NOVARTIS

COSENTYX®
secuquinumabe

APRESENTAÇÕES
Cosentyx® 150 mg/mL solução injetável – embalagens contendo 1 ou 2 canetas preenchidas.

VIA SUBCUTÂNEA
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada caneta preenchida de Cosentyx® contém 150 mg de secuquinumabe em 1 mL de solução injetável.
Excipientes: trealose di-hidratada, histidina/cloridrato de histidina monoidratado, L-metionina, polissorbato 80, água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Psoríase em placas
Cosentyx® é indicado para o tratamento de psoríase em placas moderada a grave em pacientes adultos que são candidatos a terapia sistêmica ou fototerapia.

Artrite psoriásica
Cosentyx® é indicado para o tratamento de artrite psoriásica ativa em pacientes adultos, quando a resposta à terapia prévia com medicamentos antirreumáticos modificadores do curso da doença (DMARDs) for inadequada. Cosentyx® pode ser utilizado isoladamente ou em combinação com metotrexato.

Espondilite anquilosante
Cosentyx® é indicado para o tratamento de espondilite anquilosante ativa em pacientes adultos, que não tenham respondido adequadamente à terapia convencional.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Psoríase em Placa [1,2,3,5]
A segurança e a eficácia do Cosentyx® foram avaliadas em quatro estudos fase 3 randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo em pacientes com psoríase em placas moderada a grave que eram candidatos a fototerapia ou terapia sistêmica [ERASURE, FIXTURE, FEATURE, JUNCTURE]. A eficácia e a segurança de Cosentyx® 150 mg e 300 mg foram avaliadas em comparação ao placebo ou etanercepte. Além disso, um estudo avaliou um regime de tratamento crônico em comparação com um regime de "novo tratamento conforme necessário" [SCULPTURE].

O Estudo em Psoríase 1 (ERASURE) avaliou 738 pacientes. Os pacientes randomizados para Cosentyx® receberam doses de 150 mg ou 300 mg nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4 seguidas pela mesma dose a cada mês. Os pacientes randomizados para receber placebo que eram não responsivos na semana 12 realizaram cruzamento para receber Cosentyx® (150 mg ou 300 mg) nas semanas 12, 13, 14 e 15, seguido pela mesma dose a cada mês, com início na semana 16. Todos os pacientes foram acompanhados por até 52 semanas após a primeira administração do tratamento em estudo.

O Estudo em Psoríase 2 (FIXTURE) avaliou 1.306 pacientes. Os pacientes randomizados para Cosentyx® receberam doses de 150 mg ou 300 mg nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4 seguidas pela mesma dose a cada mês. Os pacientes randomizados para etanercepte receberam doses de 50 mg, duas vezes por semana, por 12 semanas, seguido por 50 mg a cada semana. Os pacientes randomizados para receber placebo que não eram responsivos na semana 12 realizaram cruzamento para receber Cosentyx® (150 mg ou 300 mg) nas semanas 12, 13, 14 e 15, seguido pela mesma dose a cada mês, com início na semana 16. Todos os pacientes foram acompanhados por até 52 semanas após a primeira administração do tratamento em estudo.

O Estudo em Psoríase 3 (FEATURE) avaliou 177 pacientes que usaram a seringa preenchida em comparação ao placebo após 12 semanas de tratamento para avaliar a segurança, tolerabilidade e utilização da autoadministração de Cosentyx® por meio da seringa preenchida. Os pacientes randomizados para Cosentyx® receberam doses de 150 mg ou 300 mg nas

semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguidas pela mesma dose a cada mês. Os pacientes foram também randomizados para receber placebo nas semanas 0, 1, 2 e 3, seguido pela mesma dose a cada mês, com início na semana 4.

O Estudo em Psoríase 4 (JUNCTURE) avaliou 182 pacientes que usaram a caneta preenchida em comparação ao placebo após 12 semanas de tratamento para avaliar a segurança, tolerabilidade e utilização da autoadministração de Cosentyx® por meio da caneta preenchida. Os pacientes randomizados para Cosentyx® receberam doses de 150 mg ou 300 mg nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguidas pela mesma dose a cada mês. Os pacientes foram também randomizados para receber placebo nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguido pela mesma dose a cada mês.

O Estudo em Psoríase 5 (SCULPTURE) avaliou 966 pacientes. Todos os pacientes receberam Cosentyx® em doses de 150 mg ou 300 mg nas semanas 0, 1, 2, 3, 4, 8 e 12, e então foram randomizados para receber um regime de manutenção da mesma dose a cada mês, com início na semana 12, ou um regime de "novo tratamento conforme necessário" da mesma dose. Os pacientes randomizados para "novo tratamento conforme necessário" não atingiram uma adequada manutenção da resposta e, portanto, recomenda-se um regime de manutenção mensal fixo.

Desfechos

Os desfechos coprimários nos estudos controlados por ativo e por placebo corresponderam à proporção de pacientes que atingiram uma resposta PASI 75 e uma resposta IGA mod. 2011 "sem lesão" ou "quase sem lesão" em comparação ao placebo na semana 12 (vide Tabelas 1 e 2). A dose de 300 mg forneceu uma melhora no clareamento da pele nos desfechos de eficácia de PASI 75/90/100 e respostas de IGA mod. 2011 "sem lesão" ou "quase sem lesão" em todos os estudos, com efeitos máximos observados na semana 16; portanto, esta dose é recomendada.

Características da linha de base

Dos 2.403 pacientes incluídos nos estudos controlados por placebo, 79% eram virgens de tratamento com medicamentos biológicos, 45% eram falhas de tratamento com agentes não biológicos, 8% eram falhas de tratamento com medicamentos biológicos, 6% eram falhas de tratamento com anti-TNF e 2% eram falhas de tratamento com anti- p40. As características basais da doença eram geralmente compatíveis entre todos os grupos de tratamento, com uma pontuação basal mediana do Índice da Área e da Gravidadeda Psoríase (PASI) entre 19 e 20, uma pontuação do basal do IGA modelo 2011 que variou de "moderada" (62%) a "grave" (38%), uma Superfície de Área Corporal (BSA) basal mediana ≥ 27 e uma pontuação mediana do Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI) de 10 a 12. Aproximadamente 15 a 25% dos pacientes em estudos de fase III apresentavam artrite psoriásica (AP) no basal.

Resposta Clínica

Os resultados dos estudos 1, 3 e 4 são apresentados na Tabela 1

Tabela 1 Resumo das respostas clínicas PASI 50/75/90/100 e IGA* mod. 2011 "sem lesão" ou "quase sem lesão" nos Estudos em Psoríase 1, 3 e 4 (ERASURE, FEATURE e JUNCTURE)

		Semana 12		**Semana 16**		**Semana 52**	
	Placebo	150 mg	300 mg	150 mg	300 mg	150 mg	300 mg
Estudo 1							
Número de pacientes	246	244	245	244	245	244	245
Resposta PASI 50 n (%)	22 (8.9%)	203 (83.5%)	222 (90.6%)	212 (87.2%)	224 (91.4%)	187 (77%)	207 (84.5%)
Resposta PASI 75 n (%)	11 (4.5%)	174 (71.6%) **	200 (81.6%) **	188 (77.4%)	211 (86.1%)	146 (60.1%)	182 (74.3%)
Resposta PASI 90 n (%)	3 (1.2%)	95 (39.1%) **	145 (59.2%) **	130 (53.5%)	171 (69.8%)	88 (36.2%)	147 (60.0%)
Resposta PASI 100 n(%)	2 (0.8%)	31 (12.8%)	70 (28.6%)	51 (21.0%)	102 (41.6%)	49 (20.2%)	96 (39.2%)
Resposta IGA mod 2011 "sem lesão" ou "quase sem lesão" - n (%)	6 (2.40%)	125 (51.2%) **	160 (65.3%) **	142 (58.2%)	180 (73.5%)	101 (41.4%)	148 (60.4%)

Estudo 3							
Número de Pacientes	59	59	58	-	-	-	-
Resposta PASI 50 n (%)	3 (5.1%)	51 (86.4%)	51 (87.9%)	-	-	-	-
Resposta PASI 75 n (%)	0 (0.0%)	41 (69.5%) **	44 (75.9%) **	-	-	-	-
Resposta PASI 90 n (%)	0 (0.0%)	27 (45.8%)	35 (60.3%)	-	-	-	-
Resposta PASI 100 n(%)	0 (0.0%)	5 (8.5%)	25 (43.1%)	-	-	-	-
Resposta IGA mod 2011 "sem lesão" ou "quase sem lesão" n (%)	0 (0.0%)	31 (52.5%) **	40 (69.0%) **	-	-	-	-
Estudo 4							
Número de Pacientes	61	60	60	-	-	-	-
Resposta PASI 50 n (%)	5 (8.2%)	48 (80.0%)	58 (96.7%)	-	-	-	-
Resposta PASI 75 n (%)	2 (3.3%)	43 (71.7%) **	52 (86.7%) **	-	-	-	-
Resposta PASI 90 n (%)	0 (0.0%)	24 (40.0%)	33 (55.0%)	-	-	-	-
Resposta PASI 100 n(%)	0 (0.0%)	10 (16.7%)	16 (26.7%)	-	-	-	-
Resposta IGA mod 2011 "sem lesão" ou "quase sem lesão" n (%)	0 (0.0%)	32 (53.3%) **	44 (73.3%) **	-	-	-	-

		Semana 12		**Semana 16**		**Semana 52**	
	Placebo	150 mg	300 mg	150 mg	300 mg	150 mg	300 mg
Resposta PASI 100 n(%)	0 (0,0%)	10 (16,7%)	16 (26,7%)	-	-	-	-
Resposta IGA mod 2011 "sem lesão" ou "quase sem lesão" n (%)	0 (0,0%)	32 (53,3%) **	44 (73,3%) **	-	-	-	-

* A IGA mod. 2011 é uma escala de 5 categorias, que inclui "0 = sem lesão", "1 = quase sem lesão", "2 = leve", "3 = moderada" ou "4 = grave", que indica a avaliação geral do médico em relação à gravidade da psoríase, com foco em enrijecimento, eritema e descamação. O sucesso do tratamento, correspondendo à pele "sem lesão" ou "quase sem lesão", consistiu em ausência de sinais de psoríase ou coloração normal rosa das lesões, sem espessamento da placa e ausência de descamação focal mínima.
** Valores p em comparação ao placebo e ajustados para multiplicidade: $p < 0,0001$

Os resultados do estudos 2 (Psoríase) estão sendo apresentados na Tabela 2:

Tabela 2 Resumo da resposta clínica no Estudo em Psoríase 2 (FIXTURE)

		Sema 12			**Semana 16**			**Semana 52**		
	Placebo	150 mg	300 mg	Etaner-cepte	150 mg	300 mg	Etaner-cepte	150 mg	300 mg	Etaner-cepte
Número de pacientes	324	327	323	323	327	323	323	327	323	323
Resposta 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%)

Resposta 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%)
Resposta 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%)
Resposta 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%)
Resposta IGA mod. 2011 "sem lesão" ou "quase sem lesão" – n (%)	9 (2,8%)	167 (51,1%)**	202 (62,5%)**	88 (27,2%)	200 (61,2%)	244 (75,5%)	127 (39,3%)	168 (51,4%)	219 (67,8%)	120 (37,2%)

** Valores p em comparação ao etanercepte: p = 0,0250

Um estudo adicional em Psoríase (CLEAR) avaliou 676 pacientes. Cosentyx® em dose de 300 mg atingiu os desfechos primário e secundário, exibindo superioridade ao ustequinumabe baseado na resposta do PASI 90 na semana 16 e na velocidade de início da resposta do PASI 75 na semana 4. A eficácia superior de Cosentyx® em comparação ao ustequinumabe em relação aos desfechos PASI 75/90/100 e respostas de IGA mod. 2011 0 ou 1 ("sem lesão" ou "quase sem lesão") foram observadas desde o início do estudo e, continuamente, até a semana 16.

