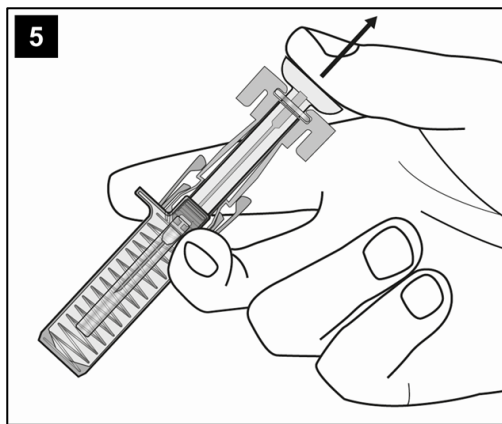


Sosteniendo la jeringa precargada de Cosentyx como indica la ilustración, presione **lentamente** el émbolo **hasta el fondo** de forma que su cabeza quede totalmente encajada entre los clips de activación del protector.

Sin soltar el émbolo, mantenga la jeringa en esa posición durante 5 segundos.



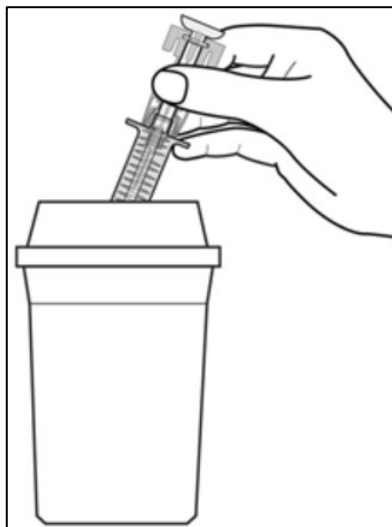
Sin soltar el émbolo, retire cuidadosamente la aguja del lugar de la inyección.



Suelte el émbolo lentamente y deje que el protector cubra automáticamente la aguja expuesta.

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.

Instrucciones de eliminación



Deseche la jeringa precargada usada en un recipiente para objetos punzantes (un recipiente resistente a las punciones y con tapa). Por motivos de seguridad y de salud (de usted y de otras personas), las agujas y las jeringas usadas **nunca deben volver a usarse**.

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



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 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.

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

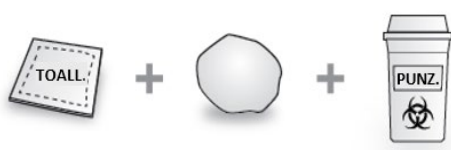
Material necesario para la inyección:



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.

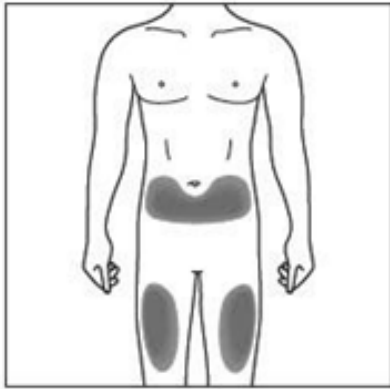
No use la pluma si el líquido contiene partículas visibles, está turbio o tiene un color claramente marrón. Es posible que vea burbujas de aire, pero eso es normal.

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**.

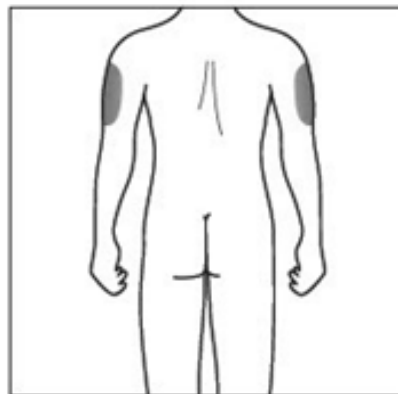
Verifique que la pluma contiene el medicamento y la dosis correctos.

