

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cosentyx 150 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka z proszkiem zawiera 150 mg sekukinumabu\*. Po rekonstytucji 1 ml roztworu zawiera 150 mg sekukinumabu.

\*Sekukinumab jest rekombinowanym, w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, skierowanym przeciwko interleukinie-17A. Sekukinumab należy do klasy IgG1/κ i jest wytwarzany przez komórki jajnika chomika chińskiego (CHO).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Proszek jest białym, zbitym liofilizatem.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

#### Łuszczyca plackowata

Produkt leczniczy Cosentyx jest wskazany w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia ogólnego.

#### Łuszczycowe zapalenie stawów

Produkt leczniczy Cosentyx, stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest wskazany w leczeniu aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na wcześniejsze leczenie lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) jest niewystarczająca (patrz punkt 5.1).

#### Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Produkt leczniczy Cosentyx jest wskazany w leczeniu aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u osób dorosłych, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne była niewystarczająca.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Cosentyx jest przeznaczony do stosowania pod kierunkiem i nadzorem lekarza doświadczonego w rozpoznawaniu i leczeniu chorób, w których produkt leczniczy Cosentyx jest wskazany do stosowania.

## Dawkowanie

### Łuszczyca plackowata

Zalecana dawka to 300 mg sekukinumabu we wstrzyknięciu podskórnym i jest ona początkowo podawana w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące. Każda dawka 300 mg jest podawana w postaci dwóch wstrzyknięć podskórnych po 150 mg.

### Łuszczycowe zapalenie stawów

U pacjentów z występującą jednocześnie łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego lub u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leki anty-TNF $\alpha$ , zalecana dawka wynosi 300 mg we wstrzyknięciu podskórnym i jest ona początkowo podawana w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące. Każda dawka 300 mg jest podawana w dwóch wstrzyknięciach podskórnych po 150 mg.

U innych pacjentów zalecana dawka wynosi 150 mg we wstrzyknięciu podskórnym i jest ona początkowo podawana w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące. W zależności od odpowiedzi klinicznej dawkę można zwiększyć do 300 mg.

### Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Zalecana dawka wynosi 150 mg we wstrzyknięciu podskórnym i podawana jest ona początkowo w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące.

We wszystkich powyższych wskazaniach dostępne dane wskazują, że odpowiedź kliniczną zazwyczaj uzyskuje się w ciągu 16 tygodni leczenia. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi do 16. tygodnia terapii. Niektórzy pacjenci z odpowiedzią częściową na początku leczenia mogą później wykazywać poprawę w miarę kontynuowania terapii po upływie 16 tygodni.

## Szczególne grupy pacjentów

### Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat i starsi)

Brak konieczności dostosowania dawki (patrz punkt 5.2).

### Zaburzenia czynności nerek / zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem produktu leczniczego Cosentyx w tych populacjach pacjentów. Nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania.

### Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Cosentyx u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

## Sposób podawania

Produkt leczniczy Cosentyx podaje się we wstrzyknięciu podskórnym. W miarę możliwości, do wstrzyknięcia leku nie należy wybierać miejsc z widocznymi zmianami łuszczycowymi. Przed użyciem proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań wymaga rekonstrukcji (ponownego odtworzenia roztworu). Instrukcja dotycząca rekonstrukcji (ponownego odtworzenia roztworu) produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6 oraz Instrukcja stosowania w ulotce dołączonej do opakowania.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Ciężkie reakcje nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Klinicznie istotne, czynne zakażenie (np. czynna gruźlica; patrz punkt 4.4).

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

##### Zakażenia

Produkt leczniczy Cosentyx może zwiększać ryzyko zakażeń. U pacjentów przyjmujących Cosentyx obserwowano poważne zakażenia po wprowadzeniu produktu do obrotu. Należy zachować ostrożność rozważając zastosowanie produktu leczniczego Cosentyx u pacjentów z przewlekłym zakażeniem lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie.

Należy poinformować pacjentów o konieczności zgłaszania się po poradę medyczną, jeśli wystąpią u nich przedmiotowe lub podmiotowe objawy zakażenia. Jeśli u pacjenta rozwinie się ciężkie zakażenie, jego stan należy ściśle monitorować, a podawanie produktu leczniczego Cosentyx należy przerwać aż do ustąpienia zakażenia.

W badaniach klinicznych u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Cosentyx obserwowano zakażenia (patrz punkt 4.8). Większość stanowiły łagodne lub umiarkowane zakażenia górnych dróg oddechowych, takie jak zapalenie nosa i gardła, niewymagające przerwania leczenia.

W związku z mechanizmem działania produktu leczniczego Cosentyx, w badaniach klinicznych we wskazaniu łuszczycy zgłaszano przypadki kandydozy śluzówki i skóry niezdefiniowane jako ciężkie, które występowały częściej wśród pacjentów przyjmujących sekukinumab niż w grupie placebo (3,55 na 100 pacjento-lat w grupie otrzymującej 300 mg sekukinumabu w porównaniu z 1,00 na 100 pacjento-lat w grupie placebo) (patrz punkt 4.8).

W badaniach klinicznych nie zgłaszano wzmożonej podatności na zakażenie gruźlicą. Jednak produktu leczniczego Cosentyx nie należy podawać pacjentom z czynną gruźlicą. U pacjentów z utajonym zakażeniem gruźlicą należy rozważyć leczenie przeciwgruźlicze przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Cosentyx.

##### Nieswoiste zapalenia jelit

Zgłaszano przypadki nowych zachorowań lub zaostrzeń choroby Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Należy zachować ostrożność przepisując produkt leczniczy Cosentyx pacjentom z nieswoistym zapaleniem jelit, w tym z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.. Pacjenci powinni być ściśle monitorowani.

##### Reakcje nadwrażliwości

W badaniach klinicznych u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Cosentyx obserwowano rzadkie przypadki reakcji anafilaktycznych. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznych lub innych ciężkich reakcji nadwrażliwości podawanie produktu leczniczego Cosentyx należy natychmiast przerwać i rozpocząć odpowiednie leczenie.

##### Szczepienia

Nie należy podawać żywych szczepionek jednocześnie z produktem leczniczym Cosentyx.

Pacjenci leczeni produktem leczniczym Cosentyx mogą jednocześnie otrzymywać szczepionki inaktywowane lub nieżywe. W badaniu, po zastosowaniu szczepionki przeciwko meningokokom i inaktywowanej szczepionki przeciwko grypie, podobny odsetek zdrowych ochotników otrzymujących 150 mg sekukinumabu, jak zdrowych ochotników otrzymujących placebo zdołał wytworzyć odpowiednią odpowiedź immunologiczną, polegającą na co najmniej 4-krotnym zwiększeniu miana przeciwciał przeciwko meningokokom i grypie. Dane sugerują, że produkt leczniczy Cosentyx nie hamuje humoralnej odpowiedzi immunologicznej na szczepionki przeciwko meningokokom lub grypie.

## Jednoczesne leczenie immunosupresyjne

W badaniach dotyczących łuszczycy nie oceniano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Cosentyx w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi, w tym lekami biologicznymi lub fototerapią (patrz także punkt 4.5).

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie należy podawać żywych szczepionek jednocześnie z produktem leczniczym Cosentyx (patrz także punkt 4.4).

W badaniu, w którym uczestniczyli pacjenci z łuszczycą plackowatą nie obserwowano interakcji pomiędzy sekukinumabem a midazolamem (substrat CYP3A4).

W badaniach klinicznych dotyczących zapalenia stawów (w tym u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów i zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa) nie obserwowano interakcji, gdy produkt leczniczy Cosentyx podawano jednocześnie z metotreksatem (MTX) i (lub) glikokortykosteroidami.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę zapobiegania ciąży podczas leczenia i przez co najmniej 20 tygodni po jego zakończeniu.

#### Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania sekukinumabu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój zarodka/płodu, poród lub rozwój po porodzie (patrz punkt 5.3). Dla bezpieczeństwa zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Cosentyx w okresie ciąży.

#### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy sekukinumab przenika do mleka ludzkiego. Immunoglobuliny przenikają do mleka ludzkiego i nie wiadomo, czy sekukinumab jest wchłaniany układowo po spożyciu przez dziecko. Ze względu na ryzyko działań niepożądanych sekukinumabu u dzieci karmionych piersią, należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią podczas leczenia i na okres do 20 tygodni po jego zakończeniu, czy przerwać podawanie produktu leczniczego Cosentyx, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia produktem leczniczym Cosentyx dla matki.

#### Płodność

Wpływ sekukinumabu na płodność ludzi nie był oceniany. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Cosentyx nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Produkt leczniczy Cosentyx podawano ponad 11 900 pacjentom uczestniczącym w zaślepionych i

otwartych badaniach klinicznych w różnych wskazaniach (łuszczyca plackowata, łuszczycowe zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa i inne choroby autoimmunologiczne), co stanowi ekspozycję wynoszącą 20 995 pacjento-lat. Z tej grupy ponad 7 100 pacjentów otrzymywało produkt leczniczy Cosentyx przez co najmniej jeden rok.

#### Działania niepożądane we wskazaniu łuszczyca plackowata

Dane z czterech, kontrolowanych placebo badań III fazy z łuszczycą plackowatą zostały wykorzystane do zbiorczej oceny bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Cosentyx w porównaniu z placebo przez okres do 12 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Do oceny włączono w sumie 2 076 pacjentów (692 pacjentów przyjmujących dawkę 150 mg, 690 pacjentów leczonych dawką 300 mg i 694 pacjentów otrzymujących placebo).

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (ang. adverse drug reaction, ADR) były zakażenia górnych dróg oddechowych (najczęściej zapalenia nosa i gardła, nieżyt nosa). Większość działań miała nasilenie łagodne lub umiarkowane.

#### Działania niepożądane we wskazaniu łuszczycowe zapalenie stawów (PsA)

W kontrolowanych placebo badaniach z zastosowaniem produktu Cosentyx w łuszczycowym zapaleniu stawów uczestniczyło 2 754 pacjentów (1 871 pacjentów przyjmowało produkt leczniczy Cosentyx i 883 pacjentów przyjmowało placebo), a całkowita ekspozycja na leczenie produktem Cosentyx w badaniu wyniosła 4 478 pacjento-lat. Profil bezpieczeństwa obserwowany u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów (PsA) leczonych produktem leczniczym Cosentyx jest zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym u pacjentów z łuszczycą plackowatą leczonych produktem leczniczym Cosentyx.

#### Działania niepożądane we wskazaniu zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (AS)

Produkt leczniczy Cosentyx oceniano w dwóch badaniach kontrolowanych placebo dotyczących zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (AS), w których uczestniczyło 590 pacjentów (394 pacjentów przyjmowało produkt leczniczy Cosentyx i 196 pacjentów przyjmowało placebo), a całkowita ekspozycja na leczenie w badaniu wyniosła 755 pacjento-lat (mediana czasu trwania ekspozycji w populacji pacjentów leczonych sekukinumabem wyniosła: 469 dni w badaniu 1 i 460 dni w badaniu 2 we wskazaniu AS). Profil bezpieczeństwa obserwowany u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa leczonych produktem leczniczym Cosentyx jest zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym u pacjentów z łuszczycą leczonych produktem leczniczym Cosentyx.

#### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych we wskazaniach: łuszczyca plackowata, łuszczycowe zapalenie stawów i zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, jak również zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu (Tabela 1) zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. Działania niepożądane w obrębie każdej grupy wymieniono według częstości występowania, zaczynając od działań najczęściej występujących. W obrębie każdej grupy o określonej częstości działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Ponadto, kategorie częstości występowania określono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 1 Wykaz działań niepożądanych z badań klinicznych<sup>1)</sup> oraz zgłaszanych po wprowadzeniu produktu do obrotu**

Klasyfikacja układów i narządów	Częstotliwość	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenia górnych dróg oddechowych
	Często	Opryszczka jamy ustnej
	Niezbyst często	Kandydoza jamy ustnej
		Grzybica stóp
		Zapalenie ucha zewnętrznego
Nieznana	Kandydoza błon śluzowych i skóry (w tym kandydoza przetyku)	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	Neutropenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Zapalenie spojówek
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Wodnisty wyciek z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Biegunka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Pokrzywka
<sup>1)</sup> Badania kliniczne kontrolowane placebo (III fazy) z udziałem pacjentów z łuszczycą plackowatą, PsA i AS, którym podawano dawkę 300 mg, 150 mg, 75 mg lub placebo przez okres do 12 tygodni (łuszczycy plackowatej) lub 16 tygodni (PsA i AS)		

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### *Zakażenia*

W badaniach klinicznych z łuszczycą plackowatą, w okresie kontrolowanym placebo (łącznie 1 382 pacjentów było leczonych produktem leczniczym Cosentyx i 694 pacjentów otrzymywało placebo przez okres do 12 tygodni) zakażenia zgłaszano u 28,7% pacjentów leczonych produktem leczniczym Cosentyx w porównaniu do 18,9% pacjentów otrzymujących placebo. Większość zakażeń stanowiły lekkie zakażenia górnych dróg oddechowych o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, takie jak zapalenia nosa i gardła, które nie wymagały przerwania leczenia. Obserwowano wzrost częstości występowania kandydozy błon śluzowych i skóry, wynikający z mechanizmu działania leku, jednak przypadki te miały nasilenie łagodne do umiarkowanego, nie były ciężkie, poddawały się standardowemu leczeniu i nie wymagały przerwania terapii. Ciężkie zakażenia wystąpiły u 0,14% pacjentów leczonych produktem leczniczym Cosentyx oraz u 0,3% pacjentów otrzymujących placebo (patrz punkt 4.4).

Przez cały okres leczenia (łącznie 3 430 pacjentów leczonych produktem leczniczym Cosentyx w większości przez okres do 52 tygodni) zakażenia zgłaszano u 47,5% pacjentów leczonych produktem leczniczym Cosentyx (0,9 na pacjento-rok okresu przedłużonej obserwacji). Ciężkie zakażenia zgłaszano u 1,2% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Cosentyx (0,015 na pacjento-rok okresu przedłużonej obserwacji).

Częstość występowania zakażeń obserwowana w badaniach klinicznych dotyczących łuszczycowego zapalenia stawów i zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa była podobna do częstości obserwowanych w badaniach dotyczących łuszczycy plackowatej.

##### *Neutropenia*

W badaniach klinicznych III fazy we wskazaniu łuszczycy plackowatej neutropenia była częściej obserwowana po zastosowaniu sekukinumabu niż placebo, ale w większości przypadków była ona

łagodna, przejściowa i odwracalna. Neutropenię  $<1,0-0,5 \times 10^9/l$  (stopnia 3 wg CTCAE) zgłaszano u 18 z 3 430 (0,5%) pacjentów leczonych sekukinumabem, bez zależności od dawki i bez związku czasowego z zakażeniami w 15 z 18 przypadków. Nie zgłaszano przypadków cięższej neutropenii. W pozostałych 3 przypadkach zgłaszano zakażenia niezdefiniowane jako ciężkie, wykazujące zwykłą odpowiedź na standardowe postępowanie i niewymagające przerwania stosowania produktu leczniczego Cosentyx.

Częstość występowania neutropenii w łuszczykowym zapaleniu stawów i zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa jest podobna jak w łuszczycy.

Zgłaszano rzadkie przypadki neutropenii  $<0,5 \times 10^9/l$  (stopnia 4 wg CTCAE).

#### *Reakcje nadwrażliwości*

W badaniach klinicznych opisano przypadki pokrzywki i rzadkie przypadki reakcji anafilaktycznej na produkt leczniczy Cosentyx (patrz także punkt 4.4).

#### *Immunogenność*

W badaniach klinicznych dotyczących łuszczycy plackowatej, łuszczykowego zapalenia stawów i zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa mniej niż 1% pacjentów leczonych produktem leczniczym Cosentyx wytworzyło przeciwciała przeciwko sekukinumabowi po okresie do 52 tygodni leczenia. Około połowę przeciwciał przeciwko lekowi wytworzonych podczas leczenia stanowiły przeciwciała neutralizujące, jednak nie wiązało się to z utratą skuteczności lub zmianami farmakokinetycznymi.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Aleje Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309 e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

## **4.9 Przedawkowanie**

W badaniach klinicznych nie zgłaszano przypadków przedawkowania.

W badaniach klinicznych dożylnie podawano dawki w wysokości do 30 mg/kg mc. (około 2000 do 3000 mg) bez działań toksycznych ograniczających wielkość dawek. W przypadku przedawkowania zaleca się monitorowanie pacjenta pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów niepożądanych i natychmiastowe wdrożenie odpowiedniego leczenia objawowego.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inhibitory interleukiny, kod ATC: L04AC10

#### Mechanizm działania

Sekukinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1/ $\kappa$ , które selektywnie wiąże się i neutralizuje prozapalną cytokinę, interleukinę-17A (IL-17A). Działanie sekukinumabu jest



ukierunkowane na IL-17A i hamuje interakcję IL-17A z receptorem dla IL-17, znajdującym się na różnych typach komórek, w tym keratynocytach. W konsekwencji sekukinumab hamuje uwalnianie prozapalnych cytokin, chemokin i mediatorów uszkodzenia tkanek oraz zmniejsza udział IL-17A w wywoływaniu chorób autoimmunologicznych i zapalnych. Sekukinumab dociera do skóry w klinicznie istotnych stężeniach i obniża miejscowe markery zakażenia. Bezpośrednim skutkiem leczenia sekukinumabem jest zmniejszenie zaczerwienienia, stwardnienia i łuszczenia się zmian skórnych w łuszczycy plackowatej.

IL-17A jest naturalnie występującą cytokiną uczestniczącą w prawidłowych odpowiedziach zapalnych i immunologicznych. IL-17A odgrywa kluczową rolę w patogenezie łuszczycy plackowatej, łuszczycowego zapalenia stawów i zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, a jej stężenie jest podwyższone w zmienionej chorobowo skórze w przeciwieństwie do niezmiennionych fragmentów skóry pacjentów z łuszczycą plackowatą oraz w tkance maziowej pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów. Częstość występowania komórek wytwarzających IL-17 była również znamienne większa w podchrząstkowym szpiku kostnym powierzchni stawowych u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa.

### Działanie farmakodynamiczne

Stężenia całkowitej IL-17A w surowicy (wolnej IL-17A i związanej z sekukinumabem) początkowo wzrastają u pacjentów leczonych sekukinumabem. Następnie obserwuje się powolny spadek ze względu na zmniejszony klirens IL-17A związanej z sekukinumabem, świadczący o wybiórczym wychwycie przez sekukinumab wolnej frakcji IL-17A, odgrywającej kluczową rolę w patogenezie łuszczycy plackowatej.

W badaniu z sekukinumabem, po jednym do dwóch tygodni leczenia, liczba neutrofilów naciekających naskórek i różnych markerów zależnych od neutrofilów, które są obecne w zwiększonych stężeniach w zmianach skórnych łuszczycy plackowatej, była istotnie zmniejszona.

Wykazano, że sekukinumab obniża (w ciągu 1 do 2 tygodni leczenia) stężenie białka C-reaktywnego (CRP) będącego markerem zapalenia.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

#### Łuszczycyca plackowata

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Cosentyx oceniano w czterech, randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach III fazy kontrolowanych placebo, u pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy kwalifikowali się do fototerapii lub leczenia układowego [ERASURE, FIXTURE, FEATURE, JUNCTURE]. Oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Cosentyx w dawce 150 mg i 300 mg w porównaniu z placebo lub etanerceptem. Ponadto, w jednym badaniu oceniano schemat leczenia przewlekłego w porównaniu z leczeniem stosowanym „w razie potrzeby” [SCULPTURE].

Z 2 403 pacjentów włączonych do badań kontrolowanych placebo 79% nie otrzymywało wcześniej leków biologicznych, u 45% stwierdzono niepowodzenie leczenia lekami niebiologicznymi, a u 8% - niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi (u 6% stwierdzono niepowodzenie leczenia lekami anty-TNF, a u 2% niepowodzenie leczenia lekami anty-p40). Około 15 do 25% pacjentów uczestniczących w badaniach III fazy w chwili rozpoczęcia badania cierpiało na łuszczycowe zapalenie stawów (PsA).

W 1. badaniu łuszczycowym (ERASURE) ocenie poddano 738 pacjentów. Pacjenci losowo przydzieleni do leczenia produktem leczniczym Cosentyx otrzymywali dawkę 150 mg lub 300 mg w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie taką samą dawkę co miesiąc. W 2. badaniu łuszczycowym (FIXTURE) ocenie poddano 1 306 pacjentów. Pacjenci losowo przydzieleni do leczenia produktem leczniczym Cosentyx otrzymywali dawkę 150 mg lub 300 mg w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie taką samą dawkę co miesiąc. Pacjenci losowo przydzieleni do leczenia etanerceptem otrzymywali dawkę 50 mg podawaną dwa razy w tygodniu przez 12 tygodni, a następnie dawkę 50 mg podawaną

raz na tydzień. Zarówno w badaniu 1., jak i w badaniu 2. pacjenci zrandomizowani do grupy placebo, u których w 12. tygodniu badania nie stwierdzano odpowiedzi na leczenie, byli przenoszeni do grupy otrzymującej produkt leczniczy Cosentyx (w dawce 150 mg lub 300 mg) w tygodniu 12., 13., 14., i 15., a następnie otrzymywali taką samą dawkę raz na miesiąc, począwszy od tygodnia 16. Obserwacja wszystkich pacjentów trwała przez okres do 52 tygodni od pierwszego podania leku badanego.

W 3. badaniu łuszczycowym (FEATURE) ocenie poddano 177 pacjentów stosujących ampułko-strzykawkę w porównaniu z placebo po 12 tygodniach leczenia w celu oceny bezpieczeństwa stosowania, tolerancji i funkcjonalności samodzielnego podawania produktu leczniczego Cosentyx za pomocą ampułko-strzykawkę. W 4. badaniu łuszczycowym (JUNCTURE) ocenie poddano 182 pacjentów stosujących wstrzykiwacz w porównaniu z placebo po 12 tygodniach leczenia w celu oceny bezpieczeństwa stosowania, tolerancji i funkcjonalności samodzielnego podawania produktu leczniczego Cosentyx za pomocą wstrzykiwacza. Zarówno w badaniu 3., jak i w badaniu 4. pacjenci zrandomizowani do grupy leczonej produktem leczniczym Cosentyx otrzymywali dawkę 150 mg lub 300 mg w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie taką samą dawkę co miesiąc. Pacjentów również losowo przydzielano do grupy otrzymującej placebo w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie placebo podawane co miesiąc.

W 5. badaniu łuszczycowym (SCULPTURE) ocenie poddano 966 pacjentów. Wszyscy pacjenci otrzymywali Cosentyx w dawce 150 mg lub 300 mg w tygodniu 0., 1., 2., 3., 4., 8. i 12., a następnie zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej leczenie podtrzymujące taką samą dawkę podawaną co miesiąc, począwszy od tygodnia 12. lub stosowali lek „w razie potrzeby” w takiej samej dawce. Pacjenci losowo przydzieleni do leczenia podawanego „w razie potrzeby” nie utrzymali wystarczającej odpowiedzi na leczenie i dlatego zaleca się stosowanie schematu leczenia podtrzymującego stałą dawkę podawaną raz na miesiąc.

Równorzędnymi głównymi punktami końcowymi w badaniach kontrolowanych placebo i tych kontrolowanych substancją czynną był odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie w postaci wskaźnika PASI 75 oraz w skali IGA mod 2011 ocenianą jako „skóra czysta” lub „prawie czysta” w porównaniu z placebo po 12 tygodniach (patrz Tabele 2 i 3). Dawka 300 mg zapewniała lepsze oczyszczenie skóry, zwłaszcza w odniesieniu do skóry „czystej” lub „prawie czystej” we wszystkich punktach końcowych dotyczących skuteczności wyrażonych wskaźnikami PASI 90, PASI 100 oraz odpowiedzią w skali IGA mod 2011 wynoszącą 0 lub 1 we wszystkich badaniach, a maksymalny efekt był obserwowany w tygodniu 16 i dlatego zaleca się stosowanie tej dawki.

**Tabela 2 Podsumowanie odpowiedzi klinicznych wyrażonych wskaźnikiem PASI 50/75/90/100 oraz oceną w skali IGA\* mod 2011 „skóra czysta” lub „skóra prawie czysta” w 1., 3. i 4. badaniu łuszczycowym (ERASURE, FEATURE i JUNCTURE)**

	Placebo	Tydzień 12		Tydzień 16		Tydzień 52	
		150 mg	300 mg	150 mg	300 mg	150 mg	300 mg
<b>Badanie 1</b>							
Liczba pacjentów	246	244	245	244	245	244	245
Odpowiedź PASI 50 n (%)	22 (8,9%)	203 (83,5%)*	222 (90,6%)*	212 (87,2%)*	224 (91,4%)*	187 (77%)*	207 (84,5%)*
Odpowiedź PASI 75 n (%)	11 (4,5%)	174 (71,6%)*	200 (81,6%)*	188 (77,4%)*	211 (86,1%)*	146 (60,1%)*	182 (74,3%)*
Odpowiedź PASI 90 n (%)	3 (1,2%)	95 (39,1%)*	145 (59,2%)*	130 (53,5%)*	171 (69,8%)*	88 (36,2%)*	147 (60,0%)*
Odpowiedź PASI 100 n (%)	2 (0,8%)	31 (12,8%)*	70 (28,6%)*	51 (21,0%)*	102 (41,6%)*	49 (20,2%)*	96 (39,2%)*
Odpowiedź IGA mod 2011 „skóra czysta” lub „skóra prawie czysta” n (%)	6 (2,40%)	125 (51,2%)*	160 (65,3%)*	142 (58,2%)*	180 (73,5%)*	101 (41,4%)*	148 (60,4%)*
<b>Badanie 3</b>							
Liczba pacjentów	59	59	58	-	-	-	-
Odpowiedź PASI 50 n (%)	3 (5,1%)	51 (86,4%)*	51 (87,9%)*	-	-	-	-
Odpowiedź PASI 75 n (%)	0 (0,0%)	41 (69,5%)*	44 (75,9%)*	-	-	-	-
Odpowiedź PASI 90 n (%)	0 (0,0%)	27 (45,8%)*	35 (60,3%)*	-	-	-	-
Odpowiedź PASI 100 n (%)	0 (0,0%)	5 (8,5%)*	25 (43,1%)*	-	-	-	-
Odpowiedź IGA mod 2011 „skóra czysta” lub „skóra prawie czysta” n (%)	0 (0,0%)	31 (52,5%)*	40 (69,0%)*	-	-	-	-
<b>Badanie 4</b>							
Liczba pacjentów	61	60	60	-	-	-	-
Odpowiedź PASI 50 n (%)	5 (8,2%)	48 (80,0%)*	58 (96,7%)*	-	-	-	-
Odpowiedź PASI 75 n (%)	2 (3,3%)	43 (71,7%)*	52 (86,7%)*	-	-	-	-
Odpowiedź PASI 90 n (%)	0 (0,0%)	24 (40,0%)*	33 (55,0%)*	-	-	-	-
Odpowiedź PASI 100 n (%)	0 (0,0%)	10 (16,7%)*	16 (26,7%)*	-	-	-	-
Odpowiedź IGA mod 2011 „skóra czysta” lub „skóra prawie czysta” n (%)	0 (0,0%)	32 (53,3%)*	44 (73,3%)*	-	-	-	-

\* IGA mod 2011 to 5-stopniowa skala o następujących stopniach: „0 = skóra czysta”, „1 = skóra prawie czysta”, „2 = zmiany łagodne”, „3 = zmiany umiarkowane” lub „4 = zmiany o nasileniu ciężkim”, wyrażająca całościową ocenę nasilenia łuszczycy dokonaną przez lekarza, skupiającą się na takich aspektach jak stwardnienie, zaczerwienienie i złuszczenie się skóry. Powodzenie leczenia polegające na uzyskaniu oceny „skóra czysta” lub „skóra prawie czysta” wymagało braku objawów łuszczycy bądź prawidłowego lub różowego zabarwienia zmian, braku zgrubienia blaszki łuszczycowej oraz braku lub minimalnego złuszczenia się skóry.

\*\* wartości p w porównaniu z placebo i po korekcie uwzględniającej liczebność: p<0,0001.

**Tabela 3 Podsumowanie odpowiedzi klinicznych w 2. badaniu łuszczycowym (FIXTURE)**

	Tydzień 12				Tydzień 16			Tydzień 52		
	Placebo	150 mg	300 mg	Etanercept	150 mg	300 mg	Etanercept	150 mg	300 mg	Etanercept
Liczba pacjentów	324	327	323	323	327	323	323	327	323	323
Odpowiedź PASI 50 n (%)	49 (15,1%)	266 (81,3%)	296 (91,6%)	226 (70,0%)	290 (88,7%)	302 (93,5%)	257 (79,6%)	249 (76,1%)	274 (84,8%)	234 (72,4%)
Odpowiedź 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%)
Odpowiedź 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%)
Odpowiedź PASI 100 n (%)	0 (0%)	47 (14,4%)	78 (24,1%)	14 (4,3%)	84 (25,7%)	119 (36,8%)	24 (7,4%)	65 (19,9%)	117 (36,2%)	32 (9,9%)
Odpowiedź IGA mod 2011 „skóra czysta” lub „skóra prawie czysta” 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%)

\*\* wartości p w porównaniu z etanerceptem: p=0,0250

W dodatkowym badaniu we wskazaniu łuszczyca plackowata (CLEAR) ocenie poddano 676 pacjentów. Sekukinumab w dawce 300 mg osiągnął pierwszorzędowy i drugorzędowy punkt końcowy wykazując przewagę nad ustekinumabem w zakresie odpowiedzi PASI 90 w tygodniu 16. (pierwszorzędowy punkt końcowy), szybkości wystąpienia odpowiedzi na leczenie mierzonej PASI 75 w tygodniu 4 i długoterminowej odpowiedzi PASI 90 w tygodniu 52. Większa skuteczność sekukinumabu w porównaniu z ustekinumabem w odniesieniu do punktów końcowych PASI 75/90/100 oraz odpowiedzi IGA mod 2011 0 lub 1 („skóra czysta” lub „skóra prawie czysta”) była obserwowana na wczesnym etapie leczenia i utrzymywała się do tygodnia 52. włącznie.