Tabela 3 Resumo da resposta clínica no Estudo CLEAR

	Semana 4		**Semana 16**	
	Cosentyx® 300 mg	Ustequinumabe*	Cosentyx® 300 mg	Ustequinumabe*
Número de pacientes	334	335	334	335
Resposta PASI 75 –n (%)	167 (50,0%)**	69 (20,6%)	311 (93,1%)	277 (82,7%)
Resposta PASI 90 –n (%)	70 (21,0%)	18 (5,4%)	264 (79,0%)**	193 (57,6%)
Resposta PASI 100 –n (%)	14 (4,2%)	3 (0,9%)	148 (44,3%)	95 (28,4%)
Resposta IGA mod. 2011 "sem lesão" ou "quase sem lesão" – n (%)	126 (37,7%)	41 (12,2%)	277 (82,9%)	226 (67,5%)

* Os pacientes tratados com Cosentyx® receberam doses de 300 mg nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguido pela mesma dose nas semanas 8 e 12. Os pacientes tratados com ustequinumabe receberam doses de 45 mg ou 90 mg nas semanas 0 e 4 (dose de acordo com o peso, como posologia aprovada)
** Valores p em comparação ao ustequinumabe: p < 0,0001

Um estudo adicional de psoríase (CLEAR) avaliou 676 pacientes. Cosentyx® 300 mg atingiu os desfechos primários e secundários principais demonstrando superioridade ao ustequinumabe, com base na resposta PASI 90 na semana 16 (desfecho primário), velocidade de início da resposta (PASI 75 na semana 4) e, a longo prazo, da resposta PASI 90 na semana 52. Foi observado melhor eficácia de Cosentyx® 300 mg comparado ao ustequinumabe desde o início do estudo e até a semana 52 para os desfechos PASI 75/90/100 e resposta IGA mod 2011 0 ou 1 ("sem lesão" ou "quase sem lesão").[8]

Tabela 4 – Resumo da resposta clínica do Estudo CLEAR

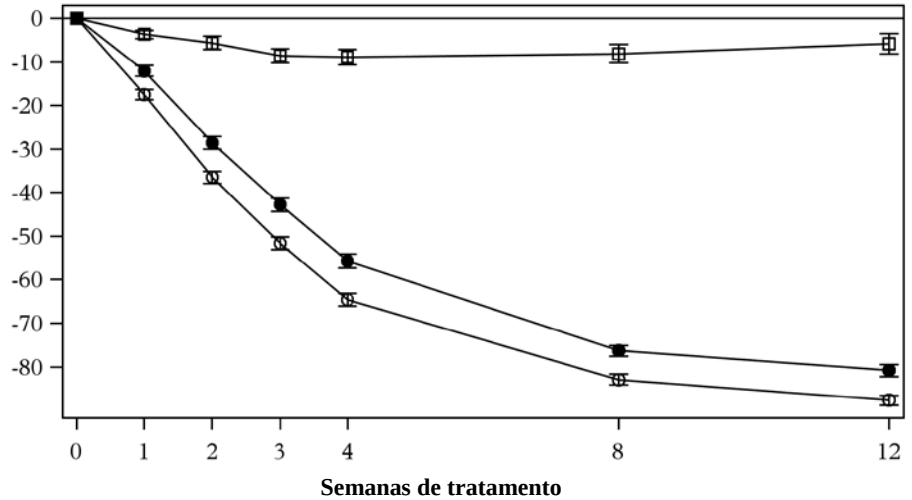
	Semana 4		**Semana 16**		**Semana 52**	
	Cosentyx®	Ustequinumabe*	Cosentyx®	Ustequinumabe*	Cosentyx®	Ustequinumabe*

	300 mg		300 mg		300 mg	
Número de pacientes	334	335	334	335	334	335
Reposta PASI 75 n(%)	166 (49,7%)**	69 (20,6%)	311 (93,1%)	276 (82,4%)	306 (91,6¨%)	262 (78,2%)
Resposta PASI 90 n (%)	70 (21,0%)	18 (5,4%)	264 (79,0%)**	192 (57,3%)	250 (74,9%)***	203 (60,6%)
Resposta PASI 100 n (%)	14 (4,2%)	3 (0,9%)	148 (44,3%)	95 (28,4%)	150 (44,9%)	123 (36,7%)
IGA mod 2011 "sem lesão" ou "quase sem lesão" resposta n (%)	128 (38,3%)	41 (12,2%)	278 (83,2%)	226 (67,5%)	261 (78,1%)	213 (63,6%)

* Os pacientes tratados com Cosentyx® receberam doses de 300 mg na semana 0, 1, 2, 3 e 4 seguido pela mesma dose a cada 4 semanas até a semana 52. Pacientes tratados com ustequinumabe receberam 45 mg ou 90 mg nas semanas 0 e 4 e, então, a cada 12 semanas até a semana 52 (dose de acordo com o peso, como posologia aprovada).
** Valores p em comparação ao ustequinumabe: p<0,0001 para o desfecho primário de PASI 90 na semana 16 e desfecho secundário de PASI 75 na semana 4.
*** Valores p em comparação ao ustequinumabe: p=0,0001 para desfecho secundário de PASI 90 na semana 52.

Cosentyx® foi eficaz em pacientes virgens de tratamento com medicamentos biológicos, naqueles expostos a medicamentos biológicos/anti-TNF e nos pacientes com falhas de tratamento com medicamentos biológicos/anti-TNF. Cosentyx® foi associado a uma rápida apresentação de eficácia, conforme demonstrado na figura abaixo, com uma redução de 50% no PASI médio na semana 3 em relação à dose de 300 mg.

Figura 1 **Tempo da alteração percentual a partir do basal na pontuação média do PASI no Estudo 1 (ERASURE)**



- Cosentyx® 150 mg (m=243)
- o Cosentyx® 300 mg (m=245)
- □ Placebo (m=245)

m = número de pacientes avaliáveis

Todos os estudos de fase III em psoríase em placas incluíram aproximadamente 15 a 25% de pacientes com artrite psoriásica concomitante no basal. As melhoras no PASI 75 nesta população de pacientes foram semelhantes àquelas da população geral com psoríase em placas.
Nos estudos 1 e 2 controlados por placebo no subconjunto de pacientes com artrite psoriásica, a função física foi avaliada utilizando o Índice de Incapacidade do HAQ (HAQ-DI). Nestes estudos, os pacientes tratados com 150 mg ou 300 mg de Cosentyx® apresentaram melhora mais favorável a partir do basal na pontuação do HAQ-DI (reduções médias de -27,5% e -50,2% na semana 12) em comparação ao placebo (-8,9%). Essa melhora se manteve até a semana 52.

Localizações específicas/manifestações clínicas da psoríase em placas
Em dois estudos adicionais controlados com placebo, uma melhora foi observada tanto na psoríase ungueal (TRANSFIGURE, 198 pacientes) como na psoríase palmoplantar (GESTURE, 205 pacientes) em pacientes com psoríase em placas moderada a grave. No estudo TRANSFIGURE, Cosentyx® foi superior ao placebo na semana 16 (redução de 46,1% para 300 mg, 38,4% para 150 mg e 11,7% para o placebo), avaliado pela melhora significativa em relação à linha de base no Índice de Gravidade da Psoríase Ungueal (NAPSI%) para pacientes com psoríase em placas moderada a grave com envolvimento ungueal. No estudo GESTURE, Cosentyx® foi superior ao placebo na semana 16 (33,3% para 300 mg, 22,1% para 150 mg, e 1,5% para o placebo), avaliado pela melhora significativa da resposta do IGA palmoplantar 0 ou 1 ("sem lesão" ou "quase sem lesão") para pacientes com psoríase palmoplantar moderada a grave.

Psoríase - Lesões do couro cabeludo
O estudo SCALP, controlado com placebo, avaliou 102 pacientes com psoríase de couro cabeludo moderada a grave, tendo definida pelo PSSI (Índice de Gravidade da Psoríase do couro cabeludo) ≥ 12, uma pontuação na escala IGA mod 2011 somente para o couro cabeludo de 3 ou mais e, pelo menos, 30% da área do couro cabeludo afetada. Neste estudo, 62% dos pacientes apresentaram 50% ou mais de área de superfície do couro cabeludo afetada. Cosentyx® 300 mg foi superior ao placebo na semana 12, demonstrado pela melhora significativa a partir da linha de base tanto na resposta PSSI 90 (52,9% versus 2,0%) quanto na resposta IGA mod 2011 0 ou 1, somente de couro cabeludo (56,9% versus 5,9%). Maior eficácia de Cosentyx® 300 mg em relação ao placebo para ambos os desfechos foi observada na semana 3. A melhora em ambos os parâmetros foi mantida para os pacientes de Cosentyx® que continuaram o tratamento até a semana 24 (resposta PSSI 90 58,8% e IGA mod 2011 0 ou 1 somente resposta de couro cabeludo 62,7%).[9]

Qualidade de Vida - Resultados relatados pelo paciente
Foram demonstradas melhoras significativas do ponto de vista estatístico na semana 12 (Estudos 1-4) a partir do basal em comparação ao placebo no DLQI (Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia), e essas melhoras se mantiveram por 52 semanas (Estudos 1 e 2).
Foram demonstradas melhoras significativas do ponto de vista estatístico na semana 12 (Estudos 1 e 2) a partir do basal nos sinais e sintomas relatados pelo paciente de prurido, dor e descamação no Psoriasis Symptom Diary© validado. [4]
Pacientes tratados com Cosentyx® apresentaram melhora estatisticamente significativa no DLQI versus ustequinumabe (CLEAR) na semana 4, e essa melhora foi mantida até 52 semanas. . Os resultados do questionário de Comprometimento da Produtividade no Trabalho e Atividades em portadores de psoríase (*Work Productivity and Activity Impairment*–- WPAI-PSO), apresentaram maior melhora nos pacientes tratados com Cosentyx®, quando comparada aos pacientes tratados com ustequinumabe.
Houve melhora estatisticamente significativa do prurido, dor e descamação nos pacientes tratados com Cosentyx® quando comparados aos pacientes tratados com ustequinumabe nas semanas 16 e 52 (CLEAR), relatadas no Psoriasis Symptom Diary© (Diário de Sintomas da Psoríase).
Melhora estatisticamente significativa na semana 12, a partir da linha de base comparado ao placebo (SCALP) foi demonstrada no HRQoL (Índice de Qualidade de Vida Relacionada a Saúde) medido pelo Scalpdex. Essas melhoras foram observadas começando na semana 4 e foram mantidas durante 24 semanas.
Pacientes em uso de Cosentyx® apresentaram melhora estatisticamente significativa do prurido no couro cabeludo (-59,4%), da dor (-45,9%) e descamação (-69,5%) na semana 12 comparado ao início do estudo (SCALP), enquanto que os pacientes tratados com placebo demonstraram piora (aumento) do prurido do couro cabeludo (7,7%) e dor (38,5%) e menor melhora na descamação do couro cabeludo (-4,7%)

Artrite psoriásica (AP) [6]
Nos estudos clínicos, os pacientes adultos com artrite psoriásica ativa tratados com Cosentyx® apresentaram melhora nos sinais e sintomas da doença, na função física e na qualidade de vida. A inibição da progressão radiográfica (dano estrutural) nos pacientes com AP foi demonstrada no estudo clínico AP1 (FUTURE 1) com doses iniciais intravenosas

de Cosentyx® na fase de indução.
A eficácia e segurança de Cosentyx® em AP foram avaliadas em 1.999 pacientes, de três estudos de fase III, randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo. Os pacientes apresentavam AP ativa (≥ 3 articulações edemaciadas e ≥ 3 articulações dolorosas), apesar da terapia com anti-inflamatórios não esteroidais (AINE), corticosteroides ou medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs). Os pacientes nesses estudos tinham diagnóstico de AP há pelo menos cinco anos. A maioria dos pacientes também apresentava lesões de psoríase cutânea ativa ou histórico de psoríase. Mais de 61% e 42% dos pacientes com AP apresentavam, respectivamente, entesite ou dactilite no momento inicial do estudo.
A eficácia e a segurança de Cosentyx® 75 mg, 150 mg e/ou 300 mg foram comparadas ao placebo com doses de indução intravenosa (i.v.) ou subcutânea (s.c.). No estudo de artrite psoriásica 1 (estudo AP1),no estudo de artrite psoriásica 2 (estudo AP2) e no estudo de artrite psoriásica 3 (AP3), 29%, 35% e 30% dos pacientes, respectivamente, foram tratados previamente com um agente anti-TNF-alfa (pacientes anti-TNF-alfa-IR) e interromperam o uso do agente anti-TNF-alfa por falta de eficácia ou intolerância.
O estudo AP1 (FUTURE 1) avaliou 606 pacientes, dos quais 60,7% receberam metotrexato (MTX) concomitantemente. Pacientes com todos os subtipos de AP foram recrutados, incluindo artrite poliarticular sem evidências de nódulos reumatoides (76,7%), espondilite com artrite periférica (18,5%), artrite periférica assimétrica (60,2%), acometimento predominante das interfalangianas distais (59,6%) e artrite mutilante (7,9%). Os pacientes randomizados para Cosentyx® receberam a dose de 10 mg/kg i.v. nas semanas 0, 2 e 4, seguido de doses mensais de 75 mg s.c. (grupo secuquinumabe 10 mg/kg i.v. - 75 mg s.c.) ou 150 mg s.c. (grupo secuquinumabe 10 mg/kg i.v. - 150 mg s.c.), a partir da semana 8. Na semana 16, os pacientes que foram randomizados para os grupos tratados com Cosentyx® foram caracterizados como respondedores, ou não-respondedores e continuaram com o mesmo tratamento. Os pacientes randomizados para receber placebo que não responderam na semana 16, passaram a receber Cosentyx® (75 mg ou 150 mg, s.c.) em doses mensais, a partir da semana 16. Os pacientes randomizados para receber placebo que responderam na semana 16, passaram a receber Cosentyx® (75 mg ou 150 mg, s.c.) mensalmente, a partir da semana 24. O desfecho primário foi a resposta clínica pelo *American College of Rheumatology* (ACR) 20 na semana 24.

O estudo AP2 (FUTURE 2) avaliou 397 pacientes, dos quais 46,6% receberam metotrexato concomitantemente. Pacientes com todos os subtipos de AP foram recrutados, incluindo artrite poliarticular sem evidência de nódulos reumatoides (85,9%), espondilite com artrite periférica (21,7%), artrite periférica assimétrica (64,0%), acometimento predominante das interfalangianas distais (57,9%) e artrite mutilante (6,3%). Os pacientes randomizados para Cosentyx® receberam doses de 75 mg, 150 mg ou 300 mg s.c. nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguido da mesma dose, mensalmente. Na semana 16, os pacientes que foram randomizados para os grupos tratados com Cosentyx® foram caracterizados como respondedores, ou não-respondedores e continuaram com o mesmo tratamento. Os pacientes randomizados para receber placebo que não responderam na semana 16 passaram a receber Cosentyx® (150 mg ou 300 mg, s.c.) mensalmente, a partir da semana 16. Os pacientes randomizados para receber placebo que responderam na semana 16 passaram a receber Cosentyx® (150 mg ou 300 mg, s.c.) mensalmente, a partir da semana 24. O desfecho primário foi a resposta ACR20 na semana 24.

O estudo AP3 (FUTURE 5) avaliou 996 pacientes, dos quais 50,1% tiveram tratamento MTX concomitante. Pacientes com todos os subtipos de AP foram recrutados incluindo artrite poliarticular sem evidência de nódulos reumatoides (78,7%), espondilite com artrite periférica (19,8%), artrite periférica assimétrica (65%), acometimento predominante das interfalangianas distais (56,7%) e artrite mutilante (6,8%). Os pacientes randomizados receberam Cosentyx® 150 mg, 300 mg ou placebo nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4 seguido da mesma dose mensalmente, ou Cosentyx® 150 mg solução injetável mensalmente (sem as doses de indução). Na semana 16, os pacientes que foram randomizados para os grupos tratados com Cosentyx® foram caracterizados como respondedores, ou não-respondedores e continuaram com o mesmo tratamento. Já os pacientes tratados com placebo, que foram classificados como não-respondedores na semana 16 foram re- aleatorizados para receber Cosentyx® (150mg ou 300 mg) à semana 16, seguido da mesma dose mensalmente. Na semana 24, os pacientes tratados com placebo, que foram classificados como respondedores na semana 16 foram re-aleatorizados para receber Cosentyx® (150mg ou 300 mg) à semana 24, seguido da mesma dose mensalmente. O objetivo primário foi demonstrar que a eficácia do Cosentyx® 150 mg SC (com ou sem regime de indução), ou 300 mg sc com regime indução, na 16ª semana foi superior ao placebo, com base na proporção de pacientes com AP ativa que atingiram a resposta ACR20, com o desfecho secundário chave de alteração da linha de base na pontuação total Sharp (mTSS) modificada na semana 24.

Resposta clínica
- Sinais e Sintomas
Os pacientes do grupo Cosentyx® apresentaram melhora significativa nas medidas de atividade da doença em comparação com o grupo placebo, nas semanas 16, 24 e 52. Estas medidas incluíram a resposta ACR20, ACR50,

ACR70, resposta Índice de Área e Gravidade da Psoríase, PASI 75, PASI 90, Escore de Atividade da Doença de 28 articulaçõespela Proteína C reativa (DAS28-PCR), *Short Form Health Survey - Physical Component Summary* (SF36 - PCS), *Health Assessment Questionnaire – Disability Index* (HAQ-DI), todas comparadas ao placebo nas semanas 16, 24 e 52 (vide Tabela 5).

Tabela 5 - Resposta Clínica nos estudos AP2 e AP3, na semana 16, semana 24 e semana 52

	AP2			**AP3**		
	Placebo	**150 mg[1]**	**300 mg[1]**	**Placebo**	**150 mg[1]**	**300 mg[1]**
Número de pacientes randomizados	98	100	100	332	220	222
Resposta ACR 20 n (%)						
Semana 16	18 (18.4%)	60 (60.0%***)	57 (57.0%***)	91◊ (27.4%)	122◊ (55.5%***)	139◊ (62.6%***)
Semana 24	15◊ (15.3%)	51◊ (51.0%***)	54◊ (54.0%***)	78 (23.5%)	117 (53.2%***)	141 (63.5%***)
Semana 52	-	64 (64.0%)	64 (64.0%)	NA	NA	NA
Resposta ACR 50 n (%)						
Semana 16	6 (6.1%)	37 (37.0%***)	35 (35.0%***)	27 (8.1%)	79 (35.9%***)	88 (39.6%***)
Semana 24	7 (7.1%)	35 (35.0%***)	35 (35.0%***)	29 (8.7%)	86 (39.1%***)	97 (43.7%***)
Semana 52	-	39 (39.0%)	44 (44.0%)	NA	NA	NA
Resposta ACR 70 n (%)						
Semana 16	2 (2.0%)	17 (17.0%**)	15 (15.0%**)	14 (4.2%)	40 (18.2%***)	45 (20.3%***)
Semana 24	1 (1.0%)	21 (21.0%**)	20 (20.0%**)	13 (3.9%)	53 (24.1%***)	57 (25.7%***)
Semana 52	-	20 (20.0%)	24 (24.0%)	NA	NA	NA
DAS28-CRP						
Semana 16	-0.50	-1.45***	-1.51***	-0.63	-1.29***	-1.49***
Semana 24	-0.96	-1.58***	-1.61***	-0.84	-1.57***	-1.68***
Semana 52	-	-1.69	-1.78	NA	NA	NA
Número de pacientes com psoríase cutânea acometendo ≥ 3% do BSA no período basal	43 (43.9%)	58 (58.0%)	41 (41.0%)	162 (48.8%)	125 (56.8%)	110 (49.5%)
Resposta PASI 75 n (%)						
Semana 16	3 (7. 0%)	33 (56.9%***)	27 (65.9%***)	20 (12.3%)	75 (60.0%***)	77 (70.0%***)
Semana 24	7 (16.3%)	28 (48.3%***)	26 (63.4%***)	29 (17.9%)	80 (64.0%***)	78 (70.9%***)
Semana 52	-	33 (56.9%)	30 (73.2%)	NA	NA	NA

Resposta PASI 90 n (%)						
Semana 16	3 (7.0%)	22 (37.9%***)	18 (43.9%***)	15 (9.3%)	46 (36.8%***)	59 (53.6%***)
Semana 24	4 (9.3%)	19 (32.8%**)	20 (48.8%***)	19 (11.7%)	51 (40.8%***)	60 (54.5%***)
Semana 52	-	25 (43.1%)	23 (56.1%)	NA	NA	NA
Resolução da Dactilite n (%) †						
Semana 16	10 (37%)	21 (65.6%*)	26 (56.5%)	40 (32.3%)	46 (57.5%***)	54 (65.9%***)
Semana 24	4 (14.8%)	16 (50.0%**)	26 (56.5%**)	42 (33.9%)	51 (63.8%***)	52 (63.4%***)
Semana 52	-	21 (65.6%)	32 (69.6%)	NA	NA	NA
Resolução da Entesite n (%) ‡						
Semana 16	17 (26.2%)	32 (50.0%**)	32 (57.1%***)	68 (35.4%)	77 (54.6%***)	78 (55.7%***)
Semana 24	14 (21.5%)	27 (42.2%*)	27 (48.2%**)	66 (34.4%)	77 (54.6%***)	86 (61.4%***)
Semana 52	-	31 (48.4%)	30 (53.6%)	NA	NA	NA

* p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001; *versus* placebo

Valores p não ajustados.

Utilizados *non-responder imputation* para a falta de desfechos binários.

NA: *Not Available* (Não Disponível)*;* ACR: *American College of Rheumatology;* PASI: *Psoriasis Area and Severity Index;* DAS: *Disease Activity Score;* BSA: *Body Surface Area* (Área de superfície corporal).

◊*Primary Endpoint* (Desfecho Primário)

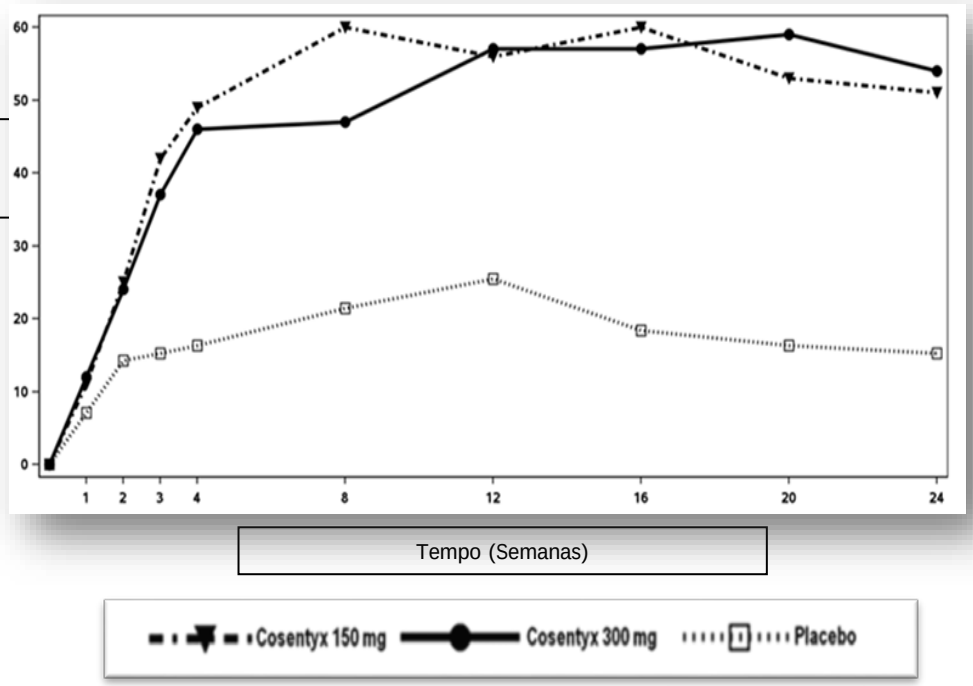
[1]Cosentyx 150 mg ou 300 mg s.c. nas semanas 0, 1, 2, 3, e 4 seguido da mesma dose, mensalmente.

† Em paciente com dactilite no início do estudo (n=27, 32, 46 respectivamente para AP2 e n=124, 80, 82 respectivamente para AP3)

‡ Em pacientes com entesite no início do estudo (n=65, 64, 56 respectivamente para AP2 e n=192, 141, 140, respectivamente para AP3)

O início de ação de Cosentyx® ocorreu na semana 2. A diferença estatisticamente significante na resposta ACR20 *versus* o placebo foi alcançada na semana 3. Em AP2 as respostas de eficácia foram mantidas até a semana 104.
A percentagem de pacientes que atingiu resposta ACR20 por visita é mostrada na Figura 2.

Figura 2 - Resposta ACR20 no estudo AP2 ao longo do tempo até a semana 24.



Foram observadas respostas semelhantes ao desfecho primário para os principais desfechos secundários em pacientes com AP, independentemente se eles estavam ou não em tratamento concomitante com metotrexato**.** Embora os objetivos primários e secundários fossem relacionados à comparação entre as posologias de Cosentyx® com o placebo, a comparação entre as diferentes doses de Cosentyx® fizeram parte dos objetivos exploratórios do estudo.
Tanto os pacientes não tratados anteriormente com anti-TNF-alfa (anti-TNF-alfa-*naive*) quanto os anti-TNF-alfa-IR que foram tratados com Cosentyx®, obtiveram respostas ACR20 significativamente maiores em comparação ao placebo nas semanas 16 e 24. Os pacientes anti-TNF-alfa-*naive* apresentaram percentuais de resposta ACR20 ligeiramente superiores (anti-TNF-alfa-*naive*: 64% e 58% para 150 mg e 300 mg, respectivamente, em comparação a 15,9% no grupo placebo; anti-TNF-alfa-IR: 30% e 46% para 150 mg e 300 mg, respectivamente, em comparação a 14,3% do grupo placebo). Em pacientes anti-TNF-alfa-IR, o grupo tratado com Cosentyx® 300 mg apresentou resposta ACR20 superior ao grupo placebo ($p < 0,05$) e demonstrou benefícios clinicamente relevantes em relação aos pacientes tratados com 150 mg nos diversos desfechos secundários. Foi observada melhora na resposta PASI75 independentemente do uso prévio de anti-TNF-alfa.

Em AP2, a proporção de pacientes que atingiu o Critérios de Resposta da Artrite Psoriásica *(Psoriatic Arthritis Response Criteria* -PsARC) foi maior naqueles tratados com Cosentyx® (59,0% e 61,0% para 150 mg e 300 mg, respectivamente) em comparação ao grupo placebo (26,5%) na semana 24.

Nas semanas 16 e 24, foi observada melhora nos parâmetros de atividade periférica da artrite psoriásica (por exemplo, número de articulações dolorosas, dactilite, entesite e o índice modificado de gravidade da unha na psoríase (mNAPSI)) em pacientes tratados com Cosentyx® (valor-p nominal $p < 0,01$).
Os resultados dos componentes do critério de resposta do ACR são apresentados na Tabela 6.

Tabela 6 - Mudança média em relação ao *baseline* em componentes do critério ACR para o estudo AP2 na semana 24.

	Placebo (N=98)	150 mg (N=100)	300 mg (N=100)
N◦. articulações edemaciadas			
Início	12,1	11,9	11,2
Alteração média na semana 24	-5,14	-6,32	-7,28 *
N◦. de articulações dolorosas			
Início	23,4	24,1	20,2
Alteração média na semana 24	-4,28	-11,42 ***	-10,84 **
Avaliação da dor pelo paciente			
Início	55,4	58,9	57,7
Alteração média na semana 24	-11,71	-23,39 **	-22,35 **
Avaliação global do paciente			
Início	57,6	62,0	60,7
Alteração média na semana 24	-10,14	-25,78 ***	-26,70 ***
Avaliação global do médico			
Início	55,0	56,7	55,0
Alteração média na semana 24	-25,23	-32,97 *	-38,52 ***
Índice de Incapacidade (HAQ)			
Início	1,1684	1,2200	1,2828
Alteração média na semana 24	-0,31	-0,48 *	-0,56 **
PCR (mg/dL) [a]			
Início	7,71	14,15	10,69
Alteração média na semana 24	-0,75	-0,55 *	-0,55 *

*p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001; valores de p baseados no nominal, mas não ajustados
[a]PCR: Proteína C reativa

No estudo AP1, os pacientes tratados com Cosentyx® demonstraram melhora significativa nos sinais e sintomas da AP na semana 24 com magnitude similar de resposta ao estudo AP2. A eficácia foi mantida até a semana 104.

- Resposta na inibição da progressão radiográfica

No estudo AP3, o dano estrutural foi avaliado radiograficamente e expresso pelo Escore Total de Sharp modificado *(modified Total Sharp Score* - mTSS) e seus componentes, o Escore de Erosão *(Erosion Score* - ES) e o Escore de Estreitamento do Espaço Articular *(Joint Space Narrowing score* - JSN). As radiografias das mãos, punhos e pés foram obtidas no início da semana 16 e/ou semana 24 e foram marcadas de forma independente por pelo menos dois leitores

cegos para o grupo de tratamento e número de visitas.

Tabela 7 - Alteração no Escore Total de Sharp modificado nos estudos AP3 e AP1

	AP3			AP1	
	Placebo n=296	**150 mg[1] n=213**	**300 mg[1] n=217**	**Placebo n= 179**	**150 mg[2] n= 185**
Escore Total					
Início	15.0	13.6	12.9	28.4	22.3
(SD)	(38.2)	(25.9)	(23.7)	(63.5)	(48.0)
Alteração média na semana 24	0.5	0.17*	0.08*	0.57	0.13*
Escore de Erosão					
Início	8.91	7.74	7.39	16.29	12.44
(SD)	(22.0)	(13.9)	(13.8)	(37.4)	(27.39)
Alteração média na semana 24	0.34	0.12*	0.05*	0.35	0.04*
Escore de Estreitamento do Espaço Articular					
Início	6.05	5.85	5.46	12.16	9.82
(SD)	(16.6)	(13.3)	(10.7)	(26.66)	(21.29)
Alteração média na semana 24	0.15	0.05	0.03	0.23	0.10

** p<0.05, valores de p baseados no nominal, mas não ajustados*

[1] Cosentyx® 150 mg ou 300 mg s.c. nas semanas 0, 1, 2, 3, e 4 seguida pela mesma dose mensal.

[2]10 mg/kg nas semanas 0, 2 e 4 seguida das doses 75 mg ou 150 mg

O tratamento com Cosentyx® 150 mg e 300 mg inibiu significativamente a taxa de progressão das lesões articulares periféricas quando comparado ao placebo, conforme medido pela alteração do mTSS em relação a semana 24 (vide Tabela 7).

A percentagem de pacientes sem progressão radiográfica (definida como a mudança no mTSS ≤ 0,5 em relação ao basal) desde a randomização até a semana 24 foi de 79,8%, 88,0% e 73,6% para Cosentyx® 150 mg, 300 mg e placebo, respectivamente. O efeito da inibição do dano estrutural foi observado independentemente do uso concomitante de MTX ou TNF.

O dano estrutural também foi avaliado no estudo AP1. As radiografias das mãos, punhos e pés foram obtidas no início do estudo e na semana 24 (durante o período duplo-cego quando os pacientes utilizaram Cosentyx® ou placebo) e na semana 52, quando todos os pacientes estavam com Cosentyx® na fase aberta do estudo.

Até a semana 24, o tratamento com Cosentyx® 150 mg inibiu significativamente a taxa de progressão das lesões articulares periféricas quando comparado ao placebo, conforme medido pela alteração do mTSS (Tabela 7). A inibição do dano estrutural foi mantido com o tratamento com Cosentyx® até a semana 52.

No estudo AP1, a inibição da progressão radiográfica foi observada tanto em pacientes anti-TNF-alfa-*naive* quanto em anti-TNF-alfa- IR. Efeito semelhante de inibição do dano estrutural foi observado independentemente da utilização concomitante de metotrexato. A inibição do dano estrutural foi mantida com o tratamento com Cosentyx® até a semana 104.

Os pacientes tratados com placebo que mudaram para Cosentyx® 75 mg ou 150 mg a cada quatro semanas, a partir das semanas 16 ou 24, demonstraram inibição da progressão radiográfica até a semana 52 (alteração em mTSS -0,03).

A percentagem de pacientes sem progressão radiográfica (definida como a mudança no mTSS ≤ 0,5 em relação ao basal) desde a randomização até a semana 24, 82,3% no grupo secuquinumabe 10 mg/kg i.v. - 150 mg s.c. e 75,7% no grupo placebo. A percentagem de pacientes sem progressão radiográfica, desde a semana 24 até a semana 52, para o mesmo regime descrito acima, foi 85,7% e 86,8%, respectivamente.

- Função física e qualidade de vida relacionada à saúde

Nos estudos AP2 e AP3, pacientes tratados com Cosentyx® 150 mg e 300 mg apresentaram melhora na função física em comparação aos pacientes tratados com placebo, avaliada pelo HAQ-DI na semana 24 e 16, respectivamente. A proporção de pacientes com 150 mg ou 300 mg que alcançou uma diferença mínima clinicamente importante (MCID) ≥ 0,3 de melhora na pontuação HAQ-DI a partir do basal foi maior quando comparado ao placebo na semana 16 (AP3: 54,8%, 62,3% vesus 35,6%; p < 0,0001) e semana 24 (AP2: 46,0%, 49,0% *versus* 16,3%, p < m0,0001) e a resposta em AP2 foi mantida até a semana 104. Melhoras na pontuação HAQ-DI foram observadas independentemente uso anterior de anti-TNF-alfa.

Foram observadas taxas superiores de melhora nas pontuações DLQI nos grupos Cosentyx® em comparação ao placebo na semana 24 (p < 0,01). Houve também taxas superiores de melhora na *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy* – Fatigue (FACIT-Fatigue) nos grupos de Cosentyx® 150 e 300 mg, quando comparados ao placebo na semana 24 (p < 0,01), e essas melhoras foram mantidas até a semana 104 em AP2. Pacientes tratados com Cosentyx® relataram melhoras significativas na qualidade vida relacionada à saúde, conforme medidas pelo SF-36 PCS (*Short Form* (36) *Health Survey Physical Component Summary*) (p < 0,001). Foram observadas também melhoras para o EQ-5D. Além disso, foram observadas melhoras na qualidade de vida (PsAQoL p < 0,01) e na produtividade no trabalho e ambiente doméstico relacionada à artrite psoriásica, conforme relatado pela Pesquisa de Produtividade no Trabalho (*Work Productivity and Activity Impairment–General Health questionnaire* - WPAI-GH), em comparação com placebo na semana 24.

No estudo AP1, os pacientes tratados com Cosentyx® apresentaram melhora estatisticamente significativa na função física, avaliada pelo HAQ-DI, e no SF-36 PCS, na semana 24. Foram observadas no Componente Mental SF-36, FACIT-F, PsAQoL e WPAI-GH. A eficácia foi sustentada até a semana 52.

Espondilite anquilosante[7]

A eficácia e segurança de Cosentyx® em espondilite anquilosante (EA) foram avaliadas em 590 pacientes, em dois estudos de fase III, randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo. Os pacientes apresentavam EA ativa com Índice de atividade de doença de espondilite anquilosante de Bath (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI)) ≥ 4 apesar da terapia com anti-inflamatórios não esteroidais (AINE), corticosteroides ou fármacos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs). Os pacientes nestes estudos apresentavam tempo mediano desde o diagnóstico de EA de 2,7 a 5,8 anos.

A eficácia e a segurança de Cosentyx® 75 mg e 150 mg foram avaliadas *versus* placebo, tanto com regime de indução i.v. quanto s.c.. No estudo de Espondilite Anquilosante 1 (estudo EA1) e no estudo de Espondilite Anquilosante 2 (estudo EA2), 27,0% e 38,8% dos pacientes foram tratados previamente com um agente anti-TNF-alfa e interromperam o agente anti-TNF-alfa por falta de eficácia ou intolerância, respectivamente.

No estudo EA1 (MESUARE 1) foram avaliados 371 pacientes, dos quais 14,8% e 33,4% utilizavam concomitantemente metotrexato ou sulfassalazina, respectivamente. Os pacientes randomizados para Cosentyx® receberam 10 mg/kg i.v., nas semanas 0, 2 e 4, seguido de doses mensais de 75 mg s.c. (grupo secuquinumabe 10 mg/kg i.v. - 75 mg s.c.) ou 150 mg s.c. (grupo secuquinumabe 10 mg/kg i.v. - 150 mg s.c.). Os pacientes randomizados para receber placebo que não responderam até a semana 16, passaram a receber doses mensais de Cosentyx® (75 mg s.c. ou 150 mg s.c.), iniciando-se na semana 16. Os pacientes randomizados para receber placebo, que tiveram resposta até a semana 16 passaram a receber doses mensais de Cosentyx® (75 mg s.c. ou 150 mg s.c.) a partir da semana 24. O desfecho primário foi pelo menos 20% de melhora nos critérios da *Assessment of Spondyloarthritis International Society* (ASAS20) na semana 16.

O estudo EA2 (MEASURE 2) avaliou 219 pacientes, dos quais 11,9% e 14,2% utilizavam concomitantemente metotrexato ou sulfassalazina, respectivamente. Os pacientes randomizados para Cosentyx® receberam 75 mg s.c. ou 150 mg s.c. nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguida pela mesma dose, mensalmente. Na semana 16, os pacientes do grupo placebo foram randomizados para receber Cosentyx® 75 mg s.c. ou 150 mg s.c., em doses mensais. O desfecho primário foi a resposta ASAS 20 na semana 16.

Resposta clínica

- Sinais e Sintomas

No estudo EA2, o tratamento com Cosentyx® 150 mg resultou em melhora superior dos parâmetros: ASAS20, ASAS40, proteína C reativa de alta sensibilidade (hsPCR), ASAS 5/6 e escore BASDAI em comparação com placebo na semana 16 (vide Tabela 8).

Tabela 8 Resposta Clinica no estudo EA2 na semana 16

Desfecho	**Placebo (n = 74)**	**75 mg (n = 73)**	**150 mg (n = 72)**
Resposta ASAS20, em %	28,4	41,1	61,1***
Resposta ASAS40, em %	10,8	26,0	36,1***
hsPCR, (relação pós-BSL/BSL)	1,13	0,61	0,55***
ASAS5/6, em %	8,1	34,2	43,1***
BASDAI, LS mudança da pontuação média basal	–0,85	–1,92	–2,19***
Remissão parcial ASAS, em %	4,1	15,1	13,9
BASDAI50, em %	10,8	24,7*	30,6**
ASDAS-PCR melhora maior	4,1	15,1*	25,0***

*p < 0,05 **p < 0,01 ***p < 0,001 vs placebo
Valores-p ajustados para a multiplicidade de testes baseado na hierarquia pré-definida, exceto o BASDAI50 e ASDAS-PCR
Utilizado *non-responder imputation* para a falta de dados do desfecho binário

ASAS: *Assessment of SpondyloArthritis International Society Criteria*; BASDAI: *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*; hsCRP: Proteína C reativa de alta sensibilidade; ASDAS: *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*; BSL: *baseline* (início do estudo); LS: *least square*

Os resultados dos principais componentes dos critérios de resposta ASAS20 são apresentados na Tabela 9.

Tabela 9 Principais componentes dos critérios de resposta ASAS20 no início e na semana de 16 do estudo EA2

	Placebo (N = 74)		**75 mg** (N = 73)		**150 mg** (N = 72)	
	Início	**Semana 16**	**Início**	**Semana 16**	**Início**	**Semana 16**
Critério de resposta ASAS20						
-Avaliação Global do Paciente (0-10)	7,0	5,5	6,5	4,5	6,7	3,8
-Avaliação total de dor na coluna (0-10)	6,9	5,7	6,5	4,6	6,6	3,7
-BASFI (0-10)	6,1	5,3	6,0	4,1	6,2	3,8
-Inflamação (0-10)	6,5	5,7	6,9	4,4	6,5	4,0

No estudo EA2, o início de ação de Cosentyx® 150 mg ocorreu na semana 1 para ASAS20 (superior ao placebo). O percentual de pacientes com resposta ASAS20 por visita é apresentada na Figura 3.

Figura 3 Respostas ASAS20 no estudo EA2 ao longo do tempo até a semana 16

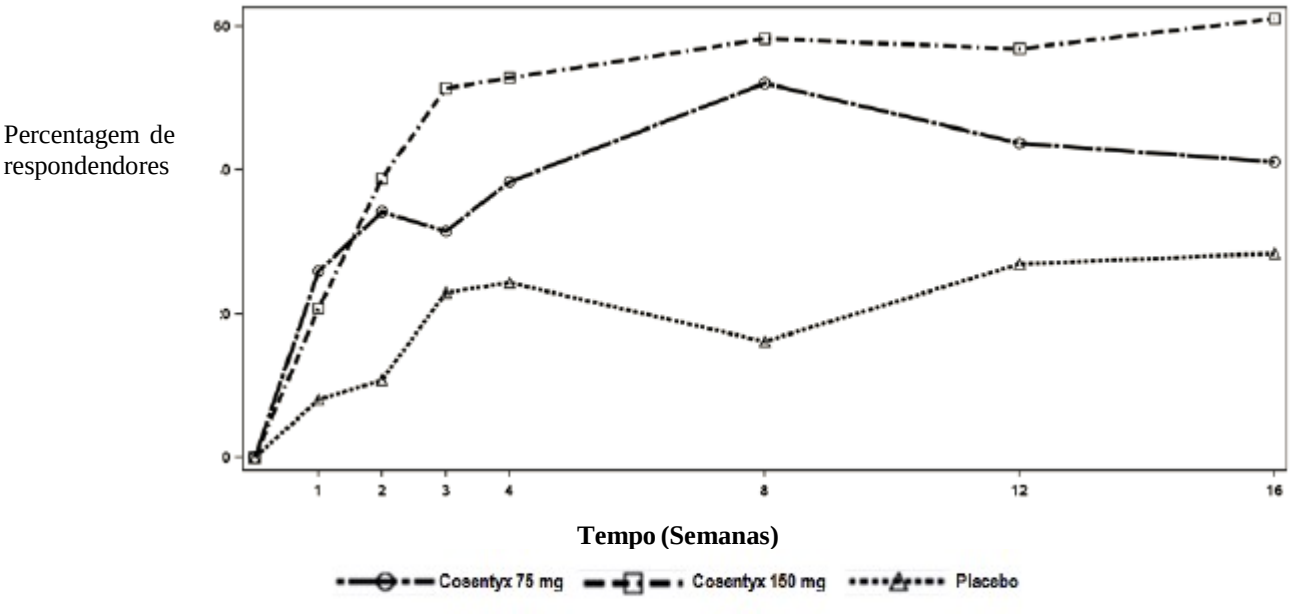
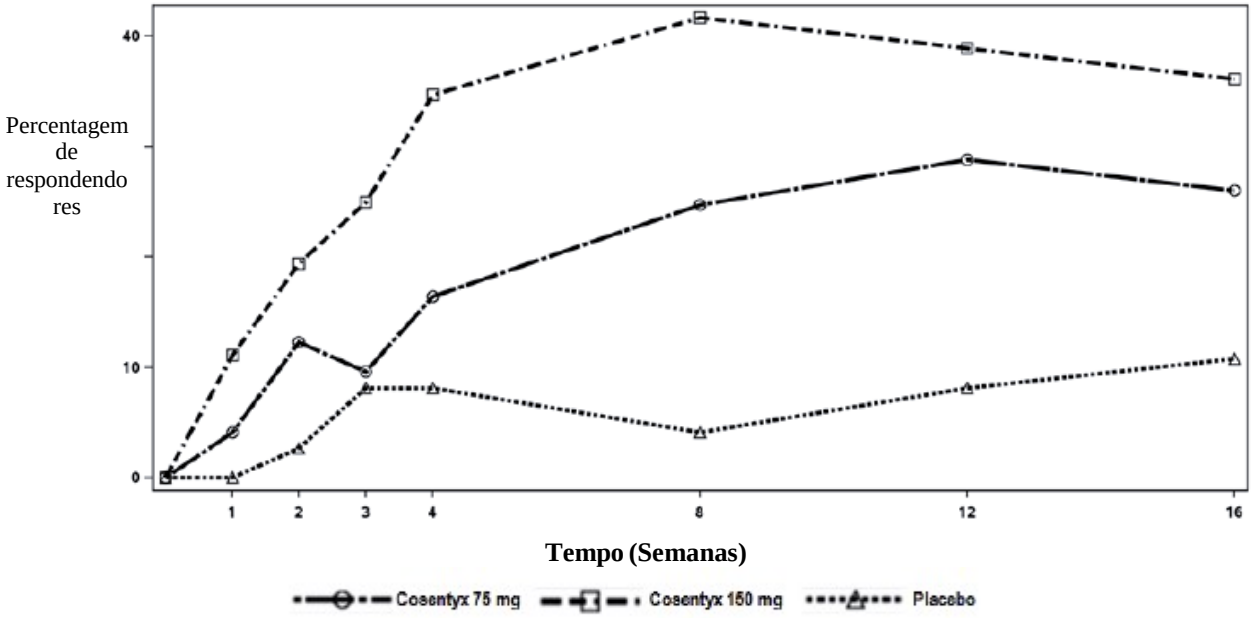


Figura 4 Respostas ASAS40 no estudo EA2 ao longo do tempo até a semana 16



Na semana 16, a resposta ASAS20 no grupo Cosentyx®150 mg foi superior ao grupo placebo tanto em pacientes que não usaram tratamento anti-TNF-alfa prévio (anti-TNF-alfa-*naive*) (68,2% *versus* 31,1%; p <0,05) quanto nos pacientes anti-TNF-alfa-IR (50,0% *versus* 24,1%; p <0,05) .

Os pacientes tratados com Cosentyx® 150 mg no estudo EA2 e os pacientes dos dois regimes no estudo EA1 demonstraram melhora significativa dos sinais e sintomas na semana 16, com magnitude comparável de resposta e com eficácia mantidas até a semana 52. A magnitude da resposta (diferença de tratamento *versus* placebo) dos sinais e sintomas na semana 16 foi similar em pacientes anti-TNF-alfa-*naive* e em pacientes anti-TNFα-IR em ambos os

estudos, com taxas de resposta absolutas mais elevadas em pacientes anti-TNF-alfa-*naive*. A eficácia nos pacientes anti-TNF-alfa-*naive* e anti-TNF-alfa-IR foi mantida até a semana 52, em ambos os estudos.

- Mobilidade da coluna vertebral

A mobilidade da coluna vertebral foi avaliada pelo *Bath Ankylosing Spondylitis Metrologic Index* (BASMI) até a semana 52. Nos pacientes do estudo EA2 tratados com Cosentyx® 150 mg e nos pacientes do estudo EA1 tratados com Cosentyx® 75 mg e 150 mg , foram demonstradas melhoras numericamente maiores em cada componente BASMI quando comparados aos pacientes tratados com placebo, nas semanas 4, 8, 12 e 16 (exceto para flexão lombar lateral em pacientes do grupo secuquinumabe 10 mg/kg i.v. - 75 mg s.c., nas semanas 4, 8 e 12).

- Função física e qualidade de vida relacionada à saúde

No estudo EA2, na semana 16, os pacientes tratados com Cosentyx® 150 mg apresentaram melhora da função física avaliada pelo *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* (BASFI) em comparação aos pacientes tratados com placebo (-2,15 *versus* -0,68, respectivamente; p <0,0001) e na dor avaliada pela escala de dor total e de dor noturna nas costas (*Total and Nocturnal Back Pain scale*) em comparação aos pacientes tratados com placebo (-29,64 *versus* -9,64, respectivamente p <0,0001). Em comparação aos pacientes tratados com placebo, na semana 16, os pacientes tratados com Cosentyx® relataram melhora do cansaço (fadiga) avaliado pela *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue* (FACIT-Fatigue), pela melhora da qualidade de vida relacionada à saúde (ASQoL) (LS alteração média: -4,00 *versus* -1,37, p <0,001) e melhora pelo SF-36 *Physical Component Summary* (PCS) (LS alteração média: 6,06 *versus* 1,92, p <0,001). Os pacientes tratados com Cosentyx® 150mg também tiveram melhoras numericamente maiores do que os pacientes tratados com placebo para três dos quatro resultados WPAI-GH (*Work Productivity and Activity Impairment-General Health*) na semana 16. Estas respostas foram sustentadas até a semana 52. No estudo EA1, os pacientes tratados com Cosentyx® tiveram melhora em comparação aos pacientes tratados com placebo na função física avaliados por BASFI, na escala de dor nas costas total e noturna, no FACIT-Fatigue, no ASQoL, no EQ-5D e no SF-36 PCS, na semana 16. Observou-se aumento numericamente maior na produtividade do trabalho, medido por WPAI-GH, na semana 16 (testes de significância não foram realizados). Estas melhoras na função física foram sustentadas até a semana 52.

- Inibição da inflamação na ressonância magnética (MRI)

Em um subestudo de imagem que incluiu 105 pacientes anti-TNF-alfa-*naive* do estudo EA1, os sinais de inflamação foram avaliados por ressonância magnética no início do estudo e na semana 16 e foram apresentados como alteração em relação ao início do estudo na pontuação *Berlin SI-joint edema score* para as articulações sacroilíacas e alterações em relação ao início do estudo na pontuação ASspiMRI-a e *Berlim spine score* para a coluna vertebral. A inibição de sinais inflamatórios tanto nas articulações sacroilíacas quanto na coluna vertebral foi observada nos pacientes tratados com secuquinumabe.

Referências bibliográficas

1. [Summary of Clinical Efficacy] AIN457A CTD 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy - Psoriasis Oct 2013. Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland. 27-Sep-2013.
2. [Clinical Overview] AIN457A CTD 2.5 Clinical Overview in Psoriasis_EU. Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland. 16-Oct-2013.
3. [Clinical Overview] AIN457A CTD 2.5 Clinical Overview in Psoriasis_EU. Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland. 16-Oct-2013.
4. [Summary of Clinical Efficacy] AIN457A CTD 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy - Psoriasis Oct 2013. Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland. 27-Sep-2013.
5. 2.5 Clinical Overview Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS) / Product Information – CLEAR, Palmoplantar Plaque Psoriasis and Nail Psoriasis Studies. Novartis. 24-Nov-2015.
6. [Brazil Clinical Summary] - AIN457 Brazil Clinical Summary -Psoriatic Arthritis. 04-Dec-2014.
7. [Brazil Clinical Summary] - AIN457 Brazil Clinical Summary -Ankylosing Spondylitis. 04-Dec-2014.
8. [Clinical Study Report CAIN457F2342] Interim analyses at Week 24 - A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled multi-center study of subcutaneous secukinumab (150 mg and 300 mg) in prefilled syringe to demonstrate efficacy (including inhibition of structural damage), safety, and tolerability up to 2 years in subjects with active psoriatic arthritis (FUTURE 5). Novartis.13-Nov-2017.
9. [Clinical Overview]. Rationale for labelling change to Core Data Sheet (CDS) / Product information - 'CLEAR' Week 52 Plaque Psoriasis Study. Novartis. Switzerland. 09-Mar-2017.
10. [Clinical Overview]. Rationale for labelling change to Core Data Sheet (CDS) / Product information – Scalp Psoriasis. Novartis. Switzerland. 09-Mar-2017.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
Grupo farmacoterapêutico: Inibidores da interleucina.
Código ATC: L04AC10.

Mecanismo de ação
O secuquinumabe é um anticorpo IgG1 totalmente humano que se liga de maneira seletiva à citocina pró-inflamatória interleucina 17-A (IL-17A), neutralizando-a. O secuquinumabe atua na IL-17A inibindo sua interação com o receptor da IL-17, que se expressa em vários tipos celulares, incluindo os queratinócitos. Consequentemente, o secuquinumabe inibe a liberação de mediadores de dano tecidual, quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias e reduz as contribuições mediadas pela IL-17A paras as doenças inflamatórias e autoimunes. O secuquinumabe atinge a pele em níveis clinicamente relevantes e reduz os marcadores de inflamação local. Como consequência direta, o tratamento com secuquinumabe reduz o eritema, o enrijecimento e a descamação presente nas lesões da psoríase em placas.

A IL-17A é uma citocina de ocorrência natural que está envolvida nas respostas imunológicas e inflamatórias normais. A IL17 A desempenha um papel importante na patogênese da psoríase em placas, artrite psoriásica e espondilite anquilosante. Quantidades elevadas de IL-17A, em linfócitos e células imunológicas inatas e níveis elevados de IL-17A, foram encontrados no sangue e na pele afetada de pacientes com psoríase em placas, artrite psoriásica e espondilite anquilosante. A IL-17A tem sua atividade aumentada de maneira significativa na pele com lesão em comparação à pele sem lesão de pacientes com psoríase em placas. Além disso, uma frequência mais elevada de células produtoras de IL-17 foi detectada no fluido sinovial de pacientes com artrite psoriásica. A frequência de IL-17 produzindo nas células também foi significativamente maior na medula óssea subcondral de articulações de pacientes com espondilite anquilosante.
A IL-17A também promove a inflamação tecidual, a infiltração de neutrófilos, a destruição óssea e tecidual, e o remodelamento do tecido, incluindo angiogênese e fibrose.

Farmacodinâmica
Os níveis séricos de IL-17A total (IL-17A livre e ligada ao secuquinumabe) elevam-se dentro de 2 a 7 dias em pacientes tratados com o secuquinumabe em decorrência do clearance (depuração) reduzido de IL-17A ligada ao secuquinumabe, o que indica que o secuquinumabe captura de maneira seletiva a IL-17A livre, a qual desempenha um papel importante na patogênese da psoríase em placas.
Em um estudo com secuquinumabe, infiltrados de neutrófilos epidérmicos e vários marcadores associados a neutrófilos que aumentam na pele lesionada de pacientes com psoríase em placas, reduziram-se de maneira significativa após uma a duas semanas de tratamento.
O secuquinumabe mostrou reduzir (dentro de 1 a 2 semanas de tratamento) o nível de proteína C-reativa, um marcador da inflamação na AP e AS.

Farmacocinética
- Absorção
Após uma dose única por via subcutânea de 150 mg ou 300 mg em pacientes com psoríase em placas, o secuquinumabe atingiu concentrações séricas máximas de 13,7 ± 4,8 micrograma/mL ou 27,3 ± 9,5 micrograma/mL, respectivamente, entre 5 e 6 dias após a dose.
Após a administração semanal inicial durante o primeiro mês, o tempo até a concentração máxima ser atingida foi de 31 a 34 dias.
As concentrações máximas no estado de equilíbrio ($C_{máx,ss}$) após a administração subcutânea de 150 mg ou 300 mg foram de 27,6 micrograma/mL e 55,2 micrograma/mL, respectivamente. O estado de equilíbrio é atingido após 20 semanas com regimes posológicos mensais.
Em comparação com a exposição após uma dose única, os pacientes apresentaram um aumento de 2 vezes nas concentrações séricas máximas e na AUC após a repetição da administração mensal durante a manutenção.
O secuquinumabe é absorvido com uma biodisponibilidade absoluta média de 73%.

- Distribuição
O volume médio de distribuição durante a fase terminal após uma administração intravenosa única variou de 7,10 a 8,60 L em pacientes com psoríase em placas, o que indica que o secuquinumabe apresenta uma distribuição limitada aos compartimentos periféricos.
As concentrações do secuquinumabe no líquido intersticial da pele de pacientes com psoríase em placas variaram de 28% a 39% daquelas séricas após 1 e 2 semanas da administração subcutânea de dose única de 300 mg de secuquinumabe.

- Eliminação
O clearance (depuração) sistêmico médio foi de 0,19 L/d em pacientes com psoríase em placas. O clearance (depuração) foi independente da dose e do tempo, conforme esperado para um anticorpo monoclonal IgG1 terapêutico que interage com uma citocina-alvo solúvel, como a IL-17A.
A meia-vida de eliminação média foi estimada em 27 dias em pacientes com psoríase em placas. A meia-vida estimada em pacientes com psoríase em placas individuais varia entre 17 e 41 dias.

- Linearidade da dose
A farmacocinética de doses únicas e múltiplas de secuquinumabe em pacientes com psoríase em placas foi determinada em diversos estudos com doses intravenosas que variaram de 1 x 0,3 mg/kg a 3 x 10 mg/kg e com doses subcutâneas que variaram de 1 x 25 mg a doses múltiplas de 300 mg. A exposição foi proporcional à dose em todos os regimes posológicos.
As propriedades farmacocinéticas do secuquinumabe observadas em pacientes com artrite psoriásica e espondilite anquilosante foram semelhantes às apresentadas em pacientes com psoríase em placas.

Populações especiais
- Pacientes idosos
Dos 3.430 pacientes com psoríase em placas expostos ao Cosentyx® em estudos clínicos, no total, 230 tinham 65 anos de idade ou mais e 32 pacientes tinham 75 anos de idade ou mais.

Dos 2.536 pacientes com AP expostos ao Cosentyx® nos estudos clínicos, 236 pacientes tinham 65 anos de idade ou mais e 25 pacientes tinham 75 anos de idade ou mais.

Dos 571 pacientes com EA expostos ao Cosentyx® nos estudos clínicos, 24 pacientes tinham 65 anos de idade ou mais e 3 pacientes tinham 75 anos de idade ou mais.

Com base na análise farmacocinética da população, o clearance (depuração) em pacientes idosos e em pacientes com menos de 65 anos de idade foi semelhante.

- Pacientes com insuficiência renal e hepática
Não estão disponíveis dados farmacocinéticos em pacientes com insuficiência hepática ou renal.

Dados de segurança pré-clínicos
Dados pré-clínicos não revelaram risco específico para humanos com base em testes de reatividade cruzada em tecidos, segurança em farmacologia, estudos de toxicidade reprodutiva e de repetição da dose, realizados com secuquinumabe ou um anticorpo murino anti-IL-17A murina.
Uma vez que o secuquinumabe liga-se à IL-17A de macacos *cynomolgus* e de humanos, sua segurança foi estudada em macacos *cynomolgus*. Não foram observados efeitos indesejáveis do secuquinumabe após a administração subcutânea em macacos cynomolgus por até 13 semanas e a administração intravenosa até 26 semanas (incluindo avaliações farmacocinéticas, farmacodinâmicas, de imunogenicidade e de imunotoxicidade (por exemplo, resposta de anticorpos dependente de células T e atividade de células NK). As concentrações séricas médias observadas em macacos após 13 doses subcutâneas semanais de 150 mg/kg foram 48 vezes mais altas do que a concentração sérica média prevista em pacientes psoriáticos com a dose clínica mais alta. Os múltiplos de exposição são até mais altos quando se considera a concentração sérica média a partir do estudo de toxicologia intravenosa de 26 semanas em macacos *cynomolgus*. Anticorpos contra o secuquinumabe foram detectados em apenas um dentre 101 animais. Não se demonstrou reatividade cruzada em tecidos não específicos quando o secuquinumabe foi aplicado em tecidos humanos normais.
Foram conduzidos estudos em animais para avaliar o potencial carcinogênico do secuquinumabe.
Não foram observados efeitos indesejáveis de anticorpos murinos anti-IL-17A murina em estudos de desenvolvimento embrionário inicial e de desenvolvimento pré e pós-natal em camundongos. A alta dose utilizada nestes estudos excedia a dose máxima eficaz em termos de atividade e supressão da IL-17A (vide “Gravidez e lactação”).

4. CONTRAINDICAÇÕES
Reações graves de hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes (vide “Composição”, “Advertências e precauções” e “Reações adversas”).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Infecções ®

Cosentyx® pode aumentar o risco de infecções. Em estudos clínicos, observou-se uma taxa mais elevada de infecções nos pacientes tratados com Cosentyx® em comparação com os pacientes tratado com placebo. Em ensaios clínicos controlados por placebo em doentes com psoríase moderada a grave, taxas mais elevadas de infeções comuns, como nasofaringite (11,4% versus 8,6%), infeção do trato respiratório superior (2,5% versus 0,7%) e infecções mucocutâneas com Candida (1,2% versus 0,3%) foram observados com Cosentyx® em comparação com placebo. Um aumento similar no risco de infecção foi observado em ensaios controlados por placebo em pacientes com artrite psoriásica e espondilite anquilosante (vide "Reações Adversas"). A incidência de alguns tipos de infecções pareceu depender da dose em alguns estudos clínicos (vide "Reações Adversas").

Os pacientes devem ser orientados a procurar assistência médica caso ocorram sintomas indicativos de infecção. Se um paciente desenvolver uma infecção grave, ele deve ser monitorado atentamente e Cosentyx® não deve ser administrado até que a infecção seja resolvida.

Avalie pacientes para infecção por tuberculose (TB) antes de iniciar o tratamento com Cosentyx®.

Não administre Cosentyx® a pacientes com infecção ativa por TB. Inicie o tratamento da TB latente antes de administrar o Cosentyx®. Considerar a terapia anti-TB antes do início do tratamento com Cosentyx® em pacientes com história pregressa de tuberculose latente ou ativa, nos quais um curso adequado de tratamento não pode ser confirmado. Os doentes que recebem Cosentyx® devem ser cuidadosamente monitorados quanto a sinais e sintomas de TB ativa durante e após o tratamento.Nos estudos clínicos com Cosentyx® para psoríase em placas, controlados por placebo (um total de 1382 indivíduos tratados com Cosentyx® e 694 indivíduos tratados com placebo até 12 semanas), as infecções foram relatadas em 28,7% dos indivíduos tratados com Cosentyx® em comparação com 18,9% indivíduos tratados com placebo. Infecções graves ocorreram em 0,14% dos doentes tratados com Cosentyx® e em 0,3% dos doentes tratados com placebo (vide "Advertências e Precauções").

Durante a totalidade do período de tratamento (um número total de 3430 indivíduos portadores de psoríase em placas tratados com Cosentyx® por até 52 semanas, para a maioria dos indivíduos), infecções foram relatadas em 47,5% dos indivíduos tratados com Cosentyx® (0,9 por paciente por ano de acompanhamento) . Infecções graves foram relatadas em 1,2% dos indivíduos tratados com Cosentyx® (0,015 por paciente-ano de acompanhamento).

Os dados da Fase 3 mostraram uma tendência crescente para alguns tipos de infecção com o aumento da concentração sérica de secuquinumabe. Infecções por Cândida, infecções virais por herpes, infecções cutâneas estafilocócicas e infecções que requerem tratamento aumentaram conforme aumentou a concentração sérica de secuquinumabe. Neutropenia foi observada em ensaios clínicos. A maioria dos casos de neutropenia associada ao secuquinumabe foi transitória e reversível. Nenhuma infecção grave foi associada a casos de neutropenia.

Doença de Crohn

Deve-se ter cautela ao prescrever Cosentyx® para pacientes com doença inflamatória intestinal. Exacerbações,em alguns casos graves, ocorreram em pacientes com psoríase, artrite psoriásica e espondilite anquilosante. Além disso, novos casos de doença inflamatória intestinal ocorreram em ensaios clínicos com Cosentyx®. Os pacientes tratados com Cosentyx® devem ser acompanhados quanto a sinais e sintomas de doença inflamatória do intestino (vide "Reações Adversas").

Casos de doença inflamatória intestinal, em alguns casos graves, foram observados em estudos clínicos com Cosentyx®. No programa de psoríase em placas, dos 3430 pacientes expostos ao Cosentyx® durante todo o período de tratamento por até 52 semanas (2.725 pacientes-anos), houve 3 casos (0,11 por 100 pacientes-ano) de exacerbação da doença de Crohn, 2 casos (0,08 por 100 pacientes-ano) de exacerbação de colite ulcerativa e 2 casos (0,08 por 100 pacientes-ano) de nova colite ulcerativa. Não houve nenhum caso entre os pacientes tratados com placebo (N = 793; 176 doentes-anos) durante o período de 12 semanas controlado com placebo (vide "Advertências e Precauções").

Reações de hipersensibilidade

Se ocorrer uma reação anafilática ou outra reação alérgica grave, a administração de Cosentyx® deve ser descontinuada imediatamente e iniciada a terapia apropriada (Vide "Reações Adversas").

Anafilaxia e casos de urticária ocorreram em pacientes Cosentyx® em estudos clínicos (vide "Advertências e Precauções").

Indivíduos sensíveis ao látex

A tampa removível da caneta Cosentyx® SensoReady™ contém látex de borracha natural que pode causar uma reação alérgica em indivíduos sensíveis ao látex. O uso seguro da caneta preenchida de Cosentyx® SensoReady™ em indivíduos sensíveis ao látex não foi estudado.

Vacinações
Vacinas de vírus vivos não devem ser administradas concomitantemente ao Cosentyx® (vide "Interações medicamentosas").
Os pacientes tratados com Cosentyx® podem receber concomitantemente vacinas inativadas ou não vivas. Em um estudo, após a administração de vacinas meningocócicas e de influenza inativada, voluntários saudáveis tratados com 150 mg de secuquinumabe e tratados com placebo apresentaram uma resposta imunológica adequada em uma proporção semelhante, correspondendo a um aumento mínimo de 4 vezes nos títulos de anticorpos contra vacinas meningocócicas e de influenza. Os dados sugerem que Cosentyx® não compromete a resposta imunológica humoral a vacinas meningocócicas ou de influenza.

Resultados de segurança dos estudos clínicos
Como os estudos clínicos foram conduzidos sob amplas diferentes condições, as taxas de reações adversas observadas nos estudos clínicos de um medicamento podem não ser diretamente comparadas às de outros estudos clínicos de outros medicamentos e podem não refletir as taxas observadas na prática.

- Psoríase em placas
Um total de 3430 pacientes com psoríase em placas foram tratados com Cosentyx® em estudos clínicos controlados e não controlados. Destes, 1641 indivíduos foram expostos por pelo menos 1 ano. Quatro estudos de fase 3 controlados por placebo em pacientes com psoríase em placas foram agrupados para avaliar a segurança de Cosentyx® em comparação com placebo até 12 semanas após o início do tratamento, nos estudos 1, 2, 3 e 4. No total, 2077 indivíduos foram avaliados (691 para o grupo Cosentyx® 300 mg, 692 para o grupo Cosentyx® 150 mg e 694 para o grupo placebo).

Artrite Psoriásica
O Cosentyx® foi estudado em dois estudos com artrite psoriásica controlados por placebo com 1003 pacientes (703 pacientes tratados com Cosentyx® e 300 pacientes com placebo). Dos 703 pacientes receberam Cosentyx®, 299 pacientes receberam uma dose de carga de Cosentyx® subcutânea (PSA1) e 404 pacientes receberam uma dose de carga intravenosa de secuquinumabe (PSA2) seguido por Cosentyx® administrado por injeção subcutânea a cada quatro semanas.
Durante as 16 semanas do estudo com Cosentyx® controlado por placebo em pacientes com artrite pso riásica, a proporção global de pacientes com eventos adversos foi similar nos grupostratados com secuquinumabe e com placebo (59% e 58%, respectivamente). Os eventos adversos ocorreram numa proporção de pelo menos 2% e em uma proporção mais elevada nos grupos tratados com Cosentyx® do que os grupos tratados com placebo, durante o período de 16 semanas, foram nasofaringite, infecção do trato respiratório superior, dor de cabeça, náuseas e hipercolesterolemia. O perfil de segurança observado em pacientes com artrite psoriásica tratada com Cosentyx® é consistente com o perfil de segurança na psoríase.
De forma semelhante aos ensaios clínicos em pacientes com psoríase, houve um aumento na
proporção de pacientes com infecções nos grupos Cosentyx® (29%) em comparação ao grupo placebo (26%) (vide "Advertências e precauções").
Houve casos de doença de Crohn e colite ulcerativa que incluem pacientes que sofreram exacerbações ou o desenvolvimento de novas doenças. Houve três casos de doença inflamatória intestinal, dos quais dois doentes receberam secuquinumabe e um recebeu placebo (vide "Advertências e Precauções").

Espondilite Anquilosante
O Cosentyx® foi estudado em dois estudos de espondilite anquilosante controlada por placebo com 590 pacientes (394 pacientes tratados com Cosentyx® e 196 tratados com placebo). Dos 394 pacientes tratados com Cosentyx®, 145 pacientes receberam uma carga subcutânea de Cosentyx® (AS1 estudo) e 249 receberam uma dose de carga intravenosa de secuquinumabe (AS2 estudo), seguidas por Cosentyx® administrado por injeção subcutânea a cada quatro semanas.
Durante o período de 16 semanas controlado por placebo, a proporção global de pacientes com eventos adversos foi superior nos grupos de secuquinumabe do que nos grupos tratados com placebo (66% e 59%, respectivamente). Os eventos adversos que ocorreram numa proporção de pelo menos 2% e em uma proporção mais elevada nos grupos tratados com Cosentyx® do que os grupos tratados com placebo durante o período de 16 semanas foram nasofaringite, náuseas e infecção do trato respiratório superior. O perfil de segurança observado em pacientes com espondilite anquilosante tratados com Cosentyx® é consistente com o perfil de segurança na psoríase.
Similarmente aos estudos clínicos em pacientes com psoríase, houve um aumento da proporção de pacientes com infecções no grupo tratado com Cosentyx® nos grupos (31%) em comparação ao grupo tratado com placebo (18%) (vide "Precauções").
No programa de espondilite anquilosante, com 571 pacientes expostos a Cosentyx® houve 8 casos de doença inflamatória intestinal durante todo o período de tratamento (5 (0,7 por 100 doentes por ano de Crohn) e 3 colite ulcerosa (0,4 por 100 doentes por ano). Durante o período de 16 semanas controlado por placebo, houve 2 casos de exacerbações da doença de

Crohn e 1 novo caso de colite ulcerativa que foi considerado como evento adverso grave, em pacientes tratados com Cosentyx® comparação com nenhum nos pacientes tratados com placebo. Durante o restante do estudo, quando todos os pacientes foram tratados com Cosentyx®, 1 paciente desenvolveu doença de Crohn, 2 pacientes apresentaram exacerbação da doença de Crohn, 1 paciente desenvolveu colite ulcerativa e 1 paciente teve exacerbação de uma colite ulcerativa (vide "Precauções").

Imunogenicidade
Como com todas as proteínas terapêuticas, existe o potencial de imunogenicidade. A imunogenicidade do Cosentyx® foi avaliada utilizando um imunoensaio de ligação baseado em electroquimioluminescência. Menos de 1% dos indivíduos tratados com Cosentyx® desenvolveram anticorpos contra o secuquinumabe em até 52 semanas de tratamento. No entanto, este ensaio tem limitações na detecção de anticorpos anti-secuquinumabe na presença de secuquinumabe; portanto, a incidência do desenvolvimento de anticorpos pode não ter sido determinada com segurança. Dos indivíduos que desenvolveram anticorpos antidrogas, aproximadamente metade tinha anticorpos classificados como neutralizantes. Anticorpos neutralizantes não foram associados à perda de eficácia. A detecção da formação de anticorpos é altamente dependente da sensibilidade e especificidade do ensaio. Além disso, a incidência observada de positividade de anticorpos (incluindo anticorpos neutralizantes) em um ensaio pode ser influenciada por vários fatores, incluindo metodologia do ensaio, manipulação da amostra, tempo de coleta da amostra, medicações concomitantes e doença subjacente. Por esses motivos, a comparação da incidência de anticorpos contra Cosentyx® com a incidência de anticorpos contra outros medicamentos pode não ser apropriada.

Gravidez e lactação
- Gravidez Resumo de risco
Não há dados adequados sobre o uso do Cosentyx® em mulheres grávidas. Estudos em animais não indicam efeitos prejudiciais diretos ou indiretos com relação à gravidez, desenvolvimento embriofetal, parto ou desenvolvimento pós-natal. Uma vez que estudos de reprodução em animais nem sempre são indicativos da resposta em humanos, Cosentyx® apenas deve ser usado durante a gravidez se os benefícios evidentemente superarem os riscos potenciais.
Cosentyx® enquadra-se na categoria B de risco na gravidez. **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

Dados em animais
Em um estudo de desenvolvimento embriofetal em macacos *cynomolgus*, o secuquinumabe não revelou toxicidade materna, embriotoxicidade ou teratogenicidade quando administrado ao longo de toda a organogênese e no fim da gestação.

- Lactação
Não se sabe se o secuquinumabe é excretado no leite humano. Considerando que as imunoglobulinas são excretadas no leite humano, deve-se ter cautela ao administrar Cosentyx® em mulheres que estejam amamentando.

Homens e mulheres com potencial reprodutivo
- Infertilidade
Não existem recomendações especiais para mulheres com potencial para engravidar.
O efeito do Cosentyx® sobre a fertilidade em humanos não foi avaliado. Estudos em animais não indicam efeitos prejudiciais diretos ou indiretos com relação à fertilidade (vide "Dados de segurança pré-clínico").

Medicamentos imunomoduladores podem ativar focos primários de tuberculose. Os médicos que acompanham pacientes sob imunomodulação devem estar alertas quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando, assim, todos os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Vacinas de vírus vivos não devem ser administradas concomitantemente com Cosentyx® (vide "Advertências e precauções").
Em um estudo em indivíduos com psoríase em placas, não foi observada interações entre secuquinumabe e midazolam (substrato de CYP 3A4). Cosentyx® foi administrado concomitantemente com metotrexato (MTX) e/ou corticosteroides em estudos de artrite (incluindo AP e AS), nos quais não se observou interação.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cosentyx® deve ser armazenado sob refrigeração (entre 2ºC e 8ºC), proteger da luz e não congelar.
Se necessário, Cosentyx® poder ser mantido fora da geladeira por um curto período de até 4 dias em temperatura ambiente, não acima de 30°C.
Se não utilizado dentro dos 4 dias após retirado da temperatuda de refrigeração, o produto deve ser descartado.

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação.
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Cosentyx® solução para injeção é uma solução incolor a levemente amarelada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Dosagem

- Psoríase em placas
A dose recomendada é de 300 mg por injeção subcutânea, com administração inicial nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguida por administração de manutenção mensal. Cada dose de 300 mg é administrada na forma de duas injeções subcutâneas de 150 mg.

- Artrite psoriásica
Para pacientes com psoríase em placas moderada a grave concomitante, ou que são respondedores inadequados a anti-TNFα, a dose recomendada é de 300 mg, com dose inicial nas Semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguida de dose mensal de manutenção. Cada dose de 300 mg é administrada em duas injeções subcutâneas de 150 mg.
Para outros pacientes, a dose recomendada é de 150 mg por injeção subcutânea, com dose inicial nas Semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguida de dose mensal de manutenção. Com base na resposta clínica, a dose pode ser aumentada para 300 mg

- Espondilite anquilosante
A dose recomendada é de 150 mg, administrada por injeção subcutânea, com administração inicial nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguida por administração de manutenção mensal.

Populações especiais
- Insuficiência renal/insuficiência hepática
Cosentyx® não foi estudado especificamente nessas populações de pacientes.

- Pacientes pediátricos
A segurança e a eficácia em pacientes pediátricos com idade inferior a 18 anos ainda não foram estabelecidas.

- Pacientes geriátricos (65 anos de idade ou mais)
Não há necessidade de ajuste da dose.

Método de administração
Cosentyx® é administrado por meio de injeção subcutânea. Se possível, deve-se evitar como locais de injeção as áreas da pele que apresentam psoríase.
Após o treinamento adequado em técnica de injeção subcutânea, os pacientes poderão realizar a autoaplicação da injeção de Cosentyx®, caso um médico determine que isso seja apropriado. No entanto, o médico deverá garantir o acompanhamento adequado dos pacientes. Os pacientes devem ser orientados a injetar a quantidade total de Cosentyx®, de acordo com as instruções fornecidas na bula. Vide a seguir "Instruções de uso e manuseio".

INSTRUÇÕES DE USO DE COSENTYX® SENSOREADY™ SOLUÇÃO INJETÁVEL EM CANETA PREENCHIDA

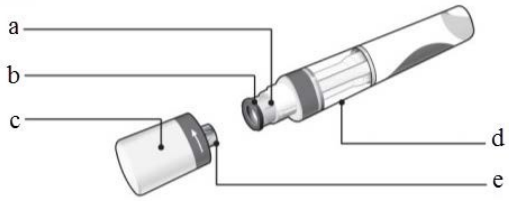
Instruções de uso para o paciente

Leia TODAS estas instruções passo a passo antes de aplicar a injeção.

Estas instruções são para ajudá-lo a aplicar a injeção de forma correta utilizando a caneta Cosentyx® SensoReady™.

É importante que você não tente aplicar a injeção até que tenha sido treinado por um médico, enfermeiro ou farmacêutico.

Sua caneta Cosentyx® SensoReady™:



a. Agulha
b. Proteção da agulha
c. Tampa
d. Janela de inspeção
e. Protetor interno da agulha

Armazene o cartucho com a caneta Cosentyx® SensoReady™ na geladeira entre 2ºC e 8ºC fora **do alcance de crianças.**

- Não **congele** a caneta Cosentyx® SensoReady™.
- Não **agite** a caneta Cosentyx® SensoReady™.
- Não use a caneta Cosentyx® SensoReady™ caso ela tenha **caído** com a tampa removida.

Caneta Cosentyx® SensoReady™ mostrada com a tampa removida. **Não** remova a tampa até que você esteja pronto para aplicar a injeção.

Para uma aplicação mais confortável da injeção, retire a caneta Cosentyx® SensoReady™ da geladeira **15 a 30 minutos antes de aplicar a injeção,** para permitir que ela atinja a temperatura ambiente.

O que mais você vai precisar para sua injeção:

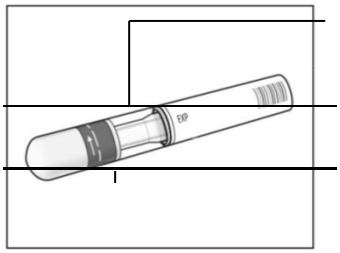
Incluso na embalagem:

Uma caneta Cosentyx® SensoReady™ nova e não utilizada.

Não incluso na embalagem:

- Chumaços de algodão embebidos em álcool.
- Bolinhas de algodão ou gaze.
- Recipiente para descarte de objetos perfurocortantes.

Antes de cada injeção:



1 - Verificações de segurança importantes antes de se aplicar a injeção:

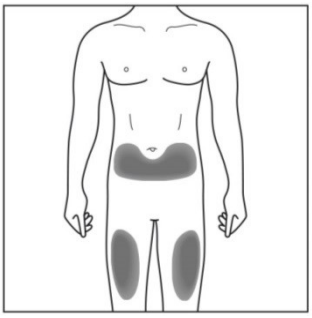
O líquido deve estar límpido. Sua cor poderá variar de incolor a levemente amarelada.

Não use caso o líquido contenha partículas facilmente visíveis, esteja turvo ou visivelmente marrom. Você poderá observar uma pequena bolha de ar, o que é normal.

Não use a caneta Cosentyx® SensoReady™ caso a **data de validade** tenha passado.

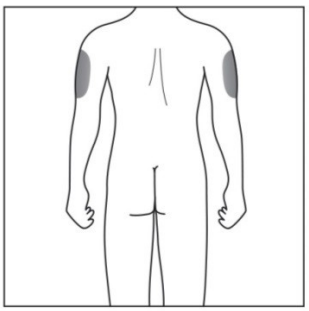
Não use caso o **lacre de segurança** esteja rompido.

Entre em contato com o farmacêutico caso a caneta Cosentyx® SensoReady™ não esteja de acordo com quaisquer dessas orientações.



2a - Escolha o local da injeção:

- O local recomendado é a parte da frente das coxas. Você também pode fazer a aplicação na parte inferior do abdômen, mas **não** a 5 cm ao redor do umbigo.
- Escolha um local diferente cada vez que você for aplicar uma injeção.
- Não injete nas áreas sensíveis, com hematomas, vermelhas, com descamação ou enrijecidas da pele. Evite áreas com cicatrizes ou estrias.



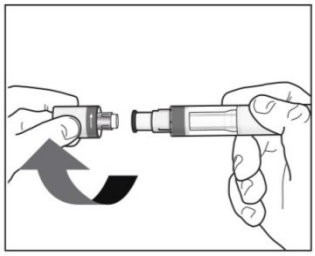
2b - Exclusivamente para Cuidadores e Profissionais de Saúde:

- Caso um **cuidador** ou **profissional de saúde** aplique a injeção em você, ele poderá também aplicar a injeção na parte superior de fora do seu braço.

3 - Limpeza do local de injeção:

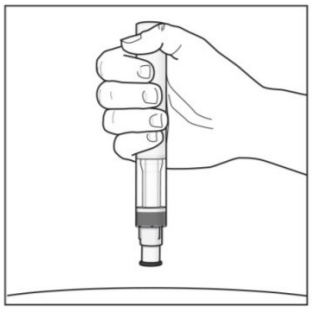
- Lave as mãos com água quente e sabonete.
- Utilizando movimentos circulares, higienize o local da injeção com um chumaço de algodão embebido em álcool. Deixe secar antes de aplicar a injeção.
- Não toque novamente na área higienizada antes da aplicação da injeção.

Sua injeção



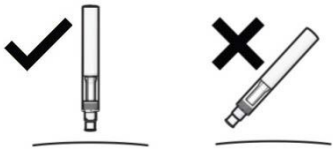
4 - Remoção da tampa:

- Remova a tampa apenas quando você estiver pronto para usar a caneta Cosentyx® SensoReady™.
- Gire a tampa para fora na direção das setas.
- Assim que for removida, jogue a tampa fora. **Não tente acoplá-la novamente.**
- Use a caneta Cosentyx® SensoReady™ em até 5 minutos após a remoção da tampa.



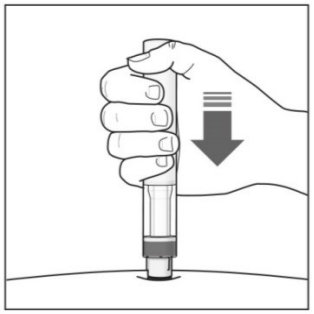
5 - Como segurar a caneta Cosentyx® SensoReady™:

- Segure a caneta Cosentyx® SensoReady™ em um ângulo de 90 graus em relação ao local da injeção higienizado.



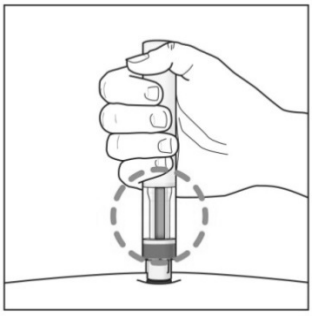
Correto **Incorreto**

®



6 - Início da injeção:Pressione a caneta Cosentyx® SensoReady™ firmemente contra a pele para iniciar a injeção.

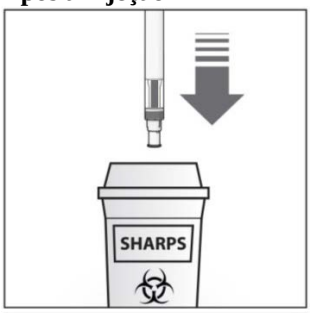
- O **1º clique** indica que a injeção foi iniciada.
- **Continue segurando** a caneta Cosentyx® SensoReady™ contra a pele.
- O **indicador verde** mostrará o progresso da injeção.



7 - Conclusão da injeção:

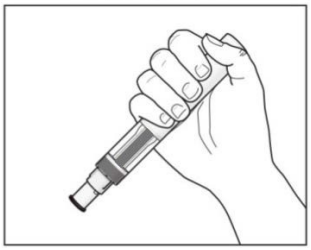
- Escute o **2º clique.** Isso indica que a injeção está **quase** concluída.
- Observe o **indicador verde** preencher a janela de inspeção e parar de se mover.
- A caneta Cosentyx® SensoReady™ poderá então ser removida.

Após a injeção



8 - Observe o indicador verde preencher a janela de inspeção:

- Isso significa que o medicamento foi administrado. Entre em contato com seu médico caso o indicador verde não esteja visível.
- Poderá haver uma pequena quantidade de sangue no local da injeção. Você pode pressionar uma bolinha de algodão ou gaze sobre o local da injeção e segurá-la por 10 segundos. Não esfregue o local da injeção. Você pode cobrir o local da injeção com um pequeno curativo adesivo, se necessário.



9 - Descarte da caneta Cosentyx® SensoReady™:

- Descarte a caneta Cosentyx® SensoReady™ em um recipiente para descarte de objetos perfurocortantes (ou seja, um recipiente resistente a perfurações e que pode ser fechado, ou similar).
- Nunca tente reutilizar a caneta Cosentyx® SensoReady™.

Incompatibilidades
Cosentyx® não deve ser misturado com outros medicamentos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança
No total, 11.900 pacientes foram tratados com Cosentyx® em estudos clínicos cegos e abertos em várias indicações (psoríase em placas e outras doenças imunomediadas), representando 20.995 pacientes-ano de exposição. Destes, 7.100 pacientes foram expostos ao Cosentyx®, no mínimo por um ano.

Reações Adversas na Psoríase em Placa
Quatro estudos de fase III controlados por placebo em psoríase em placas foram agrupados para avaliar a segurança do Cosentyx® em comparação ao placebo até 12 semanas após o início do tratamento. No total, 2.076 pacientes foram avaliados (692 pacientes com 150 mg, 690 pacientes com 300 mg e 694 pacientes com placebo).
As reações adversas ao medicamento relatadas mais frequentemente foram infecções do trato respiratório superior (mais frequentemente nasofaringite, rinite). A maioria dessas reações foi de intensidade leve ou moderada.
No período controlado por placebo dos estudos de fase III em psoríase em placas, a proporção de pacientes que descontinuaram o tratamento em decorrência de reações adversas foi de aproximadamente 1,2% no braço Cosentyx® e de 1,2% no braço placebo.

Reações adversas de relatos espontâneos e casos de literatura (frequência desconhecida)
As seguintes reações adversas foram relatadas da experiência pós-comercialização com Cosentyx® através de relatos de casos espontâneos e casos de literatura. Por conta de essas reações serem voluntariamente relatadas de uma população de tamanho incerto, não é possível estimar de forma confiável a sua frequência que é, portanto, categorizada como desconhecida. As reações adversas aos medicamentos estão listadas de acordo com a classe de sistema de órgãos no MedDRA. Dentro de cada classe de sistema de órgão, RAMs são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Tabela 10 – Reações adversas de relatos espontâneos e casos de literatura (frequência desconhecida)

Infecções e infestações
Cadidiase cutânea e de mucosa

Infecções
No período controlado por placebo de estudos clínicos em psoríase em placas (no total, 1.382 pacientes tratados com Cosentyx® e 694 pacientes tratados com placebo por até 12 semanas) foram relatadas infecções em 28,7% dos pacientes tratados com Cosentyx®, em comparação com 18,9% dos pacientes tratados com placebo. A maioria delas foi de intensidade leve a moderada. Infecções graves ocorreram em 0,14% dos pacientes tratados com Cosentyx® e em 0,3% dos pacientes tratados com placebo (vide "Advertências e precauções").
Ao longo de todo o período de tratamento (no total, 3.430 pacientes tratados com Cosentyx® por até 52 semanas em relação à maioria dos pacientes), foram relatadas infecções em 47,5% dos pacientes tratados com Cosentyx® (0,9 por paciente-ano de acompanhamento). Infecções graves foram relatadas em 1,2% dos pacientes tratados com Cosentyx® (0,015 por paciente-ano de acompanhamento).

As taxas de infecção observadas em estudos clínicos de artrite e espondilite anquilosante psoriáticas foram semelhantes às que foram observadas nos estudos de psoríase.

Reações de hipersensibilidade
Em estudos clínicos foi observada urticária e casos raros de reação anafilática ao Cosentyx®.

Imunogenicidade
Nos estudos clínicos de psoríase, artrite psoriásica e espondilite anquilosante, menos de 1% dos pacientes tratados com Cosentyx® desenvolveu anticorpos contra o secuquinumabe em até 52 semanas de tratamento. Cerca de metade dos anticorpos antimedicamento emergentes do tratamento foram neutralizantes, porém isso não foi associado à perda de eficácia ou anormalidades farmacocinéticas.

- Perfil das reações adversas ao medicamento na Artrite Psoriásica
Cosentyx® foi avaliado em cinco estudos de artrite psoriásica controlados por placebo, com 2.754 pacientes (1.871

pacientes tratados com Cosentyx® e 883 pacientes com placebo) com uma exposição total de 4.478 pacientes-ano no estudo de Cosentyx®. O perfil de segurança observado em pacientes com artrite psoriásica tratados com Cosentyx® é consistente com o perfil de segurança no tratamento da psoríase.

- Perfil das reações adversas a medicamentos na Espondilite Anquilosante

Cosentyx® foi avaliado em dois estudos de espondilite anquilosante controlados por placebo, com 590 pacientes (394 pacientes tratados com Cosentyx® e 196 pacientes com placebo) para uma exposição total ao tratamento de 755 pacientes-ano no estudo (duração média de exposição para os pacientes tratados com secuquinumabe: 469 dias no estudo EA1 e 460 dias no estudo EA2). O perfil de segurança observado em pacientes com espondilite anquilosante tratados com Cosentyx® é consistente com o perfil de segurança no tratamento da psoríase.

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas ao medicamento provenientes de estudos clínicos (Tabela 11) estão relacionadas de acordo com a classe de sistema orgânico do MedDRA. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas ao medicamento são classificadas pela frequência, com as reações mais frequentes aparecendo primeiro. Dentro de cada agrupamento de frequência, as reações adversas ao medicamento são apresentadas em ordem de gravidade decrescente. Além disso, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa ao medicamento tem como base a convenção a seguir (CIOMS III): muito comum (≥ 1/10); comum (≥ 1/100 a < 1/10); incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100); rara (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muito rara (< 1/10.000).

Tabela 11 – Lista de reações adversas em estudos clínicos[1)] e experiência pós-comercialização

Sistema de classificação de órgãos	**Frequência**	**Efeito adverso**
Infecção e infestações	Muito comum	Infecções respiratórias do trato respiratório superior
	Comum	Herpes oral
	Incomum	Candidíase Oral
		Tinea pedis
		Otite externa
	Desconhecida	Candidíase mucosa e cutânea (incluindo candidíase esofágica)
Sangue e sistema linfático	Incomum	Neutropenia
Sistema imune	Raro	Reações anafiláticas
Olhos	Incomum	Conjuntivite
Sistema respiratório	Comum	Rinirreia
Sistema gastrintestinal	Comum	Diarreia
Pele e subcutâneo	Incomum	Urticária

[1)] Estudos clínicos controlados por placebo (fase III (em doentes com psoríase em placas, APs e EA expostos a 300 mg, 150 mg, 75mg ou placebo até 12 semanas (psoríase) ou 16 semanas (APs e EA) duração do tratamento.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em http://portal.anvisa.gov.br/vigimed, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE
Não foram relatados casos de superdose em estudos clínicos.
Doses de até 30 mg/kg (ou seja, aproximadamente 2.000 a 3.000 mg) foram administradas por via intravenosa em estudos clínicos sem toxicidade limitante da dose. Em caso de superdose, recomenda-se que o paciente seja monitorado quanto a quaisquer sinais ou sintomas de reações adversas e que o tratamento sintomático adequado seja instituído imediatamente. **Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

DIZERES LEGAIS

MS – 1.0068.1122

Farm. Resp.: Flavia Regina Pegorer – CRF-SP 18.150

Importado por:
Novartis Biociências S.A. Av. Prof. Vicente Rao, 90 São Paulo - SP
CNPJ: 56.994.502/0001-30
Indústria Brasileira

Fabricado por: Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suíça.

Embalado por:
Novartis Pharma Stein AG, Stein – Suíça ou
Sandoz GmbH, Schaftenau/Langkampfen - Áustria.

® = Marca registrada em nome de Novartis AG, Basileia, Suíça.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

BPI 25.04.18
N/A
VPS8

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 25/03/2019.