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:

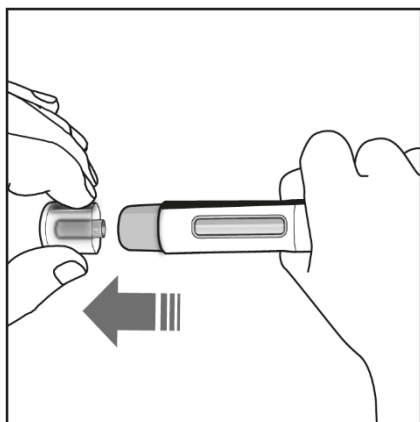
- Si quien pone la inyección es **la persona que cuida al paciente o un profesional de la salud**, entonces también se puede aplicar en la parte superior externa del brazo.



3/ Limpie el lugar de la inyección:

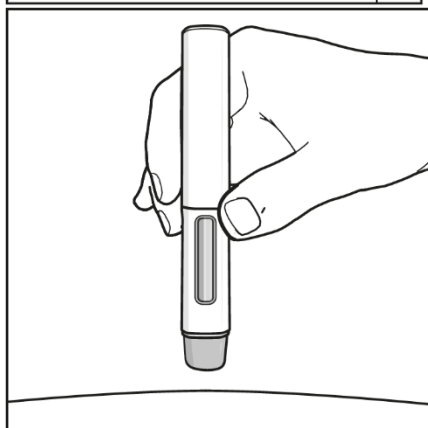
- Lávese las manos con agua caliente y jabón.
- Limpie el lugar de la inyección en círculo con una toallita embebida en alcohol. Deje secar la zona antes de proceder a la inyección.
- No vuelva a tocar la zona limpia antes de la inyección.

La inyección:



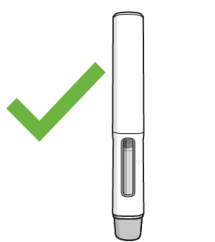
4/ Retirada del capuchón:

- 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.

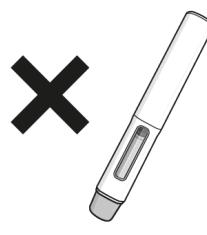


5/ Posición de la pluma UNOREADY de Cosentyx:

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



Correcto



Incorrecto

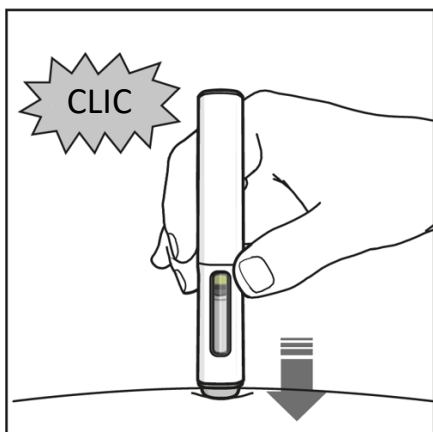


LEA LO SIGUIENTE ANTES DE APLICAR LA INYECCIÓN.

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

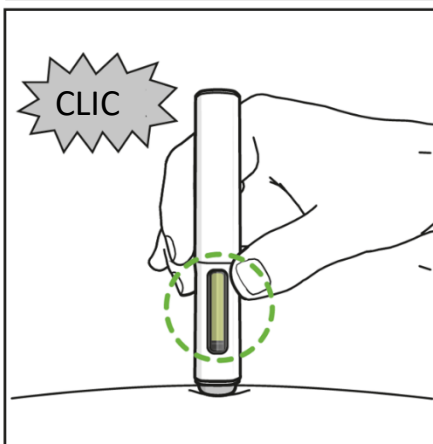
El **primer clic** indica el **inicio de la inyección**. Después de unos segundos, el **segundo clic** indicará **que la inyección está a punto de finalizar**.