**Tabela 4 Podsumowanie odpowiedzi klinicznej w badaniu CLEAR**

	Tydzień 4.		Tydzień 16.		Tydzień 52.	
	Sekukinumab 300 mg	Ustekinumab*	Sekukinumab 300 mg	Ustekinumab*	Sekukinumab 300 mg	Ustekinumab*
Liczba pacjentów	334	335	334	335	334	335
Odpowiedź PASI 75 n (%)	166 (49,7%)**	69 (20,6%)	311 (93,1%)	276 (82,4%)	306 (91,6%)	262 (78,2%)
Odpowiedź PASI 90 n (%)	70 (21,0%)	18 (5,4%)	264 (79,0%)**	192 (57,3%)	250 (74,9%***)	203 (60,6%)
Odpowiedź PASI 100 n (%)	14 (4,2%)	3 (0,9%)	148 (44,3%)	95 (28,4%)	150 (44,9%)	123 (36,7%)
Odpowiedź IGA mod 2011 „skóra czysta” lub „skóra prawie czysta” n (%)	128 (38,3%)	41 (12,2%)	278 (83,2%)	226 (67,5%)	261 (78,1%)	213 (63,6%)

\* Pacjenci leczeni sekukinumabem otrzymywali dawki 300 mg w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie taką samą dawkę co 4 tygodnie do tygodnia 52. Pacjenci leczeni ustekinumabem otrzymywali dawkę 45 mg lub 90 mg w tygodniu 0. i 4., następnie co 12 tygodni do tygodnia 52. (dawka ustalana według masy ciała, zgodnie z zatwierdzonym dawkowaniem)

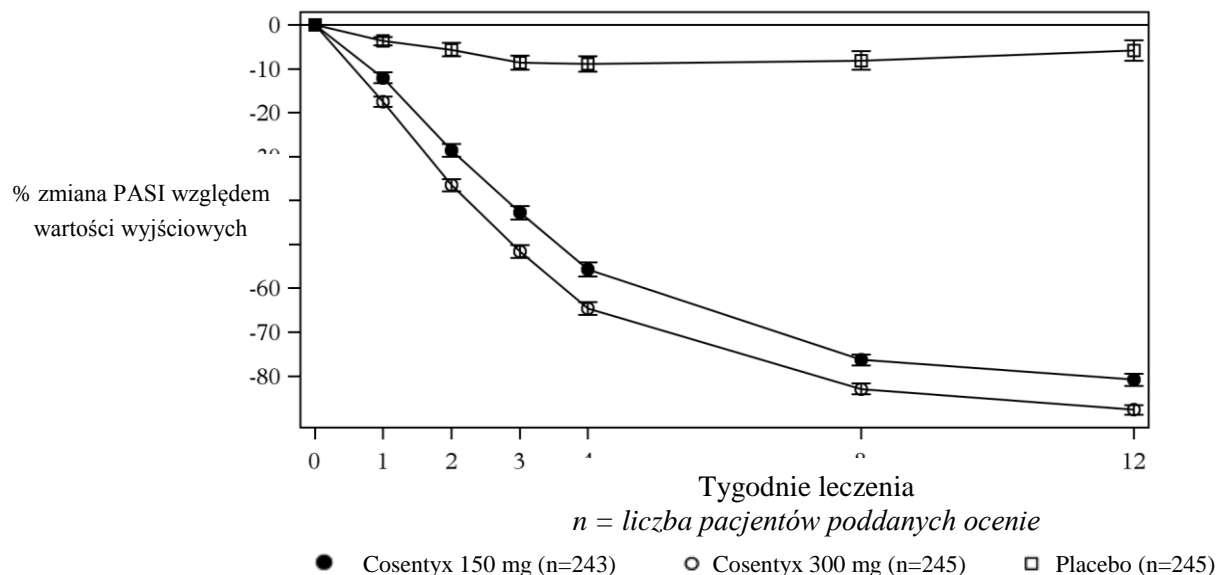
\*\* wartości p w porównaniu z ustekinumabem: p<0,0001 dla pierwszorzędnego punktu końcowego PASI 90 w tygodniu 16. i drugorzędnego punktu końcowego PASI 75 w tygodniu 4.

\*\*\* wartości p w porównaniu z ustekinumabem: p=0,0001 dla drugorzędnego punktu końcowego PASI 90 w tygodniu 52.

Produkt leczniczy Cosentyx był skuteczny w grupie pacjentów, u których nie zostało wcześniej zastosowane leczenie ogólne, nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi, u pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na leki biologiczne/anty-TNF oraz u pacjentów z niepowodzeniem leczenia lekami biologicznymi/anty-TNF. Poprawa wskaźnika PASI 75 u pacjentów ze współwystępującym na początku badania łuszczycowym zapaleniem stawów była podobna do poprawy tych wskaźników w ogólnej populacji pacjentów z łuszczyką plackowatą.

Stosowanie produktu leczniczego Cosentyx wiązało się z szybkim początkiem skuteczności i uzyskaniem 50% redukcji średniego wskaźnika PASI po 3 tygodniach leczenia dawką 300 mg.

**Rycina 1 Procentowe zmiany średniego wskaźnika PASI w badaniu 1. (ERASURE), względem wartości wyjściowych**



#### *Szczególne umiejscowienie zmian/postacie łuszczycy*

W dwóch dodatkowych badaniach kontrolowanych placebo obserwowano poprawę zarówno w odniesieniu do łuszczycy paznokci (badanie TRANSFIGURE, 198 pacjentów), jak i łuszczycy plackowatej dłoni i stóp (badanie GESTURE, 205 pacjentów). W badaniu TRANSFIGURE, sekukinumab miał przewagę nad placebo w tygodniu 16. (46,1% dla dawki 300 mg, 38,4% dla dawki 150 mg i 11,7% dla placebo), stwierdzoną w ocenie istotnej poprawy wskaźnika nasilenia łuszczycy paznokci (ang. Nail Psoriasis Severity Index, NAPSI %) względem stanu początkowego, u pacjentów z łuszczycą plackowatą z zajęciem paznokci, o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. W badaniu GESTURE sekukinumab miał przewagę nad placebo w tygodniu 16. (33,3% dla dawki 300 mg, 22,1% dla dawki 150 mg i 1,5% dla placebo), stwierdzoną w ocenie istotnej poprawy odpowiedzi ppIGA 0 lub 1 („skóra czysta” lub „skóra prawie czysta”) u pacjentów z łuszczycą plackowatą dłoni i stóp o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

W badaniu kontrolowanym placebo ocenie poddano 102 pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy definiowaną jako postać o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, gdy wskaźnik nasilenia łuszczycy owłosionej skóry głowy (PSSI) wynosił  $\geq 12$ , wynik odpowiedzi IGA mod 2011 dotyczący tylko owłosionej skóry głowy wyniósł 3 lub więcej i przynajmniej 30% powierzchni owłosionej skóry głowy było dotknięte chorobą. Sekukinumab w dawce 300 mg miał przewagę nad placebo w tygodniu 12. stwierdzoną w ocenie istotnej poprawy zarówno w odpowiedzi PSSI 90 (52,9% w porównaniu z 2,0%), jak i w odpowiedzi IGA mod 2011 0 lub 1 dotyczącej tylko owłosionej skóry głowy (56,9% w porównaniu z 5,9%) względem wartości początkowych. Poprawa w obu punktach końcowych utrzymywała się u pacjentów otrzymujących sekukinumab, którzy kontynuowali leczenie do tygodnia 24. włącznie.

#### *Jakość życia/wyniki leczenia w ocenie pacjentów*

W tygodniu 12. wykazano statystycznie znamiennej poprawę (badania 1-4) względem stanu początkowego w porównaniu z placebo w odniesieniu do DLQI (wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych). W tygodniu 12. średnie zmniejszenie (poprawa) DLQI względem wartości wyjściowych wahało się od -10,4 do -11,6 u pacjentów leczonych sekukinumabem w dawce 300 mg, od -7,7 do -10,1 u pacjentów leczonych sekukinumabem w dawce 150 mg, w porównaniu z zakresem od -1,1 do -1,9 u pacjentów otrzymujących placebo. Poprawa ta utrzymywała się przez 52 tygodnie (badania 1. i 2.).

Czterdzieści procent uczestników badania 1. i 2. wypełniło Dzienniczek Objawów Łuszczycy<sup>®</sup>. U pacjentów wypełniających dzienniczek w każdym z tych badań wykazano statystycznie znamienne poprawę w tygodniu 12. względem stanu wyjściowego w porównaniu z placebo, w odniesieniu do przedmiotowych i podmiotowych objawów świądu, bólu i łuszczenia się skóry zgłaszanych przez pacjentów.

Wykazano statystycznie istotną poprawę w tygodniu 4. względem wartości początkowych u pacjentów leczonych sekukinumabem w porównaniu z pacjentami leczonymi ustekinumabem (CLEAR), w odniesieniu do DLQI i poprawa ta utrzymywała się do tygodnia 52.

Wykazano statystycznie istotną poprawę zgłaszanych przez pacjentów przedmiotowych i podmiotowych objawów świądu, bólu i łuszczenia się, w tygodniu 16. i w tygodniu 52. (CLEAR) w Dzienniczku Objawów Łuszczycy<sup>®</sup> u pacjentów leczonych sekukinumabem, w porównaniu z pacjentami leczonymi ustekinumabem.

W badaniu nad łuszczycą owłosionej skóry głowy w tygodniu 12. wykazano statystycznie istotną poprawę (zmniejszenie) zgłaszanych przez pacjentów przedmiotowych i podmiotowych objawów świądu, bólu i łuszczenia się, względem wartości początkowych w porównaniu z placebo.

#### Łuszczycowe zapalenie stawów (PsA)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Cosentyx oceniano u 1 999 pacjentów w trzech randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach III fazy kontrolowanych placebo z udziałem pacjentów z aktywną postacią łuszczycowego zapalenia stawów ( $\geq 3$  obrzęknięte i  $\geq 3$  tkliwe stawy) pomimo stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), kortykosteroidów lub leków modyfikujących przebieg choroby (DMARD). Do tych badań klinicznych włączono pacjentów z każdym podtypem PsA, w tym wielostawowym zapaleniem stawów bez stwierdzonych guzków reumatoidalnych, zapaleniem stawów kręgosłupa przebiegającym z zapaleniem stawów obwodowych, asymetrycznym zapaleniem stawów obwodowych, zajęciem dystalnych stawów międzypaliczkowych rąk oraz okaleczającą postacią zapalenia stawów. Pacjenci uczestniczący w tych badaniach mieli ustalone rozpoznanie PsA od co najmniej pięciu lat. U większości pacjentów występowały także aktywne łuszczycowe zmiany skórne lub mieli oni udokumentowaną łuszczycę plackowatą w wywiadzie. W chwili rozpoczęcia badania odpowiednio ponad 61% i 42% pacjentów z PsA miało zapalenie przyczepów ścięgniętych i zapalenie palców. We wszystkich badaniach pierwszorzędowym punktem końcowym była odpowiedź na poziomie 20 wg kryteriów Amerykańskiego Kolegium Reumatologii (ACR20). W 1. badaniu we wskazaniu łuszczycowe zapalenie stawów (1. badanie z PsA) i w 2. badaniu we wskazaniu łuszczycowe zapalenie stawów (2. badanie z PsA), pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano w tygodniu 24. W 3. badaniu we wskazaniu łuszczycowe zapalenie stawów (3. badanie z PsA) pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano w tygodniu 16., a najważniejszy drugorzędowy punkt końcowy, zmiana w całkowitym wyniku zmodyfikowanej skali Sharpa (ang. modified Total Sharp Score, mTSS) był oceniany w tygodniu 24.

W 1. badaniu z PsA, w 2. badaniu z PsA i w 3. badaniu z PsA odpowiednio 29%, 35% i 30% pacjentów było wcześniej leczonych lekiem anti-TNF $\alpha$ , a następnie przerwało leczenie lekiem anti-TNF $\alpha$  z powodu braku skuteczności lub z powodu nietolerancji (pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią na anti-TNF $\alpha$ ).

W 1. badaniu we wskazaniu PsA (FUTURE 1) oceniano 606 pacjentów, z których 60,7% jednocześnie stosowało MTX. Pacjenci losowo przydzieleni do grupy Cosentyx otrzymywali lek dożylnie w dawce 10 mg/kg mc. w tygodniu 0., 2. i 4., a następnie w dawce 75 mg lub 150 mg podawanej podskórnie raz na miesiąc, począwszy od tygodnia 8. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy placebo, którzy nie wykazywali odpowiedzi na leczenie w tygodniu 16. (wczesna zmiana leczenia) oraz inni pacjenci otrzymujący placebo zostali przeniesieni w tygodniu 24. do grupy otrzymującej produkt leczniczy Cosentyx (w dawce 75 mg lub 150 mg podskórnie) podawany w tej samej dawce w odstępach raz na miesiąc.

W 2. badaniu we wskazaniu PsA (FUTURE 2) oceniano 397 pacjentów, z których 46,6% stosowało

jednocześnie MTX. Pacjenci losowo przydzieleni do grupy Cosentyx otrzymywali lek podskórnym w dawce 75 mg, 150 mg lub 300 mg w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie w tej samej dawce podawanej raz na miesiąc. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy placebo, którzy nie wykazywali odpowiedzi na leczenie w tygodniu 16. (wczesna zmiana leczenia) zostali przeniesieni do grupy otrzymującej produkt leczniczy Cosentyx (w dawce 150 mg lub 300 mg podskórnym) w tygodniu 16., podawany w tej samej dawce w odstępach raz na miesiąc. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy placebo, którzy wykazywali odpowiedź na leczenie w tygodniu 16. zostali przeniesieni do grupy otrzymującej produkt leczniczy Cosentyx (w dawce 150 mg lub 300 mg podskórnym) w tygodniu 24. podawany w tej samej dawce w odstępach raz na miesiąc.

W 3. badaniu we wskazaniu PsA (FUTURE 5) oceniano 996 pacjentów, z których 50,1% stosowało jednocześnie MTX. Pacjenci losowo przydzieleni do grup terapeutycznych otrzymywali podskórnym Cosentyx w dawce 150 mg, 300 mg lub placebo w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie w tej samej dawce podawanej raz na miesiąc lub otrzymywali wstrzyknięcia produktu Cosentyx w dawce 150 mg raz na miesiąc (bez dawki wysycającej). Pacjenci przydzieleni losowo do grupy placebo, którzy nie wykazywali odpowiedzi na leczenie w tygodniu 16. (wczesna zmiana leczenia) zostali następnie przeniesieni do grupy otrzymującej produkt leczniczy Cosentyx (w dawce 150 mg lub 300 mg podskórnym) w tygodniu 16., podawany w tej samej dawce w odstępach raz na miesiąc. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy placebo, którzy wykazywali odpowiedź na leczenie w tygodniu 16. zostali przeniesieni do grupy otrzymującej produkt leczniczy Cosentyx (w dawce 150 mg lub 300 mg podskórnym) w tygodniu 24. podawany w tej samej dawce w odstępach raz na miesiąc.

#### *Objawy przedmiotowe i podmiotowe*

Leczenie produktem leczniczym Cosentyx spowodowało istotną poprawę we wskaźnikach aktywności choroby w porównaniu z placebo w tygodniu 16. i 24. (patrz Tabela 5).

**Tabela 5 Odpowiedź kliniczna w 2. badaniu we wskazaniu PsA i w 3. badaniu we wskazaniu PsA w tygodniu 16. i 24.**

	2. badanie z PsA			3. badanie z PsA		
	Placebo	150 mg <sup>1</sup>	300 mg <sup>1</sup>	Placebo	150 mg <sup>1</sup>	300 mg <sup>1</sup>
<b>Liczba zrandomizowanych pacjentów</b>	98	100	100	332	220	222
<b>Odpowiedź ACR20 n (%)</b>						
<b>Tydzień 16.</b>	18 (18,4%)	60 (60,0%***)	57 (57,0%***)	91 <sup>◊</sup> (27,4%)	122 <sup>◊</sup> (55,5%***)	139 <sup>◊</sup> (62,6%***)
<b>Tydzień 24.</b>	15 <sup>◊</sup> (15,3%)	51 <sup>◊</sup> (51,0%***)	54 <sup>◊</sup> (54,0%***)	78 (23,5%)	117 (53,2%***)	141 (63,5%***)
<b>Odpowiedź ACR50 n (%)</b>						
<b>Tydzień 16.</b>	6 (6,1%)	37 (37,0%***)	35 (35,0%***)	27 (8,1%)	79 (35,9%*)	88 (39,6%*)
<b>Tydzień 24.</b>	7 (7,1%)	35 (35,0%)	35 (35,0%**)	29 (8,7%)	86 (39,1%***)	97 (43,7%***)
<b>Odpowiedź ACR70 n (%)</b>						
<b>Tydzień 16.</b>	2 (2,0%)	17 (17,0%**)	15 (15,0%**)	14 (4,2%)	40 (18,2%***)	45 (20,3%***)
<b>Tydzień 24.</b>	1 (1,0%)	21 (21,0%**)	20 (20,0%**)	13 (3,9%)	53 (24,1%***)	57 (25,7%***)

<b>DAS28-CRP</b>						
<b>Tydzień 16.</b>	-0,50	-1,45***	-1,51***	-0,63	-1,29*	-1,49*
<b>Tydzień 24.</b>	-0,96	-1,58**	-1,61**	-0,84	-1,57***	-1,68***
<b>Liczba pacjentów z BSA <math>\geq</math>3% skórnych zmian łuszczykowych na początku badania</b>	43 (43,9%)	58 (58,0%)	41 (41,0%)	162 (48,8%)	125 (56,8%)	110 (49,5%)
<b>Odpowiedź PASI 75 n (%)</b>						
<b>Tydzień 16.</b>	3 (7,0%)	33 (56,9%***)	27 (65,9%***)	20 (12,3%)	75 (60,0%*)	77 (70,0%*)
<b>Tydzień 24.</b>	7 (16,3%)	28 (48,3%**)	26 (63,4%***)	29 (17,9%)	80 (64,0%***)	78 (70,9%***)
<b>Odpowiedź PASI 90 n (%)</b>						
<b>Tydzień 16.</b>	3 (7,0%)	22 (37,9%***)	18 (43,9%***)	15 (9,3%)	46 (36,8%*)	59 (53,6%*)
<b>Tydzień 24.</b>	4 (9,3%)	19 (32,8%**)	20 (48,8%***)	19 (11,7%)	51 (40,8%***)	60 (54,5%***)
<b>Ustąpienie zapalenia palców (dactylitis) n (%) †</b>						
<b>Tydzień 16.</b>	10 (37%)	21 (65,6%*)	26 (56,5%)	40 (32,3%)	46 (57,5%*)	54 (65,9%*)
<b>Tydzień 24.</b>	4 (14,8%)	16 (50,0%**)	26 (56,5%**)	42 (33,9%)	51 (63,8%***)	52 (63,4%***)
<b>Ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgnistych (enthesitis) n (%) ‡</b>						
<b>Tydzień 16.</b>	17 (26,2%)	32 (50,0%**)	32 (57,1%***)	68 (35,4%)	77 (54,6%*)	78 (55,7%*)
<b>Tydzień 24.</b>	14 (21,5%)	27 (42,2%*)	27 (48,2%**)	66 (34,4%)	77 (54,6%***)	86 (61,4%***)

\* p<0,05, \*\* p<0,01, \*\*\* p<0,001; w porównaniu z placebo

Wszystkie wartości p zostały skorygowane z uwzględnieniem liczebności testów na podstawie wcześniej określonej hierarchii w tygodniu 24. w 2. badaniu z PsA, z wyjątkiem ACR70, zapalenia palców (dactylitis) i zapalenia przyczepów ścięgnistych (enthesitis), które były eksploracyjnymi punktami końcowymi i wszystkich punktów końcowych w tygodniu 16.

Wszystkie wartości p zostały skorygowane z uwzględnieniem liczebności testów na podstawie wcześniej określonej hierarchii w tygodniu 16. w 3. badaniu z PsA, z wyjątkiem odpowiedzi ACR70, która była eksploracyjnym punktem końcowym i wszystkich punktów końcowych w tygodniu 24.

Brak dychotomicznego punktu końcowego klasyfikowano jako brak odpowiedzi.

ACR: Amerykańskie Kolegium Reumatologii; PASI: wskaźnik nasilenia i rozległości zmian chorobowych w łuszczyce; DAS: wskaźnik aktywności choroby; BSA.: powierzchnia ciała

°Pierwszorzędowy punkt końcowy

<sup>1</sup>Cosentyx 150 mg lub 300 mg podskórnym w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie taka sama dawka co miesiąc

† U pacjentów z zapaleniem palców (dactylitis) na początku badania (odpowiednio n=27, 32, 46 w 2. badaniu z PsA i odpowiednio n=124, 80, 82 w 3. badaniu z PsA)

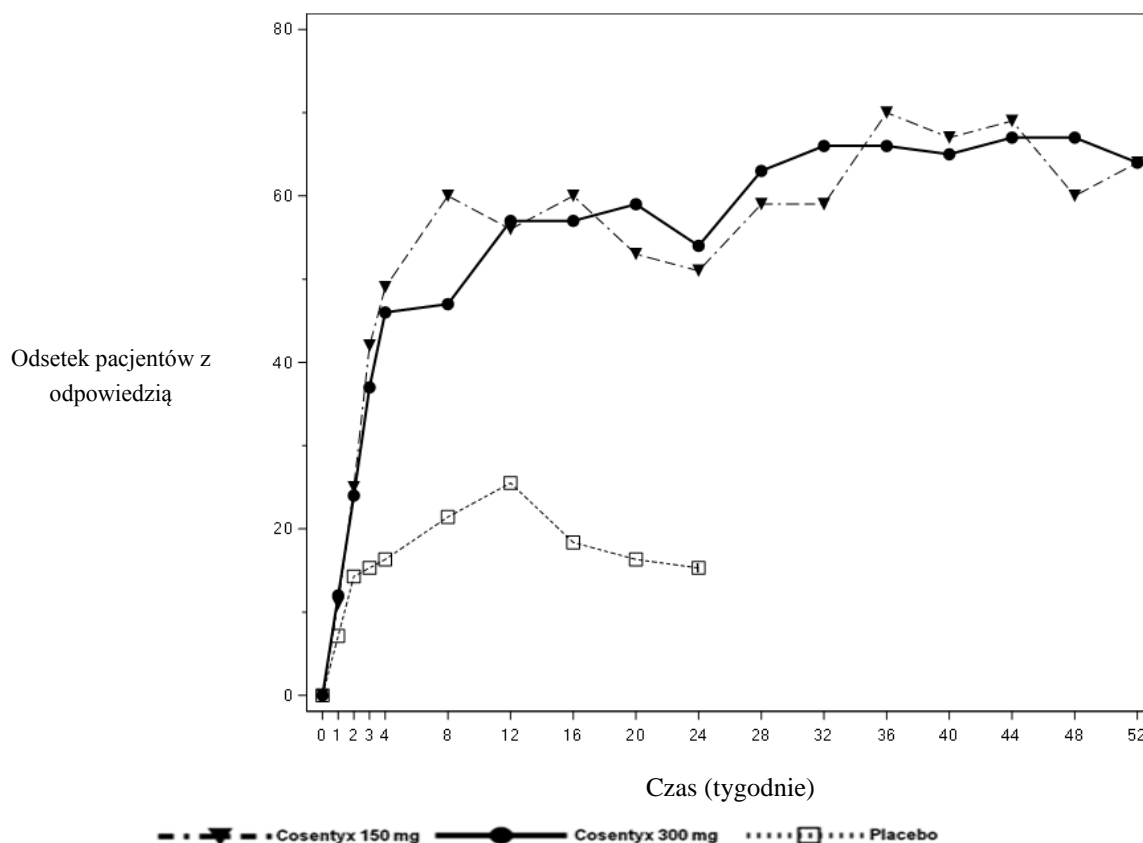
‡ U pacjentów z zapaleniem przyczepów ścięgnistych (enthesitis) na początku badania (odpowiednio n=65, 64, 56 w 2. badaniu z PsA i odpowiednio n=192, 141, 140 w 3. badaniu z PsA)



Początek działania produktu leczniczego Cosentyx występował już w tygodniu 2. Statystycznie istotną różnicę w ACR 20 w porównaniu do placebo osiągnęto w tygodniu 3.

Rycina 2 przedstawia odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR 20 podczas poszczególnych wizyt.

**Rycina 2 Odpowiedź ACR20 w 2. badaniu we wskazaniu PsA (FUTURE 2) do tygodnia 52.**



U pacjentów z PsA obserwowano podobne odpowiedzi dotyczące pierwszorzędowych i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych, niezależnie od tego, czy przyjmowali oni jednocześnie MTX, czy nie. W 2. badaniu z PsA w tygodniu 24. u pacjentów leczonych produktem leczniczym Cosentyx i jednocześnie stosujących MTX stwierdzano wyższy odsetek odpowiedzi ACR 20 (47,7% i 54,4% odpowiednio dla dawki 150 mg i 300 mg w porównaniu z 20,0% w grupie placebo) i odpowiedzi ACR 50 (31,8% i 38,6% odpowiednio dla dawki 150 mg i 300 mg w porównaniu z 8,0% w grupie placebo). U pacjentów leczonych produktem leczniczym Cosentyx i niestosujących jednocześnie MTX stwierdzano wyższy odsetek odpowiedzi ACR 20 (53,6% i 53,6% odpowiednio dla dawki 150 mg i 300 mg w porównaniu z 10,4% w grupie placebo) i odpowiedzi ACR 50 (37,5% i 32,1% odpowiednio dla dawki 150 mg i 300 mg w porównaniu z 6,3% w grupie placebo).

W 2. badaniu z PsA u pacjentów leczonych produktem leczniczym Cosentyx, zarówno tych, którzy wcześniej nie otrzymywali leków anti-TNF $\alpha$ , jak i pacjentów bez wystarczającej odpowiedzi na leczenie anti-TNF $\alpha$  stwierdzano znamienne wyższy odsetek odpowiedzi ACR 20 w tygodniu 24. w porównaniu z placebo, przy czym odpowiedź ta była nieco większa wśród pacjentów niestosujących wcześniej leków anti-TNF $\alpha$  (pacjenci niestosujący wcześniej leków anti-TNF $\alpha$ : 64% i 58% odpowiednio dla dawki 150 mg i 300 mg w porównaniu z 15,9% w grupie placebo; pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią na anti-TNF $\alpha$ : 30% i 46% odpowiednio dla dawki 150 mg i 300 mg w porównaniu z 14,3% w grupie placebo). W podgrupie pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie anti-TNF $\alpha$ , jedynie w dawce 300 mg stwierdzano znamienne wyższy odsetek odpowiedzi ACR 20 w porównaniu z placebo ( $p < 0,05$ ), a pacjenci leczeni tą dawką odnieśli klinicznie istotne korzyści w odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych porównaniu z dawką 150 mg.

Poprawę w odpowiedzi mierzonej wskaźnikiem PASI 75 obserwowano w obu grupach, a po podaniu dawki 300 mg odnotowano statystycznie znaczącą korzyść u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na anti-TNF $\alpha$ .

Liczba pacjentów z osiową postacią PsA była zbyt mała, by dokonać znaczącej oceny.

Wykazano poprawę we wszystkich składnikach oceny ACR, w tym w ocenie bólu dokonywanej przez pacjenta. W 2. badaniu z PsA w tygodniu 24. odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź wg zmodyfikowanych kryteriów odpowiedzi PsA (PsARC) był większy wśród pacjentów leczonych produktem leczniczym Cosentyx (59,0% i 61,0% odpowiednio dla dawki 150 mg i 300 mg) w porównaniu z placebo (26,5%).

W 1. i 2. badaniu we wskazaniu PsA skuteczność utrzymywała się do tygodnia 104. W 2. badaniu we wskazaniu PsA spośród 200 pacjentów początkowo zrandomizowanych do leczenia produktem leczniczym Cosentyx w dawce 150 mg i 300 mg, 178 (89%) pacjentów nadal stosowało leczenie w tygodniu 52. W grupie 100 pacjentów losowo przydzielonych do leczenia produktem leczniczym Cosentyx w dawce 150 mg, odpowiedź ACR20/50/70 uzyskało odpowiednio 64, 39 i 20 pacjentów. W grupie 100 pacjentów losowo przydzielonych do leczenia produktem leczniczym Cosentyx w dawce 300 mg, odpowiedź ACR20/50/70 uzyskało odpowiednio 64, 44 i 24 pacjentów.

#### Odpowiedź radiologiczna

W 3. badaniu we wskazaniu PsA zahamowanie progresji uszkodzeń strukturalnych oceniano badaniem radiologicznym i wyrażano za pomocą całkowitego wyniku w zmodyfikowanej skali Sharpa Van der Heijde (ang. modified total Sharp score, mTSS) i jej składowych, wyniku w skali oceny nadżerek (ang. Erosion Score, ES) i wyniku w skali zwężenia szpary stawowej (ang. Joint Space Narrowing, JSN). Badania radiologiczne dłoni, nadgarstków i stóp wykonywano przed rozpoczęciem leczenia w badaniu, w tygodniu 16. i (lub) w tygodniu 24., a wyniki były oceniane niezależnie przez co najmniej dwie osoby oceniające, które nie znały przydziału pacjenta do grupy terapeutycznej, ani numeru wizyty. Leczenie produktem Cosentyx w dawce 150 mg i 300 mg istotnie zahamowało szybkość progresji uszkodzeń stawów obwodowych w porównaniu z placebo, co mierzono za pomocą zmiany w wyniku mTSS od wartości wyjściowych do tygodnia 24 (Tabela 6).

Zahamowanie progresji uszkodzeń strukturalnych oceniano również w 1. badaniu z PsA w tygodniu 24. i 52. w porównaniu ze stanem wyjściowym. Dane uzyskane w tygodniu 24. przedstawiono w Tabeli 6.

**Tabela 6** Zmiana w całkowitym wyniku zmodyfikowanej skali Sharpa Van der Heijde w łuszczykowym zapaleniu stawów

	3. badanie z PsA			1. badanie z PsA	
	Placebo n=296	Cosentyx 150 mg <sup>1</sup> n=213	Cosentyx 300 mg <sup>1</sup> n=217	Placebo n=179	Cosentyx 150 mg <sup>2</sup> n=185
<b>Wynik całkowity</b>					
<b>Wartość początkowa (SD)</b>	15,0 (38,2)	13,5 (25,6)	12,9 (23,8)	28,4 (63,5)	22,3 (48,0)
<b>Średnia zmiana w tygodniu 24.</b>	0,50	0,13*	0,02*	0,57	0,13*
*p<0,05 na podstawie nominalnej, nieskorygowanej wartości p					
<sup>1</sup> Cosentyx 150 mg lub 300 mg podskórnym w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie leczenie taką samą dawką co miesiąc					
<sup>2</sup> 10 mg/kg mc. w tygodniu 0., 2. i 4., a następnie leczenie dawkami 75 mg lub 150 mg podawanymi podskórnym					

W 1. badaniu z PsA zahamowanie uszkodzeń strukturalnych utrzymywało się podczas leczenia

produktem leczniczym Cosentyx do tygodnia 52.

W 3. badaniu z PsA odsetek pacjentów bez progresji choroby (definiowanej jako zmiana w mTSS o  $\leq 0,5$  względem wartości początkowej) od randomizacji do tygodnia 24. wyniósł 80,3%, 88,5% i 73,6% odpowiednio dla sekukinumabu w dawce 150 mg, 300 mg i placebo. Zahamowanie uszkodzenia strukturalnego obserwowano u pacjentów nieotrzymujących wcześniej leków anty-TNF $\alpha$  i u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leki anty-TNF $\alpha$ , a także u pacjentów leczonych z jednoczesnym podawaniem MTX lub bez.

W 1. badaniu z PsA odsetek pacjentów bez progresji choroby (definiowanej jako zmiana w mTSS o  $\leq 0,5$  względem wartości początkowej) od randomizacji do tygodnia 24. wyniósł 82,3% w grupie otrzymującej sekukinumab dożylnie w dawce wysycającej 10 mg/kg mc. – 150 mg w dawce podtrzymującej podawanej podskórnie oraz 75,7% w grupie placebo. Odsetek pacjentów bez progresji choroby od tygodnia 24. do tygodnia 52. dla sekukinumabu podawanego w dożylniej dawce wysycającej 10 mg/kg mc., po której podskórnie podawano dawkę podtrzymującą w wysokości 150 mg oraz dla pacjentów z grupy placebo, którzy w tygodniu 16. lub w tygodniu 24. przeszli na leczenie sekukinumabem podawanym podskórnie w dawce 75 mg lub 150 mg co 4 tygodnie wyniósł odpowiednio 85,7% i 86,8%.

#### *Sprawność fizyczna i jakość życia związana ze stanem zdrowia*

W 2. badaniu we wskazaniu PsA i w 3. badaniu we wskazaniu PsA pacjenci leczeni produktem leczniczym Cosentyx w dawce 150 mg ( $p=0,0555$  i  $p<0,0001$ ) i 300 mg ( $p=0,0040$  i  $p<0,0001$ ) wykazywali odpowiednio w tygodniu 24. i w tygodniu 16. poprawę sprawności fizycznej w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo, ocenianą za pomocą kwestionariusza oceny stanu zdrowia – wskaźnik niesprawności (HAQ-DI). Poprawę w wynikach HAQ-DI obserwowano niezależnie od wcześniejszej ekspozycji na leki anty-TNF $\alpha$ . Podobne odpowiedzi obserwowano w 1. badaniu we wskazaniu PsA.

Pacjenci leczeni produktem leczniczym Cosentyx zgłaszali znamienne poprawę w jakości życia związanej ze stanem zdrowia, mierzoną za pomocą skróconego kwestionariusza oceny stanu zdrowia w wymiarze fizycznym (SF-36 PCS, ang. Short Form-36 Health Survey Physical Component Summary) ( $p<0,001$ ). Obserwowano także statystycznie znamienne poprawę w odniesieniu do badanych punktów końcowych ocenianych na podstawie wyniku oceny funkcjonalnej osób przewlekle chorych – aspekt zmęczenia (FACIT-F) dla dawki 150 mg oraz 300 mg w porównaniu z placebo (odpowiednio 7,97; 5,97 w porównaniu do 1,63), a poprawa ta utrzymywała się do tygodnia 104. w 2. badaniu we wskazaniu PsA.

Podobne odpowiedzi obserwowano w 1. badaniu z PsA, a skuteczność utrzymywała się do tygodnia 52.

#### *Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (AS)*

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Cosentyx oceniano u 590 pacjentów w dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach III fazy kontrolowanych placebo z udziałem pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (AS), u których wskaźnik aktywności zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa BASDAI (ang. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) wynosił  $\geq 4$  pomimo leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), kortykosteroidami lub lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD). Pacjenci uczestniczący w tych badaniach mieli ustalone rozpoznanie AS z medianą 2,7 do 5,8 lat. W obu badaniach pierwszorzędownym punktem końcowym była przynajmniej 20% poprawa wg kryteriów oceny spondyloartropatii ASAS 20 (Assessment of Spondyloarthritis International Society) w tygodniu 16.

W 1. badaniu we wskazaniu zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (1. badanie z AS) i w 2. badaniu we wskazaniu zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (2. badanie z AS) odpowiednio 27,0% i 38,8% pacjentów otrzymywało wcześniej leczenie lekiem anty-TNF $\alpha$ , a następnie przerwało je z powodu braku skuteczności lub nietolerancji (pacjenci bez wystarczającej odpowiedzi na anty-TNF $\alpha$ ).

W 1. badaniu we wskazaniu AS (MEASURE 1) ocenie poddano 371 pacjentów, z których odpowiednio 14,8% i 33,4% stosowało jednocześnie MTX lub sulfasalazynę. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy przyjmującej produkt leczniczy Cosentyx otrzymywali lek dożylnie w dawce 10 mg/kg mc. w tygodniu 0., 2. i 4., a następnie otrzymywali podskórnie dawkę 75 mg lub 150 mg co miesiąc, począwszy od tygodnia 8. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy placebo, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie w tygodniu 16. (wczesna zmiana leczenia) oraz wszyscy inni pacjenci z grupy placebo w tygodniu 24. zostali przeniesieni do grupy otrzymującej produkt leczniczy Cosentyx (w dawce 75 mg lub 150 mg podawanej podskórnie), a następnie byli leczeni tą samą dawką podawaną raz na miesiąc.

W 2. badaniu we wskazaniu AS (MEASURE 2) ocenie poddano 219 pacjentów, z których odpowiednio 11,9% i 14,2% stosowało jednocześnie MTX lub sulfasalazynę. Pacjenci losowo przydzieleni do grupy przyjmującej produkt leczniczy Cosentyx otrzymywali lek podskórnie w dawce 75 mg lub 150 mg w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie w tej samej dawce co miesiąc. W tygodniu 16. pacjenci losowo przydzieleni do grupy placebo na początku badania przeszli ponowną randomizację do grupy leczonej produktem leczniczym Cosentyx (w dawce 75 mg lub 150 mg podawanej podskórnie) raz na miesiąc.

#### *Objawy przedmiotowe i podmiotowe*

W 2. badaniu we wskazaniu AS leczenie produktem leczniczym Cosentyx w dawce 150 mg spowodowało większą poprawę we wskaźnikach aktywności choroby w porównaniu z placebo w tygodniu 16. (patrz Tabela 7).

**Tabela 7 Odpowiedź kliniczna w 2. badaniu we wskazaniu AS w tygodniu 16.**

Wynik (wartość p w porównaniu z placebo)	Placebo (n = 74)	75 mg (n = 73)	150 mg (n = 72)
Odpowiedź ASAS 20, %	28,4,	41,1	61,1***
Odpowiedź ASAS 40, %	10,8	26,0	36,1***
hsCRP, (stosunek wartości post BSL/BSL)	1,13	0,61	0,55***
ASAS 5/6, %	8,1	34,2	43,1***
Częściowa remisja ASAS, %	4,1	15,1	13,9
BASDAI 50, %	10,8	24,7*	30,6**
Duża poprawa ASDAS-CRP	4,1	15,1*	25,0***
<p>* p&lt;0,05; ** p&lt;0,01; *** p&lt;0,001; w porównaniu z placebo            Wszystkie wartości p zostały skorygowane z uwzględnieniem liczebności testów na podstawie wcześniej określonej hierarchii, z wyjątkiem BASDAI 50 i ASDAS-CRP            Brak dychotomicznego punktu końcowego klasyfikowano jako brak odpowiedzi</p> <p>ASAS: kryteria oceny wg Międzynarodowego Towarzystwa Badania Spondyloartropatii;            BASDAI: wskaźnik aktywności zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa; hsCRP: wysoce czułe oznaczenie stężenia białka C-reaktywnego; ASDAS: wynik oceny aktywności zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa; BSL: wartości początkowe</p>			

W 2. badaniu we wskazaniu AS (MEASURE 2) początek działania produktu leczniczego Cosentyx podawanego w dawce 150 mg występował już w tygodniu 1. w odniesieniu do ASAS 20 oraz w tygodniu 2. w odniesieniu do ASAS 40 (przewaga nad placebo).

W grupie otrzymującej produkt leczniczy Cosentyx w dawce 150 mg, w porównaniu z placebo odpowiedzi ASAS 20 poprawiły się w tygodniu 16., zarówno u pacjentów bez wcześniejszego leczenia lekiem anty-TNF $\alpha$  (68,2% w porównaniu z 31,1%; p<0,05), jak i u pacjentów bez

wystarczającej odpowiedzi na leczenie lekiem anti-TNF $\alpha$  (50,0% w porównaniu z 24,1%;  $p < 0,05$ ).

W obu badaniach we wskazaniu AS pacjenci leczeni produktem leczniczym Cosentyx (w dawce 150 mg w 2. badaniu dotyczącym AS oraz w obu schematach dawkowania w 1. badaniu dotyczącym AS) wykazywali znaczącą poprawę w odniesieniu do przedmiotowych i podmiotowych objawów choroby w tygodniu 16., przy porównywalnej sile odpowiedzi i skuteczności utrzymującej się do tygodnia 52., zarówno wśród pacjentów niestosujących wcześniej leczenia anti-TNF $\alpha$ , jak i pacjentów bez wystarczającej odpowiedzi na leczenie anti-TNF $\alpha$ . W 2. badaniu dotyczącym AS wśród 72 pacjentów, którzy początkowo zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej Cosentyx w dawce 150 mg, 61 (84,7%) pacjentów nadal stosowało leczenie w tygodniu 52. Spośród 72 pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej Cosentyx w dawce 150 mg, odpowiednio u 45 i 35 uzyskano odpowiedź ASAS 20/40.

#### *Ruchomość kręgosłupa*

Pacjenci leczeni produktem leczniczym Cosentyx w dawce 150 mg wykazywali poprawę ruchomości kręgosłupa mierzonej zmianą wskaźnika BASMI w tygodniu 16. względem wartości początkowych zarówno w 1. badaniu z AS (-0,40 w por. z -0,12 dla placebo;  $p = 0,0114$ ), jak i w 2. badaniu z AS (-0,51 w por. z -0,22 dla placebo;  $p = 0,0533$ ). Poprawa ta utrzymywała się do tygodnia 52.

#### *Sprawność fizyczna i jakość życia związana ze stanem zdrowia*

W 1. i 2. badaniu we wskazaniu AS u pacjentów leczonych produktem leczniczym Cosentyx w dawce 150 mg nastąpiła poprawa jakości życia związana ze stanem zdrowia, mierzona za pomocą kwestionariusza jakości życia w AS (ASQoL) ( $p = 0,001$ ) i skróconego kwestionariusza oceny stanu zdrowia w wymiarze fizycznym (SF-36PCS) ( $p < 0,001$ ). Pacjenci leczeni produktem leczniczym Cosentyx w dawce 150 mg wykazywali również statystycznie znaczącą poprawę w zakresie badanych punktów końcowych dotyczących czynności fizycznych ocenianych za pomocą wskaźnika BASFI (the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) w porównaniu z placebo (-2,15 w porównaniu z -0,68) i zmęczenia ocenianego w skali oceny funkcjonalnej osób przewlekle chorych – aspekt zmęczenie (FACIT-Fatigue) w porównaniu z placebo (8,10 w porównaniu z 3,30). Poprawa ta utrzymywała się do tygodnia 52.

#### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Cosentyx w łuszczycy plackowatej u dzieci i młodzieży w wieku od urodzenia do poniżej 6 lat oraz w przewlekłym idiopatycznym zapaleniu stawów u dzieci i młodzieży w wieku od urodzenia do poniżej 2 lat (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Cosentyx w łuszczycy plackowatej u dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat do poniżej 18 lat oraz w przewlekłym idiopatycznym zapaleniu stawów u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat do poniżej 18 lat (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Łuszczycyca plackowata

#### Wchłanianie

Po podaniu zdrowym ochotnikom pojedynczej dawki podskórnej sekukinumabu w wysokości 300 mg w postaci płynnej sekukinumab osiągał maksymalne stężenie w surowicy wynoszące  $43,2 \pm 10,4$   $\mu\text{g/ml}$  po upływie od 2 do 14 dni.

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że po podaniu pojedynczej dawki podskórnej w wysokości 150 mg lub 300 mg pacjentom z łuszczycą plackowatą sekukinumab osiąga maksymalne stężenia w surowicy wynoszące odpowiednio  $13,7 \pm 4,8$   $\mu\text{g/ml}$  i  $27,3 \pm 9,5$   $\mu\text{g/ml}$  po 5 – 6 dniach od podania.

Po początkowym cotygodniowym podawaniu dawki leku w pierwszym miesiącu leczenia czas do osiągnięcia stężenia maksymalnego wahał się od 31 do 34 dni w oparciu o analizę farmakokinetyki populacyjnej.

Na podstawie danych symulacyjnych maksymalne stężenia w stanie stacjonarnym ( $C_{max,ss}$ ) po podskórnym podaniu dawki 150 mg lub 300 mg wyniosły odpowiednio 27,6  $\mu\text{g/ml}$  i 55,2  $\mu\text{g/ml}$ . Analiza farmakokinetyki populacyjnej sugeruje, że stan stacjonarny osiągany jest po 20 tygodniach przy schemacie dawkowania raz na miesiąc.

W porównaniu z ekspozycją na pojedynczą dawkę leku, analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że u pacjentów następował 2-krotny wzrost maksymalnego stężenia w surowicy i pola pod krzywą (AUC) po wielokrotnym, comiesięcznym podawaniu dawek podczas leczenia podtrzymującego.

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że u pacjentów z łuszczycą plackowatą sekukinumab był wchłaniany ze średnią biodostępnością bezwzględną wynoszącą 73%. W przeprowadzonych badaniach obliczono, że bezwzględna biodostępność mieściła się w zakresie od 60 do 77%.

#### Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji w fazie końcowej ( $V_z$ ) po podaniu pojedynczej dawki dożylniej mieściła się w zakresie od 7,10 do 8,60 litrów u pacjentów z łuszczycą plackowatą, sugerując, że sekukinumab podlega ograniczonej dystrybucji do kompartmentów obwodowych.

#### Metabolizm

IgG jest w większości eliminowana w mechanizmie katabolizmu wewnątrzkomórkowego jako następstwo poprzedzającej endocytozy w fazie płynnej lub receptorowej.

#### Eliminacja

Średni klirens ogólnoustrojowy (CL) po podaniu pojedynczej dawki dożylniej pacjentom z łuszczycą plackowatą wahał się od 0,13 do 0,36 l/dobę. W analizie farmakokinetyki populacyjnej średni klirens ogólnoustrojowy (CL) wyniósł 0,19 l/dobę u pacjentów z łuszczycą plackowatą. Płeć pacjentów nie miała wpływu na wielkość CL. Klirens nie zależał od dawki leku, ani od czasu.

Średni okres półtrwania w fazie eliminacji, szacowany w analizie farmakokinetyki populacyjnej wyniósł 27 dni u pacjentów z łuszczycą plackowatą, wahał się od 18 do 46 dni we wszystkich badaniach z łuszczycą i dożylnym podaniem leku.

#### Liniowość/nieliniowość

Farmakokinetykę po podaniu dawki pojedynczej i dawek wielokrotnych sekukinumabu pacjentom z łuszczycą plackowatą określano w kilku badaniach z podaniem dożylnych dawek leku mieszczących się w zakresie od 1 x 0,3 mg/kg mc. do 3 x 10 mg/kg mc. oraz z podaniem dawek podskórnych wahał się od 1 x 25 mg do wielokrotnych dawek w wysokości 300 mg. Ekspozycja była proporcjonalna we wszystkich schematach dawkowania.

#### Łuszczycowe zapalenie stawów

Właściwości farmakokinetyczne sekukinumabu obserwowane u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów były podobne do właściwości farmakokinetycznych występujących u pacjentów z łuszczycą plackowatą. Biodostępność sekukinumabu u pacjentów z PsA wyniosła 85% na podstawie modelu farmakokinetyki populacyjnej.

#### Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Właściwości farmakokinetyczne sekukinumabu obserwowane u pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa były podobne do właściwości farmakokinetycznych u pacjentów z łuszczycą plackowatą.

## Szczególne grupy pacjentów

### Pacjenci w podeszłym wieku

Spośród 3 430 pacjentów z łuszczycą plackowatą przyjmujących produkt leczniczy Cosentyx w badaniach klinicznych, łącznie 230 pacjentów miało 65 i więcej lat, a 32 pacjentów miało 75 i więcej lat.

Spośród 2 536 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów stosujących w badaniach klinicznych produkt leczniczy Cosentyx, łącznie 236 pacjentów miało 65 i więcej lat, a 25 pacjentów miało 75 i więcej lat.

Spośród 571 pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa stosujących w badaniach klinicznych produkt leczniczy Cosentyx, łącznie 24 pacjentów miało 65 i więcej lat, a 3 pacjentów miało 75 i więcej lat.

Analiza farmakokinetyki populacyjnej przeprowadzona na ograniczonej liczbie osób w podeszłym wieku (n=71 w wieku  $\geq 65$  lat i n=7 w wieku  $\geq 75$  lat) wykazała podobny klirens u pacjentów w podeszłym wieku, jak u pacjentów w wieku poniżej 65 lat.

### Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Brak jest danych farmakokinetycznych dotyczących pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Należy spodziewać się, że wydalanie produktu leczniczego Cosentyx w postaci niezmięnionej, jako przeciwciała monoklonalnego IgG z moczem będzie małe i pozbawione istotnego znaczenia. Immunoglobuliny IgG są wydalone głównie na drodze katabolizmu i należy oczekiwać, że zaburzenia czynności wątroby nie będą miały wpływu na klirens produktu leczniczego Cosentyx.

### Wpływ masy ciała na farmakokinetykę

Klirens i objętość dystrybucji sekukinumabu zwiększają się wraz ze wzrostem masy ciała.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne wynikające z badań reaktywności krzyżowej w tkankach, badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz toksycznego wpływu na reprodukcję przeprowadzone z sekukinumabem lub mysimi przeciwciałami skierowanymi przeciwko mysiej IL-17A nie ujawniły szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Ponieważ sekukinumab wiąże się z IL-17A występującą u ludzi i małp cynomolgus, bezpieczeństwo jego stosowania badano u małp cynomolgus. Nie obserwowano działań niepożądanych sekukinumabu po podskórnym podawaniu leku małpom cynomolgus przez okres do 13 tygodni i dożylnym podawaniu leku przez okres do 26 tygodni (w tym w badaniach farmakokinetyki, farmakodynamiki, immunogenności i immunotoksyczności (np. odpowiedzi humoralnej zależnej od limfocytów T i aktywności komórek NK)). Średnie stężenie w surowicy oznaczane u małp po 13 tygodniach podawania podskórnych dawek w wysokości 150 mg/kg mc. było znacznie wyższe niż przewidywane średnie stężenie w surowicy u pacjentów z łuszczycą po podaniu największej dawki stosowanej klinicznie. Przeciwciała przeciwko sekukinumabowi wykryto tylko u jednego z narażonych zwierząt. Nie obserwowano żadnej nieswoistej reaktywności krzyżowej w tkankach, gdy sekukinumab zastosowano wobec prawidłowych tkanek ludzkich.

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach w celu oceny rakotwórczego działania sekukinumabu.

W badaniu nad rozwojem zarodka i płodu małp cynomolgus sekukinumab nie wykazywał toksycznego działania na matkę, zarodek lub działania teratogenne, gdy lek podawano przez cały okres organogenezy i w późnym okresie ciąży.

Nie obserwowano działań niepożądanych mysich przeciwciał skierowanych przeciwko mysiej IL-17A w badaniach płodności i wczesnego rozwoju zarodka oraz w badaniach rozwoju przed- i pourodzeniowego prowadzonych na myszach. Duża dawka stosowana w tych badaniach przekraczała

maksymalną skuteczną dawkę leku w odniesieniu do zahamowania i aktywności IL-17A (patrz punkt 4.6).

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sacharoza  
L-histydyna  
L-histydyny chlorowodorek jednowodny  
Polisorbat 80

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

#### Po rekonstytucji

Wykazano, że roztwór zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze 2°C do 8°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, jeśli metoda rekonstytucji (ponownego odtworzenia roztworu) nie wyklucza ryzyka zanieczyszczenia mikrobiologicznego, produkt należy natychmiast zużyć.

Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki jego przechowywania odpowiedzialność ponosi użytkownik.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Produkt leczniczy Cosentyx jest dostępny w bezbarwnej, szklanej fiolce z szarą gumową zatyczką i kapsłem aluminiowym z białym zdejmowanym elementem, zawierającej 150 mg sekukinumabu.

Produkt leczniczy Cosentyx jest dostępny w opakowaniach zawierających jedną fiolkę.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Jednorazowa fiolka zawiera 150 mg sekukinumabu przeznaczonego do rekonstytucji (ponownego odtworzenia roztworu) sterylną wodą do wstrzykiwań. Otrzymany roztwór powinien być przejrzysty i bezbarwny do lekko żółtego. Nie używać, jeśli liofilizowany proszek nie uległ całkowitemu rozpuszczeniu lub jeśli płyn zawiera łatwo widoczne cząstki, jest mętny lub wyraźnie brązowy. Szczegółowa instrukcja stosowania znajduje się w ulotce dołączonej do opakowania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.



**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlandia

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/14/980/001

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

15.01.2015

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

10/2018

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Cosentyx 150 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda ampułko-strzykawka zawiera 150 mg sekukinumabu\* w 1 ml.

\*Sekukinumab jest rekombinowanym, w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, skierowanym przeciwko interleukinie-17A. Sekukinumab należy do klasy IgG1/κ i jest wytwarzany przez komórki jajnika chomika chińskiego (CHO).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce (płyn do wstrzykiwań)

Roztwór jest przezroczysty i bezbarwny do lekko żółtego.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

#### Łuszczyca plackowata

Produkt leczniczy Cosentyx jest wskazany w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia ogólnego.

#### Łuszczycowe zapalenie stawów

Produkt leczniczy Cosentyx, stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest wskazany w leczeniu aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na wcześniejsze leczenie lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) jest niewystarczająca (patrz punkt 5.1).

#### Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Produkt leczniczy Cosentyx jest wskazany w leczeniu aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u osób dorosłych, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne była niewystarczająca.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Produkt leczniczy Cosentyx jest przeznaczony do stosowania pod kierunkiem i nadzorem lekarza doświadczonego w rozpoznawaniu i leczeniu chorób, w których produkt leczniczy Cosentyx jest wskazany do stosowania.

## Dawkowanie

### Łuszczyca plackowata

Zalecana dawka to 300 mg sekukinumabu we wstrzyknięciu podskórnym i jest ona początkowo podawana w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące. Każda dawka 300 mg jest podawana w postaci dwóch wstrzyknięć podskórnych po 150 mg.

### Łuszczycowe zapalenie stawów

U pacjentów z występującą jednocześnie łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego lub u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leki anty-TNF $\alpha$ , zalecana dawka wynosi 300 mg we wstrzyknięciu podskórnym i jest ona początkowo podawana w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące. Każda dawka 300 mg jest podawana w dwóch wstrzyknięciach podskórnych po 150 mg.

U innych pacjentów zalecana dawka wynosi 150 mg we wstrzyknięciu podskórnym i jest ona początkowo podawana w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące. W zależności od odpowiedzi klinicznej dawkę można zwiększyć do 300 mg.

### Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Zalecana dawka wynosi 150 mg we wstrzyknięciu podskórnym i podawana jest ona początkowo w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące.

We wszystkich powyższych wskazaniach dostępne dane wskazują, że odpowiedź kliniczną zazwyczaj uzyskuje się w ciągu 16 tygodni leczenia. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi do 16. tygodnia terapii. Niektórzy pacjenci z odpowiedzią częściową na początku leczenia mogą później wykazywać poprawę w miarę kontynuowania terapii po upływie 16 tygodni.

## Szczególne grupy pacjentów

### Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat i starsi)

Brak konieczności dostosowania dawki (patrz punkt 5.2).

### Zaburzenia czynności nerek / zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem produktu leczniczego Cosentyx w tych populacjach pacjentów. Nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania.

### Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Cosentyx u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

## Sposób podawania

Produkt leczniczy Cosentyx podaje się we wstrzyknięciu podskórnym. O ile jest to możliwe, leku nie należy wstrzykiwać w miejsca skóry pokryte zmianami łuszczycowymi.

Po odpowiednim przeszkoleniu w technice wykonywania wstrzyknięć podskórnych pacjenci mogą samodzielnie podawać produkt leczniczy Cosentyx, jeśli lekarz uzna to za właściwe. Lekarz powinien jednak prowadzić odpowiedni nadzór nad leczeniem. Należy poinstruować pacjentów, by wstrzykiwali pełną ilość produktu leczniczego Cosentyx, zgodnie ze wskazówkami podanymi w ulotce dołączonej do opakowania. Dokładną instrukcję podawania leku zamieszczono w ulotce dołączonej do opakowania.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Ciężkie reakcje nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Klinicznie istotne, czynne zakażenie (np. czynna gruźlica; patrz punkt 4.4).

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

##### Zakażenia

Produkt leczniczy Cosentyx może zwiększać ryzyko zakażeń. U pacjentów przyjmujących Cosentyx zaobserwowano poważne zakażenia po wprowadzeniu produktu do obrotu. Należy zachować ostrożność rozważając zastosowanie produktu leczniczego Cosentyx u pacjentów z przewlekłym zakażeniem lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie.

Należy poinformować pacjentów o konieczności zgłaszania się po poradę medyczną, jeśli wystąpią u nich przedmiotowe lub podmiotowe objawy zakażenia. Jeśli u pacjenta rozwinie się ciężkie zakażenie, jego stan należy ściśle monitorować, a podawanie produktu leczniczego Cosentyx należy przerwać aż do ustąpienia zakażenia.

W badaniach klinicznych u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Cosentyx obserwowano zakażenia (patrz punkt 4.8). Większość stanowiły łagodne lub umiarkowane zakażenia górnych dróg oddechowych, takie jak zapalenie nosa i gardła, niewymagające przerwania leczenia.

W związku z mechanizmem działania produktu leczniczego Cosentyx, w badaniach klinicznych we wskazaniu łuszczyca zgłaszano przypadki kandydozy śluzówki i skóry niezdefiniowane jako ciężkie, które występowały częściej wśród pacjentów przyjmujących sekukinumab niż w grupie placebo (3,55 na 100 pacjento-lat w grupie otrzymującej 300 mg sekukinumabu w porównaniu z 1,00 na 100 pacjento-lat w grupie placebo) (patrz punkt 4.8).

W badaniach klinicznych nie zgłaszano wzmożonej podatności na zakażenie gruźlicą. Jednak produktu leczniczego Cosentyx nie należy podawać pacjentom z czynną gruźlicą. U pacjentów z utajonym zakażeniem gruźlicą należy rozważyć leczenie przeciwgruźlicze przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Cosentyx.

##### Nieswoiste zapalenia jelit

Zgłaszano przypadki nowych zachorowań lub zaostrzeń choroby Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Należy zachować ostrożność przepisując produkt leczniczy Cosentyx pacjentom z nieswoistym zapaleniem jelit, w tym z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Pacjenci powinni być ściśle monitorowani.

##### Reakcje nadwrażliwości

W badaniach klinicznych u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Cosentyx obserwowano rzadkie przypadki reakcji anafilaktycznych. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznych lub innych ciężkich reakcji nadwrażliwości podawanie produktu leczniczego Cosentyx należy natychmiast przerwać i rozpocząć odpowiednie leczenie.

##### Osoby z wrażliwością na lateks

Zdejmowany kapturek igły ampułko-strzykawki z produktem leczniczym Cosentyx zawiera pochodną lateksu naturalnego. W kapturku igły nie wykryto dotychczas lateksu naturalnego. Jednak, stosowanie ampułko-strzykawek z produktem leczniczym Cosentyx przez pacjentów z wrażliwością na lateks nie było badane i dlatego istnieje ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości, których nie można całkowicie wykluczyć.

##### Szczepienia

Nie należy podawać żywych szczepionek jednocześnie z produktem leczniczym Cosentyx.

Pacjenci leczeni produktem leczniczym Cosentyx mogą jednocześnie otrzymywać szczepionki inaktywowane lub nieżywe. W badaniu, po zastosowaniu szczepionki przeciwko meningokokom i inaktywowanej szczepionki przeciwko grypie, podobny odsetek zdrowych ochotników otrzymujących 150 mg sekukinumabu, jak zdrowych ochotników otrzymujących placebo zdołał wytworzyć odpowiednią odpowiedź immunologiczną, polegającą na co najmniej 4-krotnym zwiększeniu miana przeciwciał przeciwko meningokokom i grypie. Dane sugerują, że produkt leczniczy Cosentyx nie hamuje humoralnej odpowiedzi immunologicznej na szczepionki przeciwko meningokokom lub grypie.

#### Jednoczesne leczenie immunosupresyjne

W badaniach dotyczących łuszczycy nie oceniano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Cosentyx w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi, w tym lekami biologicznymi lub fototerapią (patrz także punkt 4.5).

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie należy podawać żywych szczepionek jednocześnie z produktem leczniczym Cosentyx (patrz także punkt 4.4).

W badaniu, w którym uczestniczyli pacjenci z łuszczycą plackowatą nie obserwowano interakcji pomiędzy sekukinumabem a midazolamem (substrat CYP3A4).

W badaniach klinicznych dotyczących zapalenia stawów (w tym u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów i zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa) nie obserwowano interakcji, gdy produkt leczniczy Cosentyx podawano jednocześnie z metotreksatem (MTX) i (lub) glikokortykosteroidami.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę zapobiegania ciąży podczas leczenia i przez co najmniej 20 tygodni po jego zakończeniu.

#### Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania sekukinumabu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój zarodka/płodu, poród lub rozwój po porodzie (patrz punkt 5.3). Dla bezpieczeństwa zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Cosentyx w okresie ciąży.

#### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy sekukinumab przenika do mleka ludzkiego. Immunoglobuliny przenikają do mleka ludzkiego i nie wiadomo, czy sekukinumab jest wchłaniany układowo po spożyciu przez dziecko. Ze względu na ryzyko działań niepożądanych sekukinumabu u dzieci karmionych piersią, należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią podczas leczenia i na okres do 20 tygodni po jego zakończeniu, czy przerwać podawanie produktu leczniczego Cosentyx, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia produktem leczniczym Cosentyx dla matki.

#### Płodność

Wpływ sekukinumabu na płodność ludzi nie był oceniany. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Cosentyx nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Produkt leczniczy Cosentyx podawano ponad 11 900 pacjentom uczestniczącym w zaślepionych i otwartych badaniach klinicznych w różnych wskazaniach (łuszczyca plackowata, łuszczycowe zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa i inne choroby autoimmunologiczne) co stanowi ekspozycję wynoszącą 20 995 pacjento-lat. Z tej grupy ponad 7 100 pacjentów otrzymywało produkt leczniczy Cosentyx przez co najmniej jeden rok.

##### Działania niepożądane we wskazaniu łuszczyca plackowata

Dane z czterech, kontrolowanych placebo badań III fazy z łuszczycą plackowatą zostały wykorzystane do zbiorczej oceny bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Cosentyx w porównaniu z placebo przez okres do 12 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Do oceny włączono w sumie 2 076 pacjentów (692 pacjentów przyjmujących dawkę 150 mg, 690 pacjentów leczonych dawką 300 mg i 694 pacjentów otrzymujących placebo).

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (ang. adverse drug reaction, ADR) były zakażenia górnych dróg oddechowych (najczęściej zapalenia nosa i gardła, nieżyt nosa). Większość działań miała nasilenie łagodne lub umiarkowane.

##### Działania niepożądane we wskazaniu łuszczycowe zapalenie stawów (PsA)

W kontrolowanych placebo badaniach z zastosowaniem produktu Cosentyx w łuszczycowym zapaleniu stawów uczestniczyło 2 754 pacjentów (1 871 pacjentów przyjmowało produkt leczniczy Cosentyx i 883 pacjentów przyjmowało placebo), a całkowita ekspozycja na leczenie produktem Cosentyx w badaniu wyniosła 4 478 pacjento-lat. Profil bezpieczeństwa obserwowany u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów (PsA) leczonych produktem leczniczym Cosentyx jest zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym u pacjentów z łuszczycą plackowatą leczonych produktem leczniczym Cosentyx.

##### Działania niepożądane we wskazaniu zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (AS)

Produkt leczniczy Cosentyx oceniano w dwóch badaniach kontrolowanych placebo dotyczących zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (AS), w których uczestniczyło 590 pacjentów (394 pacjentów przyjmowało produkt leczniczy Cosentyx i 196 pacjentów przyjmowało placebo), a całkowita ekspozycja na leczenie w badaniu wyniosła 755 pacjento-lat (mediana czasu trwania ekspozycji w populacji pacjentów leczonych sekukinumabem wyniosła: 469 dni w badaniu 1 i 460 dni w badaniu 2 we wskazaniu AS). Profil bezpieczeństwa obserwowany u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa leczonych produktem leczniczym Cosentyx jest zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym u pacjentów z łuszczycą leczonych produktem leczniczym Cosentyx.

##### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych we wskazaniach: łuszczyca plackowata, łuszczycowe zapalenie stawów i zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, jak również zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu (Tabela 1) zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. Działania niepożądane w obrębie każdej grupy wymieniono według częstości występowania, zaczynając od działań najczęściej występujących. W obrębie każdej grupy o określonej częstości działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Ponadto, kategorie częstości występowania określono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ );

bardzo rzadko (<1/10 000) ); oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 1 Wykaz działań niepożądanych z badań klinicznych<sup>1)</sup> oraz zgłaszanych po wprowadzeniu produktu do obrotu**

Klasyfikacja układów i narządów	Częstotliwość	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenia górnych dróg oddechowych
	Często	Opryszczka jamy ustnej
	Niezbyst często	Kandydoza jamy ustnej
		Grzybica stóp
	Zapalenie ucha zewnętrznego	
	Nieznana	Kandydoza błon śluzowych i skóry (w tym kandydoza przełyku)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyst często	Neutropenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia oka	Niezbyst często	Zapalenie spojówek
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Wodnisty wyciek z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Biegunka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyst często	Pokrzywka
<sup>1)</sup> Badania kliniczne kontrolowane placebo (III fazy) z udziałem pacjentów z łuszczycą plackowatą, PsA i AS, którym podawano dawkę 300 mg, 150 mg, 75 mg lub placebo przez okres do 12 tygodni (łuszczycy plackowata) lub 16 tygodni (PsA i AS)		

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### Zakażenia

W badaniach klinicznych z łuszczycą plackowatą, w okresie kontrolowanym placebo (łącznie 1 382 pacjentów było leczonych produktem leczniczym Cosentyx i 694 pacjentów otrzymywało placebo przez okres do 12 tygodni) zakażenia zgłaszano u 28,7% pacjentów leczonych produktem leczniczym Cosentyx w porównaniu do 18,9% pacjentów otrzymujących placebo. Większość zakażeń stanowiły lekkie zakażenia górnych dróg oddechowych o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, takie jak zapalenia nosa i gardła, które nie wymagały przerwania leczenia. Obserwowano wzrost częstości występowania kandydozy błon śluzowych i skóry, wynikający z mechanizmu działania leku, jednak przypadki te miały nasilenie łagodne do umiarkowanego, nie były ciężkie, poddawały się standardowemu leczeniu i nie wymagały przerwania terapii. Ciężkie zakażenia wystąpiły u 0,14% pacjentów leczonych produktem leczniczym Cosentyx oraz u 0,3% pacjentów otrzymujących placebo (patrz punkt 4.4).

Przez cały okres leczenia (łącznie 3 430 pacjentów leczonych produktem leczniczym Cosentyx w większości przez okres do 52 tygodni) zakażenia zgłaszano u 47,5% pacjentów leczonych produktem leczniczym Cosentyx (0,9 na pacjento-rok okresu przedłużonej obserwacji). Ciężkie zakażenia zgłaszano u 1,2% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Cosentyx (0,015 na pacjento-rok okresu przedłużonej obserwacji).

Częstość występowania zakażeń obserwowana w badaniach klinicznych dotyczących łuszczycowego zapalenia stawów i zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa była podobna do częstości obserwowanych w badaniach dotyczących łuszczycy plackowatej.

### *Neutropenia*

W badaniach klinicznych III fazy we wskazaniu łuszczycy plackowata neutropenia była częściej obserwowana po zastosowaniu sekukinumabu niż placebo, ale w większości przypadków była ona łagodna, przejściowa i odwracalna. Neutropenię  $<1,0-0,5 \times 10^9/l$  (stopnia 3 wg CTCAE) zgłaszano u 18 z 3 430 (0,5%) pacjentów leczonych sekukinumabem, bez zależności od dawki i bez związku czasowego z zakażeniami w 15 z 18 przypadków. Nie zgłaszano przypadków cięższej neutropenii. W pozostałych 3 przypadkach zgłaszano zakażenia niezdefiniowane jako ciężkie, wykazujące zwykłą odpowiedź na standardowe postępowanie i niewymagające przerwania stosowania produktu leczniczego Cosentyx.

Częstość występowania neutropenii w łuszczycowym zapaleniu stawów i zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa jest podobna jak w łuszczycy.

Zgłaszano rzadkie przypadki neutropenii  $<0,5 \times 10^9/l$  (stopnia 4 wg CTCAE).

### *Reakcje nadwrażliwości*

W badaniach klinicznych opisano przypadki pokrzywki i rzadkie przypadki reakcji anafilaktycznej na produkt leczniczy Cosentyx (patrz także punkt 4.4).

### *Immunogenność*

W badaniach klinicznych dotyczących łuszczycy plackowatej, łuszczycowego zapalenia stawów i zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa mniej niż 1% pacjentów leczonych produktem leczniczym Cosentyx wytworzyło przeciwciała przeciwko sekukinamubowi po okresie do 52 tygodni leczenia. Około połowę przeciwciał przeciwko lekowi wytworzonych podczas leczenia stanowiły przeciwciała neutralizujące, jednak nie wiązało się to z utratą skuteczności lub zmianami farmakokinetycznymi.

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych  
Aleje Jerozolimskie 181C  
02-222 Warszawa  
Tel.: + 48 22 49 21 301  
Faks: + 48 22 49 21 309 e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

## **4.9 Przedawkowanie**

W badaniach klinicznych nie zgłaszano przypadków przedawkowania.

W badaniach klinicznych dożylnie podawano dawki w wysokości do 30 mg/kg mc. (około 2000 do 3000 mg) bez działań toksycznych ograniczających wielkość dawek. W przypadku przedawkowania zaleca się monitorowanie pacjenta pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów niepożądanych i natychmiastowe wdrożenie odpowiedniego leczenia objawowego.



## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inhibitory interleukiny, kod ATC: L04AC10

#### Mechanizm działania

Sekukinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1/κ, które selektywnie wiąże się i neutralizuje prozapalną cytokinę, interleukinę-17A (IL-17A). Działanie sekukinumabu jest ukierunkowane na IL-17A i hamuje interakcję IL-17A z receptorem dla IL-17, znajdującym się na różnych typach komórek, w tym keratynocytach. W konsekwencji sekukinumab hamuje uwalnianie prozapalnych cytokin, chemokin i mediatorów uszkodzenia tkanek oraz zmniejsza udział IL-17A w wywoływaniu chorób autoimmunologicznych i zapalnych. Sekukinumab dociera do skóry w klinicznie istotnych stężeniach i obniża miejscowe markery zakażenia. Bezpośrednim skutkiem leczenia sekukinumabem jest zmniejszenie zaczerwienienia, stwardnienia i łuszczenia się zmian skórnych w łuszczycy plackowatej.

IL-17A jest naturalnie występującą cytokiną uczestniczącą w prawidłowych odpowiedziach zapalnych i immunologicznych. IL-17A odgrywa kluczową rolę w patogenezie łuszczycy plackowatej, łuszczycowego zapalenia stawów i zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, a jej stężenie jest podwyższone w zmienionej chorobowo skórze w przeciwieństwie do niezmiennych fragmentów skóry pacjentów z łuszczycą plackowatą oraz w tkance maziowej pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów. Częstość występowania komórek wytwarzających IL-17 była również znamienne większa w podchrząstkowym szpiku kostnym powierzchni stawowych u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa.

#### Działanie farmakodynamiczne

Stężenia całkowitej IL-17A w surowicy (wolnej IL-17A i związanej z sekukinumabem) początkowo wzrastają u pacjentów leczonych sekukinumabem. Następnie obserwuje się powolny spadek ze względu na zmniejszony klirens IL-17A związanej z sekukinumabem, świadczący o wybiórczym wychwycie przez sekukinumab wolnej frakcji IL-17A, odgrywającej kluczową rolę w patogenezie łuszczycy plackowatej.

W badaniu z sekukinumabem, po jednym do dwóch tygodni leczenia, liczba neutrofilów naciekających naskórek i różnych markerów zależnych od neutrofilów, które są obecne w zwiększonych stężeniach w zmianach skórnych łuszczycy plackowatej, była istotnie zmniejszona.

Wykazano, że sekukinumab obniża (w ciągu 1 do 2 tygodni leczenia) stężenie białka C-reaktywnego (CRP) będącego markerem zapalenia.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

##### Łuszczycy plackowata

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Cosentyx oceniano w czterech, randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach III fazy kontrolowanych placebo, u pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy kwalifikowali się do fototerapii lub leczenia układowego [ERASURE, FIXTURE, FEATURE, JUNCTURE]. Oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Cosentyx w dawce 150 mg i 300 mg w porównaniu z placebo lub etanerceptem. Ponadto, w jednym badaniu oceniano schemat leczenia przewlekłego w porównaniu z leczeniem stosowanym „w razie potrzeby” [SCULPTURE].

Z 2 403 pacjentów włączonych do badań kontrolowanych placebo 79% nie otrzymywało wcześniej leków biologicznych, u 45% stwierdzono niepowodzenie leczenia lekami niebiologicznymi, a u 8% - niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi (u 6% stwierdzono niepowodzenie leczenia lekami anty-TNF, a u 2% niepowodzenie leczenia lekami anty-p40). Około 15 do 25% pacjentów

uczestniczących w badaniach III fazy w chwili rozpoczęcia badania cierpiało na łuszczycowe zapalenie stawów (PsA).

W 1. badaniu łuszczycowym (ERASURE) ocenie poddano 738 pacjentów. Pacjenci losowo przydzieleni do leczenia produktem leczniczym Cosentyx otrzymywali dawkę 150 mg lub 300 mg w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie taką samą dawkę co miesiąc. W 2. badaniu łuszczycowym (FIXTURE) ocenie poddano 1 306 pacjentów. Pacjenci losowo przydzieleni do leczenia produktem leczniczym Cosentyx otrzymywali dawkę 150 mg lub 300 mg w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie taką samą dawkę co miesiąc. Pacjenci losowo przydzieleni do leczenia etanerceptem otrzymywali dawkę 50 mg podawaną dwa razy w tygodniu przez 12 tygodni, a następnie dawkę 50 mg podawaną raz na tydzień. Zarówno w badaniu 1., jak i w badaniu 2. pacjenci zrandomizowani do grupy placebo, u których w 12. tygodniu badania nie stwierdzano odpowiedzi na leczenie, byli przenieszeni do grupy otrzymującej produkt leczniczy Cosentyx (w dawce 150 mg lub 300 mg) w tygodniu 12., 13., 14., i 15., a następnie otrzymywali taką samą dawkę raz na miesiąc, począwszy od tygodnia 16. Obserwacja wszystkich pacjentów trwała przez okres do 52 tygodni od pierwszego podania leku badanego.

W 3. badaniu łuszczycowym (FEATURE) ocenie poddano 177 pacjentów stosujących ampułko-strzykawkę w porównaniu z placebo po 12 tygodniach leczenia w celu oceny bezpieczeństwa stosowania, tolerancji i funkcjonalności samodzielnego podawania produktu leczniczego Cosentyx za pomocą ampułko-strzykawkę. W 4. badaniu łuszczycowym (JUNCTURE) ocenie poddano 182 pacjentów stosujących wstrzykiwacz w porównaniu z placebo po 12 tygodniach leczenia w celu oceny bezpieczeństwa stosowania, tolerancji i funkcjonalności samodzielnego podawania produktu leczniczego Cosentyx za pomocą wstrzykiwacza. Zarówno w badaniu 3., jak i w badaniu 4. pacjenci zrandomizowani do grupy leczonej produktem leczniczym Cosentyx otrzymywali dawkę 150 mg lub 300 mg w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie taką samą dawkę co miesiąc. Pacjentów również losowo przydzielano do grupy otrzymującej placebo w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie placebo podawane co miesiąc.

W 5. badaniu łuszczycowym (SCULPTURE) ocenie poddano 966 pacjentów. Wszyscy pacjenci otrzymywali Cosentyx w dawce 150 mg lub 300 mg w tygodniu 0., 1., 2., 3., 4., 8. i 12., a następnie zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej leczenie podtrzymujące taką samą dawkę podawaną co miesiąc, począwszy od tygodnia 12. lub stosowali lek „w razie potrzeby” w takiej samej dawce. Pacjenci losowo przydzieleni do leczenia podawanego „w razie potrzeby” nie utrzymali wystarczającej odpowiedzi na leczenie i dlatego zaleca się stosowanie schematu leczenia podtrzymującego stałą dawkę podawaną raz na miesiąc.

Równorzędnymi głównymi punktami końcowymi w badaniach kontrolowanych placebo i tych kontrolowanych substancją czynną był odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie w postaci wskaźnika PASI 75 oraz w skali IGA mod 2011 ocenianą jako „skóra czysta” lub „prawie czysta” w porównaniu z placebo po 12 tygodniach (patrz Tabele 2 i 3). Dawka 300 mg zapewniała lepsze oczyszczenie skóry, zwłaszcza w odniesieniu do skóry „czystej” lub „prawie czystej” we wszystkich punktach końcowych dotyczących skuteczności wyrażonych wskaźnikami PASI 90, PASI 100 oraz odpowiedzią w skali IGA mod 2011 wynoszącą 0 lub 1 we wszystkich badaniach, a maksymalny efekt był obserwowany w tygodniu 16 i dlatego zaleca się stosowanie tej dawki.

**Tabela 2 Podsumowanie odpowiedzi klinicznych wyrażonych wskaźnikiem PASI 50/75/90/100 oraz oceną w skali IGA\* mod 2011 „skóra czysta” lub „skóra prawie czysta” w 1., 3. i 4. badaniu łuszczycowym (ERASURE, FEATURE i JUNCTURE)**

	Placebo	Tydzień 12		Tydzień 16		Tydzień 52	
		150 mg	300 mg	150 mg	300 mg	150 mg	300 mg
<b>Badanie 1</b>							
Liczba pacjentów	246	244	245	244	245	244	245
Odpowiedź PASI 50 n (%)	22 (8,9%)	203 (83,5%)	222 (90,6%)	212 (87,2%)	224 (91,4%)	187 (77%)	207 (84,5%)
Odpowiedź PASI 75 n (%)	11 (4,5%)	174 (71,6%)*	200 (81,6%)*	188 (77,4%)	211 (86,1%)	146 (60,1%)	182 (74,3%)
Odpowiedź PASI 90 n (%)	3 (1,2%)	95 (39,1%)*	145 (59,2%)*	130 (53,5%)	171 (69,8%)	88 (36,2%)	147 (60,0%)
Odpowiedź PASI 100 n (%)	2 (0,8%)	31 (12,8%)	70 (28,6%)	51 (21,0%)	102 (41,6%)	49 (20,2%)	96 (39,2%)
Odpowiedź IGA mod 2011 „skóra czysta” lub „skóra prawie czysta” n (%)	6 (2,40%)	125 (51,2%)*	160 (65,3%)*	142 (58,2%)	180 (73,5%)	101 (41,4%)	148 (60,4%)
<b>Badanie 3</b>							
Liczba pacjentów	59	59	58	-	-	-	-
Odpowiedź PASI 50 n (%)	3 (5,1%)	51 (86,4%)	51 (87,9%)	-	-	-	-
Odpowiedź PASI 75 n (%)	0 (0,0%)	41 (69,5%)*	44 (75,9%)*	-	-	-	-
Odpowiedź PASI 90 n (%)	0 (0,0%)	27 (45,8%)	35 (60,3%)	-	-	-	-
Odpowiedź PASI 100 n (%)	0 (0,0%)	5 (8,5%)	25 (43,1%)	-	-	-	-
Odpowiedź IGA mod 2011 „skóra czysta” lub „skóra prawie czysta” n (%)	0 (0,0%)	31 (52,5%)*	40 (69,0%)*	-	-	-	-
<b>Badanie 4</b>							
Liczba pacjentów	61	60	60	-	-	-	-
Odpowiedź PASI 50 n (%)	5 (8,2%)	48 (80,0%)	58 (96,7%)	-	-	-	-
Odpowiedź PASI 75 n (%)	2 (3,3%)	43 (71,7%)*	52 (86,7%)*	-	-	-	-
Odpowiedź PASI 90 n (%)	0 (0,0%)	24 (40,0%)	33 (55,0%)	-	-	-	-
Odpowiedź PASI 100 n (%)	0 (0,0%)	10 (16,7%)	16 (26,7%)	-	-	-	-
Odpowiedź IGA mod 2011 „skóra czysta” lub „skóra prawie czysta” n (%)	0 (0,0%)	32 (53,3%)*	44 (73,3%)*	-	-	-	-
* IGA mod 2011 to 5-stopniowa skala o następujących stopniach: „0 = skóra czysta”, „1 = skóra prawie czysta”, „2 = zmiany łagodne”, „3 = zmiany umiarkowane” lub „4 = zmiany o nasileniu ciężkim”, wyrażająca całościową ocenę nasilenia łuszczycy dokonaną przez lekarza, skupiającą się na takich aspektach jak stwardnienie, zaczerwienienie i złuszczenie się skóry. Powodzenie leczenia polegające na uzyskaniu oceny „skóra czysta” lub „skóra prawie czysta” wymagało braku objawów łuszczycy bądź prawidłowego lub różowego zabarwienia zmian, braku zgrubienia blaszki łuszczycowej oraz braku lub minimalnego złuszczenia się skóry.							
** wartości p w porównaniu z placebo i po korekcie uwzględniającej liczebność: p<0,0001.							

**Tabela 3 Podsumowanie odpowiedzi klinicznych w 2. badaniu łuszczykowym (FIXTURE)**

	Tydzień 12				Tydzień 16			Tydzień 52		
	Placebo	150 mg	300 mg	Etanercept	150 mg	300 mg	Etanercept	150 mg	300 mg	Etanercept
Liczba pacjentów	324	327	323	323	327	323	323	327	323	323
Odpowiedź PASI 50 n (%)	49 (15,1%)	266 (81,3%)	296 (91,6%)	226 (70,0%)	290 (88,7%)	302 (93,5%)	257 (79,6%)	249 (76,1%)	274 (84,8%)	234 (72,4%)
Odpowiedź 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%)
Odpowiedź 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%)
Odpowiedź PASI 100 n (%)	0 (0%)	47 (14,4%)	78 (24,1%)	14 (4,3%)	84 (25,7%)	119 (36,8%)	24 (7,4%)	65 (19,9%)	117 (36,2%)	32 (9,9%)
Odpowiedź IGA mod 2011 „skóra czysta” lub „skóra prawie czysta” 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%)

\*\* wartości p w porównaniu z etanerceptem: p=0,0250

W dodatkowym badaniu we wskazaniu łuszczyca plackowata (CLEAR) ocenie poddano 676 pacjentów. Sekukinumab w dawce 300 mg osiągnął pierwszorzędowy i drugorzędowy punkt końcowy wykazując przewagę nad ustekinumabem w zakresie odpowiedzi PASI 90 w tygodniu 16. (pierwszorzędowy punkt końcowy), szybkości wystąpienia odpowiedzi na leczenie mierzonej PASI 75 w tygodniu 4. i długoterminowej odpowiedzi PASI 90 w tygodniu 52. Większa skuteczność sekukinumabu w porównaniu z ustekinumabem w odniesieniu do punktów końcowych PASI 75/90/100 oraz odpowiedzi IGA mod 2011 0 lub 1 („skóra czysta” lub „skóra prawie czysta”) była obserwowana na wczesnym etapie leczenia i utrzymywała się do tygodnia 52. włącznie.

**Tabela 4 Podsumowanie odpowiedzi klinicznej w badaniu CLEAR**

	Tydzień 4.		Tydzień 16.		Tydzień 52.	
	Sekukinumab 300 mg	Ustekinumab*	Sekukinumab 300 mg	Ustekinumab*	Sekukinumab 300 mg	Ustekinumab*
Liczba pacjentów	334	335	334	335	334	335
Odpowiedź PASI 75 n (%)	166 (49,7%)**	69 (20,6%)	311 (93,1%)	276 (82,4%)	306 (91,6%)	262 (78,2%)
Odpowiedź PASI 90 n (%)	70 (21,0%)	18 (5,4%)	264 (79,0%)**	192 (57,3%)	250 (74,9%***)	203 (60,6%)
Odpowiedź PASI 100 n (%)	14 (4,2%)	3 (0,9%)	148 (44,3%)	95 (28,4%)	150 (44,9%)	123 (36,7%)
Odpowiedź IGA mod 2011 „skóra czysta” lub „skóra prawie czysta” n (%)	128 (38,3%)	41 (12,2%)	278 (83,2%)	226 (67,5%)	261 (78,1%)	213 (63,6%)

\* Pacjenci leczeni sekukinumabem otrzymywali dawki 300 mg w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie taką samą dawkę co 4 tygodnie do tygodnia 52. Pacjenci leczeni ustekinumabem otrzymywali dawkę 45 mg lub 90 mg w tygodniu 0. i 4., następnie co 12 tygodni do tygodnia 52. (dawka ustalana według masy ciała, zgodnie z zatwierdzonym dawkowaniem)

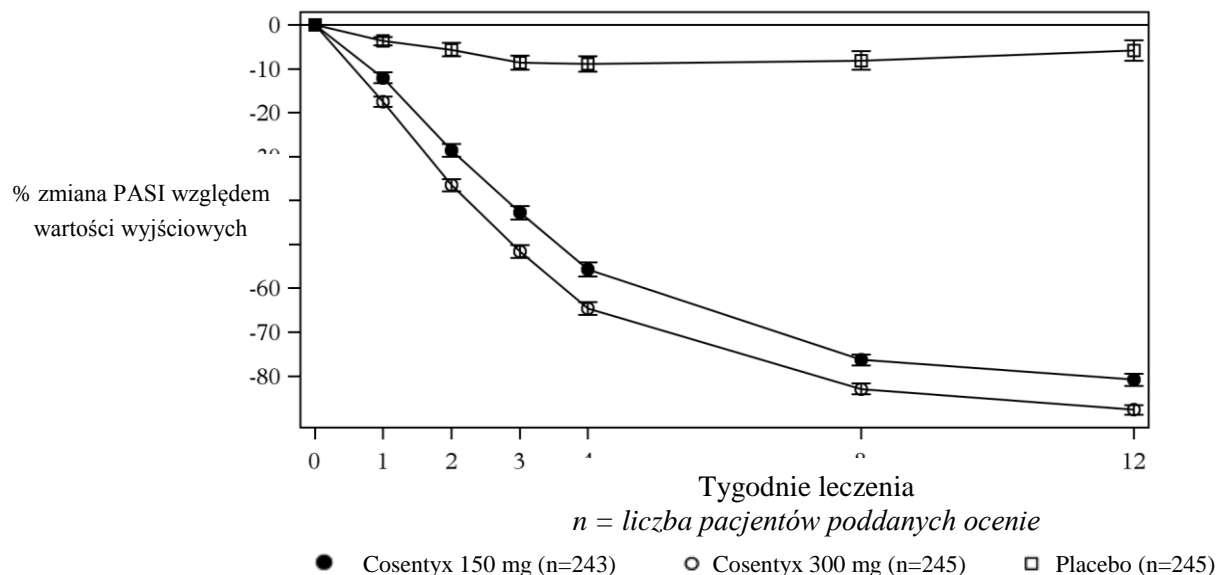
\*\* wartości p w porównaniu z ustekinumabem: p<0,0001 dla pierwszorzędnego punktu końcowego PASI 90 w tygodniu 16. i drugorzędnego punktu końcowego PASI 75 w tygodniu 4.

\*\*\* wartości p w porównaniu z ustekinumabem: p=0,0001 dla drugorzędnego punktu końcowego PASI 90 w tygodniu 52.

Produkt leczniczy Cosentyx był skuteczny w grupie pacjentów, u których nie zostało wcześniej zastosowane leczenie ogólne, nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi, u pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na leki biologiczne/anty-TNF oraz u pacjentów z niepowodzeniem leczenia lekami biologicznymi/anty-TNF. Poprawa wskaźnika PASI 75 u pacjentów ze współwystępującym na początku badania łuszczykowym zapaleniem stawów była podobna do poprawy tych wskaźników w ogólnej populacji pacjentów z łuszczyką plackowatą.

Stosowanie produktu leczniczego Cosentyx wiązało się z szybkim początkiem skuteczności i uzyskaniem 50% redukcji średniego wskaźnika PASI po 3 tygodniach leczenia dawką 300 mg.

**Rycina 1 Procentowe zmiany średniego wskaźnika PASI w badaniu 1. (ERASURE), względem wartości wyjściowych**



#### *Szczególne umiejscowienie zmian/postacie łuszczycy*

W dwóch dodatkowych badaniach kontrolowanych placebo obserwowano poprawę zarówno w odniesieniu do łuszczycy paznokci (badanie TRANSFIGURE, 198 pacjentów), jak i łuszczycy plackowatej dłoni i stóp (badanie GESTURE, 205 pacjentów). W badaniu TRANSFIGURE, sekukinumab miał przewagę nad placebo w tygodniu 16. (46,1% dla dawki 300 mg, 38,4% dla dawki 150 mg i 11,7% dla placebo), stwierdzoną w ocenie istotnej poprawy wskaźnika nasilenia łuszczycy paznokci (ang. Nail Psoriasis Severity Index, NAPSI %) względem stanu początkowego, u pacjentów z łuszczycą plackowatą z zajęciem paznokci, o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. W badaniu GESTURE sekukinumab miał przewagę nad placebo w tygodniu 16. (33,3% dla dawki 300 mg, 22,1% dla dawki 150 mg i 1,5% dla placebo), stwierdzoną w ocenie istotnej poprawy odpowiedzi ppIGA 0 lub 1 („skóra czysta” lub „skóra prawie czysta”) u pacjentów z łuszczycą plackowatą dłoni i stóp o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

W badaniu kontrolowanym placebo ocenie poddano 102 pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy definiowaną jako postać o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, gdy wskaźnik nasilenia łuszczycy owłosionej skóry głowy (PSSI) wynosił  $\geq 12$ , wynik odpowiedzi IGA mod 2011 dotyczący tylko owłosionej skóry głowy wyniósł 3 lub więcej i przynajmniej 30% powierzchni owłosionej skóry głowy było dotknięte chorobą. Sekukinumab w dawce 300 mg miał przewagę nad placebo w tygodniu 12. stwierdzoną w ocenie istotnej poprawy zarówno w odpowiedzi PSSI 90 (52,9% w porównaniu z 2,0%), jak i w odpowiedzi IGA mod 2011 0 lub 1 dotyczącej tylko owłosionej skóry głowy (56,9% w porównaniu z 5,9%) względem wartości początkowych. Poprawa w obu punktach końcowych utrzymywała się u pacjentów otrzymujących sekukinumab, którzy kontynuowali leczenie do tygodnia 24. włącznie.

#### *Jakość życia/wyniki leczenia w ocenie pacjentów*

W tygodniu 12. wykazano statystycznie znamiennej poprawę (badania 1-4) względem stanu początkowego w porównaniu z placebo w odniesieniu do DLQI (wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych). W tygodniu 12. średnie zmniejszenie (poprawa) DLQI względem wartości wyjściowych wahało się od -10,4 do -11,6 u pacjentów leczonych sekukinumabem w dawce 300 mg, od -7,7 do -10,1 u pacjentów leczonych sekukinumabem w dawce 150 mg, w porównaniu z zakresem od -1,1 do -1,9 u pacjentów otrzymujących placebo. Poprawa ta utrzymywała się przez 52 tygodnie (badania 1. i 2.).

Czterdzieści procent uczestników badania 1. i 2. wypełniło Dzienniczek Objawów Łuszczycy<sup>®</sup>. U pacjentów wypełniających dzienniczek w każdym z tych badań wykazano statystycznie znamienne poprawę w tygodniu 12. względem stanu wyjściowego w porównaniu z placebo, w odniesieniu do przedmiotowych i podmiotowych objawów świądu, bólu i łuszczenia się skóry zgłaszanych przez pacjentów.

Wykazano statystycznie istotną poprawę w tygodniu 4. względem wartości początkowych u pacjentów leczonych sekukinumabem w porównaniu z pacjentami leczonymi ustekinumabem (CLEAR), w odniesieniu do DLQI i poprawa ta utrzymywała się do tygodnia 52.

Wykazano statystycznie istotną poprawę zgłaszanych przez pacjentów przedmiotowych i podmiotowych objawów świądu, bólu i łuszczenia się, w tygodniu 16. i w tygodniu 52. (CLEAR) w Dzienniczku Objawów Łuszczycy<sup>®</sup> u pacjentów leczonych sekukinumabem, w porównaniu z pacjentami leczonymi ustekinumabem.

W badaniu nad łuszczycą owłosionej skóry głowy w tygodniu 12. wykazano statystycznie istotną poprawę (zmniejszenie) zgłaszanych przez pacjentów przedmiotowych i podmiotowych objawów świądu, bólu i łuszczenia się, względem wartości początkowych w porównaniu z placebo.

#### Łuszczycowe zapalenie stawów (PsA)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Cosentyx oceniano u 1 999 pacjentów w trzech randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach III fazy kontrolowanych placebo z udziałem pacjentów z aktywną postacią łuszczycowego zapalenia stawów ( $\geq 3$  obrzęknięte i  $\geq 3$  tkliwe stawy) pomimo stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), kortykosteroidów lub leków modyfikujących przebieg choroby (DMARD). Do tych badań klinicznych włączono pacjentów z każdym podtypem PsA, w tym wielostawowym zapaleniem stawów bez stwierdzonych guzków reumatoidalnych, zapaleniem stawów kręgosłupa przebiegającym z zapaleniem stawów obwodowych, asymetrycznym zapaleniem stawów obwodowych, zajęciem dystalnych stawów międzypaliczkowych rąk oraz okaleczającą postacią zapalenia stawów. Pacjenci uczestniczący w tych badaniach mieli ustalone rozpoznanie PsA od co najmniej pięciu lat. U większości pacjentów występowały także aktywne łuszczycowe zmiany skórne lub mieli oni udokumentowaną łuszczycę plackowatą w wywiadzie. W chwili rozpoczęcia badania odpowiednio ponad 61% i 42% pacjentów z PsA miało zapalenie przyczepów ścięgniętych i zapalenie palców. We wszystkich badaniach pierwszorzędowym punktem końcowym była odpowiedź na poziomie 20 wg kryteriów Amerykańskiego Kolegium Reumatologii (ACR20). W 1. badaniu we wskazaniu łuszczycowe zapalenie stawów (1. badanie z PsA) i w 2. badaniu we wskazaniu łuszczycowe zapalenie stawów (2. badanie z PsA), pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano w tygodniu 24. W 3. badaniu we wskazaniu łuszczycowe zapalenie stawów (3. badanie z PsA) pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano w tygodniu 16., a najważniejszy drugorzędowy punkt końcowy, zmiana w całkowitym wyniku zmodyfikowanej skali Sharpa (ang. modified Total Sharp Score, mTSS) był oceniany w tygodniu 24.

W 1. badaniu z PsA w 2. badaniu z PsA i w 3. badaniu z PsA odpowiednio 29%, 35% i 30% pacjentów było wcześniej leczonych lekiem anti-TNF $\alpha$ , a następnie przerwało leczenie lekiem anti-TNF $\alpha$  z powodu braku skuteczności lub z powodu nietolerancji (pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią na anti-TNF $\alpha$ ).

W 1. badaniu we wskazaniu PsA (FUTURE 1) oceniano 606 pacjentów, z których 60,7% jednocześnie stosowało MTX. Pacjenci losowo przydzieleni do grupy Cosentyx otrzymywali lek dożylnie w dawce 10 mg/kg mc. w tygodniu 0., 2. i 4., a następnie w dawce 75 mg lub 150 mg podawanej podskórnie raz na miesiąc, począwszy od tygodnia 8. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy placebo, którzy nie wykazywali odpowiedzi na leczenie w tygodniu 16. (wczesna zmiana leczenia) oraz inni pacjenci otrzymujący placebo zostali przeniesieni w tygodniu 24. do grupy otrzymującej produkt leczniczy Cosentyx (w dawce 75 mg lub 150 mg podskórnie) podawany w tej samej dawce w odstępach raz na miesiąc.

W 2. badaniu we wskazaniu PsA (FUTURE 2) oceniano 397 pacjentów, z których 46,6% stosowało

jednocześnie MTX. Pacjenci losowo przydzieleni do grupy Cosentyx otrzymywali lek podskórnym w dawce 75 mg, 150 mg lub 300 mg w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie w tej samej dawce podawanej raz na miesiąc. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy placebo, którzy nie wykazywali odpowiedzi na leczenie w tygodniu 16. (wczesna zmiana leczenia) zostali przeniesieni do grupy otrzymującej produkt leczniczy Cosentyx (w dawce 150 mg lub 300 mg podskórnym) w tygodniu 16., podawany w tej samej dawce w odstępach raz na miesiąc. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy placebo, którzy wykazywali odpowiedź na leczenie w tygodniu 16. zostali przeniesieni do grupy otrzymującej produkt leczniczy Cosentyx (w dawce 150 mg lub 300 mg podskórnym) w tygodniu 24. podawany w tej samej dawce w odstępach raz na miesiąc.

W 3. badaniu we wskazaniu PsA (FUTURE 5) oceniano 996 pacjentów, z których 50,1% stosowało jednocześnie MTX. Pacjenci losowo przydzieleni do grup terapeutycznych otrzymywali podskórnym Cosentyx w dawce 150 mg, 300 mg lub placebo w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie w tej samej dawce podawanej raz na miesiąc lub otrzymywali wstrzyknięcia produktu Cosentyx w dawce 150 mg raz na miesiąc (bez dawki wysycającej). Pacjenci przydzieleni losowo do grupy placebo, którzy nie wykazywali odpowiedzi na leczenie w tygodniu 16. (wczesna zmiana leczenia) zostali następnie przeniesieni do grupy otrzymującej produkt leczniczy Cosentyx (w dawce 150 mg lub 300 mg podskórnym) w tygodniu 16., podawany w tej samej dawce w odstępach raz na miesiąc. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy placebo, którzy wykazywali odpowiedź na leczenie w tygodniu 16. zostali przeniesieni do grupy otrzymującej produkt leczniczy Cosentyx (w dawce 150 mg lub 300 mg podskórnym) w tygodniu 24. podawany w tej samej dawce w odstępach raz na miesiąc.

#### *Objawy przedmiotowe i podmiotowe*

Leczenie produktem leczniczym Cosentyx spowodowało istotną poprawę we wskaźnikach aktywności choroby w porównaniu z placebo w tygodniu 16. i 24. (patrz Tabela 5).

**Tabela 5 Odpowiedź kliniczna w 2. badaniu we wskazaniu PsA i w 3. badaniu we wskazaniu PsA w tygodniu 16 i 24.**

	2. badanie z PsA			3. badanie z PsA		
	Placebo	150 mg <sup>1</sup>	300 mg <sup>1</sup>	Placebo	150 mg <sup>1</sup>	300 mg <sup>1</sup>
<b>Liczba zrandomizowanych pacjentów</b>	98	100	100	332	220	222
<b>Odpowiedź ACR20 n (%)</b>						
<b>Tydzień 16.</b>	18 (18,4%)	60 (60,0%***)	57 (57,0%***)	91 <sup>◊</sup> (27,4%)	122 <sup>◊</sup> (55,5%***)	139 <sup>◊</sup> (62,6%***)
<b>Tydzień 24.</b>	15 <sup>◊</sup> (15,3%)	51 <sup>◊</sup> (51,0%***)	54 <sup>◊</sup> (54,0%***)	78 (23,5%)	117 (53,2%***)	141 (63,5%***)
<b>Odpowiedź ACR50 n (%)</b>						
<b>Tydzień 16.</b>	6 (6,1%)	37 (37,0%***)	35 (35,0%***)	27 (8,1%)	79 (35,9%*)	88 (39,6%*)
<b>Tydzień 24.</b>	7 (7,1%)	35 (35,0%)	35 (35,0%**)	29 (8,7%)	86 (39,1%***)	97 (43,7%***)
<b>Odpowiedź ACR70 n (%)</b>						
<b>Tydzień 16.</b>	2 (2,0%)	17 (17,0%**)	15 (15,0%**)	14 (4,2%)	40 (18,2%***)	45 (20,3%***)
<b>Tydzień 24.</b>	1 (1,0%)	21 (21,0%**)	20 (20,0%**)	13 (3,9%)	53 (24,1%***)	57 (25,7%***)

<b>DAS28-CRP</b>						
<b>Tydzień 16.</b>	-0,50	-1,45***	-1,51***	-0,63	-1,29*	-1,49*
<b>Tydzień 24.</b>	-0,96	-1,58**	-1,61**	-0,84	-1,57***	-1,68***
<b>Liczba pacjentów z BSA <math>\geq</math>3% skórnych zmian łuszczycowych na początku badania</b>	43 (43,9%)	58 (58,0%)	41 (41,0%)	162 (48,8%)	125 (56,8%)	110 (49,5%)
<b>Odpowiedź PASI 75 n (%)</b>						
<b>Tydzień 16.</b>	3 (7,0%)	33 (56,9%***)	27 (65,9%***)	20 (12,3%)	75 (60,0%*)	77 (70,0%*)
<b>Tydzień 24.</b>	7 (16,3%)	28 (48,3%**)	26 (63,4%***)	29 (17,9%)	80 (64,0%***)	78 (70,9%***)
<b>Odpowiedź PASI 90 n (%)</b>						
<b>Tydzień 16.</b>	3 (7,0%)	22 (37,9%***)	18 (43,9%***)	15 (9,3%)	46 (36,8%*)	59 (53,6%*)
<b>Tydzień 24.</b>	4 (9,3%)	19 (32,8%**)	20 (48,8%***)	19 (11,7%)	51 (40,8%***)	60 (54,5%***)
<b>Ustąpienie zapalenia palców (dactylitis) n (%) †</b>						
<b>Tydzień 16.</b>	10 (37%)	21 (65,6%*)	26 (56,5%)	40 (32,3%)	46 (57,5%*)	54 (65,9%*)
<b>Tydzień 24.</b>	4 (14,8%)	16 (50,0%**)	26 (56,5%**)	42 (33,9%)	51 (63,8%***)	52 (63,4%***)
<b>Ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgnistych (enthesitis) n (%) ‡</b>						
<b>Tydzień 16.</b>	17 (26,2%)	32 (50,0%**)	32 (57,1%***)	68 (35,4%)	77 (54,6%*)	78 (55,7%*)
<b>Tydzień 24.</b>	14 (21,5%)	27 (42,2%*)	27 (48,2%**)	66 (34,4%)	77 (54,6%***)	86 (61,4%***)

\* p<0,05, \*\* p<0,01, \*\*\* p<0,001; w porównaniu z placebo

Wszystkie wartości p zostały skorygowane z uwzględnieniem liczebności testów na podstawie wcześniej określonej hierarchii w tygodniu 24. w 2. badaniu z PsA, z wyjątkiem ACR70, zapalenia palców (dactylitis) i zapalenia przyczepów ścięgnistych (enthesitis), które były eksploracyjnymi punktami końcowymi i wszystkich punktów końcowych w tygodniu 16.

Wszystkie wartości p zostały skorygowane z uwzględnieniem liczebności testów na podstawie wcześniej określonej hierarchii w tygodniu 16. w 3. badaniu z PsA, z wyjątkiem odpowiedzi ACR70, która była eksploracyjnym punktem końcowym i wszystkich punktów końcowych w tygodniu 24.

Brak dychotomicznego punktu końcowego klasyfikowano jako brak odpowiedzi.

ACR: Amerykańskie Kolegium Reumatologii; PASI: wskaźnik nasilenia i rozległości zmian chorobowych w łuszczycy; DAS: wskaźnik aktywności choroby; BSA.: powierzchnia ciała

°Pierwszorzędowy punkt końcowy

<sup>1</sup>Cosentyx 150 mg lub 300 mg podskórnym w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie taka sama dawka co miesiąc

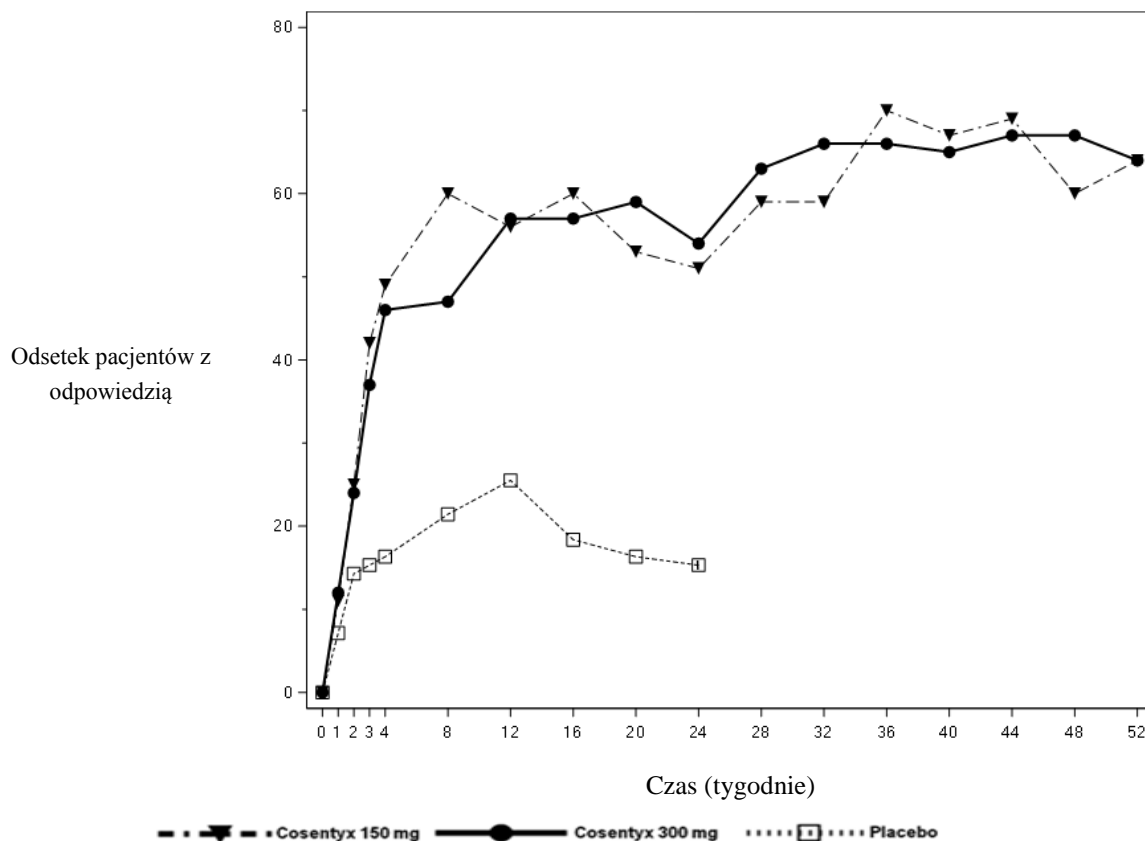
† U pacjentów z zapaleniem palców (dactylitis) na początku badania (odpowiednio n=27, 32, 46 w 2. badaniu z PsA i odpowiednio n=124, 80, 82 w 3. badaniu z PsA)

‡ U pacjentów z zapaleniem przyczepów ścięgnistych (enthesitis) na początku badania (odpowiednio n=65, 64, 56 w 2. badaniu z PsA i odpowiednio n=192, 141, 140 w 3. badaniu z PsA)



Początek działania produktu leczniczego Cosentyx występował już w tygodniu 2. Statystycznie istotną różnicę w ACR 20 w porównaniu do placebo osiągnęto w tygodniu 3. Rycina 2 przedstawia odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR 20 podczas poszczególnych wizyt.

**Rycina 2 Odpowiedź ACR20 w 2. badaniu we wskazaniu PsA (FUTURE 2) do tygodnia 52.**



U pacjentów z PsA obserwowano podobne odpowiedzi dotyczące pierwszorzędkowych i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych, niezależnie od tego, czy przyjmowali oni jednocześnie MTX, czy nie. W 2. badaniu z PsA w tygodniu 24. u pacjentów leczonych produktem leczniczym Cosentyx i jednocześnie stosujących MTX stwierdzano wyższy odsetek odpowiedzi ACR 20 (47,7% i 54,4% odpowiednio dla dawki 150 mg i 300 mg w porównaniu z 20,0% w grupie placebo) i odpowiedzi ACR 50 (31,8% i 38,6% odpowiednio dla dawki 150 mg i 300 mg w porównaniu z 8,0% w grupie placebo). U pacjentów leczonych produktem leczniczym Cosentyx i niestosujących jednocześnie MTX stwierdzano wyższy odsetek odpowiedzi ACR 20 (53,6% i 53,6% odpowiednio dla dawki 150 mg i 300 mg w porównaniu z 10,4% w grupie placebo) i odpowiedzi ACR 50 (37,5% i 32,1% odpowiednio dla dawki 150 mg i 300 mg w porównaniu z 6,3% w grupie placebo).

W 2. badaniu z PsA u pacjentów leczonych produktem leczniczym Cosentyx, zarówno tych, którzy wcześniej nie otrzymywali leków anti-TNF $\alpha$ , jak i pacjentów bez wystarczającej odpowiedzi na leczenie anti-TNF $\alpha$  stwierdzano znamienne wyższy odsetek odpowiedzi ACR 20 w tygodniu 24. w porównaniu z placebo, przy czym odpowiedź ta była nieco większa wśród pacjentów niestosujących wcześniej leków anti-TNF $\alpha$  (pacjenci niestosujący wcześniej leków anti-TNF $\alpha$ : 64% i 58% odpowiednio dla dawki 150 mg i 300 mg w porównaniu z 15,9% w grupie placebo; pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią na anti-TNF $\alpha$ : 30% i 46% odpowiednio dla dawki 150 mg i 300 mg w porównaniu z 14,3% w grupie placebo). W podgrupie pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie anti-TNF $\alpha$ , jedynie w dawce 300 mg stwierdzano znamienne wyższy odsetek odpowiedzi ACR 20 w porównaniu z placebo ( $p < 0,05$ ), a pacjenci leczeni tą dawką odnieśli klinicznie istotne korzyści w odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych porównaniu z dawką 150 mg. Poprawę w odpowiedzi mierzonej wskaźnikiem PASI 75 obserwowano w obu grupach, a po podaniu dawki 300 mg odnotowano statystycznie znamienne korzyści u pacjentów z niewystarczającą

odpowiedzią na anty-TNF $\alpha$ .

Liczba pacjentów z osiową postacią PsA była zbyt mała, by dokonać znaczącej oceny.

Wykazano poprawę we wszystkich składnikach oceny ACR, w tym w ocenie bólu dokonywanej przez pacjenta. W 2. badaniu z PsA w tygodniu 24. odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź wg zmodyfikowanych kryteriów odpowiedzi PsA (PsARC) był większy wśród pacjentów leczonych produktem leczniczym Cosentyx (59,0% i 61,0% odpowiednio dla dawki 150 mg i 300 mg) w porównaniu z placebo (26,5%).

W 1. i 2. badaniu we wskazaniu PsA skuteczność utrzymywała się do tygodnia 104. W 2. badaniu we wskazaniu PsA spośród 200 pacjentów początkowo zrandomizowanych do leczenia produktem leczniczym Cosentyx w dawce 150 mg i 300 mg, 178 (89%) pacjentów nadal stosowało leczenie w tygodniu 52. W grupie 100 pacjentów losowo przydzielonych do leczenia produktem leczniczym Cosentyx w dawce 150 mg, odpowiedź ACR20/50/70 uzyskało odpowiednio 64, 39 i 20 pacjentów. W grupie 100 pacjentów losowo przydzielonych do leczenia produktem leczniczym Cosentyx w dawce 300 mg, odpowiedź ACR20/50/70 uzyskało odpowiednio 64, 44 i 24 pacjentów.

#### Odpowiedź radiologiczna

W 3. badaniu we wskazaniu PsA zahamowanie progresji uszkodzeń strukturalnych oceniano badaniem radiologicznym i wyrażano za pomocą całkowitego wyniku w zmodyfikowanej skali Sharpa Van der Heijde (ang. modified total Sharp score, mTSS) i jej składowych, wyniku w skali oceny nadżerek (ang. Erosion Score, ES) i wyniku w skali zwężenia szpary stawowej (ang. Joint Space Narrowing, JSN). Badania radiologiczne dłoni, nadgarstków i stóp wykonywano przed rozpoczęciem leczenia w badaniu, w tygodniu 16. i (lub) w tygodniu 24., a wyniki były oceniane niezależnie przez co najmniej dwie osoby oceniające, które nie znały przydziału pacjenta do grupy terapeutycznej, ani numeru wizyty. Leczenie produktem Cosentyx w dawce 150 mg i 300 mg istotnie zahamowało szybkość progresji uszkodzeń stawów obwodowych w porównaniu z placebo, co mierzono za pomocą zmiany w wyniku mTSS od wartości wyjściowych do tygodnia 24 (Tabela 6).

Zahamowanie progresji uszkodzeń strukturalnych oceniano również w 1. badaniu z PsA w tygodniu 24. i 52. w porównaniu ze stanem wyjściowym. Dane uzyskane w tygodniu 24. przedstawiono w Tabeli 6.

**Tabela 6** Zmiana w całkowitym wyniku zmodyfikowanej skali Sharpa Van der Heijde w łuszcycowym zapaleniu stawów

	3. badanie z PsA			1. badanie z PsA	
	Placebo n=296	Cosentyx 150 mg <sup>1</sup> n=213	Cosentyx 300 mg <sup>1</sup> n=217	Placebo n=179	Cosentyx 150 mg <sup>2</sup> n=185
<b>Wynik całkowity</b>					
<b>Wartość początkowa (SD)</b>	15,0 (38,2)	13,5 (25,6)	12,9 (23,8)	28,4 (63,5)	22,3 (48,0)
<b>Średnia zmiana w tygodniu 24.</b>	0,50	0,13*	0,02*	0,57	0,13*
*p<0,05 na podstawie nominalnej, nieskorygowanej wartości p					
<sup>1</sup> Cosentyx 150 mg lub 300 mg podskórnym w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie leczenie taką samą dawką co miesiąc					
<sup>2</sup> 10 mg/kg mc. w tygodniu 0., 2. i 4., a następnie leczenie dawkami 75 mg lub 150 mg podawanymi podskórnym					

W 1. badaniu z PsA zahamowanie uszkodzeń strukturalnych utrzymywało się podczas leczenia produktem leczniczym Cosentyx do tygodnia 52.

W 3. badaniu z PsA odsetek pacjentów bez progresji choroby (definiowanej jako zmiana w mTSS o  $\leq 0,5$  względem wartości początkowej) od randomizacji do tygodnia 24. wyniósł 80,3%, 88,5% i 73,6% odpowiednio dla sekukinumabu w dawce 150 mg, 300 mg i placebo. Zahamowanie uszkodzenia strukturalnego obserwowano u pacjentów nieotrzymujących wcześniej leków anti-TNF $\alpha$  i u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leki anti-TNF $\alpha$ , a także u pacjentów leczonych z jednoczesnym podawaniem MTX lub bez.

W 1. badaniu z PsA odsetek pacjentów bez progresji choroby (definiowanej jako zmiana w mTSS o  $\leq 0,5$  względem wartości początkowej) od randomizacji do tygodnia 24. wyniósł 82,3% w grupie otrzymującej sekukinumab dożylnie w dawce wysycającej 10 mg/kg mc. – 150 mg w dawce podtrzymującej podawanej podskórnie oraz 75,7% w grupie placebo. Odsetek pacjentów bez progresji choroby od tygodnia 24. do tygodnia 52. dla sekukinumabu podawanego w dożylną dawkę wysycającą 10 mg/kg mc., po której podskórnie podawano dawkę podtrzymującą w wysokości 150 mg oraz dla pacjentów z grupy placebo, którzy w tygodniu 16. lub w tygodniu 24. przeszli na leczenie sekukinumabem podawanym podskórnie w dawce 75 mg lub 150 mg co 4 tygodnie wyniósł odpowiednio 85,7% i 86,8%.

#### *Sprawność fizyczna i jakość życia związana ze stanem zdrowia*

W 2. badaniu we wskazaniu PsA i w 3. badaniu we wskazaniu PsA pacjenci leczeni produktem leczniczym Cosentyx w dawce 150 mg ( $p=0,0555$  i  $p<0,0001$ ) i 300 mg ( $p=0,0040$  i  $p<0,0001$ ) wykazywali odpowiednio w tygodniu 24. I w tygodniu 16. poprawę sprawności fizycznej w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo, ocenianą za pomocą kwestionariusza oceny stanu zdrowia – wskaźnik niesprawności (HAQ-DI). Poprawę w wynikach HAQ-DI obserwowano niezależnie od wcześniejszej ekspozycji na leki anti-TNF $\alpha$ . Podobne odpowiedzi obserwowano w 1. badaniu we wskazaniu PsA.

Pacjenci leczeni produktem leczniczym Cosentyx zgłaszali znamienne poprawę w jakości życia związanej ze stanem zdrowia, mierzoną za pomocą skróconego kwestionariusza oceny stanu zdrowia w wymiarze fizycznym (SF-36 PCS, ang. Short Form-36 Health Survey Physical Component Summary) ( $p<0,001$ ). Obserwowano także statystycznie znamienne poprawę w odniesieniu do badanych punktów końcowych ocenianych na podstawie wyniku oceny funkcjonalnej osób przewlekle chorych – aspekt zmęczenia (FACIT-F) dla dawki 150 mg oraz 300 mg w porównaniu z placebo (odpowiednio 7,97; 5,97 w porównaniu do 1,63), a poprawa ta utrzymywała się do tygodnia 104. w 2. badaniu we wskazaniu PsA.

Podobne odpowiedzi obserwowano w 1. badaniu z PsA, a skuteczność utrzymywała się do tygodnia 52.

#### *Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (AS)*

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Cosentyx oceniano u 590 pacjentów w dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach III fazy kontrolowanych placebo z udziałem pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (AS), u których wskaźnik aktywności zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa BASDAI (ang. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) wynosił  $\geq 4$  pomimo leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), kortykosteroidami lub lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD). Pacjenci uczestniczący w tych badaniach mieli ustalone rozpoznanie AS z medianą 2,7 do 5,8 lat. W obu badaniach pierwszorzędownym punktem końcowym była przynajmniej 20% poprawa wg kryteriów oceny spondyloartropatii ASAS 20 (Assessment of Spondyloarthritis International Society) w tygodniu 16.

W 1. badaniu we wskazaniu zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (1. badanie z AS) i w 2. badaniu we wskazaniu zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (2. badanie z AS) odpowiednio 27,0% i 38,8% pacjentów otrzymywało wcześniej leczenie lekiem anti-TNF $\alpha$ , a następnie przerwało je z powodu braku skuteczności lub nietolerancji (pacjenci bez wystarczającej odpowiedzi na anti-TNF $\alpha$ ).

W 1. badaniu we wskazaniu AS (MEASURE 1) ocenie poddano 371 pacjentów, z których

odpowiednio 14,8% i 33,4% stosowało jednocześnie MTX lub sulfasalazynę. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy przyjmującej produkt leczniczy Cosentyx otrzymywali lek dożylnie w dawce 10 mg/kg mc. w tygodniu 0., 2. i 4., a następnie otrzymywali podskórnie dawkę 75 mg lub 150 mg co miesiąc, począwszy od tygodnia 8. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy placebo, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie w tygodniu 16. (wczesna zmiana leczenia) oraz wszyscy inni pacjenci z grupy placebo w tygodniu 24. zostali przeniesieni do grupy otrzymującej produkt leczniczy Cosentyx (w dawce 75 mg lub 150 mg podawanej podskórnie), a następnie byli leczeni tą samą dawką podawaną raz na miesiąc.

W 2. badaniu we wskazaniu AS (MEASURE 2) ocenie poddano 219 pacjentów, z których odpowiednio 11,9% i 14,2% stosowało jednocześnie MTX lub sulfasalazynę. Pacjenci losowo przydzieleni do grupy przyjmującej produkt leczniczy Cosentyx otrzymywali lek podskórnie w dawce 75 mg lub 150 mg w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie w tej samej dawce co miesiąc. W tygodniu 16. pacjenci losowo przydzieleni do grupy placebo na początku badania przeszli ponowną randomizację do grupy leczonej produktem leczniczym Cosentyx (w dawce 75 mg lub 150 mg podawanej podskórnie) raz na miesiąc.

#### *Objawy przedmiotowe i podmiotowe*

W 2. badaniu we wskazaniu AS leczenie produktem leczniczym Cosentyx w dawce 150 mg spowodowało większą poprawę we wskaźnikach aktywności choroby w porównaniu z placebo w tygodniu 16. (patrz Tabela 7).

**Tabela 7 Odpowiedź kliniczna w 2. badaniu we wskazaniu AS w tygodniu 16.**

Wynik (wartość p w porównaniu z placebo)	Placebo (n = 74)	75 mg (n = 73)	150 mg (n = 72)
Odpowiedź ASAS 20, %	28,4,	41,1	61,1***
Odpowiedź ASAS 40, %	10,8	26,0	36,1***
hsCRP, (stosunek wartości post BSL/BSL)	1,13	0,61	0,55***
ASAS 5/6, %	8,1	34,2	43,1***
Częściowa remisja ASAS, %	4,1	15,1	13,9
BASDAI 50, %	10,8	24,7*	30,6**
Duża poprawa ASDAS-CRP	4,1	15,1*	25,0***
<p>* p&lt;0,05; ** p&lt;0,01; *** p&lt;0,001; w porównaniu z placebo  Wszystkie wartości p zostały skorygowane z uwzględnieniem liczebności testów na podstawie wcześniej określonej hierarchii, z wyjątkiem BASDAI 50 i ASDAS-CRP  Brak dychotomicznego punktu końcowego klasyfikowano jako brak odpowiedzi</p> <p>ASAS: kryteria oceny wg Międzynarodowego Towarzystwa Badania Spondyloartropatii;  BASDAI: wskaźnik aktywności zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa; hsCRP: wysoce czułe oznaczenie stężenia białka C-reaktywnego; ASDAS: wynik oceny aktywności zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa; BSL: wartości początkowe</p>			

W 2. badaniu we wskazaniu AS (MEASURE 2) początek działania produktu leczniczego Cosentyx podawanego w dawce 150 mg występował już w tygodniu 1. w odniesieniu do ASAS 20 oraz w tygodniu 2. w odniesieniu do ASAS 40 (przewaga nad placebo).

W grupie otrzymującej produkt leczniczy Cosentyx w dawce 150 mg, w porównaniu z placebo odpowiedzi ASAS 20 poprawiły się w tygodniu 16., zarówno u pacjentów bez wcześniejszego leczenia lekiem anty-TNF $\alpha$  (68,2% w porównaniu z 31,1%; p<0,05), jak i u pacjentów bez wystarczającej odpowiedzi na leczenie lekiem anty-TNF $\alpha$  (50,0% w porównaniu z 24,1%; p<0,05).

W obu badaniach we wskazaniu AS pacjenci leczeni produktem leczniczym Cosentyx (w dawce 150 mg w 2. badaniu dotyczącym AS oraz w obu schematach dawkowania w 1. badaniu dotyczącym AS) wykazywali znaczącą poprawę w odniesieniu do przedmiotowych i podmiotowych objawów choroby w tygodniu 16., przy porównywalnej sile odpowiedzi i skuteczności utrzymującej się do tygodnia 52., zarówno wśród pacjentów niestosujących wcześniej leczenia anty-TNF $\alpha$ , jak i pacjentów bez wystarczającej odpowiedzi na leczenie anty-TNF $\alpha$ . W 2. badaniu dotyczącym AS wśród 72 pacjentów, którzy początkowo zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej Cosentyx w dawce 150 mg, 61 (84,7%) pacjentów nadal stosowało leczenie w tygodniu 52. Spośród 72 pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej Cosentyx w dawce 150 mg, odpowiednio u 45 i 35 uzyskano odpowiedź ASAS 20/40.

#### *Ruchomość kręgosłupa*

Pacjenci leczeni produktem leczniczym Cosentyx w dawce 150 mg wykazywali poprawę ruchomości kręgosłupa mierzonej zmianą wskaźnika BASMI w tygodniu 16. względem wartości początkowych zarówno w 1. badaniu z AS (-0,40 w por. z -0,12 dla placebo;  $p=0,0114$ ), jak i w 2. badaniu z AS (-0,51 w por. z -0,22 dla placebo;  $p=0,0533$ ). Poprawa ta utrzymywała się do tygodnia 52.

#### *Sprawność fizyczna i jakość życia związana ze stanem zdrowia*

W 1. i 2. badaniu we wskazaniu AS u pacjentów leczonych produktem leczniczym Cosentyx w dawce 150 mg nastąpiła poprawa jakości życia związana ze stanem zdrowia, mierzona za pomocą kwestionariusza jakości życia w AS (ASQoL) ( $p=0,001$ ) i skróconego kwestionariusza oceny stanu zdrowia w wymiarze fizycznym (SF-36PCS) ( $p<0,001$ ). Pacjenci leczeni produktem leczniczym Cosentyx w dawce 150 mg wykazywali również statystycznie znaczącą poprawę w zakresie badanych punktów końcowych dotyczących czynności fizycznych ocenianych za pomocą wskaźnika BASFI (the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) w porównaniu z placebo (-2,15 w porównaniu z -0,68) i zmęczenia ocenianego w skali oceny funkcjonalnej osób przewlekle chorych – aspekt zmęczenie (FACIT-Fatigue) w porównaniu z placebo (8,10 w porównaniu z 3,30). Poprawa ta utrzymywała się do tygodnia 52.

#### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Cosentyx w łuszczycy plackowatej u dzieci i młodzieży w wieku od urodzenia do poniżej 6 lat oraz w przewlekłym idiopatycznym zapaleniu stawów u dzieci i młodzieży w wieku od urodzenia do poniżej 2 lat (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Cosentyx w łuszczycy plackowatej u dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat do poniżej 18 lat oraz w przewlekłym idiopatycznym zapaleniu stawów u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat do poniżej 18 lat (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Łuszczycy plackowata

#### *Wchłanianie*

Po podaniu zdrowym ochotnikom pojedynczej dawki podskórnej sekukinumabu w wysokości 300 mg w postaci płynnej sekukinumab osiągał maksymalne stężenie w surowicy wynoszące  $43,2\pm 10,4$   $\mu\text{g/ml}$  po upływie od 2 do 14 dni.

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że po podaniu pojedynczej dawki podskórnej w wysokości 150 mg lub 300 mg pacjentom z łuszczycą plackowatą sekukinumab osiąga maksymalne stężenia w surowicy wynoszące odpowiednio  $13,7\pm 4,8$   $\mu\text{g/ml}$  i  $27,3\pm 9,5$   $\mu\text{g/ml}$  po 5 – 6 dniach od podania.

Po początkowym cotygodniowym podawaniu dawki leku w pierwszym miesiącu leczenia czas do osiągnięcia stężenia maksymalnego wahał się od 31 do 34 dni w oparciu o analizę farmakokinetyki

populacyjnej.

Na podstawie danych symulacyjnych maksymalne stężenia w stanie stacjonarnym ( $C_{max,ss}$ ) po podskórnym podaniu dawki 150 mg lub 300 mg wyniosły odpowiednio 27,6  $\mu\text{g/ml}$  i 55,2  $\mu\text{g/ml}$ . Analiza farmakokinetyki populacyjnej sugeruje, że stan stacjonarny osiągany jest po 20 tygodniach przy schemacie dawkowania raz na miesiąc.

W porównaniu z ekspozycją na pojedynczą dawkę leku, analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że u pacjentów następował 2-krotny wzrost maksymalnego stężenia w surowicy i pola pod krzywą (AUC) po wielokrotnym, comiesięcznym podawaniu dawek podczas leczenia podtrzymującego.

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że u pacjentów z łuszczycą plackowatą sekukinumab był wchłaniany ze średnią biodostępnością bezwzględną wynoszącą 73%. W przeprowadzonych badaniach obliczono, że bezwzględna biodostępność mieściła się w zakresie od 60 do 77%.

#### Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji w fazie końcowej ( $V_z$ ) po podaniu pojedynczej dawki dożylniej mieściła się w zakresie od 7,10 do 8,60 litrów u pacjentów z łuszczycą plackowatą, sugerując, że sekukinumab podlega ograniczonej dystrybucji do kompartmentów obwodowych.

#### Metabolizm

IgG jest w większości eliminowana w mechanizmie katabolizmu wewnątrzkomórkowego jako następstwo poprzedzającej endocytozy w fazie płynnej lub receptorowej.

#### Eliminacja

Średni klirens ogólnoustrojowy (CL) po podaniu pojedynczej dawki dożylniej pacjentom z łuszczycą plackowatą wahał się od 0,13 do 0,36 l/dobę. W analizie farmakokinetyki populacyjnej średni klirens ogólnoustrojowy (CL) wyniósł 0,19 l/dobę u pacjentów z łuszczycą plackowatą. Płeć pacjentów nie miała wpływu na wielkość CL. Klirens nie zależał od dawki leku, ani od czasu.

Średni okres półtrwania w fazie eliminacji, szacowany w analizie farmakokinetyki populacyjnej wyniósł 27 dni u pacjentów z łuszczycą plackowatą, wahając się od 18 do 46 dni we wszystkich badaniach z łuszczycą i dożylnym podaniem leku.

#### Liniowość/nieliniowość

Farmakokinetykę po podaniu dawki pojedynczej i dawek wielokrotnych sekukinumabu pacjentom z łuszczycą plackowatą określano w kilku badaniach z podaniem dożylnych dawek leku mieszczących się w zakresie od 1 x 0,3 mg/kg mc. do 3 x 10 mg/kg mc. oraz z podaniem dawek podskórnych wahaających się od 1 x 25 mg do wielokrotnych dawek w wysokości 300 mg. Ekspozycja była proporcjonalna we wszystkich schematach dawkowania.

#### Łuszczycowe zapalenie stawów

Właściwości farmakokinetyczne sekukinumabu obserwowane u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów były podobne do właściwości farmakokinetycznych występujących u pacjentów z łuszczycą plackowatą. Biodostępność sekukinumabu u pacjentów z PsA wyniosła 85% na podstawie modelu farmakokinetyki populacyjnej.

#### Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Właściwości farmakokinetyczne sekukinumabu obserwowane u pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa były podobne do właściwości farmakokinetycznych u pacjentów z łuszczycą plackowatą.

## Szczególne grupy pacjentów

### Pacjenci w podeszłym wieku

Spośród 3 430 pacjentów z łuszczycą plackowatą przyjmujących produkt leczniczy Cosentyx w badaniach klinicznych, łącznie 230 pacjentów miało 65 i więcej lat, a 32 pacjentów miało 75 i więcej lat.

Spośród 2 536 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów stosujących w badaniach klinicznych produkt leczniczy Cosentyx, łącznie 236 pacjentów miało 65 i więcej lat, a 25 pacjentów miało 75 i więcej lat.

Spośród 571 pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa stosujących w badaniach klinicznych produkt leczniczy Cosentyx, łącznie 24 pacjentów miało 65 i więcej lat, a 3 pacjentów miało 75 i więcej lat.

Analiza farmakokinetyki populacyjnej przeprowadzona na ograniczonej liczbie osób w podeszłym wieku (n=71 w wieku  $\geq 65$  lat i n=7 w wieku  $\geq 75$  lat) wykazała podobny klirens u pacjentów w podeszłym wieku, jak u pacjentów w wieku poniżej 65 lat.

### Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Brak jest danych farmakokinetycznych dotyczących pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Należy spodziewać się, że wydalanie produktu leczniczego Cosentyx w postaci niezmięnionej, jako przeciwciała monoklonalnego IgG z moczem będzie małe i pozbawione istotnego znaczenia. Immunoglobuliny IgG są wydalone głównie na drodze katabolizmu i należy oczekiwać, że zaburzenia czynności wątroby nie będą miały wpływu na klirens produktu leczniczego Cosentyx.

### Wpływ masy ciała na farmakokinetykę

Klirens i objętość dystrybucji sekukinumabu zwiększają się wraz ze wzrostem masy ciała.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne wynikające z badań reaktywności krzyżowej w tkankach, badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz toksycznego wpływu na reprodukcję przeprowadzone z sekukinumabem lub mysimi przeciwciałami skierowanymi przeciwko mysiej IL-17A nie ujawniły szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Ponieważ sekukinumab wiąże się z IL-17A występującą u ludzi i małp cynomolgus, bezpieczeństwo jego stosowania badano u małp cynomolgus. Nie obserwowano działań niepożądanych sekukinumabu po podskórnym podawaniu leku małpom cynomolgus przez okres do 13 tygodni i dożylnym podawaniu leku przez okres do 26 tygodni (w tym w badaniach farmakokinetyki, farmakodynamiki, immunogenności i immunotoksyczności (np. odpowiedzi humoralnej zależnej od limfocytów T i aktywności komórek NK)). Średnie stężenie w surowicy oznaczane u małp po 13 tygodniach podawania podskórnych dawek w wysokości 150 mg/kg mc. było znacznie wyższe niż przewidywane średnie stężenie w surowicy u pacjentów z łuszczycą po podaniu największej dawki stosowanej klinicznie. Przeciwciała przeciwko sekukinumabowi wykryto tylko u jednego z narażonych zwierząt. Nie obserwowano żadnej nieswoistej reaktywności krzyżowej w tkankach, gdy sekukinumab zastosowano wobec prawidłowych tkanek ludzkich.

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach w celu oceny rakotwórczego działania sekukinumabu.

W badaniu nad rozwojem zarodka i płodu małp cynomolgus sekukinumab nie wykazywał toksycznego działania na matkę, zarodek lub działania teratogenne, gdy lek podawano przez cały okres organogenezy i w późnym okresie ciąży.

Nie obserwowano działań niepożądanych mysich przeciwciał skierowanych przeciwko mysiej IL-17A w badaniach płodności i wczesnego rozwoju zarodka oraz w badaniach rozwoju przed- i pourodzeniowego prowadzonych na myszach. Duża dawka stosowana w tych badaniach przekraczała

maksymalną skuteczną dawkę leku w odniesieniu do zahamowania i aktywności IL-17A (patrz punkt 4.6).

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Trehaloza dwuwodna  
L-histydyna  
L-histydyny chlorowodorek jednowodny  
L-metionina  
Polisorbat 80  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

### **6.3 Okres ważności**

18 miesięcy

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać. W razie konieczności Cosentyx może być jednorazowo przechowywany poza lodówką przez okres do 4 dni w temperaturze pokojowej, nie wyższej niż 30°C.

Przechowywać strzykawki w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Produkt leczniczy Cosentyx jest dostępny w szklanej strzykawce o pojemności 1 ml, wyposażonej w tłok z uszczelką pokrytą powłoką FluroTec® połączonej z igłą w rozmiarze 27G x 1/2" i sztywną osłoną igły wykonaną z kauczuku butadienowo-styrenowego w komplecie z pasywnym urządzeniem zabezpieczającym wykonanym z poliwęglanu.

Produkt leczniczy Cosentyx jest dostępny w opakowaniach jednostkowych zawierających 1 lub 2 ampułko-strzykawki oraz w opakowaniach zbiorczych zawierających 6 ampułkostrzykawk (3 opakowania po 2 sztuki).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Produkt leczniczy Cosentyx 150 mg roztwór do wstrzykiwań jest dostępny w jednorazowej ampułko-strzykawce przeznaczonej do indywidualnego wykorzystania. Nie wstrząsać strzykawką ani nie zamrażać strzykawki. Strzykawkę należy wyjąć z lodówki 20 minut przed wstrzyknięciem, aby produkt osiągnął temperaturę pokojową.

Przed użyciem zaleca się dokładne obejrzenie ampułko-strzykawki. Płyn powinien być przejrzysty. Jego kolor może wahać się od bezbarwnego do lekko żółtego. Może być widoczny mały pęcherzyk powietrza i jest to zjawisko normalne. Nie używać, jeśli płyn zawiera łatwo widoczne cząstki, jest mętny lub wyraźnie brązowy. Szczegółowa instrukcja stosowania znajduje się w ulotce dołączonej do opakowania.



Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlandia

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/14/980/002  
EU/1/14/980/003  
EU/1/14/980/006

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

15.01.2015

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

10/2018

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Cosentyx 150 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każdy wstrzykiwacz zawiera 150 mg sekukinumabu\* w 1 ml.

\*Sekukinumab jest rekombinowanym, w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, skierowanym przeciwko interleukinie-17A. Sekukinumab należy do klasy IgG1/κ i jest wytwarzany przez komórki jajnika chomika chińskiego (CHO).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu (wstrzykiwacz SensoReady)

Roztwór jest przezroczysty i bezbarwny do lekko żółtego.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

#### Łuszczyca plackowata

Produkt leczniczy Cosentyx jest wskazany w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia ogólnego.

#### Łuszczycowe zapalenie stawów

Produkt leczniczy Cosentyx, stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest wskazany w leczeniu aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na wcześniejsze leczenie lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) jest niewystarczająca (patrz punkt 5.1).

#### Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Produkt leczniczy Cosentyx jest wskazany w leczeniu aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u osób dorosłych, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne była niewystarczająca.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Produkt leczniczy Cosentyx jest przeznaczony do stosowania pod kierunkiem i nadzorem lekarza doświadczonego w rozpoznawaniu i leczeniu chorób, w których produkt leczniczy Cosentyx jest wskazany do stosowania.

## Dawkowanie

### Łuszczyca plackowata

Zalecana dawka to 300 mg sekukinumabu we wstrzyknięciu podskórnym i jest ona początkowo podawana w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące. Każda dawka 300 mg jest podawana w postaci dwóch wstrzyknięć podskórnych po 150 mg.

### Łuszczycowe zapalenie stawów

U pacjentów z występującą jednocześnie łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego lub u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leki anty-TNF $\alpha$ , zalecana dawka wynosi 300 mg we wstrzyknięciu podskórnym i jest ona początkowo podawana w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące. Każda dawka 300 mg jest podawana w dwóch wstrzyknięciach podskórnych po 150 mg.

U innych pacjentów zalecana dawka wynosi 150 mg we wstrzyknięciu podskórnym i jest ona początkowo podawana w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące. W zależności od odpowiedzi klinicznej dawkę można zwiększyć do 300 mg.

### Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Zalecana dawka wynosi 150 mg we wstrzyknięciu podskórnym i podawana jest ona początkowo w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące.

We wszystkich powyższych wskazaniach dostępne dane wskazują, że odpowiedź kliniczną zazwyczaj uzyskuje się w ciągu 16 tygodni leczenia. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi do 16. tygodnia terapii. Niektórzy pacjenci z odpowiedzią częściową na początku leczenia mogą później wykazywać poprawę w miarę kontynuowania terapii po upływie 16 tygodni.

## Szczególne grupy pacjentów

### Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat i starsi)

Brak konieczności dostosowania dawki (patrz punkt 5.2).

### Zaburzenia czynności nerek / zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem produktu leczniczego Cosentyx w tych populacjach pacjentów. Nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania.

### Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Cosentyx u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

## Sposób podawania

Produkt leczniczy Cosentyx podaje się we wstrzyknięciu podskórnym. O ile jest to możliwe, leku nie należy wstrzykiwać w miejsca skóry pokryte zmianami łuszczycowymi.

Po odpowiednim przeszkoleniu w technice wykonywania wstrzyknięć podskórnych pacjenci mogą samodzielnie podawać produkt leczniczy Cosentyx, jeśli lekarz uzna to za właściwe. Lekarz powinien jednak prowadzić odpowiedni nadzór nad leczeniem. Należy poinstruować pacjentów, by wstrzykiwali pełną ilość produktu leczniczego Cosentyx, zgodnie ze wskazówkami podanymi w ulotce dołączonej do opakowania. Dokładną instrukcję podania leku zamieszczono w ulotce dołączonej do opakowania.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Ciężkie reakcje nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Klinicznie istotne, czynne zakażenie (np. czynna gruźlica; patrz punkt 4.4).

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

##### Zakażenia

Produkt leczniczy Cosentyx może zwiększać ryzyko zakażeń. U pacjentów przyjmujących Cosentyx zaobserwowano poważne zakażenia po wprowadzeniu produktu do obrotu. Należy zachować ostrożność rozważając zastosowanie produktu leczniczego Cosentyx u pacjentów z przewlekłym zakażeniem lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie.

Należy poinformować pacjentów o konieczności zgłaszania się po poradę medyczną, jeśli wystąpią u nich przedmiotowe lub podmiotowe objawy zakażenia. Jeśli u pacjenta rozwinię się ciężkie zakażenie, jego stan należy ściśle monitorować, a podawanie produktu leczniczego Cosentyx należy przerwać aż do ustąpienia zakażenia.

W badaniach klinicznych u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Cosentyx obserwowano zakażenia (patrz punkt 4.8). Większość stanowiły łagodne lub umiarkowane zakażenia górnych dróg oddechowych, takie jak zapalenie nosa i gardła, niewymagające przerwania leczenia.

W związku z mechanizmem działania produktu leczniczego Cosentyx, w badaniach klinicznych we wskazaniu łuszczyca zgłaszano przypadki kandydozy śluzówki i skóry niezdefiniowane jako ciężkie, które występowały częściej wśród pacjentów przyjmujących sekukinumab niż w grupie placebo (3,55 na 100 pacjento-lat w grupie otrzymującej 300 mg sekukinumabu w porównaniu z 1,00 na 100 pacjento-lat w grupie placebo) (patrz punkt 4.8).

W badaniach klinicznych nie zgłaszano wzmożonej podatności na zakażenie gruźlicą. Jednak produktu leczniczego Cosentyx nie należy podawać pacjentom z czynną gruźlicą. U pacjentów z utajonym zakażeniem gruźlicą należy rozważyć leczenie przeciwgruźlicze przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Cosentyx.

##### Nieswoiste zapalenia jelit

Zgłaszano przypadki nowych zachorowań lub zaostrzeń choroby Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Należy zachować ostrożność przepisując produkt leczniczy Cosentyx pacjentom z nieswoistym zapaleniem jelit, w tym z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Pacjenci powinni być ściśle monitorowani.

##### Reakcje nadwrażliwości

W badaniach klinicznych u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Cosentyx obserwowano rzadkie przypadki reakcji anafilaktycznych. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznych lub innych ciężkich reakcji nadwrażliwości podawanie produktu leczniczego Cosentyx należy natychmiast przerwać i rozpocząć odpowiednie leczenie.

##### Osoby z wrażliwością na lateks

Zdejmowany kapturek wstrzykiwacza z produktem leczniczym Cosentyx zawiera pochodną lateksu naturalnego. W zdejmowanym kapturku nie wykryto lateksu naturalnego. Jednak stosowanie wstrzykiwacza z produktem leczniczym Cosentyx przez pacjentów z wrażliwością na lateks nie było badane i dlatego istnieje ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości, których nie można całkowicie wykluczyć.

##### Szczepienia

Nie należy podawać żywych szczepionek jednocześnie z produktem leczniczym Cosentyx.

Pacjenci leczeni produktem leczniczym Cosentyx mogą jednocześnie otrzymywać szczepionki inaktywowane lub nieżywe. W badaniu, po zastosowaniu szczepionki przeciwko meningokokom i inaktywowanej szczepionki przeciwko grypie, podobny odsetek zdrowych ochotników otrzymujących 150 mg sekukinumabu, jak zdrowych ochotników otrzymujących placebo zdołał wytworzyć odpowiednią odpowiedź immunologiczną, polegającą na co najmniej 4-krotnym zwiększeniu miana przeciwciał przeciwko meningokokom i grypie. Dane sugerują, że produkt leczniczy Cosentyx nie hamuje humoralnej odpowiedzi immunologicznej na szczepionki przeciwko meningokokom lub grypie.

#### Jednoczesne leczenie immunosupresyjne

W badaniach dotyczących łuszczycy nie oceniano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Cosentyx w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi, w tym lekami biologicznymi lub fototerapią (patrz także punkt 4.5).

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie należy podawać żywych szczepionek jednocześnie z produktem leczniczym Cosentyx (patrz także punkt 4.4).

W badaniu, w którym uczestniczyli pacjenci z łuszczycą plackowatą nie obserwowano interakcji pomiędzy sekukinumabem a midazolamem (substrat CYP3A4).

W badaniach klinicznych dotyczących zapalenia stawów (w tym u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów i zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa) nie obserwowano interakcji, gdy produkt leczniczy Cosentyx podawano jednocześnie z metotreksatem (MTX) i (lub) glikokortykosteroidami.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę zapobiegania ciąży podczas leczenia i przez co najmniej 20 tygodni po jego zakończeniu.

##### Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania sekukinumabu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój zarodka/płod, poród lub rozwój po porodzie (patrz punkt 5.3). Dla bezpieczeństwa zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Cosentyx w okresie ciąży.

##### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy sekukinumab przenika do mleka ludzkiego. Immunoglobuliny przenikają do mleka ludzkiego i nie wiadomo, czy sekukinumab jest wchłaniany układowo po spożyciu przez dziecko. Ze względu na ryzyko działań niepożądanych sekukinumabu u dzieci karmionych piersią, należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią podczas leczenia i na okres do 20 tygodni po jego zakończeniu, czy przerwać podawanie produktu leczniczego Cosentyx, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia produktem leczniczym Cosentyx dla matki.

##### Płodność

Wpływ sekukinumabu na płodność ludzi nie był oceniany. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Cosentyx nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Produkt leczniczy Cosentyx podawano ponad 11 900 pacjentom uczestniczącym w zaślepionych i otwartych badaniach klinicznych w różnych wskazaniach (łuszczyca plackowata, łuszczycowe zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa i inne choroby autoimmunologiczne), co stanowi ekspozycję wynoszącą 20 995 pacjento-lat. Z tej grupy ponad 7 100 pacjentów otrzymywało produkt leczniczy Cosentyx przez co najmniej jeden rok.

##### Działania niepożądane we wskazaniu łuszczyca plackowata

Dane z czterech, kontrolowanych placebo badań III fazy z łuszczycą plackowatą zostały wykorzystane do zbiorczej oceny bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Cosentyx w porównaniu z placebo przez okres do 12 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Do oceny włączono w sumie 2 076 pacjentów (692 pacjentów przyjmujących dawkę 150 mg, 690 pacjentów leczonych dawką 300 mg i 694 pacjentów otrzymujących placebo).

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (ang. adverse drug reaction, ADR) były zakażenia górnych dróg oddechowych (najczęściej zapalenia nosa i gardła, nieżyt nosa). Większość działań miała nasilenie łagodne lub umiarkowane.

##### Działania niepożądane we wskazaniu łuszczycowe zapalenie stawów (PsA)

W kontrolowanych placebo badaniach z zastosowaniem produktu Cosentyx w łuszczycowym zapaleniu stawów uczestniczyło 2 754 pacjentów (1 871 pacjentów przyjmowało produkt leczniczy Cosentyx i 883 pacjentów przyjmowało placebo), a całkowita ekspozycja na leczenie produktem Cosentyx w badaniu wyniosła 4 478 pacjento-lat. Profil bezpieczeństwa obserwowany u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów (PsA) leczonych produktem leczniczym Cosentyx jest zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym u pacjentów z łuszczycą plackowatą leczonych produktem leczniczym Cosentyx.

##### Działania niepożądane we wskazaniu zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (AS)

Produkt leczniczy Cosentyx oceniano w dwóch badaniach kontrolowanych placebo dotyczących zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (AS), w których uczestniczyło 590 pacjentów (394 pacjentów przyjmowało produkt leczniczy Cosentyx i 196 pacjentów przyjmowało placebo), a całkowita ekspozycja na leczenie w badaniu wyniosła 755 pacjento-lat (mediana czasu trwania ekspozycji w populacji pacjentów leczonych sekukinumabem wyniosła: 469 dni w badaniu 1 i 460 dni w badaniu 2 we wskazaniu AS). Profil bezpieczeństwa obserwowany u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa leczonych produktem leczniczym Cosentyx jest zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym u pacjentów z łuszczycą leczonych produktem leczniczym Cosentyx.

##### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych we wskazaniach: łuszczyca plackowata, łuszczycowe zapalenie stawów i zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, jak również zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu (Tabela 1) zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. Działania niepożądane w obrębie każdej grupy wymieniono według częstości występowania, zaczynając od działań najczęściej występujących. W obrębie każdej grupy o określonej częstości działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Ponadto, kategorie częstości występowania określono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ );

bardzo rzadko (<1/10 000); oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 1 Wykaz działań niepożądanych z badań klinicznych<sup>1)</sup> oraz zgłaszanych po wprowadzeniu produktu do obrotu**

Klasyfikacja układów i narządów	Częstotliwość	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenia górnych dróg oddechowych
	Często	Opryszczka jamy ustnej
	Niezbyst często	Kandydoza jamy ustnej
		Grzybica stóp
	Zapalenie ucha zewnętrznego	
	Nieznana	Kandydoza błon śluzowych i skóry (w tym kandydoza przełyku)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyst często	Neutropenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia oka	Niezbyst często	Zapalenie spojówek
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Wodnisty wyciek z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Biegunka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyst często	Pokrzywka
<sup>1)</sup> Badania kliniczne kontrolowane placebo (III fazy) z udziałem pacjentów z łuszczycą plackowatą, PsA i AS, którym podawano dawkę 300 mg, 150 mg, 75 mg lub placebo przez okres do 12 tygodni (łuszczycy plackowata) lub 16 tygodni (PsA i AS)		

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### Zakażenia

W badaniach klinicznych z łuszczycą plackowatą, w okresie kontrolowanym placebo (łącznie 1 382 pacjentów było leczonych produktem leczniczym Cosentyx i 694 pacjentów otrzymywało placebo przez okres do 12 tygodni) zakażenia zgłaszano u 28,7% pacjentów leczonych produktem leczniczym Cosentyx w porównaniu do 18,9% pacjentów otrzymujących placebo. Większość zakażeń stanowiły lekkie zakażenia górnych dróg oddechowych o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, takie jak zapalenia nosa i gardła, które nie wymagały przerwania leczenia. Obserwowano wzrost częstości występowania kandydozy błon śluzowych i skóry, wynikający z mechanizmu działania leku, jednak przypadki te miały nasilenie łagodne do umiarkowanego, nie były ciężkie, poddawały się standardowemu leczeniu i nie wymagały przerwania terapii. Ciężkie zakażenia wystąpiły u 0,14% pacjentów leczonych produktem leczniczym Cosentyx oraz u 0,3% pacjentów otrzymujących placebo (patrz punkt 4.4).

Przez cały okres leczenia (łącznie 3 430 pacjentów leczonych produktem leczniczym Cosentyx w większości przez okres do 52 tygodni) zakażenia zgłaszano u 47,5% pacjentów leczonych produktem leczniczym Cosentyx (0,9 na pacjento-rok okresu przedłużonej obserwacji). Ciężkie zakażenia zgłaszano u 1,2% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Cosentyx (0,015 na pacjento-rok okresu przedłużonej obserwacji).

Częstość występowania zakażeń obserwowana w badaniach klinicznych dotyczących łuszczycowego zapalenia stawów i zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa była podobna do częstości obserwowanych w badaniach dotyczących łuszczycy plackowatej.

### *Neutropenia*

W badaniach klinicznych III fazy we wskazaniu łuszczyca plackowata neutropenia była częściej obserwowana po zastosowaniu sekukinumabu niż placebo, ale w większości przypadków była ona łagodna, przejściowa i odwracalna. Neutropenię  $<1,0-0,5 \times 10^9/l$  (stopnia 3 wg CTCAE) zgłaszano u 18 z 3 430 (0,5%) pacjentów leczonych sekukinumabem, bez zależności od dawki i bez związku czasowego z zakażeniami w 15 z 18 przypadków. Nie zgłaszano przypadków cięższej neutropenii. W pozostałych 3 przypadkach zgłaszano zakażenia niezdefiniowane jako ciężkie, wykazujące zwykłą odpowiedź na standardowe postępowanie i niewymagające przerwania stosowania produktu leczniczego Cosentyx.

Częstość występowania neutropenii w łuszczycowym zapaleniu stawów i zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa jest podobna jak w łuszczycy.

Zgłaszano rzadkie przypadki neutropenii  $<0,5 \times 10^9/l$  (stopnia 4 wg CTCAE).

### *Reakcje nadwrażliwości*

W badaniach klinicznych opisano przypadki pokrzywki i rzadkie przypadki reakcji anafilaktycznej na produkt leczniczy Cosentyx (patrz także punkt 4.4).

### *Immunogenność*

W badaniach klinicznych dotyczących łuszczycy plackowatej, łuszczycowego zapalenia stawów i zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa mniej niż 1% pacjentów leczonych produktem leczniczym Cosentyx wytworzyło przeciwciała przeciwko sekukinamubowi po okresie do 52 tygodni leczenia. Około połowę przeciwciał przeciwko lekowi wytworzonych podczas leczenia stanowiły przeciwciała neutralizujące, jednak nie wiązało się to z utratą skuteczności lub zmianami farmakokinetycznymi.

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych  
Aleje Jerozolimskie 181C  
02-222 Warszawa  
Tel.: + 48 22 49 21 301  
Faks: + 48 22 49 21 309 e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

## **4.9 Przedawkowanie**

W badaniach klinicznych nie zgłaszano przypadków przedawkowania.

W badaniach klinicznych dożylnie podawano dawki w wysokości do 30 mg/kg mc. (około 2000 do 3000 mg) bez działań toksycznych ograniczających wielkość dawek. W przypadku przedawkowania zaleca się monitorowanie pacjenta pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów niepożądanych i natychmiastowe wdrożenie odpowiedniego leczenia objawowego.



## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inhibitory interleukiny, kod ATC: L04AC10

#### Mechanizm działania

Sekukinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1/κ, które selektywnie wiąże się i neutralizuje prozapalną cytokinę, interleukinę-17A (IL-17A). Działanie sekukinumabu jest ukierunkowane na IL-17A i hamuje interakcję IL-17A z receptorem dla IL-17, znajdującym się na różnych typach komórek, w tym keratynocytach. W konsekwencji sekukinumab hamuje uwalnianie prozapalnych cytokin, chemokin i mediatorów uszkodzenia tkanek oraz zmniejsza udział IL-17A w wywoływaniu chorób autoimmunologicznych i zapalnych. Sekukinumab dociera do skóry w klinicznie istotnych stężeniach i obniża miejscowe markery zakażenia. Bezpośrednim skutkiem leczenia sekukinumabem jest zmniejszenie zaczerwienienia, stwardnienia i łuszczenia się zmian skórnych w łuszczycy plackowatej.

IL-17A jest naturalnie występującą cytokiną uczestniczącą w prawidłowych odpowiedziach zapalnych i immunologicznych. IL-17A odgrywa kluczową rolę w patogenezie łuszczycy plackowatej, łuszczycowego zapalenia stawów i zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, a jej stężenie jest podwyższone w zmienionej chorobowo skórze w przeciwieństwie do niezmiennych fragmentów skóry pacjentów z łuszczycą plackowatą oraz w tkance maziowej pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów. Częstość występowania komórek wytwarzających IL-17 była również znamienne większa w podchrząstkowym szpiku kostnym powierzchni stawowych u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa.

#### Działanie farmakodynamiczne

Stężenia całkowitej IL-17A w surowicy (wolnej IL-17A i związanej z sekukinumabem) początkowo wzrastają u pacjentów leczonych sekukinumabem. Następnie obserwuje się powolny spadek ze względu na zmniejszony klirens IL-17A związanej z sekukinumabem, świadczący o wybiórczym wychwycie przez sekukinumab wolnej frakcji IL-17A, odgrywającej kluczową rolę w patogenezie łuszczycy plackowatej.

W badaniu z sekukinumabem, po jednym do dwóch tygodni leczenia, liczba neutrofilów naciekających naskórek i różnych markerów zależnych od neutrofilów, które są obecne w zwiększonych stężeniach w zmianach skórnych łuszczycy plackowatej, była istotnie zmniejszona.

Wykazano, że sekukinumab obniża (w ciągu 1 do 2 tygodni leczenia) stężenie białka C-reaktywnego (CRP) będącego markerem zapalenia.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

##### Łuszczycy plackowata

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Cosentyx oceniano w czterech, randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach III fazy kontrolowanych placebo, u pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy kwalifikowali się do fototerapii lub leczenia układowego [ERASURE, FIXTURE, FEATURE, JUNCTURE]. Oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Cosentyx w dawce 150 mg i 300 mg w porównaniu z placebo lub etanerceptem. Ponadto, w jednym badaniu oceniano schemat leczenia przewlekłego w porównaniu z leczeniem stosowanym „w razie potrzeby” [SCULPTURE].

Z 2 403 pacjentów włączonych do badań kontrolowanych placebo 79% nie otrzymywało wcześniej leków biologicznych, u 45% stwierdzono niepowodzenie leczenia lekami niebiologicznymi, a u 8% - niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi (u 6% stwierdzono niepowodzenie leczenia lekami anty-TNF, a u 2% niepowodzenie leczenia lekami anty-p40). Około 15 do 25% pacjentów

uczestniczących w badaniach III fazy w chwili rozpoczęcia badania cierpiało na łuszczycowe zapalenie stawów (PsA).

W 1. badaniu łuszczycowym (ERASURE) ocenie poddano 738 pacjentów. Pacjenci losowo przydzieleni do leczenia produktem leczniczym Cosentyx otrzymywali dawkę 150 mg lub 300 mg w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie taką samą dawkę co miesiąc. W 2. badaniu łuszczycowym (FIXTURE) ocenie poddano 1 306 pacjentów. Pacjenci losowo przydzieleni do leczenia produktem leczniczym Cosentyx otrzymywali dawkę 150 mg lub 300 mg w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie taką samą dawkę co miesiąc. Pacjenci losowo przydzieleni do leczenia etanerceptem otrzymywali dawkę 50 mg podawaną dwa razy w tygodniu przez 12 tygodni, a następnie dawkę 50 mg podawaną raz na tydzień. Zarówno w badaniu 1., jak i w badaniu 2. pacjenci zrandomizowani do grupy placebo, u których w 12. tygodniu badania nie stwierdzano odpowiedzi na leczenie, byli przenoszeni do grupy otrzymującej produkt leczniczy Cosentyx (w dawce 150 mg lub 300 mg) w tygodniu 12., 13., 14., i 15., a następnie otrzymywali taką samą dawkę raz na miesiąc, począwszy od tygodnia 16. Obserwacja wszystkich pacjentów trwała przez okres do 52 tygodni od pierwszego podania leku badanego.

W 3. badaniu łuszczycowym (FEATURE) ocenie poddano 177 pacjentów stosujących ampułko-strzykawkę w porównaniu z placebo po 12 tygodniach leczenia w celu oceny bezpieczeństwa stosowania, tolerancji i funkcjonalności samodzielnego podawania produktu leczniczego Cosentyx za pomocą ampułko-strzykawkę. W 4. badaniu łuszczycowym (JUNCTURE) ocenie poddano 182 pacjentów stosujących wstrzykiwacz w porównaniu z placebo po 12 tygodniach leczenia w celu oceny bezpieczeństwa stosowania, tolerancji i funkcjonalności samodzielnego podawania produktu leczniczego Cosentyx za pomocą wstrzykiwacza. Zarówno w badaniu 3., jak i w badaniu 4. pacjenci zrandomizowani do grupy leczonej produktem leczniczym Cosentyx otrzymywali dawkę 150 mg lub 300 mg w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie taką samą dawkę co miesiąc. Pacjentów również losowo przydzielano do grupy otrzymującej placebo w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie placebo podawane co miesiąc.

W 5. badaniu łuszczycowym (SCULPTURE) ocenie poddano 966 pacjentów. Wszyscy pacjenci otrzymywali Cosentyx w dawce 150 mg lub 300 mg w tygodniu 0., 1., 2., 3., 4., 8. i 12., a następnie zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej leczenie podtrzymujące taką samą dawką podawaną co miesiąc, począwszy od tygodnia 12. lub stosowali lek „w razie potrzeby” w takiej samej dawce. Pacjenci losowo przydzieleni do leczenia podawanego „w razie potrzeby” nie utrzymali wystarczającej odpowiedzi na leczenie i dlatego zaleca się stosowanie schematu leczenia podtrzymującego stałą dawką podawaną raz na miesiąc.

Równorzędnymi głównymi punktami końcowymi w badaniach kontrolowanych placebo i tych kontrolowanych substancją czynną był odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie w postaci wskaźnika PASI 75 oraz w skali IGA mod 2011 ocenianą jako „skóra czysta” lub „prawie czysta” w porównaniu z placebo po 12 tygodniach (patrz Tabele 2 i 3). Dawka 300 mg zapewniała lepsze oczyszczenie skóry, zwłaszcza w odniesieniu do skóry „czystej” lub „prawie czystej” we wszystkich punktach końcowych dotyczących skuteczności wyrażonych wskaźnikami PASI 90, PASI 100 oraz odpowiedzią w skali IGA mod 2011 wynoszącą 0 lub 1 we wszystkich badaniach, a maksymalny efekt był obserwowany w tygodniu 16 i dlatego zaleca się stosowanie tej dawki.

**Tabela 2 Podsumowanie odpowiedzi klinicznych wyrażonych wskaźnikiem PASI 50/75/90/100 oraz oceną w skali IGA\* mod 2011 „skóra czysta” lub „skóra prawie czysta” w 1., 3. i 4. badaniu łuszczycowym (ERASURE, FEATURE i JUNCTURE)**

	Placebo	Tydzień 12		Tydzień 16		Tydzień 52	
		150 mg	300 mg	150 mg	300 mg	150 mg	300 mg
<b>Badanie 1</b>							
Liczba pacjentów	246	244	245	244	245	244	245
Odpowiedź PASI 50 n (%)	22 (8,9%)	203 (83,5%)	222 (90,6%)	212 (87,2%)	224 (91,4%)	187 (77%)	207 (84,5%)
Odpowiedź PASI 75 n (%)	11 (4,5%)	174 (71,6%)*	200 (81,6%)*	188 (77,4%)	211 (86,1%)	146 (60,1%)	182 (74,3%)
Odpowiedź PASI 90 n (%)	3 (1,2%)	95 (39,1%)*	145 (59,2%)*	130 (53,5%)	171 (69,8%)	88 (36,2%)	147 (60,0%)
Odpowiedź PASI 100 n (%)	2 (0,8%)	31 (12,8%)	70 (28,6%)	51 (21,0%)	102 (41,6%)	49 (20,2%)	96 (39,2%)
Odpowiedź IGA mod 2011 „skóra czysta” lub „skóra prawie czysta” n (%)	6 (2,40%)	125 (51,2%)*	160 (65,3%)*	142 (58,2%)	180 (73,5%)	101 (41,4%)	148 (60,4%)
<b>Badanie 3</b>							
Liczba pacjentów	59	59	58	-	-	-	-
Odpowiedź PASI 50 n (%)	3 (5,1%)	51 (86,4%)	51 (87,9%)	-	-	-	-
Odpowiedź PASI 75 n (%)	0 (0,0%)	41 (69,5%)*	44 (75,9%)*	-	-	-	-
Odpowiedź PASI 90 n (%)	0 (0,0%)	27 (45,8%)	35 (60,3%)	-	-	-	-
Odpowiedź PASI 100 n (%)	0 (0,0%)	5 (8,5%)	25 (43,1%)	-	-	-	-
Odpowiedź IGA mod 2011 „skóra czysta” lub „skóra prawie czysta” n (%)	0 (0,0%)	31 (52,5%)*	40 (69,0%)*	-	-	-	-
<b>Badanie 4</b>							
Liczba pacjentów	61	60	60	-	-	-	-
Odpowiedź PASI 50 n (%)	5 (8,2%)	48 (80,0%)	58 (96,7%)	-	-	-	-
Odpowiedź PASI 75 n (%)	2 (3,3%)	43 (71,7%)*	52 (86,7%)*	-	-	-	-
Odpowiedź PASI 90 n (%)	0 (0,0%)	24 (40,0%)	33 (55,0%)	-	-	-	-
Odpowiedź PASI 100 n (%)	0 (0,0%)	10 (16,7%)	16 (26,7%)	-	-	-	-
Odpowiedź IGA mod 2011 „skóra czysta” lub „skóra prawie czysta” n (%)	0 (0,0%)	32 (53,3%)*	44 (73,3%)*	-	-	-	-
* IGA mod 2011 to 5-stopniowa skala o następujących stopniach: „0 = skóra czysta”, „1 = skóra prawie czysta”, „2 = zmiany łagodne”, „3 = zmiany umiarkowane” lub „4 = zmiany o nasileniu ciężkim”, wyrażająca całościową ocenę nasilenia łuszczycy dokonaną przez lekarza, skupiającą się na takich aspektach jak stwardnienie, zaczerwienienie i złuszczenie się skóry. Powodzenie leczenia polegające na uzyskaniu oceny „skóra czysta” lub „skóra prawie czysta” wymagało braku objawów łuszczycy bądź prawidłowego lub różowego zabarwienia zmian, braku zgrubienia blaszki łuszczycowej oraz braku lub minimalnego złuszczenia się skóry.							
** wartości p w porównaniu z placebo i po korekcie uwzględniającej liczebność: p<0,0001.							

**Tabela 3 Podsumowanie odpowiedzi klinicznych w 2. badaniu łuszczykowym (FIXTURE)**

	Tydzień 12				Tydzień 16			Tydzień 52		
	Placebo	150 mg	300 mg	Etanercept	150 mg	300 mg	Etanercept	150 mg	300 mg	Etanercept
Liczba pacjentów	324	327	323	323	327	323	323	327	323	323
Odpowiedź PASI 50 n (%)	49 (15,1%)	266 (81,3%)	296 (91,6%)	226 (70,0%)	290 (88,7%)	302 (93,5%)	257 (79,6%)	249 (76,1%)	274 (84,8%)	234 (72,4%)
Odpowiedź 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%)
Odpowiedź 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%)
Odpowiedź PASI 100 n (%)	0 (0%)	47 (14,4%)	78 (24,1%)	14 (4,3%)	84 (25,7%)	119 (36,8%)	24 (7,4%)	65 (19,9%)	117 (36,2%)	32 (9,9%)
Odpowiedź IGA mod 2011 „skóra czysta” lub „skóra prawie czysta” 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%)

\*\* wartości p w porównaniu z etanerceptem: p=0,0250

W dodatkowym badaniu we wskazaniu łuszczyca plackowata (CLEAR) ocenie poddano 676 pacjentów. Sekukinumab w dawce 300 mg osiągnął pierwszorzędowy i drugorzędowy punkt końcowy wykazując przewagę nad ustekinumabem w zakresie odpowiedzi PASI 90 w tygodniu 16. (pierwszorzędowy punkt końcowy), szybkości wystąpienia odpowiedzi na leczenie mierzonej PASI 75 w tygodniu 4 i długoterminowej odpowiedzi PASI 90 w tygodniu 52. Większa skuteczność sekukinumabu w porównaniu z ustekinumabem w odniesieniu do punktów końcowych PASI 75/90/100 oraz odpowiedzi IGA mod 2011 0 lub 1 („skóra czysta” lub „skóra prawie czysta”) była obserwowana na wczesnym etapie leczenia i utrzymywała się do tygodnia 52. włącznie.

**Tabela 4 Podsumowanie odpowiedzi klinicznej w badaniu CLEAR**

	Tydzień 4.		Tydzień 16.		Tydzień 52.	
	Sekukinumab 300 mg	Ustekinumab*	Sekukinumab 300 mg	Ustekinumab*	Sekukinumab 300 mg	Ustekinumab*
Liczba pacjentów	334	335	334	335	334	335
Odpowiedź PASI 75 n (%)	166 (49,7%)**	69 (20,6%)	311 (93,1%)	276 (82,4%)	306 (91,6%)	262 (78,2%)
Odpowiedź PASI 90 n (%)	70 (21,0%)	18 (5,4%)	264 (79,0%)**	192 (57,3%)	250 (74,9%)***	203 (60,6%)
Odpowiedź PASI 100 n (%)	14 (4,2%)	3 (0,9%)	148 (44,3%)	95 (28,4%)	150 (44,9%)	123 (36,7%)
Odpowiedź IGA mod 2011 „skóra czysta” lub „skóra prawie czysta” n (%)	128 (38,3%)	41 (12,2%)	278 (83,2%)	226 (67,5%)	261 (78,1%)	213 (63,6%)

\* Pacjenci leczeni sekukinumabem otrzymywali dawki 300 mg w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie taką samą dawkę co 4 tygodnie do tygodnia 52. Pacjenci leczeni ustekinumabem otrzymywali dawkę 45 mg lub 90 mg w tygodniu 0. i 4., następnie co 12 tygodni do tygodnia 52. (dawka ustalana według masy ciała, zgodnie z zatwierdzonym dawkowaniem)

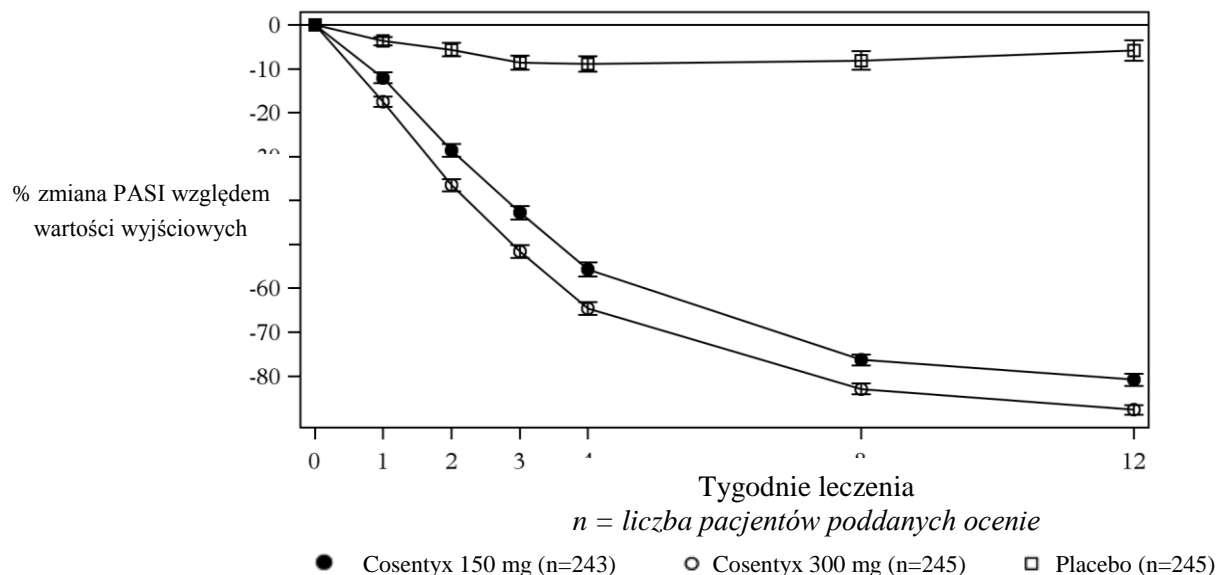
\*\* wartości p w porównaniu z ustekinumabem: p<0,0001 dla pierwszorzędowego punktu końcowego PASI 90 w tygodniu 16. i drugorzędowego punktu końcowego PASI 75 w tygodniu 4.

\*\*\* wartości p w porównaniu z ustekinumabem: p=0,0001 dla drugorzędowego punktu końcowego PASI 90 w tygodniu 52.

Produkt leczniczy Cosentyx był skuteczny w grupie pacjentów, u których nie zostało wcześniej zastosowane leczenie ogólne, nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi, u pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na leki biologiczne/anty-TNF oraz u pacjentów z niepowodzeniem leczenia lekami biologicznymi/anty-TNF. Poprawa wskaźnika PASI 75 u pacjentów ze współwystępującym na początku badania łuszczykowym zapaleniem stawów była podobna do poprawy tych wskaźników w ogólnej populacji pacjentów z łuszczyką plackowatą.

Stosowanie produktu leczniczego Cosentyx wiązało się z szybkim początkiem skuteczności i uzyskaniem 50% redukcji średniego wskaźnika PASI po 3 tygodniach leczenia dawką 300 mg.

**Rycina 1 Procentowe zmiany średniego wskaźnika PASI w badaniu 1. (ERASURE), względem wartości wyjściowych**



#### *Szczególne umiejscowienie zmian/postacie łuszczycy*

W dwóch dodatkowych badaniach kontrolowanych placebo obserwowano poprawę zarówno w odniesieniu do łuszczycy paznokci (badanie TRANSFIGURE, 198 pacjentów), jak i łuszczycy plackowatej dłoni i stóp (badanie GESTURE, 205 pacjentów). W badaniu TRANSFIGURE, sekukinumab miał przewagę nad placebo w tygodniu 16. (46,1% dla dawki 300 mg, 38,4% dla dawki 150 mg i 11,7% dla placebo), stwierdzoną w ocenie istotnej poprawy wskaźnika nasilenia łuszczycy paznokci (ang. Nail Psoriasis Severity Index, NAPSI %) względem stanu początkowego, u pacjentów z łuszczycą plackowatą z zajęciem paznokci, o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. W badaniu GESTURE sekukinumab miał przewagę nad placebo w tygodniu 16. (33,3% dla dawki 300 mg, 22,1% dla dawki 150 mg i 1,5% dla placebo), stwierdzoną w ocenie istotnej poprawy odpowiedzi ppIGA 0 lub 1 („skóra czysta” lub „skóra prawie czysta”) u pacjentów z łuszczycą plackowatą dłoni i stóp o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

W badaniu kontrolowanym placebo ocenie poddano 102 pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy definiowaną jako postać o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, gdy wskaźnik nasilenia łuszczycy owłosionej skóry głowy (PSSI) wynosił  $\geq 12$ , wynik odpowiedzi IGA mod 2011 dotyczący tylko owłosionej skóry głowy wyniósł 3 lub więcej i przynajmniej 30% powierzchni owłosionej skóry głowy było dotknięte chorobą. Sekukinumab w dawce 300 mg miał przewagę nad placebo w tygodniu 12. stwierdzoną w ocenie istotnej poprawy zarówno w odpowiedzi PSSI 90 (52,9% w porównaniu z 2,0%), jak i w odpowiedzi IGA mod 2011 0 lub 1 dotyczącej tylko owłosionej skóry głowy (56,9% w porównaniu z 5,9%) względem wartości początkowych. Poprawa w obu punktach końcowych utrzymywała się u pacjentów otrzymujących sekukinumab, którzy kontynuowali leczenie do tygodnia 24. włącznie.

#### *Jakość życia/wyniki leczenia w ocenie pacjentów*

W tygodniu 12. wykazano statystycznie znamiennej poprawę (badania 1-4) względem stanu początkowego w porównaniu z placebo w odniesieniu do DLQI (wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych). W tygodniu 12. średnie zmniejszenie (poprawa) DLQI względem wartości wyjściowych wahało się od -10,4 do -11,6 u pacjentów leczonych sekukinumabem w dawce 300 mg, od -7,7 do -10,1 u pacjentów leczonych sekukinumabem w dawce 150 mg, w porównaniu z zakresem od -1,1 do -1,9 u pacjentów otrzymujących placebo. Poprawa ta utrzymywała się przez 52 tygodnie (badania 1. i 2.).

Czterdzieści procent uczestników badania 1. i 2. wypełniło Dzienniczek Objawów Łuszczycy<sup>®</sup>. U pacjentów wypełniających dzienniczek w każdym z tych badań wykazano statystycznie znamienne poprawę w tygodniu 12. względem stanu wyjściowego w porównaniu z placebo, w odniesieniu do przedmiotowych i podmiotowych objawów świądu, bólu i łuszczenia się skóry zgłaszanych przez pacjentów.

Wykazano statystycznie istotną poprawę w tygodniu 4. względem wartości początkowych u pacjentów leczonych sekukinumabem w porównaniu z pacjentami leczonymi ustekinumabem (CLEAR), w odniesieniu do DLQI i poprawa ta utrzymywała się do tygodnia 52.

Wykazano statystycznie istotną poprawę zgłaszanych przez pacjentów przedmiotowych i podmiotowych objawów świądu, bólu i łuszczenia się, w tygodniu 16. i w tygodniu 52. (CLEAR) w Dzienniczku Objawów Łuszczycy<sup>®</sup> u pacjentów leczonych sekukinumabem, w porównaniu z pacjentami leczonymi ustekinumabem.

W badaniu nad łuszczycą owłosionej skóry głowy w tygodniu 12. wykazano statystycznie istotną poprawę (zmniejszenie) zgłaszanych przez pacjentów przedmiotowych i podmiotowych objawów świądu, bólu i łuszczenia się, względem wartości początkowych w porównaniu z placebo.

#### Łuszczycowe zapalenie stawów (PsA)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Cosentyx oceniano u 1 999 pacjentów w trzech randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach III fazy kontrolowanych placebo z udziałem pacjentów z aktywną postacią łuszczycowego zapalenia stawów ( $\geq 3$  obrzęknięte i  $\geq 3$  tkliwe stawy) pomimo stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), kortykosteroidów lub leków modyfikujących przebieg choroby (DMARD). Do tych badań klinicznych włączono pacjentów z każdym podtypem PsA, w tym wielostawowym zapaleniem stawów bez stwierdzonych guzków reumatoidalnych, zapaleniem stawów kręgosłupa przebiegającym z zapaleniem stawów obwodowych, asymetrycznym zapaleniem stawów obwodowych, zajęciem dystalnych stawów międzypaliczkowych rąk oraz okaleczającą postacią zapalenia stawów. Pacjenci uczestniczący w tych badaniach mieli ustalone rozpoznanie PsA od co najmniej pięciu lat. U większości pacjentów występowały także aktywne łuszczycowe zmiany skórne lub mieli oni udokumentowaną łuszczycę plackowatą w wywiadzie. W chwili rozpoczęcia badania odpowiednio ponad 61% i 42% pacjentów z PsA miało zapalenie przyczepów ścięgniętych i zapalenie palców. We wszystkich badaniach pierwszorzędowym punktem końcowym była odpowiedź na poziomie 20 wg kryteriów Amerykańskiego Kolegium Reumatologii (ACR20). W 1. badaniu we wskazaniu łuszczycowe zapalenie stawów (1. badanie z PsA) i w 2. badaniu we wskazaniu łuszczycowe zapalenie stawów (2. badanie z PsA), pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano w tygodniu 24. W 3. badaniu we wskazaniu łuszczycowe zapalenie stawów (3. badanie z PsA) pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano w tygodniu 16., a najważniejszy drugorzędowy punkt końcowy, zmiana w całkowitym wyniku zmodyfikowanej skali Sharpa (ang. modified Total Sharp Score, mTSS) był oceniany w tygodniu 24.

W 1. badaniu z PsA w 2. badaniu z PsA i w 3. badaniu z PsA odpowiednio 29%, 35% i 30% pacjentów było wcześniej leczonych lekiem anti-TNF $\alpha$ , a następnie przerwało leczenie lekiem anti-TNF $\alpha$  z powodu braku skuteczności lub z powodu nietolerancji (pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią na anti-TNF $\alpha$ ).

W 1. badaniu we wskazaniu PsA (FUTURE 1) oceniano 606 pacjentów, z których 60,7% jednocześnie stosowało MTX. Pacjenci losowo przydzieleni do grupy Cosentyx otrzymywali lek dożylnie w dawce 10 mg/kg mc. w tygodniu 0., 2. i 4., a następnie w dawce 75 mg lub 150 mg podawanej podskórnie raz na miesiąc, począwszy od tygodnia 8. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy placebo, którzy nie wykazywali odpowiedzi na leczenie w tygodniu 16. (wczesna zmiana leczenia) oraz inni pacjenci otrzymujący placebo zostali przeniesieni w tygodniu 24. do grupy otrzymującej produkt leczniczy Cosentyx (w dawce 75 mg lub 150 mg podskórnie) podawany w tej samej dawce w odstępach raz na miesiąc.

W 2. badaniu we wskazaniu PsA (FUTURE 2) oceniano 397 pacjentów, z których 46,6% stosowało

jednocześnie MTX. Pacjenci losowo przydzieleni do grupy Cosentyx otrzymywali lek podskórnym w dawce 75 mg, 150 mg lub 300 mg w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie w tej samej dawce podawanej raz na miesiąc. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy placebo, którzy nie wykazywali odpowiedzi na leczenie w tygodniu 16. (wczesna zmiana leczenia) zostali przeniesieni do grupy otrzymującej produkt leczniczy Cosentyx (w dawce 150 mg lub 300 mg podskórnym) w tygodniu 16., podawany w tej samej dawce w odstępach raz na miesiąc. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy placebo, którzy wykazywali odpowiedź na leczenie w tygodniu 16. zostali przeniesieni do grupy otrzymującej produkt leczniczy Cosentyx (w dawce 150 mg lub 300 mg podskórnym) w tygodniu 24. podawany w tej samej dawce w odstępach raz na miesiąc.

W 3. badaniu we wskazaniu PsA (FUTURE 5) oceniano 996 pacjentów, z których 50,1% stosowało jednocześnie MTX. Pacjenci losowo przydzieleni do grup terapeutycznych otrzymywali podskórnym Cosentyx w dawce 150 mg, 300 mg lub placebo w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie w tej samej dawce podawanej raz na miesiąc lub otrzymywali wstrzyknięcia produktu Cosentyx w dawce 150 mg raz na miesiąc (bez dawki wysycającej). Pacjenci przydzieleni losowo do grupy placebo, którzy nie wykazywali odpowiedzi na leczenie w tygodniu 16. (wczesna zmiana leczenia) zostali następnie przeniesieni do grupy otrzymującej produkt leczniczy Cosentyx (w dawce 150 mg lub 300 mg podskórnym) w tygodniu 16., podawany w tej samej dawce w odstępach raz na miesiąc. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy placebo, którzy wykazywali odpowiedź na leczenie w tygodniu 16. zostali przeniesieni do grupy otrzymującej produkt leczniczy Cosentyx (w dawce 150 mg lub 300 mg podskórnym) w tygodniu 24. podawany w tej samej dawce w odstępach raz na miesiąc.

#### *Objawy przedmiotowe i podmiotowe*

Leczenie produktem leczniczym Cosentyx spowodowało istotną poprawę we wskaźnikach aktywności choroby w porównaniu z placebo w tygodniu 16. i 24. (patrz Tabela 5).

**Tabela 5 Odpowiedź kliniczna w 2. badaniu we wskazaniu PsA i w 3. badaniu we wskazaniu PsA w tygodniu 16. i 24.**

	2. badanie z PsA			3. badanie z PsA		
	Placebo	150 mg <sup>1</sup>	300 mg <sup>1</sup>	Placebo	150 mg <sup>1</sup>	300 mg <sup>1</sup>
<b>Liczba zrandomizowanych pacjentów</b>	98	100	100	332	220	222
<b>Odpowiedź ACR20 n (%)</b>						
<b>Tydzień 16.</b>	18 (18,4%)	60 (60,0%***)	57 (57,0%***)	91 <sup>◊</sup> (27,4%)	122 <sup>◊</sup> (55,5%***)	139 <sup>◊</sup> (62,6%***)
<b>Tydzień 24.</b>	15 <sup>◊</sup> (15,3%)	51 <sup>◊</sup> (51,0%***)	54 <sup>◊</sup> (54,0%***)	78 (23,5%)	117 (53,2%***)	141 (63,5%***)
<b>Odpowiedź ACR50 n (%)</b>						
<b>Tydzień 16.</b>	6 (6,1%)	37 (37,0%***)	35 (35,0%***)	27 (8,1%)	79 (35,9%*)	88 (39,6%*)
<b>Tydzień 24.</b>	7 (7,1%)	35 (35,0%)	35 (35,0%**)	29 (8,7%)	86 (39,1%***)	97 (43,7%***)
<b>Odpowiedź ACR70 n (%)</b>						
<b>Tydzień 16.</b>	2 (2,0%)	17 (17,0%**)	15 (15,0%**)	14 (4,2%)	40 (18,2%***)	45 (20,3%***)
<b>Tydzień 24.</b>	1 (1,0%)	21 (21,0%**)	20 (20,0%**)	13 (3,9%)	53 (24,1%***)	57 (25,7%***)

<b>DAS28-CRP</b>						
<b>Tydzień 16.</b>	-0,50	-1,45***	-1,51***	-0,63	-1,29*	-1,49*
<b>Tydzień 24.</b>	-0,96	-1,58**	-1,61**	-0,84	-1,57***	-1,68***
<b>Liczba pacjentów z BSA <math>\geq</math>3% skórnych zmian łuszczycowych na początku badania</b>	43 (43,9%)	58 (58,0%)	41 (41,0%)	162 (48,8%)	125 (56,8%)	110 (49,5%)
<b>Odpowiedź PASI 75 n (%)</b>						
<b>Tydzień 16.</b>	3 (7,0%)	33 (56,9%***)	27 (65,9%***)	20 (12,3%)	75 (60,0%*)	77 (70,0%*)
<b>Tydzień 24.</b>	7 (16,3%)	28 (48,3%**)	26 (63,4%***)	29 (17,9%)	80 (64,0%***)	78 (70,9%***)
<b>Odpowiedź PASI 90 n (%)</b>						
<b>Tydzień 16.</b>	3 (7,0%)	22 (37,9%***)	18 (43,9%***)	15 (9,3%)	46 (36,8%*)	59 (53,6%*)
<b>Tydzień 24.</b>	4 (9,3%)	19 (32,8%**)	20 (48,8%***)	19 (11,7%)	51 (40,8%***)	60 (54,5%***)
<b>Ustąpienie zapalenia palców (dactylitis) n (%) †</b>						
<b>Tydzień 16.</b>	10 (37%)	21 (65,6%*)	26 (56,5%)	40 (32,3%)	46 (57,5%*)	54 (65,9%*)
<b>Tydzień 24.</b>	4 (14,8%)	16 (50,0%**)	26 (56,5%**)	42 (33,9%)	51 (63,8%***)	52 (63,4%***)
<b>Ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgnistych (enthesitis) n (%) ‡</b>						
<b>Tydzień 16.</b>	17 (26,2%)	32 (50,0%**)	32 (57,1%***)	68 (35,4%)	77 (54,6%*)	78 (55,7%*)
<b>Tydzień 24.</b>	14 (21,5%)	27 (42,2%*)	27 (48,2%**)	66 (34,4%)	77 (54,6%***)	86 (61,4%***)

\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$ ; w porównaniu z placebo

Wszystkie wartości p zostały skorygowane z uwzględnieniem liczebności testów na podstawie wcześniej określonej hierarchii w tygodniu 24. w 2. badaniu z PsA, z wyjątkiem ACR70, zapalenia palców (dactylitis) i zapalenia przyczepów ścięgnistych (enthesitis), które były eksploracyjnymi punktami końcowymi i wszystkich punktów końcowych w tygodniu 16.

Wszystkie wartości p zostały skorygowane z uwzględnieniem liczebności testów na podstawie wcześniej określonej hierarchii w tygodniu 16. w 3. badaniu z PsA, z wyjątkiem odpowiedzi ACR70, która była eksploracyjnym punktem końcowym i wszystkich punktów końcowych w tygodniu 24.

Brak dychotomicznego punktu końcowego klasyfikowano jako brak odpowiedzi.

ACR: Amerykańskie Kolegium Reumatologii; PASI: wskaźnik nasilenia i rozległości zmian chorobowych w łuszczycy; DAS: wskaźnik aktywności choroby; BSA.: powierzchnia ciała

°Pierwszorzędowy punkt końcowy

<sup>1</sup>Cosentyx 150 mg lub 300 mg podskórnym w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie taka sama dawka co miesiąc

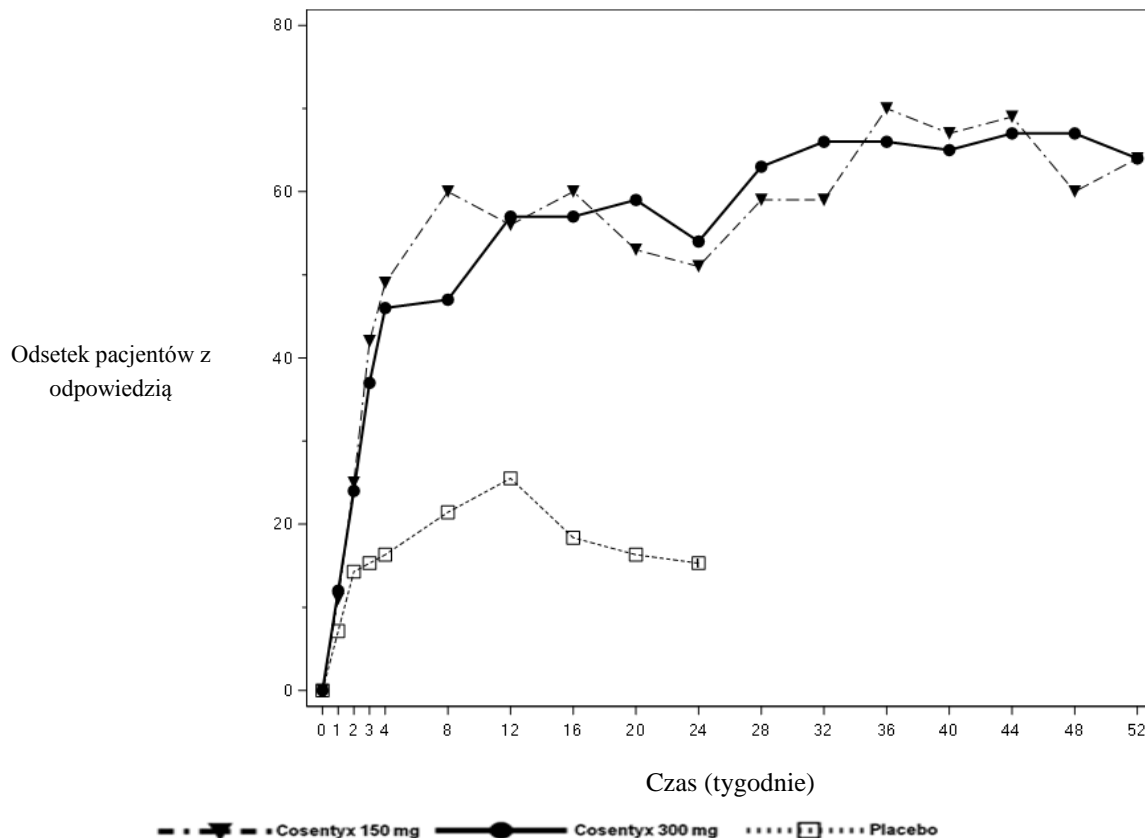
† U pacjentów z zapaleniem palców (dactylitis) na początku badania (odpowiednio  $n=27, 32, 46$  w 2. badaniu z PsA i odpowiednio  $n=124, 80, 82$  w 3. badaniu z PsA)

‡ U pacjentów z zapaleniem przyczepów ścięgnistych (enthesitis) na początku badania (odpowiednio  $n=65, 64, 56$  w 2. badaniu z PsA i odpowiednio  $n=192, 141, 140$  w 3. badaniu z PsA)



Początek działania produktu leczniczego Cosentyx występował już w tygodniu 2. Statystycznie istotną różnicę w ACR 20 w porównaniu do placebo osiągnęto w tygodniu 3. Rycina 2 przedstawia odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR 20 podczas poszczególnych wizyt.

**Rycina 2 Odpowiedź ACR20 w 2. badaniu we wskazaniu PsA (FUTURE 2) do tygodnia 52.**



U pacjentów z PsA obserwowano podobne odpowiedzi dotyczące pierwszorzędkowych i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych, niezależnie od tego, czy przyjmowali oni jednocześnie MTX, czy nie. W 2. badaniu z PsA w tygodniu 24. u pacjentów leczonych produktem leczniczym Cosentyx i jednocześnie stosujących MTX stwierdzano wyższy odsetek odpowiedzi ACR 20 ( 47,7% i 54,4% odpowiednio dla dawki 150 mg i 300 mg w porównaniu z 20,0% w grupie placebo) i odpowiedzi ACR 50 (31,8% i 38,6% odpowiednio dla dawki 150 mg i 300 mg w porównaniu z 8,0% w grupie placebo). U pacjentów leczonych produktem leczniczym Cosentyx i niestosujących jednocześnie MTX stwierdzano wyższy odsetek odpowiedzi ACR 20 (53,6% i 53,6% odpowiednio dla dawki 150 mg i 300 mg w porównaniu z 10,4% w grupie placebo) i odpowiedzi ACR 50 (37,5% i 32,1% odpowiednio dla dawki 150 mg i 300 mg w porównaniu z 6,3% w grupie placebo).

W 2. badaniu z PsA u pacjentów leczonych produktem leczniczym Cosentyx, zarówno tych, którzy wcześniej nie otrzymywali leków anti-TNF $\alpha$ , jak i pacjentów bez wystarczającej odpowiedzi na leczenie anti-TNF $\alpha$  stwierdzano znamienne wyższy odsetek odpowiedzi ACR 20 w tygodniu 24. w porównaniu z placebo, przy czym odpowiedź ta była nieco większa wśród pacjentów niestosujących wcześniej leków anti-TNF $\alpha$  (pacjenci niestosujący wcześniej leków anti-TNF $\alpha$ : 64% i 58% odpowiednio dla dawki 150 mg i 300 mg w porównaniu z 15,9% w grupie placebo; pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią na anti-TNF $\alpha$ : 30% i 46% odpowiednio dla dawki 150 mg i 300 mg w porównaniu z 14,3% w grupie placebo). W podgrupie pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie anti-TNF $\alpha$ , jedynie w dawce 300 mg stwierdzano znamienne wyższy odsetek odpowiedzi ACR 20 w porównaniu z placebo ( $p < 0,05$ ), a pacjenci leczeni tą dawką odnieśli klinicznie istotne korzyści w odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych porównaniu z dawką 150 mg. Poprawę w odpowiedzi mierzonej wskaźnikiem PASI 75 obserwowano w obu grupach, a po podaniu

dawki 300 mg odnotowano statystycznie znaczącą korzyść u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na anty-TNF $\alpha$ .

Liczba pacjentów z osiową postacią PsA była zbyt mała, by dokonać znaczącej oceny.

Wykazano poprawę we wszystkich składnikach oceny ACR, w tym w ocenie bólu dokonywanej przez pacjenta. W 2. badaniu z PsA w tygodniu 24. odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź wg zmodyfikowanych kryteriów odpowiedzi PsA (PsARC) był większy wśród pacjentów leczonych produktem leczniczym Cosentyx (59,0% i 61,0% odpowiednio dla dawki 150 mg i 300 mg) w porównaniu z placebo (26,5%).

W 1. i 2. badaniu we wskazaniu PsA skuteczność utrzymywała się do tygodnia 104. W 2. badaniu we wskazaniu PsA spośród 200 pacjentów początkowo zrandomizowanych do leczenia produktem leczniczym Cosentyx w dawce 150 mg i 300 mg, 178 (89%) pacjentów nadal stosowało leczenie w tygodniu 52. W grupie 100 pacjentów losowo przydzielonych do leczenia produktem leczniczym Cosentyx w dawce 150 mg, odpowiedź ACR20/50/70 uzyskało odpowiednio 64, 39 i 20 pacjentów. W grupie 100 pacjentów losowo przydzielonych do leczenia produktem leczniczym Cosentyx w dawce 300 mg, odpowiedź ACR20/50/70 uzyskało odpowiednio 64, 44 i 24 pacjentów.

#### Odpowiedź radiologiczna

W 3. badaniu we wskazaniu PsA zahamowanie progresji uszkodzeń strukturalnych oceniano badaniem radiologicznym i wyrażano za pomocą całkowitego wyniku w zmodyfikowanej skali Sharpa Van der Heijde (ang. modified total Sharp score, mTSS) i jej składowych, wyniku w skali oceny nadżerek (ang. Erosion Score, ES) i wyniku w skali zwężenia szpary stawowej (ang. Joint Space Narrowing, JSN). Badania radiologiczne dłoni, nadgarstków i stóp wykonywano przed rozpoczęciem leczenia w badaniu, w tygodniu 16. i (lub) w tygodniu 24., a wyniki były oceniane niezależnie przez co najmniej dwie osoby oceniające, które nie znały przydziału pacjenta do grupy terapeutycznej, ani numeru wizyty. Leczenie produktem Cosentyx w dawce 150 mg i 300 mg istotnie zahamowało szybkość progresji uszkodzeń stawów obwodowych w porównaniu z placebo, co mierzono za pomocą zmiany w wyniku mTSS od wartości wyjściowych do tygodnia 24 (Tabela 6).

Zahamowanie progresji uszkodzeń strukturalnych oceniano również w 1. badaniu z PsA w tygodniu 24. i 52. w porównaniu ze stanem wyjściowym. Dane uzyskane w tygodniu 24. przedstawiono w Tabeli 6.

**Tabela 6** Zmiana w całkowitym wyniku zmodyfikowanej skali Sharpa Van der Heijde w łuszczykowym zapaleniu stawów

	3. badanie z PsA			1. badanie z PsA	
	Placebo n=296	Cosentyx 150 mg <sup>1</sup> n=213	Cosentyx 300 mg <sup>1</sup> n=217	Placebo n=179	Cosentyx 150 mg <sup>2</sup> n=185
<b>Wynik całkowity</b>					
<b>Wartość początkowa (SD)</b>	15,0 (38,2)	13,5 (25,6)	12,9 (23,8)	28,4 (63,5)	22,3 (48,0)
<b>Średnia zmiana w tygodniu 24.</b>	0,50	0,13*	0,02*	0,57	0,13*
*p<0,05 na podstawie nominalnej, nieskorygowanej wartości p					
<sup>1</sup> Cosentyx 150 mg lub 300 mg podskórnym w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie leczenie taką samą dawką co miesiąc					
<sup>2</sup> 10 mg/kg mc. w tygodniu 0., 2. i 4., a następnie leczenie dawkami 75 mg lub 150 mg podawanymi podskórnym					

W 1. badaniu z PsA zahamowanie uszkodzeń strukturalnych utrzymywało się podczas leczenia produktem leczniczym Cosentyx do tygodnia 52.

W 3. badaniu z PsA odsetek pacjentów bez progresji choroby (definiowanej jako zmiana w mTSS o  $\leq 0,5$  względem wartości początkowej) od randomizacji do tygodnia 24. wyniósł 80,3%, 88,5% i 73,6% odpowiednio dla sekukinumabu w dawce 150 mg, 300 mg i placebo. Zahamowanie uszkodzenia strukturalnego obserwowano u pacjentów nieotrzymujących wcześniej leków anty-TNF $\alpha$  i u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leki anty-TNF $\alpha$ , a także u pacjentów leczonych z jednoczesnym podawaniem MTX lub bez.

W 1. badaniu z PsA odsetek pacjentów bez progresji choroby (definiowanej jako zmiana w mTSS o  $\leq 0,5$  względem wartości początkowej) od randomizacji do tygodnia 24. wyniósł 82,3% w grupie otrzymującej sekukinumab dożylnie w dawce wysycającej 10 mg/kg mc. – 150 mg w dawce podtrzymującej podawanej podskórnie oraz 75,7% w grupie placebo. Odsetek pacjentów bez progresji choroby od tygodnia 24. do tygodnia 52. dla sekukinumabu podawanego w dożylniej dawce wysycającej 10 mg/kg mc., po której podskórnie podawano dawkę podtrzymującą w wysokości 150 mg oraz dla pacjentów z grupy placebo, którzy w tygodniu 16. lub w tygodniu 24. przeszli na leczenie sekukinumabem podawanym podskórnie w dawce 75 mg lub 150 mg co 4 tygodnie wyniósł odpowiednio 85,7% i 86,8%.

#### *Sprawność fizyczna i jakość życia związana ze stanem zdrowia*

W 2. badaniu we wskazaniu PsA i w 3. badaniu we wskazaniu PsA pacjenci leczeni produktem leczniczym Cosentyx w dawce 150 mg ( $p=0,0555$  i  $p<0,0001$ ) i 300 mg ( $p=0,0040$  i  $p<0,0001$ ) wykazywali odpowiednio w tygodniu 24. i w tygodniu 16. poprawę sprawności fizycznej w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo, ocenianą za pomocą kwestionariusza oceny stanu zdrowia – wskaźnik niesprawności (HAQ-DI). Poprawę w wynikach HAQ-DI obserwowano niezależnie od wcześniejszej ekspozycji na leki anty-TNF $\alpha$ . Podobne odpowiedzi obserwowano w 1. badaniu we wskazaniu PsA.

Pacjenci leczeni produktem leczniczym Cosentyx zgłaszali znamienne poprawę w jakości życia związanej ze stanem zdrowia, mierzoną za pomocą skróconego kwestionariusza oceny stanu zdrowia w wymiarze fizycznym (SF-36 PCS, ang. Short Form-36 Health Survey Physical Component Summary) ( $p<0,001$ ). Obserwowano także statystycznie znamienne poprawę w odniesieniu do badanych punktów końcowych ocenianych na podstawie wyniku oceny funkcjonalnej osób przewlekle chorych – aspekt zmęczenia (FACIT-F) dla dawki 150 mg oraz 300 mg w porównaniu z placebo (odpowiednio 7,97; 5,97 w porównaniu do 1,63), a poprawa ta utrzymywała się do tygodnia 104. w 2. badaniu we wskazaniu PsA.

Podobne odpowiedzi obserwowano w 1. badaniu z PsA, a skuteczność utrzymywała się do tygodnia 52.

#### *Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (AS)*

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Cosentyx oceniano u 590 pacjentów w dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach III fazy kontrolowanych placebo z udziałem pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (AS), u których wskaźnik aktywności zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa BASDAI (ang. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) wynosił  $\geq 4$  pomimo leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), kortykosteroidami lub lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD). Pacjenci uczestniczący w tych badaniach mieli ustalone rozpoznanie AS z medianą 2,7 do 5,8 lat. W obu badaniach pierwszorzędownym punktem końcowym była przynajmniej 20% poprawa wg kryteriów oceny spondyloartropatii ASAS 20 (Assessment of Spondyloarthritis International Society) w tygodniu 16.

W 1. badaniu we wskazaniu zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (1. badanie z AS) i w 2. badaniu we wskazaniu zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (2. badanie z AS) odpowiednio 27,0% i 38,8% pacjentów otrzymywało wcześniej leczenie lekiem anty-TNF $\alpha$ , a następnie przerwało je z powodu braku skuteczności lub nietolerancji (pacjenci bez wystarczającej odpowiedzi na anty-TNF $\alpha$ ).

W 1. badaniu we wskazaniu AS (MEASURE 1) ocenie poddano 371 pacjentów, z których odpowiednio 14,8% i 33,4% stosowało jednocześnie MTX lub sulfasalazynę. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy przyjmującej produkt leczniczy Cosentyx otrzymywali lek dożylnie w dawce 10 mg/kg mc. w tygodniu 0., 2. i 4., a następnie otrzymywali podskórnie dawkę 75 mg lub 150 mg co miesiąc, począwszy od tygodnia 8. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy placebo, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie w tygodniu 16. (wczesna zmiana leczenia) oraz wszyscy inni pacjenci z grupy placebo w tygodniu 24. zostali przeniesieni do grupy otrzymującej produkt leczniczy Cosentyx (w dawce 75 mg lub 150 mg podawanej podskórnie), a następnie byli leczeni tą samą dawką podawaną raz na miesiąc.

W 2. badaniu we wskazaniu AS (MEASURE 2) ocenie poddano 219 pacjentów, z których odpowiednio 11,9% i 14,2% stosowało jednocześnie MTX lub sulfasalazynę. Pacjenci losowo przydzieleni do grupy przyjmującej produkt leczniczy Cosentyx otrzymywali lek podskórnie w dawce 75 mg lub 150 mg w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie w tej samej dawce co miesiąc. W tygodniu 16. pacjenci losowo przydzieleni do grupy placebo na początku badania przeszli ponowną randomizację do grupy leczonej produktem leczniczym Cosentyx (w dawce 75 mg lub 150 mg podawanej podskórnie) raz na miesiąc.

#### *Objawy przedmiotowe i podmiotowe*

W 2. badaniu we wskazaniu AS leczenie produktem leczniczym Cosentyx w dawce 150 mg spowodowało większą poprawę we wskaźnikach aktywności choroby w porównaniu z placebo w tygodniu 16. (patrz Tabela 7).

**Tabela 7 Odpowiedź kliniczna w 2. badaniu we wskazaniu AS w tygodniu 16.**

Wynik (wartość p w porównaniu z placebo)	Placebo (n = 74)	75 mg (n = 73)	150 mg (n = 72)
Odpowiedź ASAS 20, %	28,4,	41,1	61,1***
Odpowiedź ASAS 40, %	10,8	26,0	36,1***
hsCRP, (stosunek wartości post BSL/BSL)	1,13	0,61	0,55***
ASAS 5/6, %	8,1	34,2	43,1***
Częściowa remisja ASAS, %	4,1	15,1	13,9
BASDAI 50, %	10,8	24,7*	30,6**
Duża poprawa ASDAS-CRP	4,1	15,1*	25,0***
<p>* p&lt;0,05; ** p&lt;0,01; *** p&lt;0,001; w porównaniu z placebo  Wszystkie wartości p zostały skorygowane z uwzględnieniem liczebności testów na podstawie wcześniej określonej hierarchii, z wyjątkiem BASDAI 50 i ASDAS-CRP  Brak dychotomicznego punktu końcowego klasyfikowano jako brak odpowiedzi</p> <p>ASAS: kryteria oceny wg Międzynarodowego Towarzystwa Badania Spondyloartropatii;  BASDAI: wskaźnik aktywności zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa; hsCRP: wysoce czułe oznaczenie stężenia białka C-reaktywnego; ASDAS: wynik oceny aktywności zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa; BSL: wartości początkowe</p>			

W 2. badaniu we wskazaniu AS (MEASURE 2) początek działania produktu leczniczego Cosentyx podawanego w dawce 150 mg występował już w tygodniu 1. w odniesieniu do ASAS 20 oraz w tygodniu 2. w odniesieniu do ASAS 40 (przewaga nad placebo).

W grupie otrzymującej produkt leczniczy Cosentyx w dawce 150 mg, w porównaniu z placebo odpowiedzi ASAS 20 poprawiły się w tygodniu 16., zarówno u pacjentów bez wcześniejszego leczenia lekiem anti-TNF $\alpha$  (68,2% w porównaniu z 31,1%; p<0,05), jak i u pacjentów bez wystarczającej odpowiedzi na leczenie lekiem anti-TNF $\alpha$  (50,0% w porównaniu z 24,1%; p<0,05).

W obu badaniach we wskazaniu AS pacjenci leczeni produktem leczniczym Cosentyx (w dawce 150 mg w 2. badaniu dotyczącym AS oraz w obu schematach dawkowania w 1. badaniu dotyczącym AS) wykazywali znamienne poprawę w odniesieniu do przedmiotowych i podmiotowych objawów choroby w tygodniu 16., przy porównywalnej sile odpowiedzi i skuteczności utrzymującej się do tygodnia 52., zarówno wśród pacjentów niestosujących wcześniej leczenia anty-TNF $\alpha$ , jak i pacjentów bez wystarczającej odpowiedzi na leczenie anty-TNF $\alpha$ . W 2. badaniu dotyczącym AS wśród 72 pacjentów, którzy początkowo zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej Cosentyx w dawce 150 mg, 61 (84,7%) pacjentów nadal stosowało leczenie w tygodniu 52. Spośród 72 pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej Cosentyx w dawce 150 mg, odpowiednio u 45 i 35 uzyskano odpowiedź ASAS 20/40.

#### *Ruchomość kręgosłupa*

Pacjenci leczeni produktem leczniczym Cosentyx w dawce 150 mg wykazywali poprawę ruchomości kręgosłupa mierzonej zmianą wskaźnika BASMI w tygodniu 16. względem wartości początkowych zarówno w 1. badaniu z AS (-0,40 w por. z -0,12 dla placebo;  $p=0,0114$ ), jak i w 2. badaniu z AS (-0,51 w por. z -0,22 dla placebo;  $p=0,0533$ ). Poprawa ta utrzymywała się do tygodnia 52.

#### *Sprawność fizyczna i jakość życia związana ze stanem zdrowia*

W 1. i 2. badaniu we wskazaniu AS u pacjentów leczonych produktem leczniczym Cosentyx w dawce 150 mg nastąpiła poprawa jakości życia związana ze stanem zdrowia, mierzona za pomocą kwestionariusza jakości życia w AS (ASQoL) ( $p=0,001$ ) i skróconego kwestionariusza oceny stanu zdrowia w wymiarze fizycznym (SF-36PCS) ( $p<0,001$ ). Pacjenci leczeni produktem leczniczym Cosentyx w dawce 150 mg wykazywali również statystycznie znamienne poprawę w zakresie badanych punktów końcowych dotyczących czynności fizycznych ocenianych za pomocą wskaźnika BASFI (the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) w porównaniu z placebo (-2,15 w porównaniu z -0,68) i zmęczenia ocenianego w skali oceny funkcjonalnej osób przewlekle chorych – aspekt zmęczenie (FACIT-Fatigue) w porównaniu z placebo (8,10 w porównaniu z 3,30). Poprawa ta utrzymywała się do tygodnia 52.

#### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Cosentyx w łuszczycy plackowatej u dzieci i młodzieży w wieku od urodzenia do poniżej 6 lat oraz w przewlekłym idiopatycznym zapaleniu stawów u dzieci i młodzieży w wieku od urodzenia do poniżej 2 lat (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Cosentyx w łuszczycy plackowatej u dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat do poniżej 18 lat oraz w przewlekłym idiopatycznym zapaleniu stawów u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat do poniżej 18 lat (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Łuszczycyca plackowata

#### Wchłanianie

Po podaniu zdrowym ochotnikom pojedynczej dawki podskórnej sekukinumabu w wysokości 300 mg w postaci płynnej sekukinumab osiągał maksymalne stężenie w surowicy wynoszące  $43,2\pm 10,4$   $\mu\text{g/ml}$  po upływie od 2 do 14 dni.

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że po podaniu pojedynczej dawki podskórnej w wysokości 150 mg lub 300 mg pacjentom z łuszczycą plackowatą sekukinumab osiąga maksymalne stężenia w surowicy wynoszące odpowiednio  $13,7\pm 4,8$   $\mu\text{g/ml}$  i  $27,3\pm 9,5$   $\mu\text{g/ml}$  po 5 – 6 dniach od podania.

Po początkowym cotygodniowym podawaniu dawki leku w pierwszym miesiącu leczenia czas do

osiągnięcia stężenia maksymalnego wahał się od 31 do 34 dni w oparciu o analizę farmakokinetyki populacyjnej.

Na podstawie danych symulacyjnych maksymalne stężenia w stanie stacjonarnym ( $C_{max,ss}$ ) po podskórnym podaniu dawki 150 mg lub 300 mg wyniosły odpowiednio 27,6  $\mu\text{g/ml}$  i 55,2  $\mu\text{g/ml}$ . Analiza farmakokinetyki populacyjnej sugeruje, że stan stacjonarny osiągany jest po 20 tygodniach przy schemacie dawkowania raz na miesiąc.

W porównaniu z ekspozycją na pojedynczą dawkę leku, analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że u pacjentów następował 2-krotny wzrost maksymalnego stężenia w surowicy i pola pod krzywą (AUC) po wielokrotnym, comiesięcznym podawaniu dawek podczas leczenia podtrzymującego.

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że u pacjentów z łuszczycą plackowatą sekukinumab był wchłaniany ze średnią biodostępnością bezwzględną wynoszącą 73%. W przeprowadzonych badaniach obliczono, że bezwzględna biodostępność mieściła się w zakresie od 60 do 77%.

#### Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji w fazie końcowej ( $V_z$ ) po podaniu pojedynczej dawki dożylniej mieściła się w zakresie od 7,10 do 8,60 litrów u pacjentów z łuszczycą plackowatą, sugerując, że sekukinumab podlega ograniczonej dystrybucji do kompartmentów obwodowych.

#### Metabolizm

IgG jest w większości eliminowana w mechanizmie katabolizmu wewnątrzkomórkowego jako następstwo poprzedzającej endocytozy w fazie płynnej lub receptorowej.

#### Eliminacja

Średni klirens ogólnoustrojowy (CL) po podaniu pojedynczej dawki dożylniej pacjentom z łuszczycą plackowatą wahał się od 0,13 do 0,36 l/dobę. W analizie farmakokinetyki populacyjnej średni klirens ogólnoustrojowy (CL) wyniósł 0,19 l/dobę u pacjentów z łuszczycą plackowatą. Płeć pacjentów nie miała wpływu na wielkość CL. Klirens nie zależał od dawki leku, ani od czasu.

Średni okres półtrwania w fazie eliminacji, szacowany w analizie farmakokinetyki populacyjnej wyniósł 27 dni u pacjentów z łuszczycą plackowatą, wahając się od 18 do 46 dni we wszystkich badaniach z łuszczycą i dożylnym podaniem leku.

#### Liniowość/nieliniowość

Farmakokinetykę po podaniu dawki pojedynczej i dawek wielokrotnych sekukinumabu pacjentom z łuszczycą plackowatą określano w kilku badaniach z podaniem dożylnych dawek leku mieszczących się w zakresie od 1 x 0,3 mg/kg mc. do 3 x 10 mg/kg mc. oraz z podaniem dawek podskórnych wahaających się od 1 x 25 mg do wielokrotnych dawek w wysokości 300 mg. Ekspozycja była proporcjonalna we wszystkich schematach dawkowania.

#### Łuszczycowe zapalenie stawów

Właściwości farmakokinetyczne sekukinumabu obserwowane u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów były podobne do właściwości farmakokinetycznych występujących u pacjentów z łuszczycą plackowatą. Biodostępność sekukinumabu u pacjentów z PsA wyniosła 85% na podstawie modelu farmakokinetyki populacyjnej.

#### Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Właściwości farmakokinetyczne sekukinumabu obserwowane u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa były podobne do właściwości farmakokinetycznych u pacjentów z łuszczycą plackowatą.

## Szczególne grupy pacjentów

### Pacjenci w podeszłym wieku

Spośród 3 430 pacjentów z łuszczycą plackowatą przyjmujących produkt leczniczy Cosentyx w badaniach klinicznych, łącznie 230 pacjentów miało 65 i więcej lat, a 32 pacjentów miało 75 i więcej lat.

Spośród 2 536 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów stosujących w badaniach klinicznych produkt leczniczy Cosentyx, łącznie 236 pacjentów miało 65 i więcej lat, a 25 pacjentów miało 75 i więcej lat.

Spośród 571 pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa stosujących w badaniach klinicznych produkt leczniczy Cosentyx, łącznie 24 pacjentów miało 65 i więcej lat, a 3 pacjentów miało 75 i więcej lat.

Analiza farmakokinetyki populacyjnej przeprowadzona na ograniczonej liczbie osób w podeszłym wieku (n=71 w wieku  $\geq 65$  lat i n=7 w wieku  $\geq 75$  lat) wykazała podobny klirens u pacjentów w podeszłym wieku, jak u pacjentów w wieku poniżej 65 lat.

### Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Brak jest danych farmakokinetycznych dotyczących pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Należy spodziewać się, że wydalanie produktu leczniczego Cosentyx w postaci niezmięnionej, jako przeciwciała monoklonalnego IgG z moczem będzie małe i pozbawione istotnego znaczenia. Immunoglobuliny IgG są wydalone głównie na drodze katabolizmu i należy oczekiwać, że zaburzenia czynności wątroby nie będą miały wpływu na klirens produktu leczniczego Cosentyx.

### Wpływ masy ciała na farmakokinetykę

Klirens i objętość dystrybucji sekukinumabu zwiększają się wraz ze wzrostem masy ciała.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne wynikające z badań reaktywności krzyżowej w tkankach, badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz toksycznego wpływu na reprodukcję przeprowadzone z sekukinumabem lub mysimi przeciwciałami skierowanymi przeciwko mysiej IL-17A nie ujawniły szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Ponieważ sekukinumab wiąże się z IL-17A występującą u ludzi i małp cynomolgus, bezpieczeństwo jego stosowania badano u małp cynomolgus. Nie obserwowano działań niepożądanych sekukinumabu po podskórnym podawaniu leku małpom cynomolgus przez okres do 13 tygodni i dożylnym podawaniu leku przez okres do 26 tygodni (w tym w badaniach farmakokinetyki, farmakodynamiki, immunogenności i immunotoksyczności (np. odpowiedzi humoralnej zależnej od limfocytów T i aktywności komórek NK)). Średnie stężenie w surowicy oznaczane u małp po 13 tygodniach podawania podskórnych dawek w wysokości 150 mg/kg mc. było znacznie wyższe niż przewidywane średnie stężenie w surowicy u pacjentów z łuszczycą po podaniu największej dawki stosowanej klinicznie. Przeciwciała przeciwko sekukinumabowi wykryto tylko u jednego z narażonych zwierząt. Nie obserwowano żadnej nieswoistej reaktywności krzyżowej w tkankach, gdy sekukinumab zastosowano wobec prawidłowych tkanek ludzkich.

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach w celu oceny rakotwórczego działania sekukinumabu.

W badaniu nad rozwojem zarodka i płodu małp cynomolgus sekukinumab nie wykazywał toksycznego działania na matkę, zarodek lub działania teratogenne, gdy lek podawano przez cały okres organogenezy i w późnym okresie ciąży.

Nie obserwowano działań niepożądanych mysich przeciwciał skierowanych przeciwko mysiej IL-17A w badaniach płodności i wczesnego rozwoju zarodka oraz w badaniach rozwoju przed- i pourodzeniowego prowadzonych na myszach. Duża dawka stosowana w tych badaniach przekraczała

maksymalną skuteczną dawkę leku w odniesieniu do zahamowania i aktywności IL-17A (patrz punkt 4.6).

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Trehaloza dwuwodna  
L-histydyna  
L-histydyny chlorowodorek jednowodny  
L-metionina  
Polisorbat 80  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

### **6.3 Okres ważności**

18 miesięcy

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać. W razie konieczności Cosentyx może być jednorazowo przechowywany poza lodówką przez okres do 4 dni w temperaturze pokojowej, nie wyższej niż 30°C.

Przechowywać wstrzykiwacze w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Produkt leczniczy Cosentyx 150 mg jest dostępny w jednorazowej ampułko-strzykawce połączonej z trójkątnym wstrzykiwaczem, wyposażonym w przezroczyste okienko i etykietę (wstrzykiwacz SensoReady). Ampułko-strzykawka wewnątrz wstrzykiwacza to szklana strzykawka o pojemności 1 ml, wyposażona w tłok z uszczelką pokrytą powłoką FluroTec®, połączona z igłą w rozmiarze 27G x ½" i sztywną osłoną igły wykonaną z kauczuku butadienowo-styrenowego.

Produkt leczniczy Cosentyx jest dostępny w opakowaniach jednostkowych zawierających 1 lub 2 wstrzykiwacze oraz w opakowaniach zbiorczych zawierających 6 wstrzykiwaczy (3 opakowania po 2 sztuki).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Produkt leczniczy Cosentyx 150 mg roztwór do wstrzykiwań jest dostępny w jednorazowym wstrzykiwaczu przeznaczonym do indywidualnego wykorzystania. Nie wstrząsać wstrzykiwaczem ani nie zamrażać wstrzykiwacza. Wstrzykiwacz należy wyjąć z lodówki 20 minut przed wstrzyknięciem, aby produkt osiągnął temperaturę pokojową.

Przed użyciem zaleca się dokładne obejrzenie wstrzykiwacza. Płyn powinien być przejrzysty. Jego kolor może wahać się od bezbarwnego do lekko żółtego. Może być widoczny mały pęcherzyk powietrza i jest to zjawisko normalne. Nie używać, jeśli płyn zawiera łatwo widoczne cząstki, jest mętny lub wyraźnie brązowy. Szczegółowa instrukcja stosowania znajduje się w ulotce dołączonej do



opakowania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlandia

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/14/980/004  
EU/1/14/980/005  
EU/1/14/980/007

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

15.01.2015

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

10/2018

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.