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:

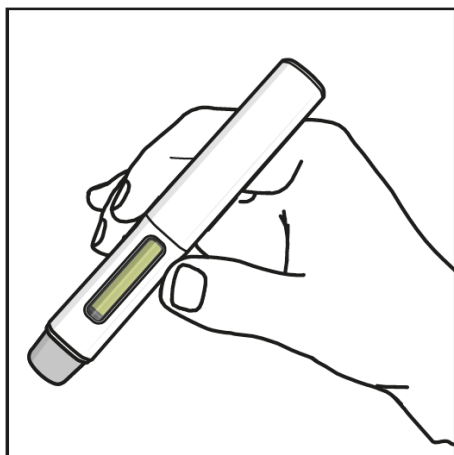
- Presione con firmeza la pluma contra la piel para iniciar la inyección.
- El **primer clic** indica el inicio de la inyección.
- **Siga manteniendo** la pluma firmemente presionada contra la piel.
- El **indicador verde con la punta gris** indica el avance de la inyección.



7/ Final de la inyección:

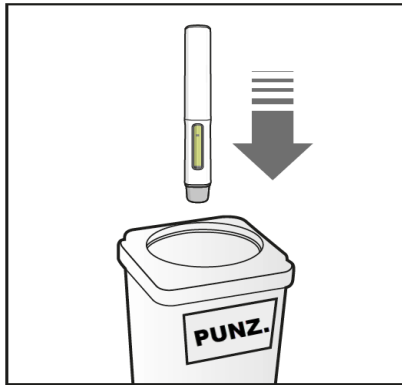
- Escuche el **segundo clic**. Ello indica que la inyección está **a punto** de finalizar.
- Compruebe que el **indicador verde con la punta gris** ha llenado la ventana y ha dejado de moverse.
- Ahora puede retirar la pluma.

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

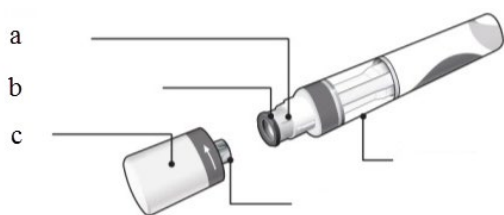


Lea detenidamente TODAS las instrucciones antes de inyectar el medicamento.

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**.

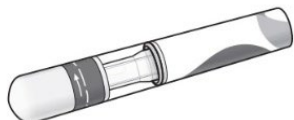
- d • No **congele** la pluma SensoReady de Cosentyx.
- e • No **agite** la pluma SensoReady de Cosentyx.
- No use la pluma SensoReady de Cosentyx si se ha **caído** sin el capuchón.

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:

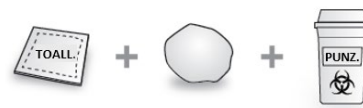
Incluido en el envase:

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.

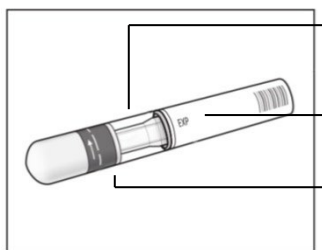


No incluidos en el envase:

- 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:

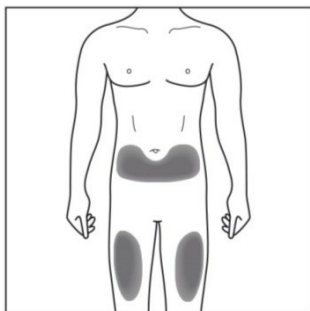
La solución debe ser límpida, entre incolora y amarillenta.

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**.

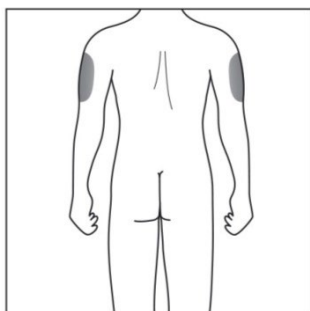
Tampoco la use si está roto el **precinto de seguridad**.

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



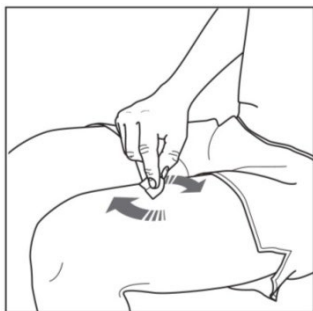
2a/ Elija el lugar de la inyección:

- 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:

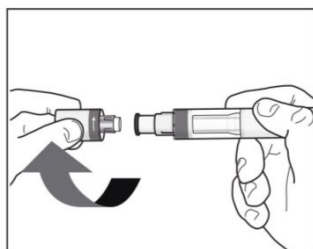
- Si quien pone la inyección es **la persona que cuida al paciente o un profesional de la salud**, entonces también se puede aplicar en la parte superior externa del brazo.



3/ Limpie el lugar de la inyección:

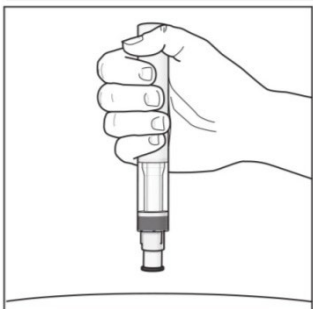
- Lávese las manos con agua caliente y jabón.
- Limpie el lugar de la inyección en círculo con una toallita embebida en alcohol. Deje secar la zona antes de proceder a la inyección.
- No vuelva a tocar la zona limpia antes de la inyección.

La inyección:



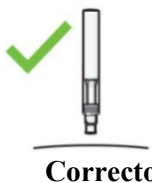
4/ Retirada del capuchón:

- 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

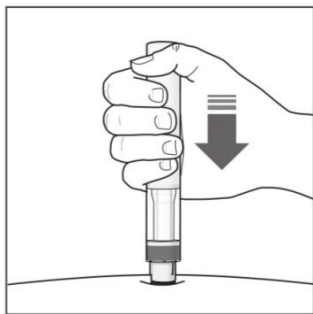


LEA LO SIGUIENTE ANTES DE APLICAR LA INYECCIÓN.

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

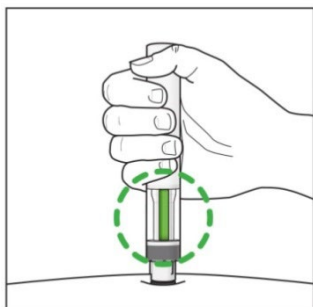
El **primer clic** indica el inicio de la inyección. Después de unos segundos, el **segundo clic** indicará que la inyección está **a punto** de finalizar.

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:

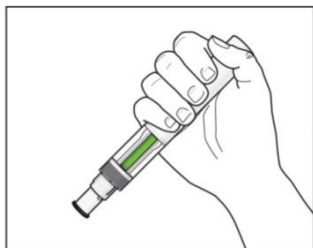
- Presione con firmeza la pluma SensoReady de Cosentyx contra la piel para iniciar la inyección.
- El **primer clic** indica el inicio de la inyección.
- **Siga manteniendo** la pluma SensoReady de Cosentyx firmemente presionada contra la piel.
- El **indicador verde** indica el progreso de la inyección.



7/ Final de la inyección:

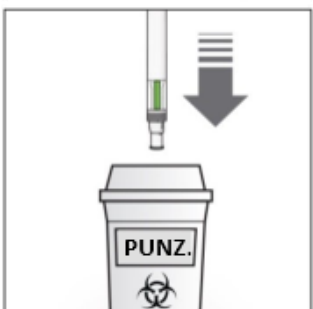
- Escuche el **segundo clic**. Ello indica que la inyección está **a punto** de finalizar.
- Verifique que el **indicador verde** llene la ventana y haya dejado de moverse.
- Ahora puede retirar la pluma SensoReady de Cosentyx.

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.

Fabricante:

Véase la caja plegable.

Prospecto internacional: IPL#17-CDSv3.5-20240119_corr_20240503

Información publicada en: enero de 2024, corregido en mayo de 2024

® = marca registrada

Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza