

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cosentyx 75 mg solução injetável em seringa pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada seringa pré-cheia contém 75 mg de secucinumab em 0,5 ml.

Secucinumab é um anticorpo monoclonal recombinante totalmente humano produzido em células de Ovário do Hamster Chinês (CHO).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injetável)

A solução é límpida e incolor a ligeiramente amarela.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Psoríase pediátrica em placas

Cosentyx está indicado para o tratamento da psoríase em placas, moderada a grave, em adolescentes e crianças a partir dos 6 anos de idade que são elegíveis para terapêutica sistémica.

Artrite Idiopática Juvenil (AIJ)

Artrite relacionada com entesite (ARE)

Cosentyx, isoladamente ou em associação com metotrexato (MTX), é indicado para o tratamento da artrite relacionada com entesite ativa em doentes com idade igual ou superior a 6 anos quando a resposta à terapêutica convencional foi inadequada ou não tolerada (ver secção 5.1).

Artrite psoriática juvenil (APsJ)

Cosentyx, isoladamente ou em associação com metotrexato (MTX), é indicado para o tratamento da artrite psoriática juvenil ativa em doentes com idade igual ou superior a 6 anos quando a resposta à terapêutica convencional foi inadequada ou não tolerada (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Cosentyx deverá ser utilizado sob a orientação e supervisão de um médico com experiência no diagnóstico e tratamento das condições para as quais Cosentyx está indicado.

Posologia

Psoríase pediátrica em placas (em adolescentes e crianças a partir dos 6 anos de idade)

A dose recomendada é baseada no peso corporal (Tabela 1) e administrada por injeção subcutânea com dose inicial nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguida de uma dose de manutenção mensal. Cada dose de 75 mg é administrada em uma injeção subcutânea de 75 mg. Cada dose de 150 mg é administrada em uma injeção subcutânea de 150 mg. Cada dose de 300 mg é administrada em uma injeção subcutânea de 300 mg ou em duas injeções subcutâneas de 150 mg.

Tabela 1 Dose recomendada para psoríase pediátrica em placas

Peso corporal no momento da administração	Dose recomendada
<25 kg	75 mg
25 a <50 kg	75 mg
≥50 kg	150 mg (*pode ser aumentada para 300 mg)

*Alguns doentes podem obter benefícios adicionais com a dose mais alta.

Artrite Idiopática Juvenil (AIJ)

Artrite relacionada com entesite (ARE) e Artrite psoriática juvenil (APsJ)

A dose recomendada é baseada no peso corporal (Tabela 2) e administrada por injeção subcutânea nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguida de dose de manutenção mensal. Cada dose de 75 mg é administrada em uma injeção subcutânea de 75 mg. Cada dose de 150 mg é administrada em uma injeção subcutânea de 150 mg.

Tabela 2 Dose recomendada para artrite idiopática juvenil

Peso corporal no momento da administração	Dose recomendada
<50 kg	75 mg
≥50 kg	150 mg

Cosentyx pode estar disponível em outras dosagens e/ou apresentações, dependendo das necessidades individuais de tratamento.

Para todas as indicações acima descritas, os dados disponíveis sugerem que uma resposta clínica é usualmente atingida dentro de 16 semanas de tratamento. Deve ser considerada a interrupção do tratamento em doentes que não tenham demonstrado resposta até às 16 semanas de tratamento. Alguns doentes com resposta parcial inicial podem melhorar posteriormente com a continuação do tratamento para além das 16 semanas.

A segurança e eficácia de Cosentyx em crianças com psoríase em placas e nas formas de artrite idiopática juvenil (AIJ) de ARE e APsJ com idade inferior a 6 anos não foram ainda estabelecidas.

A segurança e eficácia de Cosentyx em crianças com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas nas outras indicações. Não existem dados disponíveis.

Populações especiais

Compromisso renal / compromisso hepático

Cosentyx não foi estudado nestas populações de doentes. Não podem ser feitas recomendações de dose.

Modo de administração

Cosentyx é para ser administrado por injeção subcutânea. Se possível, as áreas da pele com lesões de psoríase devem ser evitadas como locais de injeção. Não agitar a seringa.

Após formação adequada sobre a técnica de injeção subcutânea, os doentes podem autoinjetar Cosentyx ou ser injetados por um cuidador se o médico considerar apropriado. No entanto, o médico deve assegurar um seguimento apropriado dos doentes. Os doentes ou cuidadores devem ser instruídos a injetar a quantidade total de Cosentyx de acordo com as instruções fornecidas no folheto informativo. As instruções completas para a administração encontram-se no folheto informativo.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Infeção ativa, clinicamente relevante, p. ex. tuberculose ativa (ver secção 4.4)

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Infeções

O secucinumab tem o potencial de aumentar o risco de infeções. Foram observadas infeções graves em doentes tratados com secucinumab no período pós-comercialização. Recomenda-se precaução sempre que for considerada a utilização de secucinumab em doentes com infeção crónica ou história de infeção recorrente.

Os doentes devem ser instruídos a procurar aconselhamento médico se surgirem sinais ou sintomas sugestivos de uma infeção. Se um doente desenvolver uma infeção grave, este deverá ser cuidadosamente monitorizado e não deverá ser administrado secucinumab até resolução da infeção.

Em estudos clínicos, foram observadas infeções em doentes tratados com secucinumab (ver secção 4.8). A maioria destas eram infeções respiratórias leves ou moderadas tais como nasofaringite e não foi necessário interromper o tratamento.

Relacionado com o mecanismo de ação de secucinumab, foram notificadas mais frequentemente infeções mucocutâneas não graves por *candida sp* para o secucinumab do que para o placebo, nos estudos clínicos de psoríase (3,55 em 100 doentes-ano para o secucinumab 300 mg *versus* 1,00 em 100 doentes-ano para o placebo) (ver secção 4.8).

Nos estudos clínicos não foi notificado o aumento de suscetibilidade à tuberculose. No entanto, o secucinumab não deve ser administrado em doentes com tuberculose ativa. Em doentes com tuberculose latente a terapêutica antituberculosa deve ser considerada antes do início da administração de secucinumab.

Doença inflamatória intestinal (incluindo doença de Crohn e colite ulcerosa)

Foram notificados casos novos ou exacerbações de doença inflamatória intestinal com secucinumab (ver secção 4.8). O secucinumab não é recomendado em doentes com doença inflamatória intestinal. Se um doente desenvolver sinais e sintomas de doença inflamatória intestinal ou se tiver uma exacerbação de doença inflamatória intestinal pré-existente, o secucinumab deve ser descontinuado e deve ser iniciado o tratamento médico apropriado.

Reações de hipersensibilidade

Em ensaios clínicos, foram observados casos raros de reações anafiláticas em doentes tratados com secucinumab. Se ocorrer uma reação anafilática ou outras reações de hipersensibilidade grave, a administração de secucinumab deve ser interrompida imediatamente e iniciada uma terapêutica apropriada.

Indivíduos sensíveis ao látex

A tampa removível da agulha de Cosentyx 75 mg solução injetável em seringa pré-cheia contém um derivado do látex de borracha natural. Até à data não foi detetado látex de borracha natural na tampa

removível da agulha. Contudo, o uso de Cosentyx 75 mg solução injetável em seringa pré-cheia em indivíduos sensíveis ao látex não foi estudado e há portanto um risco potencial de reações de hipersensibilidade que não pode ser completamente descartado.

Vacinações

Vacinas de vírus vivos atenuados não devem ser administradas simultaneamente com secucinumab.

Os doentes tratados com secucinumab podem receber vacinas inativas ou não-vivas. Num estudo, após vacinação antimeningocócica e de *influenza* inativado, uma proporção similar de voluntários saudáveis tratados com 150 mg de secucinumab e tratados com placebo desencadearam uma resposta imune adequada, pelo menos um aumento de 4 vezes nos títulos de anticorpos para as vacinas meningocócicas e *influenza*. Os dados sugerem que o secucinumab não suprime a resposta imunológica humoral às vacinas antimeningocócicas e *influenza*.

Antes de iniciar o tratamento com Cosentyx, recomenda-se que os doentes pediátricos recebam todas as imunizações apropriadas à idade, de acordo com as diretrizes atuais de vacinação.

Terapêutica imunossupressora concomitante

Em estudos na psoríase, a segurança e a eficácia de secucinumab em associação com imunossupressores, incluindo medicamentos biológicos, ou fototerapia, não foram avaliadas. O secucinumab foi administrado concomitantemente com metotrexato (MTX), sulfasalazina e/ou corticosteroides nos estudos na artrite (incluindo em doentes com artrite psoriática e espondilite anquilosante). Deve ter-se precaução quando se considera a utilização concomitante de outros imunossupressores e secucinumab (ver também secção 4.5).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Vacinas de vírus vivos atenuados não devem ser administradas simultaneamente com secucinumab (ver também secção 4.4)

Num estudo com indivíduos adultos com psoríase em placas, não foi observada interação entre secucinumab e midazolam (substrato do CYP3A4).

Não foi observada interação quando secucinumab foi administrado concomitantemente com metotrexato (MTX) e/ou corticosteroides nos estudos na artrite (incluindo em doentes com artrite psoriática e espondiloartrite axial).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

Mulheres com potencial para engravidar devem usar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento e durante pelo menos 20 semanas após o tratamento.

Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização de secucinumab em mulheres grávidas.

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Cosentyx durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se secucinumab é excretado no leite humano. As imunoglobulinas são excretadas no

leite humano e não se sabe se secucinumab é absorvido sistemicamente após a ingestão. Devido ao potencial de reações adversas em lactentes devido a secucinumab, a decisão sobre a possibilidade de interromper a amamentação durante o tratamento e durante pelo menos 20 semanas após o tratamento ou interromper a terapêutica com Cosentyx, deve ser feita tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

O efeito de secucinumab na fertilidade humana não foi avaliado. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Cosentyx sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente notificadas são infeções do trato respiratório superior (17,1%) (mais frequentemente nasofaringites, rinites).

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas de estudos clínicos e dos relatos pós-comercialização (Tabela 3) estão listadas por classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA. Dentro de cada classe de sistemas de órgãos, as reações adversas são classificadas por frequência, com as reações mais frequentes primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. Além disso, a categoria correspondente para cada frequência de reações adversas é baseada na seguinte convenção: Muito frequentes ($\geq 1/10$); Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); Raros ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); Muito raros ($< 1/10\ 000$); e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Mais de 20 000 doentes foram tratados com secucinumab em estudos com e sem ocultação em várias indicações (psoríase em placas, artrite psoriática, espondiloartrite axial, hidradenite supurativa [HS] e outras condições autoimunes), representando 34 908 doentes-ano de exposição. Destes, mais de 14 000 doentes foram expostos ao secucinumab durante pelo menos um ano. O perfil de segurança de secucinumab é consistente em todas as indicações.

Tabela 3 Lista das reações adversas em estudos clínicos¹⁾ e experiência pós-comercialização

Classe de sistemas de órgãos	Frequência	Reação adversa
Infeções e infestações	Muito frequentes	Infeções do trato respiratório superior
	Frequentes	Herpes oral
	Pouco frequentes	Candidíase oral
		Otite externa
		Infeções do trato respiratório inferior <i>Tinea pedis</i>
Desconhecido	Candidíase cutânea e da mucosa (incluindo candidíase esofágica)	
Doenças do sangue e do sistema linfático	Pouco frequentes	Neutropenia
Doenças do sistema imunitário	Raros	Reações anafiláticas
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Cefaleia
Afeções oculares	Pouco frequentes	Conjuntivite
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes	Rinorreia
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Diarreia
	Frequentes	Náuseas
	Pouco frequentes	Doença inflamatória intestinal
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequentes	Urticária
		Eczema disidrótico
	Raros	Dermatite exfoliativa ²⁾
		Vasculite de hipersensibilidade
Desconhecido	Pioderma gangrenoso	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes	Fadiga
¹⁾ Estudo clínicos controlados por placebo (fase III) em doentes com psoríase em placas, AP, EA, EAx-nr e HS expostos a 300 mg, 150 mg, 75 mg ou placebo até 12 semanas (psoríase) ou 16 semanas (AP, EA, EAx-nr e HS) de duração de tratamento. ²⁾ Os casos foram notificados em doentes com diagnóstico de psoríase.		

Descrição das reações adversas selecionadas

Infeções

Durante os ensaios clínicos controlados por placebo, na psoríase em placas (um total de 1382 doentes tratados com secucinumab e 694 doentes tratados com placebo, durante 12 semanas), foram notificadas infeções em 28,7% dos doentes tratados com secucinumab comparativamente a 18,9% dos doentes tratados com placebo. A maioria das infeções consistiu em infeções do trato respiratório superior não graves e ligeiras a moderadas, como nasofaringites, que não exigiram a interrupção do tratamento. Houve um aumento da candidíase, das mucosas ou cutânea, consistente com o mecanismo de ação, mas os casos foram ligeiros ou moderados em termos de gravidade, não graves, respondedores ao tratamento padrão e não necessitaram interrupção do tratamento em estudo. Ocorreram infeções graves em 0,14% dos doentes tratados com secucinumab e em 0,3% de doentes tratados com placebo (ver secção 4.4).

Durante a totalidade do período de tratamento (um total de 3430 doentes tratados com secucinumab até 52 semanas para a maioria dos doentes), foram notificadas infeções em 47,5% de doentes tratados

com secucinumab (0,9 por doente-ano de seguimento). Foram notificadas infeções graves em 1,2% dos doentes tratados com secucinumab (0,015 por doente-ano de seguimento).

As taxas de infeção observadas nos ensaios clínicos na artrite psoriática e na espondiloartrite axial (espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não-radiográfica) foram semelhantes às observadas nos estudos na psoríase.

Doentes com hidradenite supurativa são mais suscetíveis a infeções. No período controlado por placebo dos estudos clínicos de hidradenite supurativa (um total de 721 doentes tratados com secucinumab e 363 doentes tratados com placebo até 16 semanas), as infeções foram numericamente superiores em comparação às observadas nos estudos de psoríase (30,7% dos doentes tratados com secucinumab em comparação com 31,7% em doentes tratados com placebo). A maioria foram não graves, ligeiras a moderadas e não exigiram descontinuação ou interrupção do tratamento.

Neutropenia

Nos estudos clínicos de Fase III na psoríase foi observada mais frequentemente neutropenia com secucinumab do que com placebo, mas a maioria dos casos foram ligeiros, transitórios e reversíveis. Foi notificada neutropenia $<1,0-0,5 \times 10^9/l$ (grau 3 CTCAE) em 18 dos 3430 (0,5) doentes tratados com secucinumab, sem dependência de dose ou relação temporal com infeções em 15 dos 18 casos. Não foram notificados casos de neutropenia mais grave. Nos 3 casos restantes foram notificadas infeções não graves com resposta usual à terapêutica padrão e não sendo necessário a descontinuação de secucinumab.

A frequência de neutropenia na artrite psoriática, na espondiloartrite axial (espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não-radiográfica) e hidradenite supurativa foi semelhante à psoríase.

Foram notificados casos raros de neutropenia $<0,5 \times 10^9/l$ (CTCAE grau 4).

Reações de hipersensibilidade

Em estudos clínicos, foram observados casos de urticária e casos raros de reação anafilática ao secucinumab (ver também secção 4.4).

Imunogenicidade

Nos estudos clínicos na psoríase, artrite psoriática, espondiloartrite axial (espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não-radiográfica) e hidradenite supurativa, menos de 1% de doentes tratados com secucinumab até 52 semanas de tratamento desenvolveram anticorpos anti-secucinumab. Cerca de metade dos anticorpos antimedicação eram anticorpos neutralizantes mas não estavam associados com perda de eficácia ou anormalidades farmacocinéticas.

População pediátrica

Efeitos indesejáveis em doentes pediátricos a partir dos 6 anos de idade com psoríase em placas

A segurança do secucinumab foi avaliada em dois estudos de fase III em doentes pediátricos com psoríase em placas. O primeiro estudo (estudo pediátrico 1) foi um estudo controlado por placebo, em dupla ocultação, de 162 doentes, entre 6 e 18 anos de idade, com psoríase em placas grave. O segundo estudo (estudo pediátrico 2) é um estudo sem ocultação de 84 doentes, entre 6 e 18 anos de idade, com psoríase em placas moderada a grave. O perfil de segurança relatado nesses dois estudos foi consistente com o perfil de segurança relatado em doentes adultos com psoríase em placas.

Efeitos indesejáveis em doentes pediátricos com AIJ

A segurança de Cosentyx foi também avaliada num estudo de fase III em 86 doentes com artrite idiopática juvenil com ARE e APsJ, com 2 a menos de 18 anos de idade. O perfil de segurança descrito neste estudo foi consistente com o perfil de segurança descrito em doentes adultos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma

vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas.

Sítio da internet:

<http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Foram administradas doses até 30 mg/kg (aproximadamente 2000 a 3000 mg) por via intravenosa em estudos clínicos sem toxicidade limitante de dose. Em caso de sobredosagem, recomenda-se a monitorização do doente em relação a quaisquer sinais ou sintomas de reações adversas e a instituição imediata de tratamento sintomático apropriado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunossuppressores, inibidores da interleucina, código ATC: L04AC10

Mecanismo de ação

Secucinumab é um anticorpo monoclonal IgG1/k totalmente humano que se liga seletivamente e neutraliza a citocina pró-inflamatória interleucina 17A (IL-17A). Secucinumab funciona ligando-se à IL-17A e inibindo a sua interação com o recetor IL-17, que se expressa em vários tipos de células, incluindo queratinócitos. Como consequência, secucinumab inibe a libertação de citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e mediadores de danos nos tecidos e reduz as contribuições mediadas por IL-17A para doenças autoimunes e inflamatórias. Níveis clinicamente relevantes de secucinumab atingem a pele e reduzem os marcadores inflamatórios locais. Como consequência direta o tratamento com secucinumab reduz o eritema, o endurecimento e a descamação presentes nas lesões da psoríase em placas.

A IL-17A é uma citocina que surge naturalmente e que está envolvida em respostas inflamatórias imunológicas. A IL-17A desempenha um papel fundamental na patogénese da psoríase em placas, artrite psoriática e espondiloartrite axial (espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não-radiográfica) e tem expressão aumentada na pele com lesões em contraste com pele sem lesões, em doentes com psoríase em placas e no tecido sinovial em doentes com artrite psoriática. A frequência das células produtoras de IL-17 foi também significativamente superior na medula óssea subcondral das articulações de doentes com espondiloartrite axial. Foi também encontrado um número aumentado de linfócitos produtores de IL-17A em doentes com espondiloartrite axial não-radiográfica. A inibição da IL-17A demonstrou ser eficaz no tratamento da espondilite anquilosante, estabelecendo assim o papel principal desta citocina na espondiloartrite axial.

Efeitos farmacodinâmicos

Os níveis séricos de IL-17A total (livre e IL-17A ligada a secucinumab) estão inicialmente aumentados em doentes tratados com secucinumab. Isto é seguido por uma diminuição lenta, devido à reduzida depuração da IL-17A ligada a secucinumab, indicando que secucinumab captura seletivamente a IL-17A livre, que desempenha um papel fundamental na patogénese da psoríase em

placas.

Num estudo com secucinumab, verificou-se que infiltrados de neutrófilos epidérmicos e vários marcadores associados a neutrófilos que estão aumentados na pele com lesões em doentes com psoríase em placas, foram reduzidos significativamente após uma a duas semanas de tratamento.

O secucinumab demonstrou baixar (em 1 a 2 semanas de tratamento) os níveis de proteína C reativa, que é um marcador de inflamação.

Eficácia e segurança clínicas

Psoríase em placas em adultos

A segurança e a eficácia de secucinumab foram avaliadas em quatro estudos de fase III aleatorizados, em dupla ocultação e controlados por placebo, em doentes com psoríase em placas moderada a grave que eram candidatos a fototerapia ou terapêutica sistémica [ERASURE, FIXTURE, FEATURE, JUNCTURE]. A eficácia e segurança de secucinumab 150 mg e 300 mg foram avaliados *versus* placebo ou etanercept. Adicionalmente, um estudo avaliou um regime de tratamento crónico *versus* um “tratamento conforme necessário” [SCULPTURE].

Dos 2403 doentes que foram incluídos nos estudos clínicos controlados por placebo, 79% eram doentes não sujeitos a terapêutica biológica, 45% tinham tido falência a tratamento não-biológico e 8% para tratamento biológico (6% eram falências a medicamento anti-TNF e 2% tinham falência para tratamentos biológicos anti p-40). Aproximadamente 15 a 25% dos doentes em estudos de fase III tinham artrite psoriática (AP) no início do estudo.

O estudo 1 na Psoríase (ERASURE) avaliou 738 doentes. Os doentes em secucinumab foram aleatorizados para receber doses de 150 mg ou 300 mg nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, e posteriormente a mesma dose todos os meses. O estudo 2 na Psoríase (FIXTURE) avaliou 1306 doentes. Os doentes em secucinumab foram aleatorizados para receber doses de 150 mg ou 300 mg nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, e posteriormente a mesma dose todos os meses. Os doentes aleatorizados para etanercept receberam doses de 50 mg duas vezes por semana durante 12 semanas, seguido de 50 mg por semana. Em ambos os estudos 1 e 2, os doentes aleatorizados para receber placebo, que eram não respondedores na semana 12, passaram para o grupo de tratado com secucinumab (150 mg ou 300 mg) nas semanas 12, 13, 14, e 15, seguindo-se a mesma dose todos os meses a partir da semana 16. Todos os doentes foram acompanhados até 52 semanas após a primeira administração do tratamento em estudo.

O estudo 3 na Psoríase (FEATURE) avaliou 177 doentes, utilizando uma seringa pré-cheia em comparação com placebo após 12 semanas de tratamento para avaliar a segurança, tolerabilidade e usabilidade da autoadministração de secucinumab através de seringa pré-cheia. O estudo 4 na Psoríase (JUNCTURE) avaliou 182 doentes usando uma caneta pré-cheia em comparação com placebo após 12 semanas de tratamento para avaliar a segurança, tolerabilidade e usabilidade da autoadministração de secucinumab através de uma caneta pré-cheia. Em ambos os estudos 3 e 4, os doentes em secucinumab foram aleatorizados para receber doses de 150 mg ou 300 mg nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, e posteriormente a mesma dose todos os meses. Os doentes também foram aleatorizados para receber placebo nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguindo-se a mesma dose todos os meses.

O estudo 5 na Psoríase (SCULPTURE) avaliou 966 doentes. Todos os doentes receberam doses de secucinumab 150 mg ou 300 mg nas semanas 0, 1, 2, 3, 4, 8 e 12 e foram depois aleatorizados para receber um regime de manutenção da mesma dose a cada mês a partir da semana 12 ou para um “tratamento conforme necessário” com a mesma dose. Os doentes aleatorizados para “tratamento conforme necessário” não atingiram uma manutenção da resposta adequada, e portanto, é recomendado um regime de manutenção mensal fixo.

Os objetivos co-primários dos estudos controlados com medicamento ativo ou placebo incluíram a proporção de doentes que atingiram uma resposta PASI 75 e resposta IGA mod 2011 “pele limpa” ou “quase limpa” *versus* placebo na semana 12 (ver Tabelas 4 e 5). A dose de 300 mg proporcionou uma pele melhorada particularmente para as categorias “pele limpa” ou “quase limpa” através dos índices

de eficácia PASI 90, PASI 100, e resposta IGA mod 2011 0 ou 1 em todos os estudos com efeitos máximos observados na semana 16, sendo assim esta dose a recomendada.

Tabela 4 Resumo da resposta clínica de PASI 50/75/90/100 & IGA* mod 2011 “pele limpa” ou “quase limpa” nos estudos 1, 3 e 4 na psoríase (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 doentes	246	244	245	244	245	244	245
Número de respostas PASI 50 (%)	22 (8,9%)	203 (83,5%)	222 (90,6%)	212 (87,2%)	224 (91,4%)	187 (77%)	207 (84,5%)
Número de respostas PASI 75 (%)	11 (4,5%)	174 (71,6%)**	200 (81,6%)**	188 (77,4%)	211 (86,1%)	146 (60,1%)	182 (74,3%)
Número de respostas PASI 90 (%)	3 (1,2%)	95 (39,1%)**	145 (59,2%)**	130 (53,5%)	171 (69,8%)	88 (36,2%)	147 (60,0%)
Número de respostas PASI 100 (%)	2 (0,8%)	31 (12,8%)	70 (28,6%)	51 (21,0%)	102 (41,6%)	49 (20,2%)	96 (39,2%)
Número de respostas IGA mod 2011 “pele limpa” ou “quase limpa” (%)	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 doentes	59	59	58	-	-	-	-
Número de respostas PASI 50 (%)	3 (5,1%)	51 (86,4%)	51 (87,9%)	-	-	-	-
Número de respostas PASI 75 (%)	0 (0,0%)	41 (69,5%)**	44 (75,9%)**	-	-	-	-
Número de respostas PASI 90 (%)	0 (0,0%)	27 (45,8%)	35 (60,3%)	-	-	-	-
Número de respostas PASI 100 (%)	0 (0,0%)	5 (8,5%)	25 (43,1%)	-	-	-	-
Número de respostas IGA mod 2011 “pele limpa” ou “quase limpa” (%)	0 (0,0%)	31 (52,5%)**	40 (69,0%)**	-	-	-	-
Estudo 4							
Número de doentes	61	60	60	-	-	-	-
Número de respostas PASI 50 (%)	5 (8,2%)	48 (80,0%)	58 (96,7%)	-	-	-	-
Número de respostas PASI 75 (%)	2 (3,3%)	43 (71,7%)**	52 (86,7%)**	-	-	-	-
Número de respostas PASI 90 (%)	0 (0,0%)	24 (40,0%)	33 (55,0%)	-	-	-	-
Número de respostas PASI 100 (%)	0 (0,0%)	10 (16,7%)	16 (26,7%)	-	-	-	-
Número de respostas IGA mod 2011 “pele limpa” ou “quase limpa” (%)	0 (0,0%)	32 (53,3%)**	44 (73,3%)**	-	-	-	-

* O IGA mod 2011 é um índice com uma escala de 5 categorias considerando “0 = sem lesões cutâneas (pele limpa)”, “1 = quase sem lesões cutâneas (pele quase limpa)”, “2 = lesões cutâneas ligeiras”, “3 = lesões cutâneas moderadas” ou “4 = lesões cutâneas graves”, que indica a avaliação global do médico da gravidade da psoríase tendo em conta o endurecimento, eritema e descamação. O resultado do tratamento com obtenção de “pele limpa” ou “quase limpa” consistiu na ausência de sinais de psoríase ou pele ligeiramente rosada, sem espessamento e sem descamação ou descamação mínima.

** valor p versus placebo e ajustamento para multivariáveis: p<0,0001.

Tabela 5 Resumo da resposta clínica no estudo 2 na psoríase (FIXTURE)

	Semana 12				Semana 16				Semana 52		
	Placebo	150 mg	300 mg	Etanercept	150 mg	300 mg	Etanercept	150 mg	300 mg	Etanercept	
Número de doentes	324	327	323	323	327	323	323	327	323	323	
Número de respostas PASI 50 (%)	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%)	
Número de respostas PASI 75 (%)	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%)	
Número de respostas PASI 90 (%)	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%)	
Número de respostas PASI 100(%)	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%)	
Número de respostas IGA mod 2011 “pele limpa” ou “quase limpa” (%)	9 (2,8%)	167 (51,1%)	202 (62,5%)	88 (27,2%)	200 (61,2%)	244 (75,5%)	127 (39,3%)	168 (51,4%)	219 (67,8%)	120 (37,2%)	

** valores de p *versus* etanercept: p=0,0250

Num estudo adicional na psoríase (*CLEAR*) foram avaliados 676 doentes. O secucinumab 300 mg atingiu os objetivos primários e secundários mostrando superioridade *versus* o ustecinumab, em termos de resposta PASI 90 à semana 16 (objetivo primário), rapidez no início de resposta PASI 75 à semana 4, e resposta PASI 90 a longo prazo à semana 52. Foi observada precocemente e de modo continuado até à semana 52, uma maior eficácia do secucinumab quando comparado com o ustecinumab para os objetivos PASI 75/90/100 e resposta IGA mod 2011 0 ou 1 (“pele limpa” ou “quase limpa”) (Tabela 6).

Tabela 6 Resumo da resposta clínica no estudo CLEAR

	Semana 4		Semana 16		Semana 52	
	Secucinumab 300 mg	Ustecinumab*	Secucinumab 300 mg	Ustecinumab*	Secucinumab 300 mg	Ustecinumab*
Número de doentes	334	335	334	335	334	335
Número de respostas PASI 75(%)	16 (49,7%)**	69 (20,6%)	311 (93,1%)	276 (82,4%)	306 (91,6%)	262 (78,2%)
Número de respostas PASI 90 (%)	70 (21,0%)	18 (5,4%)	264 (79,0%)**	192 (57,3%)	250 (74,9%***)	203 (60,6%)
Número de respostas PASI 100(%)	14 (4,2%)	3 (0,9%)	148 (44,3%)	95 (28,4%)	150 (44,9%)	123 (36,7%)
Número de respostas IGA mod 2011 “pele limpa” ou “quase limpa” (%)	128 (38,3%)	41 (12,2%)	278 (83,2%)	226 (67,5%)	261 (78,1%)	213 (63,6%)

* Os doentes tratados com secucinumab receberam a dose de 300 mg nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguido da mesma dose a cada 4 semanas até à semana 52. Os doentes tratados com ustecinumab receberam 45 mg ou 90 mg nas semanas 0 e 4 e depois a cada 12 semanas até à semana 52 (dose tendo em conta o peso, de acordo com posologia aprovada)

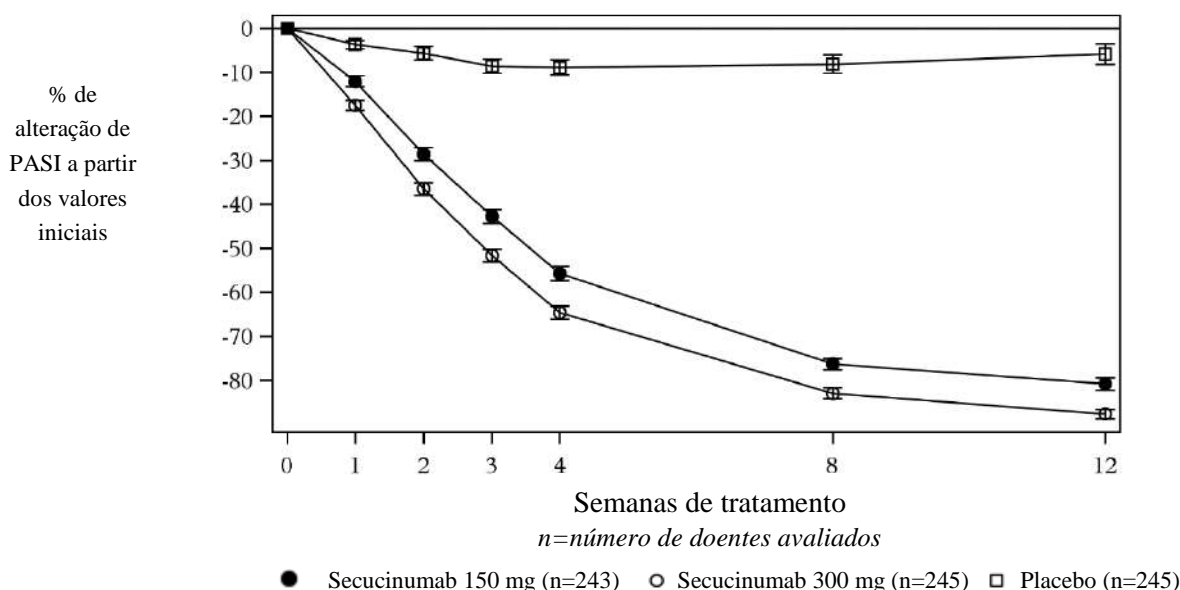
** valor p *versus* ustecinumab: p<0,0001 para o objetivo primário de PASI 90 à semana 16 e o objetivo secundário de PASI 75 à semana 4

*** valor p *versus* ustecinumab: p<0,0001 para o objetivo secundário de PASI 90 à semana 52

O secucinumab foi eficaz em doentes não sujeitos a terapêutica sistémica, em doentes não sujeitos a terapêutica biológica, em doentes expostos a terapêutica anti-TNF e doentes não respondedores a terapêutica anti-TNF. As melhorias no PASI 75 em doentes com artrite psoriática no início do estudo foram semelhantes às da população total com psoríase em placas.

O secucinumab foi associado a um rápido início de eficácia com uma redução média de 50% PASI na semana 3 para a dose de 300 mg.

Figura 1 Tempo de alteração percentual da classificação média PASI a partir dos valores iniciais do estudo 1 (ERASURE)



Localizações específicas/formas de psoríase em placas

Em dois estudos adicionais controlados por placebo, foi observada melhoria quer na psoríase das unhas (TRANSFIGURE, 198 doentes) quer na psoríase em placas palmoplantar (GESTURE, 205 doentes). No estudo TRANSFIGURE, o secucinumab foi superior a placebo na semana 16 (46,1% para 300 mg; 38,4% para 150 mg e 11,7% para placebo) como avaliado pela melhoria significativa em relação aos valores iniciais do índice *Nail Psoriasis Severity Index* (NAPSI %) para doentes com psoríase em placas moderada a grave com envolvimento ungueal. No estudo GESTURE, o secucinumab foi superior a placebo na semana 16 (33,3% para 300 mg; 22,1% para 150 mg e 1,5% para placebo) como avaliado pela melhoria significativa do ppIGA 0 ou resposta 1 “pele limpa” ou “quase limpa” para doentes com psoríase em placas palmoplantar moderada a grave.

Um estudo controlado por placebo avaliou 102 doentes com psoríase do couro cabeludo moderada a grave, definida como tendo uma pontuação de *Psoriasis Scalp Severity Index* (PSSI) ≥ 12 , a IGA mod 2011 apenas do couro cabeludo com pontuação de 3 ou mais e de pelo menos 30% da superfície da área do couro cabeludo afetada. O secucinumab 300 mg foi superior ao placebo à semana 12, avaliado pela melhoria significativa em relação aos valores iniciais em ambas as respostas PSSI 90 (52,9% *versus* 2,0%) e resposta IGA mod 2011 0 ou 1 apenas no couro cabeludo (56,9% *versus* 5,9%). A melhoria em ambos os objetivos manteve-se para os doentes com secucinumab que continuaram o tratamento até à semana 24.

Qualidade de vida/Resultados apresentados pelos doentes

Foram demonstradas melhorias estatisticamente significativas na semana 12 (estudos 1-4) a partir dos valores iniciais, no DLQI (Índice Dermatológico de Qualidade de Vida). As reduções médias (correspondendo a melhorias) no DLQI a partir dos valores iniciais variaram de -10,4 para -11,6 com secucinumab 300 mg, de -7,7 para -10,1 com secucinumab 150 mg, *versus* -1,1 para -1,9 para placebo na semana 12. Estas melhorias foram mantidas durante 52 semanas (estudos 1 e 2).

Quarenta por cento dos participantes nos estudos 1 e 2 completou o *Psoriasis Symptom Diary*[®] (Diário de Sintomas da Psoríase). Para os participantes que completaram o diário em cada um destes estudos, demonstrou-se melhoria estatisticamente significativa na semana 12 desde os valores iniciais *versus* placebo, relativamente a sinais e sintomas de prurido, dor e descamação mencionados pelos doentes.

Foram demonstradas melhorias estatisticamente significativas de DLQI na semana 4 em doentes tratados com o secucinumab quando comparado com doentes tratados com o ustecinumab (CLEAR), mantendo-se estas melhorias até às 52 semanas.

Foram demonstradas melhorias estatisticamente significativas de sinais e sintomas notificados pelos doentes relativamente à comichão, dor e descamação na semana 16 e semana 52 (CLEAR) no *Psoriasis Symptom Diary*® em doentes tratados com o secucinumab quando comparados com doentes tratados com o ustecinumab.

No estudo da psoríase do couro cabeludo foram demonstradas melhorias estatisticamente significativas (diminuições) na semana 12 desde os valores iniciais nos sinais e sintomas notificados pelos doentes relativamente à comichão no couro cabeludo, dor e descamação quando comparado com o placebo.

População pediátrica

Psoríase pediátrica em placas

Secucinumab demonstrou que melhora os sinais e sintomas e a qualidade de vida relacionada com a saúde em doentes pediátricos com idade igual ou superior a 6 anos com psoríase em placas (ver Tabelas 8 e 10).

Psoríase em placas grave

A segurança e a eficácia do secucinumab foram avaliadas num estudo de fase III aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo e etanercept em doentes pediátricos de 6 a <18 anos de idade com psoríase em placas grave, conforme definido por uma pontuação PASI ≥ 20 , uma pontuação IGA mod 2011 de 4, e envolvimento BSA de $\geq 10\%$, que eram candidatos à terapêutica sistémica. Aproximadamente 43% dos doentes tiveram exposição prévia à fototerapia, 53% à terapêutica sistémica convencional, 3% a biológicos e 9% apresentavam artrite psoriática concomitante.

O estudo 1 da psoríase pediátrica avaliou 162 doentes que foram aleatorizados para receber a dose baixa de secucinumab (75 mg para peso corporal <50 kg ou 150 mg para peso corporal ≥ 50 kg), dose alta de secucinumab (75 mg para peso corporal <25 kg, 150 mg para peso corporal entre ≥ 25 kg e <50 kg, ou 300 mg para peso corporal ≥ 50 kg) ou placebo nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguidos da mesma dose a cada 4 semanas, ou etanercept. Os doentes aleatorizados para etanercept receberam 0,8 mg/kg semanalmente (até um máximo de 50 mg). A distribuição dos doentes por peso e idade na aleatorização está descrita na Tabela 7.

Tabela 7 Distribuição dos doentes por peso e idade no estudo 1 da psoríase pediátrica

Aleatorização	Descrição	Secucinumab dose baixa n=40	Secucinumab dose alta n=40	Placebo n=41	Etanercept n=41	Total N=162
Idade	6-<12 anos	8	9	10	10	37
	≥ 12 -<18 anos	32	31	31	31	125
Peso	<25 kg	2	3	3	4	12
	≥ 25 -<50 kg	17	15	17	16	65
	≥ 50 kg	21	22	21	21	85

Os doentes aleatorizados para receber placebo que não responderam à semana 12 foram transferidos para o grupo de dose baixa ou alta de secucinumab (dose baseada no peso corporal) e receberam o medicamento do estudo nas semanas 12, 13, 14 e 15, seguidas pela mesma dose a cada 4 semanas a partir da semana 16. Os objetivos co-primários foram a proporção de doentes que atingiram uma resposta PASI 75 e resposta IGA mod 2011 “pele limpa” ou “quase limpa” (0 ou 1) à semana 12.

Durante o período de 12 semanas controlado por placebo, a eficácia da dose baixa e alta de secucinumab foi comparável para os objetivos co-primários. As estimativas da razão de probabilidade (*odds ratio*) a favor de ambas as doses de secucinumab foram estatisticamente significativas para as respostas PASI 75 e IGA mod 2011 0 ou 1.

Todos os doentes foram acompanhados quanto à eficácia e segurança durante as 52 semanas após a

administração da primeira dose. A proporção de doentes que obtiveram respostas PASI 75 e IGA mod 2011 “pele limpa” ou “quase limpa” (0 ou 1) demonstrou separação entre os grupos de tratamento com secucinumab e o placebo na primeira visita após o início do estudo, semana 4, com a diferença a tornar-se mais proeminente à semana 12. A resposta foi mantida durante o período de 52 semanas (ver Tabela 8). Também foram mantidas as melhorias nas taxas de resposta PASI 50, 90, 100 e Índice de Qualidade de Vida das Crianças na Dermatologia (CDLQI) 0 ou 1 durante o período de 52 semanas.

Adicionalmente, as taxas de resposta PASI 75, IGA 0 ou 1 e PASI 90 nas semanas 12 e 52 para os grupos de doses baixa e alta de secucinumab foram maiores que as taxas para doentes tratados com etanercept (ver Tabela 8).

Após a semana 12, a eficácia da dose baixa e alta de secucinumab foi comparável, embora a eficácia da dose alta tenha sido maior nos doentes com ≥ 50 kg. Os perfis de segurança da dose baixa e alta foram comparáveis e consistentes com o perfil de segurança em adultos.

Tabela 8 Resumo da resposta clínica na psoríase pediátrica grave nas semanas 12 e 52 (estudo 1 da psoríase pediátrica)*

Critérios de resposta	Comparação de tratamento	“teste”	“controle”	estimativa da razão de probabilidade (<i>odds ratio</i>)	Valor de p
	“teste” vs. “controle”	n**/m (%)	n**/m (%)	(IC 95%)	
À semana 12***					
PASI 75	secucinumab dose baixa vs. placebo	32/40 (80,0)	6/41 (14,6)	25,78 (7,08; 114,66)	<0,0001
	secucinumab dose alta vs. placebo	31/40 (77,5)	6/41 (14,6)	22,65 (6,31; 98,93)	<0,0001
	secucinumab dose baixa vs. etanercept	32/40 (80,0)	26/41 (63,4)	2,25 (0,73; 7,38)	
	secucinumab dose alta vs. etanercept	31/40 (77,5)	26/41 (63,4)	1,92 (0,64; 6,07)	
IGA 0/1	secucinumab dose baixa vs. placebo	28/40 (70,0)	2/41 (4,9)	51,77 (10,02; 538,64)	<0,0001
	secucinumab dose alta vs. placebo	24/40 (60,0)	2/41 (4,9)	32,52 (6,48; 329,52)	<0,0001
	secucinumab dose baixa vs. etanercept	28/40 (70,0)	14/41 (34,1)	4,49 (1,60; 13,42)	
	secucinumab dose alta vs. etanercept	24/40 (60,0)	14/41 (34,1)	2,86 (1,05; 8,13)	
PASI 90	secucinumab dose baixa vs. placebo	29/40 (72,5)	1/41 (2,4)	133,67 (16,83; 6395,22)	<0,0001
	secucinumab dose alta vs. placebo	27/40 (67,5)	1/41 (2,4)	102,86 (13,22; 4850,13)	<0,0001
	secucinumab dose baixa vs. etanercept	29/40 (72,5)	12/41 (29,3)	7,03 (2,34; 23,19)	
	secucinumab dose alta vs. etanercept	27/40 (67,5)	12/41 (29,3)	5,32 (1,82; 16,75)	
À semana 52					
PASI 75	secucinumab dose baixa vs. etanercept	35/40 (87,5)	28/41 (68,3)	3,12 (0,91; 12,52)	
	secucinumab dose alta vs. etanercept	35/40 (87,5)	28/41 (68,3)	3,09 (0,90; 12,39)	
IGA 0/1	secucinumab dose baixa vs. etanercept	29/40 (72,5)	23/41 (56,1)	2,02 (0,73; 5,77)	
	secucinumab dose alta vs. etanercept	30/40 (75,0)	23/41 (56,1)	2,26 (0,81; 6,62)	
PASI 90	secucinumab dose baixa vs. etanercept	30/40 (75,0)	21/41 (51,2)	2,85 (1,02; 8,38)	
	secucinumab dose alta vs. etanercept	32/40 (80,0)	21/41 (51,2)	3,69 (1,27; 11,61)	
* foi usada imputação de não-responder para tratar valores em falta					
** n é o número de respondedores, m = número de doentes avaliáveis					
*** janela de visita prolongada à semana 12					
Razão de probabilidade (<i>odds ratio</i>), intervalo de confiança de 95% e valores de p são de um modelo de regressão logística exato com grupo de tratamento, categoria basal de peso corporal e categoria de idade como fatores					

Uma proporção maior de doentes pediátricos tratados com secucinumab relatou melhoria na qualidade de vida relacionada com a saúde, medida por uma pontuação CDLQI de 0 ou 1 em comparação com placebo à semana 12 (dose baixa 44,7%, dose alta 50%, placebo 15%). Ao longo do tempo e até à semana 52, inclusive, os dois grupos de doses de secucinumab foram numericamente mais altos que o grupo etanercept (dose baixa 60,6%, dose alta 66,7%, etanercept 44,4%).

Psoríase em placas moderada a grave

Era previsível que o secucinumab fosse eficaz no tratamento de doentes pediátricos com psoríase em placas moderada com base na eficácia e relação de resposta à exposição demonstradas em doentes adultos com psoríase em placas moderada a grave, e com base na similaridade do curso da doença,

fisiopatologia e efeito de fármacos em doentes adultos e pediátricos com os mesmos níveis de exposição.

Para além disso, a segurança e a eficácia do secucinumab foram avaliadas num estudo de fase III multicêntrico, sem ocultação, de dois braços, grupo paralelo, em doentes pediátricos de 6 a <18 anos de idade com psoríase em placas moderada a grave, conforme definido por uma pontuação PASI ≥ 12 , uma pontuação IGA mod 2011 de ≥ 3 , e envolvimento BSA de $\geq 10\%$, que eram candidatos à terapêutica sistémica.

O estudo 2 na psoríase pediátrica avaliou 84 doentes que foram aleatorizados para receber dose baixa de secucinumab (75 mg para peso corporal <50 kg ou 150 mg para peso corporal ≥ 50 kg) ou dose alta de secucinumab (75 mg para peso corporal <25 kg, 150 mg para peso corporal entre ≥ 25 kg e <50 kg, ou 300 mg para peso corporal ≥ 50 kg) nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguidos pela mesma dose a cada 4 semanas. A distribuição dos doentes por peso e idade na aleatorização está descrita na Tabela 9.

Tabela 9 Distribuição dos doentes por peso e idade no estudo 2 da psoríase pediátrica

Sub-grupos	Descrição	Secucinumab dose baixa n=42	Secucinumab dose alta n=42	Total N=84
Idade	6-<12 anos	17	16	33
	≥ 12 -<18 anos	25	26	51
Peso	<25 kg	4	4	8
	≥ 25 -<50 kg	13	12	25
	≥ 50 kg	25	26	51

Os objetivos co-primários foram a proporção de doentes que atingiram uma resposta PASI 75 e uma resposta IGA mod 2011 “pele limpa” ou “quase limpa” (0 ou 1) à semana 12.

A eficácia da dose baixa e alta de secucinumab foi comparável e mostrou uma melhoria estatística em comparação com o placebo histórico para os objetivos co-primários. A probabilidade posterior estimada de um efeito positivo do tratamento foi de 100%.

Os doentes foram acompanhados quanto à eficácia ao longo de um período de 52 semanas após a primeira administração. A eficácia (definida como resposta PASI 75 e IGA mod 2011 “pele limpa” ou “quase limpa” [0 ou 1]) foi observada desde a primeira visita após o início do estudo, semana 2, e a proporção de doentes que atingiram uma resposta PASI 75 e o IGA mod 2011 “pele limpa” ou “quase limpa” (0 ou 1) aumentou até à semana 24 e foram mantidas até à semana 52. Também foram observadas melhorias no PASI 90 e PASI 100 à semana 12, aumentou até à semana 24 e foram mantidas até à semana 52 (ver Tabela 10).

Os perfis de segurança da dose baixa e alta foram comparáveis e consistentes com o perfil de segurança em adultos.

Tabela 10 Resumo da resposta clínica na psoríase pediátrica moderada e grave nas semanas 12 e 52 (estudo 2 da psoríase pediátrica)*

	Semana 12		Semana 52	
	Secucinumab dose baixa	Secucinumab dose alta	Secucinumab dose baixa	Secucinumab dose alta
Número de doentes	42	42	42	42
Resposta PASI 75 n (%)	39 (92,9%)	39 (92,9%)	37 (88,1%)	38 (90,5%)
Resposta IGA mod 2011 “pele limpa” ou “quase limpa” n (%)	33 (78,6%)	35 (83,3%)	36 (85,7%)	35 (83,3%)
Resposta PASI 90 n (%)	29 (69%)	32 (76,2%)	32 (76,2%)	35 (83,3%)
Resposta PASI 100 n (%)	25 (59,5%)	23 (54,8%)	22 (52,4%)	29 (69,0%)

* foi usada imputação de não-responder para tratar valores em falta

Estes resultados na população pediátrica de psoríase em placas moderada a grave confirmaram os pressupostos preditivos baseados na relação eficácia e resposta à exposição em doentes adultos, mencionados acima.

No grupo de baixa dose, 50% e 70,7% dos doentes atingiram uma pontuação 0 ou 1 no CDLQI às semanas 12 e 52, respectivamente. No grupo de doses altas, 61,9% e 70,3% alcançaram uma pontuação 0 ou 1 no CDLQI às semanas 12 e 52, respetivamente.

Artrite Idiopática Juvenil (AIJ)

Artrite relacionada com entesite (ARE) e Artrite psoriática juvenil (APsJ)

A eficácia e segurança de Cosentyx foram avaliadas em 86 doentes num estudo de fase III em 3 partes, duplamente cego, controlado por placebo, orientado por eventos, aleatorizado, em doentes de 2 a <18 anos de idade com ARE ativo ou APsJ conforme diagnosticado com base num critério de classificação AIJ modificado da *International League of Associations for Rheumatology (ILAR)*. O estudo consistiu numa parte aberta (Parte 1) onde todos os doentes receberam secucinumab até a semana 12. Os doentes que demonstraram uma resposta AIJ ACR 30 na semana 12 entraram na fase duplamente cega da Parte 2 e foram aleatorizados 1:1 para continuar o tratamento com secucinumab ou para iniciar o tratamento com placebo (retirada aleatória) até a semana 104 ou até ocorrer um agravamento da doença. Os doentes que tiveram agravamento da doença entraram em tratamento aberto com secucinumab até a semana 104 (Parte 3).

Os subtipos de doentes com AIJ na entrada do estudo foram: 60,5% ARE e 39,5% APsJ, que tiveram resposta inadequada ou foram intolerantes a ≥ 1 medicamentos anti-reumáticos modificadores da doença (DMARD) e ≥ 1 medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). No início do estudo, a utilização de MTX foi descrita em 65,1% dos doentes; (63,5% [33/52] dos doentes com ARE e 67,6% [23/34] dos doentes com APsJ). 12 dos 52 doentes com ARE foram tratados concomitantemente com sulfassalazina (23,1%). Os doentes com peso corporal <50 kg (n=30) receberam uma dose de 75 mg e os doentes com peso corporal ≥ 50 kg (n=56) receberam uma dose de 150 mg. A idade no início do estudo variou de 2 a 17 anos, com 3 doentes entre 2 e <6 anos, 22 doentes de 6 a <12 anos e 61 doentes de 12 a <18 anos. Na linha de base, o *Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS)-27* foi de 15,1 (DP:7,1).

O objetivo primário foi o tempo até agravamento da doença no período de retirada aleatorizada (Parte 2). O agravamento da doença foi definido como um agravamento $\geq 30\%$ em pelo menos três dos seis critérios de resposta do AIJ ACR e melhoria $\geq 30\%$ em não mais de um dos seis critérios de resposta do AIJ ACR e um mínimo de duas articulações ativas.

No final da Parte 1, 75 dos 86 (87,2%) doentes demonstraram uma resposta AIJ ACR 30 e entraram na Parte 2.

O estudo atingiu o seu objetivo primário ao demonstrar um prolongamento estatisticamente significativo no tempo até agravamento da doença em doentes tratados com secucinumab em

comparação com placebo na Parte 2. O risco de agravamento da doença foi reduzido em 72% para doentes em secucinumab em comparação com doentes em placebo na Parte 2 (Hazard ratio=0,28, IC 95%: 0,13 a 0,63, p<0,001) (Figura 2 e Tabela 11). Durante a Parte 2, um total de 21 doentes no grupo placebo teve um evento de agravamento da doença (11 APsJ e 10 ARE) em comparação com 10 doentes no grupo secucinumab (4 APsJ e 6 ARE).

Figura 2 Estimativas de Kaplan-Meier do tempo para a exacerbação da doença na Parte 2

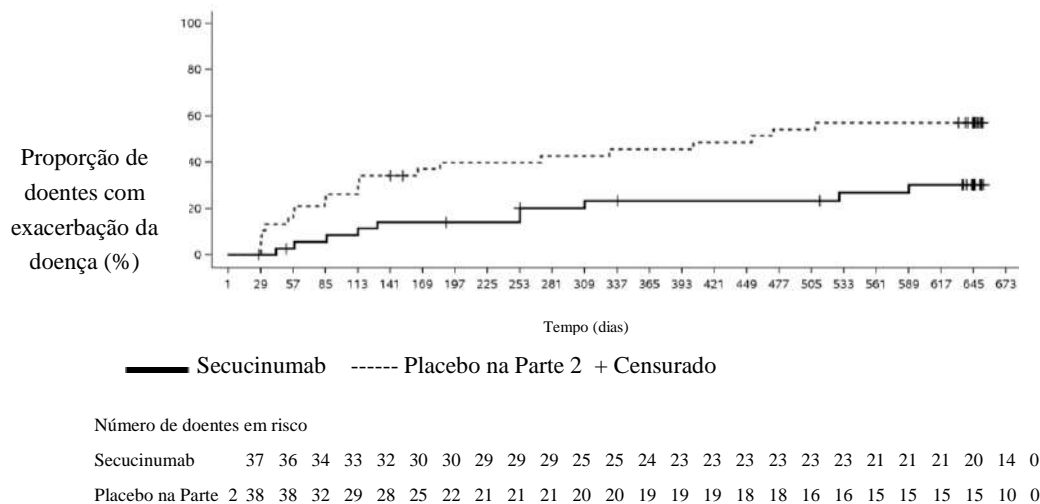
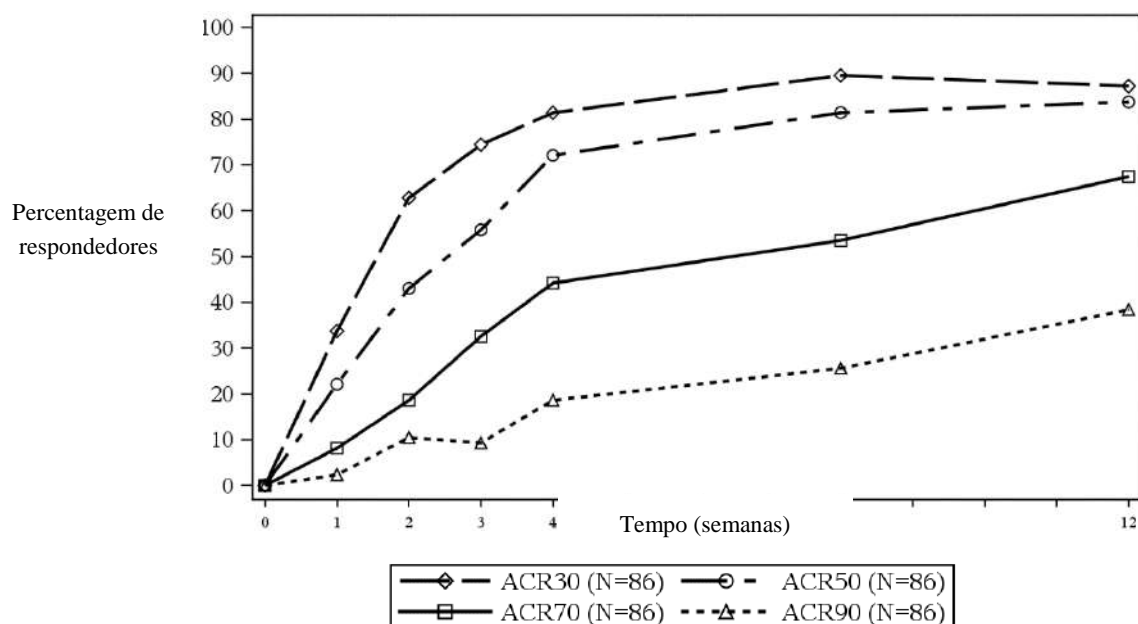


Tabela 11 Análise de sobrevivência do tempo até agravamento da doença – Parte 2

	Secucinumab (N=37)	Placebo na Parte 2 (N=38)
Número de agravamentos no final da Parte 2, n (%)	10 (27,0)	21 (55,3)
Estimativa Kaplan-Meier:		
Mediana, em dias (IC 95%)	NC (NC, NC)	453,0 (114,0; NC)
Taxa livre de agravamento aos 6 meses (IC 95%)	85,8 (69,2; 93,8)	60,1 (42,7; 73,7)
Taxa livre de agravamento aos 12 meses (IC 95%)	76,7 (58,7; 87,6)	54,3 (37,1; 68,7)
Taxa livre de agravamento aos 18 meses (IC 95%)	73,2 (54,6; 85,1)	42,9 (26,7; 58,1)
Hazard ratio do placebo: Estimativa (IC 95%)	0,28 (0,13; 0,63)	
Valor de p do teste de lon-rank estratificado	<0,001**	
A análise foi realizada em todos os doentes aleatorizados que receberam pelo menos uma dose do medicamento do estudo na Parte 2.		
Secucinumab: todos os doentes que não tomaram placebo. Placebo na Parte 2: todos os doentes que tomaram placebo na Parte 2 e secucinumab noutros períodos. NC = Não calculado.		
** = Estatisticamente significativo no nível de significância unilateral 0,025.		

Na Parte 1 aberta, todos os doentes receberam secucinumab até a semana 12. Na semana 12, 83,7%, 67,4% e 38,4% das crianças foram respondedores AIJ ACR 50, 70 e 90, respectivamente (Figura 3). O início da ação de secucinumab ocorreu logo na semana 1. Na semana 12, o resultado JADAS-27 foi de 4,64 (DP:4,73) e a diminuição média desde a linha de base no JADAS-27 foi de -10,487 (DP:7,23).

Figura 3 Resposta AIJ ACR 30/50/70/90 para indivíduos até à semana 12 na Parte 1*



* a imputação de não respondedor foi usada para lidar com valores ausentes

Os dados na faixa etária de 2 a <6 anos foram inconclusivos devido ao baixo número de doentes com idade inferior a 6 anos incluídos no estudo.

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Cosentyx em psoríase em placas em doentes pediátricos recém-nascidos até idade igual ou inferior a 6 anos e na artrite idiopática juvenil crónica para doentes pediátricos recém-nascidos até idade igual ou inferior a 2 anos (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A maioria das propriedades farmacocinéticas observadas em doentes com psoríase em placas, artrite psoriática e espondilite anquilosante foram semelhantes.

População pediátrica

Psoríase em placas

Num conjunto de dois estudos pediátricos, os doentes com psoríase em placas moderada a grave (com idade entre os 6 e os 18 anos) receberam secucinumab no regime posológico pediátrico recomendado. À semana 24, os doentes com peso ≥ 25 e < 50 kg apresentaram uma concentração média \pm DP no estado estacionário de $19,8 \pm 6,96$ $\mu\text{g/ml}$ ($n = 24$) após administração secucinumab 75 mg e doentes com peso corporal ≥ 50 kg apresentaram uma concentração média \pm DP no estado estacionário de $27,3 \pm 10,1$ $\mu\text{g/ml}$ ($n = 36$) após administração secucinumab 150 mg. A concentração média \pm DP no estado estacionário em doentes com peso < 25 kg ($n = 8$) foi de $32,6 \pm 10,8$ $\mu\text{g/ml}$ à semana 24 após administração secucinumab 75 mg.

Artrite Idiopática Juvenil (AIJ)

Num estudo pediátrico, os doentes com ARE e APsJ (de 2 a menos de 18 anos de idade) receberam secucinumab no regime posológico pediátrico recomendado. Na semana 24, os doentes com peso corporal < 50 kg e peso corporal ≥ 50 kg tiveram uma concentração média \pm DP no estado estacionário de $25,2 \pm 5,45$ $\mu\text{g/ml}$ ($n=10$) e $27,9 \pm 9,57$ $\mu\text{g/ml}$ ($n=19$), respectivamente.

População adulta

Absorção

Após uma dose subcutânea única de 300 mg em formulação líquida em voluntários saudáveis, secucinumab atingiu um pico de concentrações séricas de $43,2 \pm 10,4$ $\mu\text{g/ml}$ entre 2 e 14 dias após a dose.

Com base na análise farmacocinética da população, após uma dose subcutânea única de 150 mg ou 300 mg em doentes com psoríase em placas, secucinumab atingiu um pico de concentrações séricas de $13,7 \pm 4,8$ $\mu\text{g/ml}$ ou $27,3 \pm 9,5$ $\mu\text{g/ml}$, respetivamente, entre 5 e 6 dias após a dose.

Após a administração semanal inicial durante o primeiro mês, o tempo para atingir a concentração máxima foi entre 31 e 34 dias com base na análise farmacocinética da população.

Com base nos dados simulados, as concentrações pico no estado estacionário ($C_{\text{max,ss}}$) após a administração subcutânea de 150 mg ou 300 mg foram $27,6$ $\mu\text{g/ml}$ e $55,2$ $\mu\text{g/ml}$, respetivamente. A análise farmacocinética da população sugere que o estado estacionário é atingido após 20 semanas com administrações mensais.

Em comparação com a exposição após uma dose única, a análise farmacocinética da população demonstrou que os doentes apresentaram um aumento de 2 vezes as concentrações séricas de pico e área sobre a curva (AUC) após a administração mensal repetida durante a manutenção.

A análise farmacocinética da população demonstrou que secucinumab foi absorvido com uma biodisponibilidade média absoluta de 73% em doentes com psoríase em placas. Nos estudos, a biodisponibilidade absoluta foi calculada entre os 60 e 77%.

A biodisponibilidade do secucinumab em doentes com AP foi de 85%, com base na população do modelo farmacocinético.

Após uma única injeção subcutânea de 300 mg de solução injetável em seringa pré-cheia em doentes com psoríase em placas, a exposição sistémica de secucinumab foi semelhante à observada anteriormente com duas injeções de 150 mg.

Distribuição

A mediana do volume de distribuição durante a fase terminal (V_z) após uma administração única intravenosa encontra-se dentro do intervalo de 7,10 a 8,60 litros em doentes com psoríase em placas, sugerindo que secucinumab tem uma distribuição limitada nos compartimentos periféricos.

Biotransformação

A maioria da eliminação de IgG ocorre via catabolismo intracelular, após captação fase-fluido ou endocitose mediada por recetores.

Eliminação

A depuração sistémica média (CL) após uma administração única intravenosa em doentes com psoríase em placas situa-se entre 0,13 a 0,36 l/dia. Numa análise farmacocinética da população, a depuração sistémica média (CL) foi de 0,19 l/dia em doentes com psoríase em placas. A CL não foi afetada pelo género. A depuração foi independente do tempo e da dose.

O tempo médio de semivida de eliminação, calculado a partir de análise farmacocinética da população, foi de 27 dias em doentes com psoríase em placas, situando-se entre 18 a 46 dias em estudos de psoríase com administração intravenosa.

Linearidade/não linearidade

A farmacocinética de dose única e múltipla de secucinumab em doentes com psoríase em placas foi determinada em vários estudos com dose intravenosas de $1 \times 0,3$ mg/kg a 3×10 mg/kg e com doses subcutâneas de 1×25 mg a dose múltiplas de 300 mg. A exposição foi proporcional à dose em todos

os regimes posológicos.

Populações especiais

Doentes com compromisso renal ou hepático

Não existem dados farmacocinéticos disponíveis em doentes com insuficiência renal ou hepática. A eliminação renal de secucinumab inalterado, um anticorpo monoclonal IgG, é expectável que seja baixa e de importância reduzida. As IgGs são eliminadas principalmente por catabolismo celular e não é expectável que compromisso renal influencie a depuração de secucinumab.

Efeito do peso na farmacocinética

A depuração e o volume de distribuição do secucinumab aumentam com o aumento do peso corporal.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano (adulto ou pediátrico), segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e reprodutiva, ou reatividade cruzada de tecidos.

Não foram realizados estudos em animais para avaliar o potencial carcinogénico de secucinumab.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Trealose di-hidratada
Histidina
Cloridrato de histidina mono-hidratada
Metionina
Polissorbato 80
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

2 anos

Se necessário, Cosentyx pode ser armazenado não refrigerado por um período único até 4 dias à temperatura ambiente, não acima de 30°C.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Cosentyx 75 mg solução injetável em seringa pré-cheia é fornecido numa seringa de vidro pré-cheia de 0,5 ml com um êmbolo de borracha bromobutílica revestido por silicone, com agulha rígida 27G x ½" e proteção da agulha de borracha rígida de butadieno equipada com um protetor de agulha automático de policarbonato.

Cosentyx 75 mg solução injetável em seringa pré-cheia está disponível em embalagens individuais

contendo 1 seringa pré-cheia e em embalagens múltiplas contendo 3 (3 embalagens de 1) seringas pré-cheias.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Cosentyx 75 mg solução injetável é fornecida numa seringa pré-cheia de utilização única. A seringa deve ser retirada do frigorífico 20 minutos antes da administração para permitir que atinja a temperatura ambiente.

Antes da sua utilização, recomenda-se uma inspeção visual da seringa pré-cheia. O líquido deve ser límpido. A sua cor pode variar de incolor a ligeiramente amarela. Poderá observar uma pequena bolha de ar, o que é normal. Não utilize se o líquido contiver partículas facilmente visíveis, está turvo ou nitidamente castanho. Estão disponíveis instruções detalhadas no folheto informativo.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/980/012-013

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 15 de janeiro de 2015

Data da última renovação: 03 de setembro de 2019

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

26 de maio de 2023

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cosentyx 150 mg solução injetável em seringa pré-cheia
Cosentyx 300 mg solução injetável em seringa pré-cheia
Cosentyx 150 mg solução injetável em caneta pré-cheia
Cosentyx 300 mg solução injetável em caneta pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cosentyx 150 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Cada seringa pré-cheia contém 150 mg de secucinumab em 1 ml.

Cosentyx 300 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Cada seringa pré-cheia contém 300 mg de secucinumab em 2 ml.

Cosentyx 150 mg solução injetável em caneta pré-cheia

Cada caneta pré-cheia contém 150 mg de secucinumab em 1 ml.

Cosentyx 300 mg solução injetável em caneta pré-cheia

Cada caneta pré-cheia contém 300 mg de secucinumab em 2 ml.

Secucinumab é um anticorpo monoclonal recombinante totalmente humano produzido em células de Ovário do Hamster Chinês (CHO).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injetável)

A solução é límpida e incolor a ligeiramente amarela.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Psoríase em placas em adultos

Cosentyx é indicado para o tratamento da psoríase em placas, moderada a grave, em adultos que são elegíveis para terapêutica sistémica.

Psoríase pediátrica em placas

Cosentyx está indicado para o tratamento da psoríase em placas, moderada a grave, em adolescentes e crianças a partir dos 6 anos de idade que são elegíveis para terapêutica sistémica.

Hidradenite supurativa

Cosentyx é indicado para o tratamento de hidradenite supurativa ativa moderada a grave (acne inversa) em adultos com resposta inadequada à terapêutica sistémica convencional de HS (ver secção 5.1).

Artrite psoriática

Cosentyx, isoladamente ou em associação com metotrexato (MTX), é indicado para o tratamento da artrite psoriática ativa em doentes adultos quando a resposta à terapêutica anterior com medicamentos anti-reumáticos modificadores da doença (DMARD) tenha sido inadequada (ver secção 5.1).

Espondiloartrite axial (EAx)

Espondilite anquilosante (EA, espondiloartrite axial radiográfica)

Cosentyx é indicado para o tratamento da espondilite anquilosante ativa em adultos que responderam inadequadamente à terapêutica convencional.

Espondiloartrite axial não-radiográfica (EAx-nr)

Cosentyx é indicado para o tratamento da espondiloartrite axial não-radiográfica ativa em adultos com sinais objetivos de inflamação evidenciada pelo aumento da proteína C-reativa (PCR) e/ou por evidência na Ressonância Magnética (RM), que tiveram uma resposta inadequada a medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs).

Artrite Idiopática Juvenil (AIJ)

Artrite relacionada com entesite (ARE)

Cosentyx, isoladamente ou em associação com metotrexato (MTX), é indicado para o tratamento da artrite relacionada com entesite ativa em doentes com idade igual ou superior a 6 anos quando a resposta à terapêutica convencional foi inadequada ou não tolerada (ver secção 5.1).

Artrite psoriática juvenil (APsJ)

Cosentyx, isoladamente ou em associação com metotrexato (MTX), é indicado para o tratamento da artrite psoriática juvenil ativa em doentes com idade igual ou superior a 6 anos quando a resposta à terapêutica convencional foi inadequada ou não tolerada (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Cosentyx deverá ser utilizado sob a orientação e supervisão de um médico com experiência no diagnóstico e tratamento das condições para as quais Cosentyx está indicado.

Posologia

Psoríase em placas em adultos

A dose recomendada é de 300 mg de secucinumab por injeção subcutânea com dose inicial nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguida de uma dose de manutenção mensal. Com base na resposta clínica, uma dose de manutenção de 300 mg a cada 2 semanas pode fornecer benefícios adicionais para doentes com peso corporal de 90 kg ou superior. Cada dose de 300 mg é administrada em uma injeção subcutânea de 300 mg ou em duas injeções subcutâneas de 150 mg.

Psoríase pediátrica em placas (em adolescentes e crianças a partir dos 6 anos de idade)

A dose recomendada é baseada no peso corporal (Tabela 1) e administrada por injeção subcutânea com dose inicial nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguida de uma dose de manutenção mensal. Cada dose de 75 mg é administrada em uma injeção subcutânea de 75 mg. Cada dose de 150 mg é administrada em uma injeção subcutânea de 150 mg. Cada dose de 300 mg é administrada em uma injeção subcutânea de 300 mg ou em duas injeções subcutâneas de 150 mg.

Tabela 1 Dose recomendada para psoríase pediátrica em placas

Peso corporal no momento da administração	Dose recomendada
<25 kg	75 mg
25 a <50 kg	75 mg
≥50 kg	150 mg (*pode ser aumentada para 300 mg)

*Alguns doentes podem obter benefícios adicionais com a dose mais alta.

A solução injetável de 150 mg e 300 mg em seringa pré-cheia e em caneta pré-cheia não está indicada para administração em doentes pediátricos com peso corporal <50 kg. Cosentyx pode estar disponível em outras dosagens e / ou apresentações, dependendo das necessidades individuais de tratamento.

Hidradenite supurativa

A dose recomendada é de 300 mg de secucinumab por injeção subcutânea com dose inicial nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguida de uma dose de manutenção mensal. Com base na resposta clínica, a dose de manutenção pode ser aumentada para 300 mg a cada 2 semanas. Cada dose de 300 mg é administrada em uma injeção subcutânea de 300 mg ou em duas injeções subcutâneas de 150 mg.

Artrite psoriática

Para doentes com psoríase em placas moderada a grave concomitante, consulte as recomendações de psoríase em placas em adultos.

Para doentes que são respondedores inadequados a anti-TNF α , a dose recomendada é de 300 mg por injeção subcutânea, 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 uma injeção subcutânea de 300 mg ou em duas injeções subcutâneas de 150 mg.

Para outros doentes, 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.

Espondiloartrite axial (EAx)

Espondilite anquilosante (EA, espondiloartrite axial radiográfica)

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. Cada dose de 300 mg é administrada em uma injeção subcutânea de 300 mg ou em duas injeções subcutâneas de 150 mg.

Espondiloartrite axial não-radiográfica (EAx-nr)

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

Artrite Idiopática Juvenil (AIJ)

Artrite relacionada com entesite (ARE) e Artrite psoriática juvenil (APsJ)

A dose recomendada é baseada no peso corporal (Tabela 2) e administrada por injeção subcutânea nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguida de dose de manutenção mensal. Cada dose de 75 mg é administrada em uma injeção subcutânea de 75 mg. Cada dose de 150 mg é administrada em uma injeção subcutânea de 150 mg.

Tabela 2 Dose recomendada para artrite idiopática juvenil

Peso corporal no momento da administração	Dose recomendada
<50 kg	75 mg
≥50 kg	150 mg

A solução injetável de 150 mg e 300 mg em seringa pré-cheia e em caneta pré-cheia não está indicada para administração em doentes pediátricos com peso corporal <50 kg. Cosentyx pode estar disponível em outras dosagens e / ou apresentações, dependendo das necessidades individuais de tratamento.

Para todas as indicações acima descritas, os dados disponíveis sugerem que uma resposta clínica é usualmente atingida dentro de 16 semanas de tratamento. Deve ser considerada a interrupção do tratamento em doentes que não tenham demonstrado resposta até às 16 semanas de tratamento. Alguns doentes com resposta parcial inicial podem melhorar posteriormente com a continuação do tratamento para além das 16 semanas.

Populações especiais

Doentes Idosos (com idade igual ou superior a 65 anos)

Não é necessário ajuste posológico (ver secção 5.2).

Compromisso renal / compromisso hepático

Cosentyx não foi estudado nestas populações de doentes. Não podem ser feitas recomendações de dose.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Cosentyx em crianças com psoríase em placas e nas formas de artrite idiopática juvenil (AIJ) de ARE e APsJ com idade inferior a 6 anos não foram ainda estabelecidas.

A segurança e eficácia de Cosentyx em crianças com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas nas outras indicações. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Cosentyx é para ser administrado por injeção subcutânea. Se possível, as áreas da pele com lesões de psoríase devem ser evitadas como locais de injeção. Não agitar a seringa ou a caneta.

Após formação adequada sobre a técnica de injeção subcutânea, os doentes podem autoinjetar Cosentyx ou ser injetados por um cuidador se o médico considerar apropriado. No entanto, o médico deve assegurar um seguimento apropriado dos doentes. Os doentes ou cuidadores devem ser instruídos a injetar a quantidade total de Cosentyx de acordo com as instruções fornecidas no folheto informativo. As instruções completas para a administração encontram-se no folheto informativo.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Infeção ativa, clinicamente relevante, p. ex. tuberculose ativa (ver secção 4.4)

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Infeções

O secucinumab tem o potencial de aumentar o risco de infeções. Foram observadas infeções graves em doentes tratados com secucinumab no período pós-comercialização. Recomenda-se precaução sempre que for considerada a utilização de secucinumab em doentes com infeção crónica ou história de infeção recorrente.

Os doentes devem ser instruídos a procurar aconselhamento médico se surgirem sinais ou sintomas sugestivos de uma infeção. Se um doente desenvolver uma infeção grave, este deverá ser cuidadosamente monitorizado e não deverá ser administrado secucinumab até resolução da infeção.

Em estudos clínicos, foram observadas infeções em doentes tratados com secucinumab (ver secção 4.8). A maioria destas eram infeções respiratórias leves ou moderadas tais como nasofaringite e não foi necessário interromper o tratamento.

Relacionado com o mecanismo de ação de secucinumab, foram notificadas mais frequentemente infeções mucocutâneas não graves por *candida sp* para o secucinumab do que para o placebo, nos estudos clínicos de psoríase (3,55 em 100 doentes-ano para o secucinumab 300 mg *versus* 1,00 em 100 doentes-ano para o placebo) (ver secção 4.8).

Nos estudos clínicos não foi notificado o aumento de suscetibilidade à tuberculose. No entanto, o secucinumab não deve ser administrado em doentes com tuberculose ativa. Em doentes com tuberculose latente a terapêutica antituberculosa deve ser considerada antes do início da administração de secucinumab.

Doença inflamatória intestinal (incluindo doença de Crohn e colite ulcerosa)

Foram notificados casos novos ou exacerbações de doença inflamatória intestinal com secucinumab (ver secção 4.8). O secucinumab não é recomendado em doentes com doença inflamatória intestinal. Se um doente desenvolver sinais e sintomas de doença inflamatória intestinal ou se tiver uma exacerbação de doença inflamatória intestinal pré-existente, o secucinumab deve ser descontinuado e deve ser iniciado o tratamento médico apropriado.

Reações de hipersensibilidade

Em ensaios clínicos, foram observados casos raros de reações anafiláticas em doentes tratados com secucinumab. Se ocorrer uma reação anafilática ou outras reações de hipersensibilidade grave, a administração de secucinumab deve ser interrompida imediatamente e iniciada uma terapêutica apropriada.

Indivíduos sensíveis ao látex – Apenas Cosentyx 150 mg solução injetável em seringa pré-cheia e 150 mg solução injetável em caneta pré-cheia

A tampa removível da agulha de Cosentyx 150 mg solução injetável em seringa pré-cheia e Cosentyx 150 mg solução injetável em caneta pré-cheia contém um derivado do látex de borracha natural. Até à data não foi detetado látex de borracha natural na tampa removível da agulha. Contudo, o uso de Cosentyx 150 mg solução injetável em seringa pré-cheia e Cosentyx 150 mg solução injetável em caneta pré-cheia em indivíduos sensíveis ao látex não foi estudado e há portanto um risco potencial de reações de hipersensibilidade que não pode ser completamente descartado.

Vacinações

Vacinas de vírus vivos atenuados não devem ser administradas simultaneamente com secucinumab.

Os doentes tratados com secucinumab podem receber vacinas inativas ou não-vivas. Num estudo, após vacinação antimeningocócica e de *influenza* inativado, uma proporção similar de voluntários saudáveis tratados com 150 mg de secucinumab e tratados com placebo desencadearam uma resposta imune adequada, pelo menos um aumento de 4 vezes nos títulos de anticorpos para as vacinas meningocócicas e *influenza*. Os dados sugerem que o secucinumab não suprime a resposta imunológica humoral às vacinas antimeningocócicas e *influenza*.

Antes de iniciar o tratamento com Cosentyx, recomenda-se que os doentes pediátricos recebam todas as imunizações apropriadas à idade, de acordo com as diretrizes atuais de vacinação.

Terapêutica imunossupressora concomitante

Em estudos na psoríase, a segurança e a eficácia de secucinumab em associação com imunossupressores, incluindo medicamentos biológicos, ou fototerapia, não foram avaliadas. O secucinumab foi administrado concomitantemente com metotrexato (MTX), sulfasalazina e/ou corticosteroides nos estudos na artrite (incluindo em doentes com artrite psoriática e espondilite anquilosante). Deve ter-se precaução quando se considera a utilização concomitante de outros imunossupressores e secucinumab (ver também secção 4.5).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Vacinas de vírus vivos atenuados não devem ser administradas simultaneamente com secucinumab (ver também secção 4.4)

Num estudo com indivíduos adultos com psoríase em placas, não foi observada interação entre secucinumab e midazolam (substrato do CYP3A4).

Não foi observada interação quando secucinumab foi administrado concomitantemente com metotrexato (MTX) e/ou corticosteroides nos estudos na artrite (incluindo em doentes com artrite psoriática e espondiloartrite axial).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

Mulheres com potencial para engravidar devem usar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento e durante pelo menos 20 semanas após o tratamento.

Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização de secucinumab em mulheres grávidas.

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Cosentyx durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se secucinumab é excretado no leite humano. As imunoglobulinas são excretadas no leite humano e não se sabe se secucinumab é absorvido sistemicamente após a ingestão. Devido ao potencial de reações adversas em lactentes devido a secucinumab, a decisão sobre a possibilidade de interromper a amamentação durante o tratamento e durante pelo menos 20 semanas após o tratamento ou interromper a terapêutica com Cosentyx, deve ser feita tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

O efeito de secucinumab na fertilidade humana não foi avaliado. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Cosentyx sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente notificadas são infecções do trato respiratório superior (17,1%) (mais frequentemente nasofaringites, rinites).

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas de estudos clínicos e dos relatos pós-comercialização (Tabela 3) estão listadas por classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA. Dentro de cada classe de sistemas de órgãos, as reações adversas são classificadas por frequência, com as reações mais frequentes primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. Além disso, a categoria correspondente para cada frequência de reações adversas é baseada na seguinte convenção: Muito frequentes ($\geq 1/10$); Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); Raros ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); Muito raros ($< 1/10\ 000$); e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Mais de 20 000 doentes foram tratados com secucinumab em estudos com e sem ocultação em várias indicações (psoríase em placas, artrite psoriática, espondiloartrite axial, hidradenite supurativa e outras condições autoimunes), representando 34 908 doentes-ano de exposição. Destes, mais de 14 000 doentes foram expostos ao secucinumab durante pelo menos um ano. O perfil de segurança de secucinumab é consistente em todas as indicações.

Tabela 3 Lista das reações adversas em estudos clínicos¹⁾ e experiência pós-comercialização

Classe de sistemas de órgãos	Frequência	Reação adversa
Infeções e infestações	Muito frequentes	Infeções do trato respiratório superior
	Frequentes	Herpes oral
	Pouco frequentes	Candidíase oral
		Otite externa
		Infeções do trato respiratório inferior <i>Tinea pedis</i>
Desconhecido	Candidíase cutânea e da mucosa (incluindo candidíase esofágica)	
Doenças do sangue e do sistema linfático	Pouco frequentes	Neutropenia
Doenças do sistema imunitário	Raros	Reações anafiláticas
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Cefaleia
Afeções oculares	Pouco frequentes	Conjuntivite
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes	Rinorreia
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Diarreia
	Frequentes	Náuseas
	Pouco frequentes	Doença inflamatória intestinal
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequentes	Urticária
		Eczema disidrótico
	Raros	Dermatite exfoliativa ²⁾
		Vasculite de hipersensibilidade
Desconhecido	Pioderma gangrenoso	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes	Fadiga
¹⁾ Estudo clínicos controlados por placebo (fase III) em doentes com psoríase em placas, AP, EA, EAx-nr e HS expostos a 300 mg, 150 mg, 75 mg ou placebo até 12 semanas (psoríase) ou 16 semanas (AP, EA, EAx-nr e HS) de duração de tratamento. ²⁾ Os casos foram notificados em doentes com diagnóstico de psoríase.		

Descrição das reações adversas selecionadas

Infeções

Durante os ensaios clínicos controlados por placebo, na psoríase em placas (um total de 1382 doentes tratados com secucinumab e 694 doentes tratados com placebo, durante 12 semanas), foram notificadas infeções em 28,7% dos doentes tratados com secucinumab comparativamente a 18,9% dos doentes tratados com placebo. A maioria das infeções consistiu em infeções do trato respiratório superior não graves e ligeiras a moderadas, como nasofaringites, que não exigiram a interrupção do tratamento. Houve um aumento da candidíase, das mucosas ou cutânea, consistente com o mecanismo de ação, mas os casos foram ligeiros ou moderados em termos de gravidade, não graves, respondedores ao tratamento padrão e não necessitaram interrupção do tratamento em estudo. Ocorreram infeções graves em 0,14% dos doentes tratados com secucinumab e em 0,3% de doentes tratados com placebo (ver secção 4.4).

Durante a totalidade do período de tratamento (um total de 3430 doentes tratados com secucinumab até 52 semanas para a maioria dos doentes), foram notificadas infeções em 47,5% de doentes tratados

com secucinumab (0,9 por doente-ano de seguimento). Foram notificadas infeções graves em 1,2% dos doentes tratados com secucinumab (0,015 por doente-ano de seguimento).

As taxas de infeção observadas nos ensaios clínicos na artrite psoriática e na espondiloartrite axial (espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não-radiográfica) foram semelhantes às observadas nos estudos na psoríase.

Doentes com hidradenite supurativa são mais suscetíveis a infeções. No período controlado por placebo dos estudos clínicos de hidradenite supurativa (um total de 721 doentes tratados com secucinumab e 363 doentes tratados com placebo até 16 semanas), as infeções foram numericamente superiores em comparação às observadas nos estudos de psoríase (30,7% dos doentes tratados com secucinumab em comparação com 31,7% em doentes tratados com placebo). A maioria foram não graves, ligeiras a moderadas e não exigiram descontinuação ou interrupção do tratamento.

Neutropenia

Nos estudos clínicos de Fase III na psoríase foi observada mais frequentemente neutropenia com secucinumab do que com placebo, mas a maioria dos casos foram ligeiros, transitórios e reversíveis. Foi notificada neutropenia $<1,0-0,5 \times 10^9/l$ (grau 3 CTCAE) em 18 dos 3430 (0,5) doentes tratados com secucinumab, sem dependência de dose ou relação temporal com infeções em 15 dos 18 casos. Não foram notificados casos de neutropenia mais grave. Nos 3 casos restantes foram notificadas infeções não graves com resposta usual à terapêutica padrão e não sendo necessário a descontinuação de secucinumab.

A frequência de neutropenia na artrite psoriática, na espondiloartrite axial (espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não-radiográfica) e hidradenite supurativa é semelhante à psoríase.

Foram notificados casos raros de neutropenia $<0,5 \times 10^9/l$ (CTCAE grau 4).

Reações de hipersensibilidade

Em estudos clínicos, foram observados casos de urticária e casos raros de reação anafilática ao secucinumab (ver também secção 4.4).

Imunogenicidade

Nos estudos clínicos na psoríase, artrite psoriática, espondiloartrite axial (espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não-radiográfica) e hidradenite supurativa, menos de 1% de doentes tratados com secucinumab até 52 semanas de tratamento desenvolveram anticorpos anti-secucinumab. Cerca de metade dos anticorpos antimedicação eram anticorpos neutralizantes mas não estavam associados com perda de eficácia ou anormalidades farmacocinéticas.

População pediátrica

Efeitos indesejáveis em doentes pediátricos a partir dos 6 anos de idade com psoríase em placas

A segurança do secucinumab foi avaliada em dois estudos de fase III em doentes pediátricos com psoríase em placas. O primeiro estudo (estudo pediátrico 1) foi um estudo controlado por placebo, em dupla ocultação, de 162 doentes, entre 6 e 18 anos de idade, com psoríase em placas grave. O segundo estudo (estudo pediátrico 2) é um estudo sem ocultação de 84 doentes, entre 6 e 18 anos de idade, com psoríase em placas moderada a grave. O perfil de segurança relatado nesses dois estudos foi consistente com o perfil de segurança relatado em doentes adultos com psoríase em placas.

Efeitos indesejáveis em doentes pediátricos com AIJ

A segurança de Cosentyx foi também avaliada num estudo de fase III em 86 doentes com artrite idiopática juvenil com ARE e APsJ, com 2 a menos de 18 anos de idade. O perfil de segurança descrito neste estudo foi consistente com o perfil de segurança descrito em doentes adultos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma

vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas.

Sítio da internet:

<http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Foram administradas doses até 30 mg/kg (aproximadamente 2000 a 3000 mg) por via intravenosa em estudos clínicos sem toxicidade limitante de dose. Em caso de sobredosagem, recomenda-se a monitorização do doente em relação a quaisquer sinais ou sintomas de reações adversas e a instituição imediata de tratamento sintomático apropriado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunossuppressores, inibidores da interleucina, código ATC: L04AC10

Mecanismo de ação

Secucinumab é um anticorpo monoclonal IgG1/k totalmente humano que se liga seletivamente e neutraliza a citocina pró-inflamatória interleucina 17A (IL-17A). Secucinumab funciona ligando-se à IL-17A e inibindo a sua interação com o recetor IL-17, que se expressa em vários tipos de células, incluindo queratinócitos. Como consequência, secucinumab inibe a libertação de citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e mediadores de danos nos tecidos e reduz as contribuições mediadas por IL-17A para doenças autoimunes e inflamatórias. Níveis clinicamente relevantes de secucinumab atingem a pele e reduzem os marcadores inflamatórios locais. Como consequência direta o tratamento com secucinumab reduz o eritema, o endurecimento e a descamação presentes nas lesões da psoríase em placas.

A IL-17A é uma citocina que surge naturalmente e que está envolvida em respostas inflamatórias imunológicas. A IL-17A desempenha um papel fundamental na patogénese da psoríase em placas, hidradenite supurativa, artrite psoriática e espondiloartrite axial (espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não-radiográfica) e tem expressão aumentada na pele com lesões em contraste com pele sem lesões, em doentes com psoríase em placas e no tecido sinovial em doentes com artrite psoriática. A IL-17A também tem expressão aumentada em lesões de hidradenite supurativa e foram observados níveis séricos aumentados de IL-17A em doentes afetados. A frequência das células produtoras de IL-17 foi também significativamente superior na medula óssea subcondral das articulações de doentes com espondiloartrite axial. Foi também encontrado um número aumentado de linfócitos produtores de IL-17A em doentes com espondiloartrite axial não-radiográfica. A inibição da IL-17A demonstrou ser eficaz no tratamento da espondilite anquilosante, estabelecendo assim o papel principal desta citocina na espondiloartrite axial.

Efeitos farmacodinâmicos

Os níveis séricos de IL-17A total (livre e IL-17A ligada a secucinumab) estão inicialmente aumentados em doentes tratados com secucinumab. Isto é seguido por uma diminuição lenta, devido à

reduzida depuração da IL-17A ligada a secucinumab, indicando que secucinumab captura seletivamente a IL-17A livre, que desempenha um papel fundamental na patogênese da psoríase em placas.

Num estudo com secucinumab, verificou-se que infiltrados de neutrófilos epidérmicos e vários marcadores associados a neutrófilos que estão aumentados na pele com lesões em doentes com psoríase em placas, foram reduzidos significativamente após uma a duas semanas de tratamento.

O secucinumab demonstrou baixar (em 1 a 2 semanas de tratamento) os níveis de proteína C reativa, que é um marcador de inflamação.

Eficácia e segurança clínicas

Psoríase em placas em adultos

A segurança e a eficácia de secucinumab foram avaliadas em quatro estudos de fase III aleatorizados, em dupla ocultação e controlados por placebo, em doentes com psoríase em placas moderada a grave que eram candidatos a fototerapia ou terapêutica sistémica [ERASURE, FIXTURE, FEATURE, JUNCTURE]. A eficácia e segurança de secucinumab 150 mg e 300 mg foram avaliados *versus* placebo ou etanercept. Adicionalmente, um estudo avaliou um regime de tratamento crónico *versus* um “tratamento conforme necessário” [SCULPTURE].

Dos 2403 doentes que foram incluídos nos estudos clínicos controlados por placebo, 79% eram doentes não sujeitos a terapêutica biológica, 45% tinham tido falência a tratamento não-biológico e 8% para tratamento biológico (6% eram falências a medicamento anti-TNF e 2% tinham falência para tratamentos biológicos anti p-40). Aproximadamente 15 a 25% dos doentes em estudos de fase III tinham artrite psoriática (AP) no início do estudo.

O estudo 1 na Psoríase (ERASURE) avaliou 738 doentes. Os doentes em secucinumab foram aleatorizados para receber doses de 150 mg ou 300 mg nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, e posteriormente a mesma dose todos os meses. O estudo 2 na Psoríase (FIXTURE) avaliou 1306 doentes. Os doentes em secucinumab foram aleatorizados para receber doses de 150 mg ou 300 mg nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, e posteriormente a mesma dose todos os meses. Os doentes aleatorizados para etanercept receberam doses de 50 mg duas vezes por semana durante 12 semanas, seguido de 50 mg por semana. Em ambos os estudos 1 e 2, os doentes aleatorizados para receber placebo, que eram não respondedores na semana 12, passaram para o grupo de tratado com secucinumab (150 mg ou 300 mg) nas semanas 12, 13, 14, e 15, seguindo-se a mesma dose todos os meses a partir da semana 16. Todos os doentes foram acompanhados até 52 semanas após a primeira administração do tratamento em estudo.

O estudo 3 na Psoríase (FEATURE) avaliou 177 doentes, utilizando uma seringa pré-cheia em comparação com placebo após 12 semanas de tratamento para avaliar a segurança, tolerabilidade e usabilidade da autoadministração de secucinumab através de seringa pré-cheia. O estudo 4 na Psoríase (JUNCTURE) avaliou 182 doentes usando uma caneta pré-cheia em comparação com placebo após 12 semanas de tratamento para avaliar a segurança, tolerabilidade e usabilidade da autoadministração de secucinumab através de uma caneta pré-cheia. Em ambos os estudos 3 e 4, os doentes em secucinumab foram aleatorizados para receber doses de 150 mg ou 300 mg nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, e posteriormente a mesma dose todos os meses. Os doentes também foram aleatorizados para receber placebo nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguindo-se a mesma dose todos os meses.

O estudo 5 na Psoríase (SCULPTURE) avaliou 966 doentes. Todos os doentes receberam doses de secucinumab 150 mg ou 300 mg nas semanas 0, 1, 2, 3, 4, 8 e 12 e foram depois aleatorizados para receber um regime de manutenção da mesma dose a cada mês a partir da semana 12 ou para um “tratamento conforme necessário” com a mesma dose. Os doentes aleatorizados para “tratamento conforme necessário” não atingiram uma manutenção da resposta adequada, e portanto, é recomendado um regime de manutenção mensal fixo.

Os objetivos co-primários dos estudos controlados com medicamento ativo ou placebo incluíram a proporção de doentes que atingiram uma resposta PASI 75 e resposta IGA mod 2011 “pele limpa” ou

“quase limpa” *versus* placebo na semana 12 (ver Tabelas 4 e 5). A dose de 300 mg proporcionou uma pele melhorada particularmente para as categorias “pele limpa” ou “quase limpa” através dos índices de eficácia PASI 90, PASI 100, e resposta IGA mod 2011 0 ou 1 em todos os estudos com efeitos máximos observados na semana 16, sendo assim esta dose a recomendada.

Tabela 4 Resumo da resposta clínica de PASI 50/75/90/100 & IGA* mod 2011 “pele limpa” ou “quase limpa” nos estudos 1, 3 e 4 na psoríase (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 doentes	246	244	245	244	245	244	245
Número de respostas PASI 50 (%)	22 (8,9%)	203 (83,5%)	222 (90,6%)	212 (87,2%)	224 (91,4%)	187 (77%)	207 (84,5%)
Número de respostas PASI 75 (%)	11 (4,5%)	174 (71,6%)**	200 (81,6%)**	188 (77,4%)	211 (86,1%)	146 (60,1%)	182 (74,3%)
Número de respostas PASI 90 (%)	3 (1,2%)	95 (39,1%)**	145 (59,2%)**	130 (53,5%)	171 (69,8%)	88 (36,2%)	147 (60,0%)
Número de respostas PASI 100 (%)	2 (0,8%)	31 (12,8%)	70 (28,6%)	51 (21,0%)	102 (41,6%)	49 (20,2%)	96 (39,2%)
Número de respostas IGA mod 2011 “pele limpa” ou “quase limpa” (%)	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 doentes	59	59	58	-	-	-	-
Número de respostas PASI 50 (%)	3 (5,1%)	51 (86,4%)	51 (87,9%)	-	-	-	-
Número de respostas PASI 75 (%)	0 (0,0%)	41 (69,5%)**	44 (75,9%)**	-	-	-	-
Número de respostas PASI 90 (%)	0 (0,0%)	27 (45,8%)	35 (60,3%)	-	-	-	-
Número de respostas PASI 100 (%)	0 (0,0%)	5 (8,5%)	25 (43,1%)	-	-	-	-
Número de respostas IGA mod 2011 “pele limpa” ou “quase limpa” (%)	0 (0,0%)	31 (52,5%)**	40 (69,0%)**	-	-	-	-
Estudo 4							
Número de doentes	61	60	60	-	-	-	-
Número de respostas PASI 50 (%)	5 (8,2%)	48 (80,0%)	58 (96,7%)	-	-	-	-
Número de respostas PASI 75 (%)	2 (3,3%)	43 (71,7%)**	52 (86,7%)**	-	-	-	-
Número de respostas PASI 90 (%)	0 (0,0%)	24 (40,0%)	33 (55,0%)	-	-	-	-
Número de respostas PASI 100 (%)	0 (0,0%)	10 (16,7%)	16 (26,7%)	-	-	-	-
Número de respostas IGA mod 2011 “pele limpa” ou “quase limpa” (%)	0 (0,0%)	32 (53,3%)**	44 (73,3%)**	-	-	-	-

* O IGA mod 2011 é um índice com uma escala de 5 categorias considerando “0 = sem lesões cutâneas (pele limpa)”, “1 = quase sem lesões cutâneas (pele quase limpa)”, “2 = lesões cutâneas ligeiras”, “3 = lesões cutâneas moderadas” ou “4 = lesões cutâneas graves”, que indica a avaliação global do médico da gravidade da psoríase tendo em conta o endurecimento, eritema e descamação. O resultado do tratamento com obtenção de “pele limpa” ou “quase limpa” consistiu na ausência de sinais de psoríase ou pele ligeiramente rosada, sem espessamento e sem descamação ou descamação mínima.

** valor p *versus* placebo e ajustamento para multivariáveis: p<0,0001.

Tabela 5 Resumo da resposta clínica no estudo 2 na psoríase (FIXTURE)

	Semana 12				Semana 16				Semana 52		
	Placebo	150 mg	300 mg	Etanercept	150 mg	300 mg	Etanercept	150 mg	300 mg	Etanercept	
Número de doentes	324	327	323	323	327	323	323	327	323	323	
Número de respostas PASI 50 (%)	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%)	
Número de respostas PASI 75 (%)	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%)	
Número de respostas PASI 90 (%)	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%)	
Número de respostas PASI 100(%)	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%)	
Número de respostas IGA mod 2011 “pele limpa” ou “quase limpa” (%)	9 (2,8%)	167 (51,1%)	202 (62,5%)	88 (27,2%)	200 (61,2%)	244 (75,5%)	127 (39,3%)	168 (51,4%)	219 (67,8%)	120 (37,2%)	

** valores de p *versus* etanercept: p=0,0250

Num estudo adicional na psoríase (*CLEAR*) foram avaliados 676 doentes. O secucinumab 300 mg atingiu os objetivos primários e secundários mostrando superioridade *versus* o ustecinumab, em termos de resposta PASI 90 à semana 16 (objetivo primário), rapidez no início de resposta PASI 75 à semana 4, e resposta PASI 90 a longo prazo à semana 52. Foi observada precocemente e de modo continuado até à semana 52, uma maior eficácia do secucinumab quando comparado com o ustecinumab para os objetivos PASI 75/90/100 e resposta IGA mod 2011 0 ou 1 (“pele limpa” ou “quase limpa”) (Tabela 6).

Tabela 6 Resumo da resposta clínica no estudo CLEAR

	Semana 4		Semana 16		Semana 52	
	Secucinumab 300 mg	Ustecinumab*	Secucinumab 300 mg	Ustecinumab*	Secucinumab 300 mg	Ustecinumab*
Número de doentes	334	335	334	335	334	335
Número de respostas PASI 75(%)	16 (49,7%)**	69 (20,6%)	311 (93,1%)	276 (82,4%)	306 (91,6%)	262 (78,2%)
Número de respostas PASI 90 (%)	70 (21,0%)	18 (5,4%)	264 (79,0%)**	192 (57,3%)	250 (74,9%***)	203 (60,6%)
Número de respostas PASI 100(%)	14 (4,2%)	3 (0,9%)	148 (44,3%)	95 (28,4%)	150 (44,9%)	123 (36,7%)
Número de respostas IGA mod 2011 “pele limpa” ou “quase limpa” (%)	128 (38,3%)	41 (12,2%)	278 (83,2%)	226 (67,5%)	261 (78,1%)	213 (63,6%)

* Os doentes tratados com secucinumab receberam a dose de 300 mg nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguido da mesma dose a cada 4 semanas até à semana 52. Os doentes tratados com ustecinumab receberam 45 mg ou 90 mg nas semanas 0 e 4 e depois a cada 12 semanas até à semana 52 (dose tendo em conta o peso, de acordo com posologia aprovada)

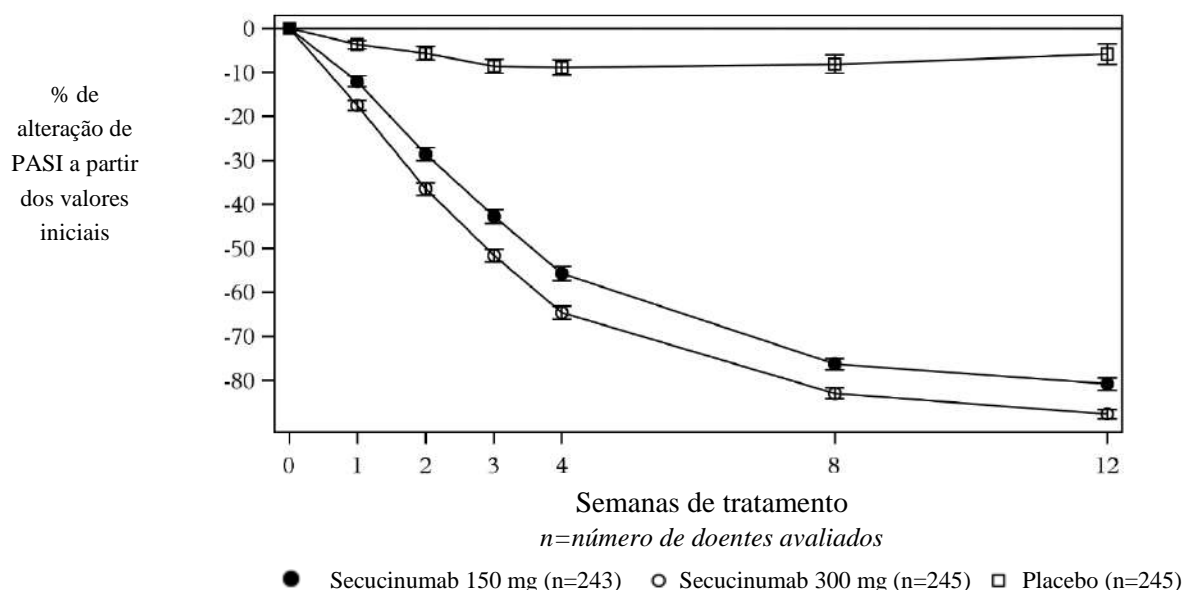
** valor-p *versus* ustecinumab: p<0,0001 para o objetivo primário de PASI 90 à semana 16 e o objetivo secundário de PASI 75 à semana 4

*** valor-p *versus* ustecinumab: p<0,0001 para o objetivo secundário de PASI 90 à semana 52

O secucinumab foi eficaz em doentes não sujeitos a terapêutica sistémica, em doentes não sujeitos a terapêutica biológica, em doentes expostos a terapêutica anti-TNF e doentes não respondedores a terapêutica anti-TNF. As melhorias no PASI 75 em doentes com artrite psoriática no início do estudo foram semelhantes às da população total com psoríase em placas.

O secucinumab foi associado a um rápido início de eficácia com uma redução média de 50% PASI na semana 3 para a dose de 300 mg.

Figura 1 Tempo de alteração percentual da classificação média PASI a partir dos valores iniciais do estudo 1 (ERASURE)



Localizações específicas/formas de psoríase em placas

Em dois estudos adicionais controlados por placebo, foi observada melhoria quer na psoríase das unhas (TRANSFIGURE, 198 doentes) quer na psoríase em placas palmoplantar (GESTURE, 205 doentes). No estudo TRANSFIGURE, o secucinumab foi superior a placebo na semana 16 (46,1% para 300 mg; 38,4% para 150 mg e 11,7% para placebo) como avaliado pela melhoria significativa em relação aos valores iniciais do índice *Nail Psoriasis Severity Index* (NAPSI %) para doentes com psoríase em placas moderada a grave com envolvimento ungueal. No estudo GESTURE, o secucinumab foi superior a placebo na semana 16 (33,3% para 300 mg; 22,1% para 150 mg e 1,5% para placebo) como avaliado pela melhoria significativa do ppIGA 0 ou resposta 1 “pele limpa” ou “quase limpa” para doentes com psoríase em placas palmoplantar moderada a grave.

Um estudo controlado por placebo avaliou 102 doentes com psoríase do couro cabeludo moderada a grave, definida como tendo uma pontuação de *Psoriasis Scalp Severity Index* (PSSI) ≥ 12 , a IGA mod 2011 apenas do couro cabeludo com pontuação de 3 ou mais e de pelo menos 30% da superfície da área do couro cabeludo afetada. O secucinumab 300 mg foi superior ao placebo à semana 12, avaliado pela melhoria significativa em relação aos valores iniciais em ambas as respostas PSSI 90 (52,9% *versus* 2,0%) e resposta IGA mod 2011 0 ou 1 apenas no couro cabeludo (56,9% *versus* 5,9%). A melhoria em ambos os objetivos manteve-se para os doentes com secucinumab que continuaram o tratamento até à semana 24.

Qualidade de vida/Resultados apresentados pelos doentes

Foram demonstradas melhorias estatisticamente significativas na semana 12 (estudos 1-4) a partir dos valores iniciais, no DLQI (Índice Dermatológico de Qualidade de Vida). As reduções médias (correspondendo a melhorias) no DLQI a partir dos valores iniciais variaram de -10,4 para -11,6 com secucinumab 300 mg, de -7,7 para -10,1 com secucinumab 150 mg, *versus* -1,1 para -1,9 para placebo na semana 12. Estas melhorias foram mantidas durante 52 semanas (estudos 1 e 2).

Quarenta por cento dos participantes nos estudos 1 e 2 completou o *Psoriasis Symptom Diary*[®] (Diário de Sintomas da Psoríase). Para os participantes que completaram o diário em cada um destes estudos, demonstrou-se melhoria estatisticamente significativa na semana 12 desde os valores iniciais *versus* placebo, relativamente a sinais e sintomas de prurido, dor e descamação mencionados pelos doentes.

Foram demonstradas melhorias estatisticamente significativas de DLQI na semana 4 em doentes tratados com o secucinumab quando comparado com doentes tratados com o ustecinumab (CLEAR), mantendo-se estas melhorias até às 52 semanas.

Foram demonstradas melhorias estatisticamente significativas de sinais e sintomas notificados pelos doentes relativamente à comichão, dor e descamação na semana 16 e semana 52 (CLEAR) no *Psoriasis Symptom Diary*® em doentes tratados com o secucinumab quando comparados com doentes tratados com o ustecinumab.

No estudo da psoríase do couro cabeludo foram demonstradas melhorias estatisticamente significativas (diminuições) na semana 12 desde os valores iniciais nos sinais e sintomas notificados pelos doentes relativamente à comichão no couro cabeludo, dor e descamação quando comparado com o placebo

Flexibilidade de dose na psoríase em placa

Um estudo aleatorizado, em dupla ocultação e multicêntrico avaliou dois regimes posológicos de manutenção (300 mg a cada 2 semanas [Q2W] e 300 mg a cada 4 semanas [Q4W]) administrados por seringa pré-cheia de 150 mg em 331 doentes com peso corporal ≥ 90 kg com psoríase moderada a grave. Os doentes foram aleatorizados 1:1 da seguinte forma:

- secucinumab 300 mg nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4 seguido pela mesma dose a cada 2 semanas (Q2W) até à semana 52 (n = 165).
- secucinumab 300 mg nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4 seguido pela mesma dose a cada 4 semanas (Q4W) até à semana 16 (n = 166).
 - Os doentes aleatorizados para receber secucinumab 300 mg Q4W que apresentavam uma resposta PASI 90 na semana 16 continuaram a receber o mesmo regime posológico até à semana 52. Os doentes aleatorizados para receber secucinumab 300 mg Q4W que não apresentavam uma resposta PASI 90 na semana 16, ou continuaram o mesmo regime posológico, ou foram selecionados para receber secucinumab 300 mg Q2W até à semana 52.

No geral, as taxas de resposta de eficácia para o grupo tratado com o regime a cada 2 semanas foram superiores em comparação com o grupo tratado com o regime a cada 4 semanas (Tabela 7).

Tabela 7 Resumo da resposta clínica no estudo de flexibilidade de dose na psoríase em placas*

	Semana 16		Semana 52	
	secucinumab 300 mg Q2W	secucinumab 300 mg Q4W	secucinumab 300 mg Q2W	secucinumab 300 mg Q4W ¹
Número de doentes	165	166	165	83
Resposta PASI 90 n (%)	121 (73,2%) **	92 (55,5%)	126 (76,4%)	44 (52,4%)
Resposta IGA mod 2011 pele “limpa” ou “quase limpa” n (%)	122 (74,2%) ²	109 (65,9%) ²	125 (75,9%)	46 (55,6%)
* Imputação múltipla ¹ 300 mg Q4W: doentes tratados continuamente com 300 mg Q4W, independentemente de apresentarem resposta PASI 90 na semana 16; 43 doentes apresentavam resposta PASI 90 na semana 16 e 40 doentes não apresentavam resposta PASI 90 na semana 16 ** Valor de p unilateral = 0,0003 para o objetivo primário de PASI 90 na semana 16 ² Não estatisticamente significativo				

Nos doentes que não apresentavam resposta PASI 90 na semana 16 e foram aumentados para secucinumab 300 mg Q2W, as taxas de resposta do PASI 90 melhoraram em comparação com aqueles que permaneceram no regime posológico de secucinumab 300 mg Q4W, enquanto as taxas de resposta IGA mod 2011 0/1 permaneceram estáveis ao longo do tempo em ambos os grupos de tratamento.

Os perfis de segurança dos dois regimes posológicos, Cosentyx 300 mg administrado a cada 4 semanas e Cosentyx 300 mg administrado a cada 2 semanas, em doentes com peso corporal ≥ 90 kg foram comparáveis e consistentes com o perfil de segurança relatado em doentes com psoríase.

Hidradenite supurativa

A segurança e a eficácia de secucinumab foram avaliadas em 1084 doentes em dois estudos de Fase III aleatorizados, em dupla ocultação, controlados por placebo, em doentes adultos com hidradenite supurativa (HS) moderada a grave que eram candidatos à terapêutica biológica sistémica. Os doentes deveriam ter pelo menos cinco lesões inflamatórias afetando pelo menos duas áreas anatómicas no início do estudo.

No estudo 1 da HS (SUNSHINE) e no estudo 2 da HS (SUNRISE), 4,6% e 2,8% dos doentes, respectivamente, pertenciam ao estadio I de Hurley, 61,4% e 56,7% pertenciam ao estadio II de Hurley e 34,0% e 40,5% pertenciam ao estadio III de Hurley. A proporção de doentes com peso ≥ 90 kg foi de 54,7% no estudo 1 da HS e 50,8% no estudo 2 da HS. Os doentes nesses estudos tiveram diagnóstico de HS moderado a grave numa média de 7,3 anos e 56,3% dos participantes do estudo eram do sexo feminino.

No estudo 1 da HS e no estudo 2 da HS, 23,8% e 23,2% dos doentes, respectivamente, foram previamente tratados com um medicamento biológico. 82,3% e 83,6% dos doentes, respectivamente, foram previamente tratados com antibióticos sistémicos.

O estudo 1 da HS avaliou 541 doentes e o estudo 2 da HS avaliou 543 doentes, dos quais 12,8% e 10,7%, respectivamente, receberam antibióticos em dose estável concomitante. Em ambos os estudos, os doentes aleatorizados para secucinumab receberam 300 mg por via subcutânea nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguidos de 300 mg a cada 2 semanas (Q2W) ou a cada 4 semanas (Q4W). Na semana 16, os doentes que foram aleatorizados para placebo foram re-aleatorizados para receber secucinumab 300 mg nas semanas 16, 17, 18, 19 e 20, seguido por secucinumab 300 mg Q2W ou secucinumab 300 mg Q4W.

O objetivo primário em ambos os estudos (estudo 1 da HS e estudo 2 da HS) foi a proporção de doentes que atingirem uma resposta clínica de hidradenite supurativa (*Hidradenitis Suppurativa Clinical Response*) definida como uma diminuição de pelo menos 50% na contagem de abscessos e nódulos inflamatórios sem aumento no número de abscessos e/ou no número de fístulas de drenagem relativamente ao início do estudo (HiSCR50) à semana 16. A redução da dor na pele relacionada com a HS foi avaliada como um objetivo secundário nos dados agrupados do estudo 1 da HS e do estudo 2 da HS usando uma Escala de Classificação Numérica (*Numerical Rating Scale NRS*) em doentes que entraram nos estudos com uma pontuação inicial de 3 ou mais.

No estudo 1 da HS e no estudo 2 da HS, uma maior proporção de doentes tratados com secucinumab 300 mg Q2W alcançou uma resposta HiSCR50 com uma diminuição na contagem de abscessos e nódulos inflamatórios (AN) em comparação com placebo à semana 16. No estudo 2 da HS, uma diferença na resposta HiSCR50 e contagem de AN foi também observada com o regime de tratamento de secucinumab 300 mg Q4W. No grupo de secucinumab 300 mg Q2W no estudo 1 da HS e no grupo de secucinumab 300 mg Q4W no estudo 2 da HS, uma taxa mais baixa de doentes apresentou exacerbações até a semana 16 comparativamente ao placebo. Uma proporção maior de doentes tratados com secucinumab 300 mg Q2W (dados agrupados) tiveram uma diminuição clinicamente relevante na dor na pele devido à HS em comparação com o placebo na semana 16 (Tabela 8).

Tabela 8 Resposta clínica no estudo 1 da HS e estudo 2 da HS à semana 16¹

	Estudo 1 da HS			Estudo 2 da HS		
	Placebo	300 mg Q4W	300 mg Q2W	Placebo	300 mg Q4W	300 mg Q2W
Número de doentes aleatorizados	180	180	181	183	180	180
HiSCR50, n (%)	61 (33,7)	75 (41,8)	82 (45,0*)	57 (31,2)	83 (46,1*)	76 (42,3*)
Contagem AN, média % alteração da <i>baseline</i>	-24,3	-42,4	-46,8*	-22,4	-45,5*	-39,3*
Exacerbações, n (%)	52 (29,0)	42 (23,2)	28 (15,4*)	50 (27,0)	28 (15,6*)	36 (20,1)
Dados agrupados (estudo 1 da HS e estudo 2 da HS)						
	Placebo		300 mg Q4W	300 mg Q2W		
Número de doentes com NRS ≥ 3 na <i>baseline</i>	251		252	266		
Redução $\geq 30\%$ na dor na pele, resposta NRS30, n (%)	58 (23,0)		84 (33,5)	97 (36,6*)		
¹ A imputação múltipla foi implementada para lidar com dados ausentes n: Número médio arredondado de indivíduos com respostas em 100 imputações * Estatisticamente significativo versus placebo com base na hierarquia pré-definida com alfa geral=0,05 AN: Abscessos e nódulos inflamatórios; HiSCR: Resposta Clínica Hidradenite Supurativa; NRS: Escala de Classificação Numérica						

Em ambos os estudos, o início de ação do secucinumab ocorreu logo à semana 2, a eficácia aumentou progressivamente até a semana 16 e foi mantida até à semana 52.

Foram observadas melhorias para os objetivos primários e principais secundários em doentes com HS independentemente do tratamento prévio ou concomitante com antibióticos.

As respostas do HiSCR50 melhoraram à semana 16 em doentes naïve e previamente expostos a medicamentos biológicos.

Foram demonstradas melhorias superiores à semana 16 após o início do estudo em comparação com o placebo na qualidade de vida relacionada à saúde, conforme medido pelo Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia.

Artrite psoriática

A segurança e a eficácia de secucinumab foram avaliadas em 1999 doentes, em três estudos de Fase III aleatorizados, em dupla ocultação, controlados por placebo, em doentes com artrite psoriática ativa (≥ 3 articulações tumefactas e ≥ 3 articulações dolorosas) apesar de terapêutica com anti-inflamatórios não esteroides (AINE), corticosteroides ou medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (DMARD). Foram incluídos nestes estudos doentes com subtipos de AP, incluindo artrite poliarticular sem evidência de nódulos reumatoides, espondilite com artrite periférica, artrite periférica assimétrica, envolvimento interfalângico distal e artrite mutilante. Os doentes destes estudos tinham um tempo de diagnóstico de AP de pelo menos cinco anos. A maioria dos doentes tinha também lesões cutâneas ativas de psoríase ou antecedentes documentados de psoríase. Mais de 61% e 42% dos doentes com AP tinham entesite e dactilite, respetivamente, no início do estudo. Para todos os estudos, o objetivo primário foi a resposta de 20% do *American College of Rheumatology* (ACR20). Para o estudo 1 da Artrite Psoriática (estudo 1 da AP) e estudo 2 da Artrite Psoriática (estudo 2 da AP), o objetivo primário foi na semana 24. Para o estudo 3 da Artrite Psoriática (estudo 3 da AP), o objetivo primário foi na semana 16 com o objetivo secundário chave, a alteração do início da pontuação total da escala

Sharp modificada - *modified Total Sharp Score* (mTSS), na semana 24.

No estudo 1 da AP, no estudo 2 da AP e no estudo 3 da AP, 29%, 35% e 30% dos doentes, respetivamente, foram anteriormente tratados com um agente anti-TNF α e descontinuaram o agente anti-TNF α por falta de eficácia ou intolerância (doentes com resposta inadequada a anti-TNF α -IR ou anti-TNF α -IR).

O estudo 1 da AP (FUTURE 1) avaliou 606 doentes, dos quais 60,7% foram tratados com MTX concomitante. Os doentes aleatorizados para secucinumab receberam 10 mg/kg, por via intravenosa, às semanas 0, 2, e 4, seguido por 75 mg ou 150 mg, por via subcutânea, mensalmente a partir da semana 8. Os doentes aleatorizados para receber placebo que foram não-respondedores à semana 16 (doentes de resgate precoce) e os outros doentes em placebo à semana 24 foram re-aleatorizados para receber secucinumab (75 mg ou 150 mg, por via subcutânea), seguido da mesma dose mensalmente.

O estudo 2 da AP (FUTURE 2) avaliou 397 doentes, dos quais 46,6% foram tratados com MTX concomitante. Os doentes aleatorizados para secucinumab receberam 75 mg, 150 mg ou 300 mg por via subcutânea, às semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguido da mesma dose mensalmente. Os doentes aleatorizados para receber placebo que foram não-respondedores à semana 16 (doentes de resgate precoce) foram re-aleatorizados para receber secucinumab (150 mg ou 300 mg, por via subcutânea) à semana 16, seguido da mesma dose mensalmente. Os doentes aleatorizados para receber placebo, que foram respondedores à semana 16, foram re-aleatorizados para receber secucinumab (150 mg ou 300 mg, por via subcutânea) à semana 24, seguido da mesma dose mensalmente.

O estudo 3 da AP (FUTURE 5) avaliou 996 doentes, dos quais 50,1% foram tratados com MTX concomitante. Os doentes aleatorizados para secucinumab receberam 150 mg, 300 mg ou placebo por via subcutânea, às semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguido da mesma dose mensalmente ou uma injeção mensal de secucinumab 150 mg (sem dose de carga). Os doentes aleatorizados para receber placebo que foram não-respondedores à semana 16 (doentes de resgate precoce) foram re-aleatorizados para receber secucinumab (150 mg ou 300 mg, por via subcutânea) à semana 16, seguido da mesma dose mensalmente. Os doentes aleatorizados para receber placebo, que foram respondedores à semana 16, foram re-aleatorizados para receber secucinumab (150 mg ou 300 mg, por via subcutânea) à semana 24, seguido da mesma dose mensalmente.

Sinais e sintomas

O tratamento com secucinumab resultou numa melhoria significativa nas medidas de atividade da doença, comparativamente com placebo às semanas 16 e 24 (ver Tabela 9).

Tabela 9 Resposta clínica no estudo 2 na AP e estudo 3 na AP à semana 16 e semana 24

	estudo 2 na AP			estudo 3 na AP		
	Placebo	150 mg ¹	300 mg ¹	Placebo	150 mg ¹	300 mg ¹
Número de doentes aleatorizados	98	100	100	332	220	222
Número de respostas ACR20 (%)						
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%***)
Número de respostas ACR50 (%)						
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%***)

Número de respostas ACR70 (%)						
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% ***)
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***
Número de doentes com psoríase cutânea com envolvimento $\geq 3\%$ BSA na <i>baseline</i>	43 (43,9%)	58 (58,0%)	41 (41,0%)	162 (48,8%)	125 (56,8%)	110 (49,5%)
Número de respostas PASI 75 (%)						
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% ***)
Número de respostas PASI 90 (%)						
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% ***)
Número de resoluções da dactilite (%) †						
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% ***)

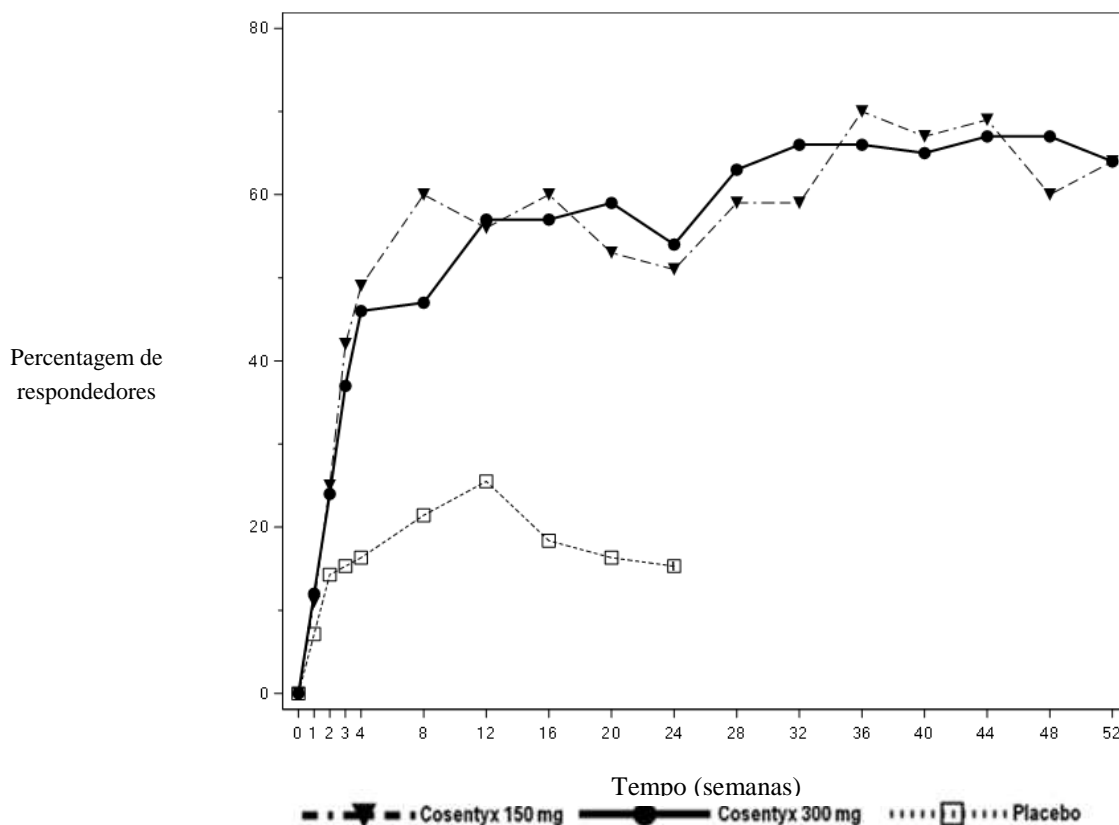
Número de resoluções da entesite (%) ‡						
Semana 16	17 (26,2%)	32 (50,0%**)	32 (57,1%***)	68 (35,4%)	77 (54,6%*)	78 (55,7%*)
Semana 24	14 (21,5%)	27 (42,2%*)	27 (48,2%**)	66 (34,4%)	77 (54,6%***)	86 (61,4%***)

* p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001; *versus* placebo
 Todos os valores p foram ajustados para multiplicidade de análises, com base numa hierarquia pré-definida à semana 24 para o estudo 2 da AP, exceto para ACR70, Dactilite e Entesite que foram objetivos exploratórios e todos os objetivos à semana 16.
 Todos os valores p foram ajustados para multiplicidade de análises, com base numa hierarquia pré-definida à semana 16 para o estudo 3 da AP, exceto para ACR70 que foi um objetivo exploratório e todos os objetivos à semana 24.
 Foi usada imputação de não-responder para falha no objetivo binário.
 ACR: *American College of Rheumatology*; PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; DAS: *Disease Activity Score*; BSA: *Body Surface Area*
 ◊Objetivo primário
¹Secucinumab 150 mg ou 300 mg por via subcutânea às semanas 0, 1, 2, 3, e 4 seguidas da mesma dosagem mensalmente.
 †Em doentes com dactilite na *baseline* (n=27, 32, 46, respetivamente para o estudo 2 da AP e n=124, 80, 82, respetivamente para o estudo 3 da AP)
 ‡Em doentes com entesite na *baseline* (n=65, 64, 56, respetivamente para o estudo 2 da AP e n=192, 141, 140, respetivamente para o estudo 3 da AP)

O início de ação de secucinumab ocorreu logo à semana 2. Foi atingida diferença estatística na resposta ACR 20 *versus* placebo à semana 3.

A percentagem de doentes que atingiu uma resposta ACR 20 por visita é apresentada na Figura 2.

Figura 2 Resposta ACR20 no estudo 2 da AP ao longo do tempo até à semana 52



Foram observadas respostas semelhantes para os objetivos primário e secundário em doentes com AP independentemente de estarem ou não em tratamento concomitante com MTX. No estudo 2 da AP, à semana 24, os doentes tratados com secucinumab e com MTX concomitante tiveram uma resposta ACR 20 superior a placebo (47,7% e 54,4% para 150 mg e 300 mg, respetivamente, em comparação com placebo 20,0%) e resposta ACR 50 também superior a placebo (31,8% e 38,6% para 150 mg e 300 mg, respetivamente, em comparação com placebo 8,0%). Os doentes tratados com secucinumab sem MTX concomitante tiveram uma resposta ACR 20 superior a placebo (53,6% e 53,6% para 150 mg e 300 mg, respetivamente, em comparação com placebo 10,4%) e uma resposta ACR 50 também superior a placebo (37,5% e 32,1% para 150 mg e 300 mg, respetivamente, em comparação com placebo 6,3%).

No estudo 2 da AP, tanto os doentes anti-TNF α -naive como os doentes anti-TNF α -IR tratados com secucinumab tiveram uma resposta ACR20 significativamente superior, em comparação com placebo, à semana 24, com uma resposta ligeiramente superior no grupo anti-TNF α -naive (anti-TNF α -naive: 64% e 58% para 150 mg e 300 mg, respetivamente, em comparação com placebo 15,9%; anti-TNF α -IR: 30% e 46% para 150 mg e 300 mg, respetivamente, em comparação com placebo 14,3%). No subgrupo de doentes anti-TNF α -IR, apenas a dose de 300 mg demonstrou uma taxa de resposta significativamente superior para ACR 20 em comparação com placebo ($p < 0,05$) e demonstrou benefício com significado clínico sobre 150 mg em múltiplos objetivos secundários. Foram observadas melhorias na resposta PASI 75 em ambos os subgrupos e a dose de 300 mg demonstrou um benefício estatisticamente significativo em doentes anti-TNF α -IR.

Foram observadas melhorias em todos os componentes dos critérios ACR, incluindo avaliação da dor pelo doente. No estudo 2 da AP, a proporção de doentes que atingiram os critérios de resposta modificados para a AP (PsARC) foi superior nos doentes tratados com secucinumab (59,0% e 61,0% para 150 mg e 300 mg, respetivamente) em comparação com placebo (26,5%) à semana 24.

Nos estudos 1 e 2 da AP, a eficácia foi mantida até à semana 104. No estudo 2 da AP, dos 200 doentes inicialmente aleatorizados para secucinumab 150 mg e 300 mg, 178 (89%) doentes continuavam em

tratamento à semana 52. Dos 100 doentes aleatorizados para secucinumab 150 mg, 64, 39 e 20 tiveram uma resposta ACR 20/50/70, respetivamente. Dos 100 doentes aleatorizados para secucinumab 300 mg, 64, 44 e 24 tiveram uma resposta ACR 20/50/70, respetivamente.

Resposta radiográfica

No estudo 3 da AP, a inibição da progressão de dano estrutural foi avaliada radiograficamente e expressa como alteração da pontuação total da escala Sharp modificada (*modified Total Sharp Score - mTSS*) e dos seus componentes, a pontuação da erosão (*Erosion Score - ES*) e a pontuação do estreitamento do espaço articular (*Joint Space Narrowing score - JSN*). Foram obtidas radiografias de mãos, punhos e pés no início, na semana 16 e/ou na semana 24 e classificadas independentemente por pelo menos dois leitores com ocultação do grupo de tratamento e o número da visita. O tratamento com 150 mg e 300 mg de secucinumab inibiu significativamente a taxa de progressão da lesão da articulação periférica em comparação com o tratamento com placebo, conforme medido pela alteração da linha de base em mTSS na semana 24 (Tabela 10).

A inibição da progressão de dano estrutural foi também avaliada no estudo 1 da AP às semanas 24 e 52, em comparação com os valores iniciais. Os dados à semana 24 são apresentados na Tabela 10.

Tabela 10 Alteração da pontuação total da escala Sharp modificada na artrite psoriática

	estudo 3 da AP			estudo 1 na AP	
	Placebo n=296	secucinumab 150 mg ¹ n=213	secucinumab 300 mg ¹ n=217	Placebo n=179	secucinumab 150 mg ² n=185
Pontuação total					
Valor inicial (DP)	15,0 (38,2)	13,5 (25,6)	12,9 (23,8)	28,4 (63,5)	22,3 (48,0)
Alteração média à semana 24	0,50	0,13*	0,02*	0,57	0,13*
*p<0,05 baseado num valor p nominal, mas não ajustado					
¹ Secucinumab 150 mg ou 300 mg por via subcutânea às semanas 0, 1, 2, 3, e 4 seguidas da mesma dosagem mensalmente.					
² 10 mg/kg às semanas 0, 2 e 4 seguido por doses subcutâneas de 75 mg ou 150 mg					

No estudo 1 da AP, a inibição de dano estrutural foi mantida com o tratamento com secucinumab até à semana 52.

No estudo 3 da AP, a percentagem de doentes sem progressão da doença (definida como uma alteração desde o valor inicial no mTSS de $\leq 0,5$) desde a aleatorização até à semana 24 foi de 80,3%, 88,5% e 73,6% para secucinumab 150 mg, 300 mg e placebo, respetivamente. Observou-se um efeito de inibição do dano estrutural em doentes anti-TNF α -naïve e anti-TNF α -IR e em doentes tratados com e sem MTX concomitante.

No estudo 1 da AP, a percentagem de doentes sem progressão da doença (definida como uma alteração desde o valor inicial no mTSS de $\leq 0,5$) desde a aleatorização até à semana 24 foi de 82,3% com secucinumab 10 mg/kg dose de carga intravenosa – 150 mg subcutâneos de manutenção e 75,7% com placebo. A percentagem de doentes sem progressão da doença desde a semana 24 até à semana 52 com secucinumab 10 mg/kg dose de carga intravenosa – seguido por 150 mg subcutâneos de manutenção e para os doentes em placebo que mudaram para 75 mg ou 150 mg subcutâneos a cada 4 semanas à semana 16 ou semana 24 foi de 85,7% e 86,8%, respetivamente.

Manifestações axiais em AP

Um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo (MAXIMISE) avaliou a eficácia de secucinumab em 485 doentes com AP com manifestações axiais sem tratamento prévio com medicamentos biológicos e resposta inadequada a AINES. O objetivo primário de uma melhoria de pelo menos 20% nos critérios de *Assessment of SpondyloArthritis International Society* (resposta

ASAS 20) à semana 12 foi alcançado. O tratamento com secucinumab 300 mg e 150 mg em comparação com placebo também demonstrou uma melhoria nos sinais e sintomas (incluindo diminuições da dor na coluna) e melhoria na função física (ver Tabela 11).

Tabela 11 Resposta clínica no estudo MAXIMISE à semana 12

	Placebo (n=164)	150 mg (n=157)	300 mg (n=164)
Resposta ASAS 20, % (IC 95%)	31,2 (24,6; 38,7)	66,3 (58,4; 73,3)*	62,9 (55,2; 70,0)*
Resposta ASAS 40, % (IC 95%)	12,2 (7,8; 18,4)	39,5 (32,1; 47,4)**	43,6 (36,2; 51,3)**
BASDAI 50, % (IC 95%)	9,8 (5,9; 15,6)	32,7 (25,8; 40,5)**	37,4 (30,1; 45,4)**
Dor na coluna, VAS (IC 95%)	-13,6 (-17,2; -10,0)	-28,5 (-32,2; -24,8)**	-26,5 (-30,1; -22,9)**
Função física, HAQ-DI (IC 95%)	-0,155 (-0,224; -0,086)	-0,330 (-0,401; -0,259)**	-0,389 (-0,458; -0,320)**
<p>* p<0,0001; <i>versus</i> placebo usando imputação múltipla. ** A comparação <i>versus</i> placebo não foi ajustada para multiplicidade. ASAS: <i>Assessment of SpondyloArthritis International Society Criteria</i>; BASDAI: <i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i>; VAS: <i>Visual Analog Scale</i>; HAQ-DI: <i>Health Assessment Questionnaire – Disability Index</i>.</p>			

As melhorias nos índices ASAS 20 e ASAS 40 para ambas as doses de secucinumab foram observadas à semana 4 e foram mantidas durante 52 semanas.

Função física e qualidade de vida relacionada com a saúde

No estudo 2 da AP e no estudo 3 da AP, os doentes tratados com secucinumab 150 mg (p=0,0555 e p<0,0001) e 300 mg (p=0,0040 e p<0,0001) mostraram uma melhoria na função física, em comparação com doentes tratados com placebo, conforme avaliado pelo índice de incapacidade *Health Assessment Questionnaire-Disability Index* (HAQ-DI) à semana 24 e semana 16, respetivamente. Foram observadas melhorias nas pontuações HAQ-DI independentemente de exposição anterior a anti-TNF α . Foram observadas respostas semelhantes no estudo 1 da AP.

Os doentes tratados com secucinumab reportaram melhorias significativas na qualidade de vida relacionada com a Saúde, avaliada pela pontuação do resumo da componente física do *Short Form-36 (Short Form-36 Health Survey Physical Component Summary - SF-36 PCS)* (p<0,001). Registaram-se também melhorias estatisticamente significativas, demonstradas em objetivos exploratórios avaliados de acordo com as pontuações do *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue* (FACIT-F), para 150 mg e 300 mg, em comparação com placebo (7,97; 5,97 *versus* 1,63, respetivamente) e estas melhorias foram mantidas até à semana 104 no estudo 2 da AP.

Foram observadas respostas semelhantes no estudo 1 da AP e a eficácia foi mantida até à semana 52.

Espondiloartrite axial (EAX)

Espondilite anquilosante (EA) / Espondiloartrite axial radiográfica

A segurança e eficácia de secucinumab foram avaliadas em 816 doentes em três estudos de Fase III, aleatorizados, em dupla ocultação, controlados por placebo, em doentes com espondilite anquilosante (EA) ativa com um *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) ≥ 4 apesar de terapêutica com anti-inflamatórios não esteroides (AINE), corticosteroides ou medicamentos anti-reumáticos modificadores da doença (DMARD). Os doentes no estudo 1 na Espondilite Anquilosante (estudo 1 na EA) e estudo 2 na Espondilite Anquilosante (estudo 2 na EA) nestes estudos tinham um tempo mediano de diagnóstico de EA de 2,7 a 5,8 anos. Para ambos os estudos, o objetivo primário foi uma melhoria de pelo menos 20% nos critérios de *Assessment of SpondyloArthritis International Society* (resposta ASAS 20) à semana 16.

No estudo 1 na Espondilite Anquilosante (estudo 1 na EA), no estudo 2 na Espondilite Anquilosante (estudo 2 na EA) e no estudo 3 na Espondilite Anquilosante (estudo 3 na EA), 27,0%, 38,8% e 23,5% dos doentes, respetivamente, foram tratados previamente com um agente anti-TNF α e descontinuaram o agente anti-TNF α por falta de eficácia ou intolerância (doentes com resposta inadequada a anti-TNF α ou anti-TNF α -IR).

O estudo 1 na EA (MEASURE 1) avaliou 371 doentes, dos quais 14,8% e 33,4% usaram MTX ou sulfasalazina concomitantemente, respetivamente. Os doentes aleatorizados para secucinumab receberam 10 mg/kg por via intravenosa às semanas 0, 2 e 4, seguida por 75 mg ou 150 mg por via subcutânea mensalmente, a partir da semana 8. Os doentes aleatorizados para placebo que foram não-respondedores à semana 16 (doentes de resgate precoce) e todos os outros doentes em placebo à semana 24 foram re-aleatorizados para receber secucinumab (75 mg ou 150 mg por via subcutânea), seguido da mesma dose mensalmente.

O estudo 2 da EA (MEASURE 2) avaliou 219 doentes, dos quais 11,9% e 14,2% usaram MTX ou sulfasalazina concomitantemente, respetivamente. Os doentes aleatorizados para secucinumab receberam 75 mg ou 150 mg por via subcutânea às semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguido da mesma dose mensalmente. À semana 16, os doentes que foram inicialmente aleatorizados para placebo foram re-aleatorizados para receber secucinumab (75 mg ou 150 mg por via subcutânea) mensalmente.

O estudo 3 da EA (MEASURE 3) avaliou 226 doentes, dos quais 13,3% e 23,5% usaram MTX ou sulfasalazina concomitantemente, respectivamente. Os doentes aleatorizados para secucinumab receberam 10 mg/kg por via intravenosa às semanas 0, 2 e 4, seguido por 150 mg ou 300 mg por via subcutânea mensalmente. À semana 16, os doentes que foram aleatorizados para placebo no início do estudo foram re-aleatorizados para receber secucinumab (150 mg ou 300 mg por via subcutânea) mensalmente. O objetivo primário foi ASAS 20 à semana 16. Os doentes foram ocultados para o regime de tratamento até a semana 52 e o estudo continuou até a semana 156.

Sinais e sintomas:

No estudo 2 na EA, o tratamento com secucinumab 150 mg resultou numa melhoria mais acentuada nas medidas de atividade da doença, em comparação com placebo, à semana 16 (ver Tabela 12).

Tabela 12 Resposta clínica no estudo 2 da EA à semana 16

Resultado (valor p versus placebo)	Placebo (n = 74)	75 mg (n = 73)	150 mg (n = 72)
Resposta ASAS 20, %	28,4	41,1	61,1***
Resposta ASAS 40, %	10,8	26,0	36,1***
hsCRP, (rácio post-BSL/BSL)	1,13	0,61	0,55***
ASAS 5/6, %	8,1	34,2	43,1***
Remissão parcial ASAS, %	4,1	15,1	13,9
BASDAI 50, %	10,8	24,7*	30,6**
ASDAS-CRP major improvement	4,1	15,1*	25,0***

* p<0,05; ** p<0,01 ; *** p<0,001; versus placebo
 Todos os valores p foram ajustados para multiplicidade de análises, com base numa hierarquia pré-definida, exceto BASDAI 50 e ASDAS-CRP
 Foi usada imputação de não-respondedor para falha no objetivo 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: valor inicial

O início de ação de secucinumab 150 mg ocorreu desde a semana 1 para ASAS 20 e semana 2 para ASAS 40 (superior ao placebo) no estudo 2 da EA.

As respostas ASAS 20 melhoraram à semana 16 nos doentes anti-TNF α -naïve (68,2% *versus* 31,1%; $p < 0,05$) e nos doentes anti-TNF α -IR (50,0% *versus* 24,1%; $p < 0,05$), respetivamente para secucinumab 150 mg, em comparação com placebo.

No estudo 1 na EA e estudo 2 na EA, os doentes tratados com secucinumab (150 mg no estudo 2 da EA e ambos os regimes no estudo 1 da EA) demonstraram uma melhoria significativa dos sinais e sintomas à semana 16, com uma magnitude de resposta comparável e eficácia mantida até à semana 52 tanto no doentes anti-TNF α -naïve como nos doentes anti-TNF α -IR. No estudo 2 na EA, dos 72 doentes inicialmente aleatorizados para secucinumab 150 mg, 61 (84,7%) doentes continuavam em tratamento à semana 52. Dos 72 doentes aleatorizados para secucinumab 150 mg, 45 e 35 tiveram uma resposta ASAS 20/40, respetivamente.

No estudo 3 na EA, os doentes tratados com secucinumab (150 mg e 300 mg) demonstraram uma melhoria dos sinais e sintomas, e apresentaram respostas comparáveis de eficácia, independentemente da dose, que foi superior ao placebo à semana 16 para o objetivo primário (ASAS 20). No geral, as taxas de resposta de eficácia para o grupo de 300 mg foram consistentemente maiores em comparação com o grupo de 150 mg para os objetivos secundários. Durante o período ocultação, as respostas ASAS 20 e ASAS 40 foram de 69,7% e 47,6% para 150 mg e 74,3% e 57,4% para 300 mg na semana 52, respetivamente. As respostas ASAS 20 e ASAS 40 foram mantidas até a semana 156 (69,5% e 47,6% para 150 mg *versus* 74,8% e 55,6% para 300 mg). Também foram observadas taxas de resposta superiores favorecendo 300 mg para a resposta de remissão parcial ASAS (ASAS PR) na semana 16 e mantidas até a semana 156. Foram observadas diferenças superiores nas taxas de resposta, favorecendo 300 mg face aos 150 mg, em doentes anti-TNF α -IR (resposta inadequada/intolerantes) (n=36) em comparação com doentes anti-TNF α -naïve (n=114).

Mobilidade da coluna:

Os doentes tratados com secucinumab 150 mg apresentaram melhorias na mobilidade da coluna, conforme avaliado pela alteração do índice BASMI desde o valor inicial à semana 16 para o estudo 1 na EA (-0,40 *versus* -0,12 para placebo; $p = 0,0114$) e para o estudo 2 na EA (-0,51 *versus* -0,22 para placebo; $p = 0,0533$). Estas melhorias foram mantidas até à semana 52.

Função física e qualidade de vida relacionada com a saúde:

No estudo 1 e no estudo 2 da EA, os doentes tratados com secucinumab 150 mg apresentaram melhorias na qualidade de vida relacionada com a saúde, conforme avaliada pelo Questionário de Qualidade de Vida na EA (ASQoL ($p = 0,001$) e pelo resumo da Função Física do SF-36 (*SF-36 Physical Component Summary* - SF-36 PCS) ($p < 0,001$). Os doentes tratados com secucinumab 150 mg também apresentaram melhorias estatisticamente significativas em objetivos exploratórios na função física, conforme avaliado pelo índice *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* (BASFI) em comparação com placebo (-2,15 *versus* -0,68) e na fadiga, conforme avaliado pela escala *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue* (FACIT-F) em comparação com placebo (8,10 *versus* 3,30). Estas melhorias foram mantidas até à semana 52.

Espondiloartrite axial não-radiográfica (EAX-nr)

A segurança e eficácia de secucinumab foram avaliadas em 555 doentes num estudos de Fase III (PREVENT), aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, que consistia num estudo com 2 anos de fase inicial e 2 anos de fase de extensão, em doentes com espondiloartrite axial não-radiográfica (EAX-nr) ativa que preenchessem os critérios de classificação da *Assessment of SpondyloArthritis International Society* (ASAS) para espondiloartrite axial (EAX) sem evidência radiográfica de alterações nas articulações sacroilíacas que atendessem aos critérios New York modificados para espondilite anquilosante (EA). Os doentes recrutados tinham doença ativa, definida por um *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) ≥ 4 (numa escala de 0-100 mm), um *Visual Analogue Scale* (VAS) para a dor lombar ≥ 40 (numa escala de 0-100 mm), apesar de terapêutica anterior ou atual com anti-inflamatórios não esteroides (AINE) e aumento da proteína C-reativa (PCR) e/ou evidência de sacroiliite na Ressonância Magnética (RM). Os doentes deste estudo

tiveram um diagnóstico de EAx, em média há 2,1 a 3,0 anos e 54% dos participantes do estudo eram do sexo feminino.

No estudo PREVENT, 9,7% dos doentes foram tratados previamente com um agente anti-TNF α e descontinuaram o agente anti-TNF α por falta de eficácia ou intolerância (doentes anti-TNF α -IR).

No estudo PREVENT, 9,9% e 14,8% dos doentes usavam MTX ou sulfasalazina concomitantemente, respectivamente. No período em dupla ocultação, os doentes receberam placebo ou secucinumab durante 52 semanas. Os doentes aleatorizados para secucinumab receberam 150 mg por via subcutânea nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguidos da mesma dose todos os meses ou uma injeção mensal de secucinumab 150 mg. O objetivo primário foi uma melhoria de pelo menos 40% na *Assessment of SpondyloArthritis International Society* (ASAS 40) à Semana 16 em doentes anti-TNF α -naïve.

Sinais e sintomas:

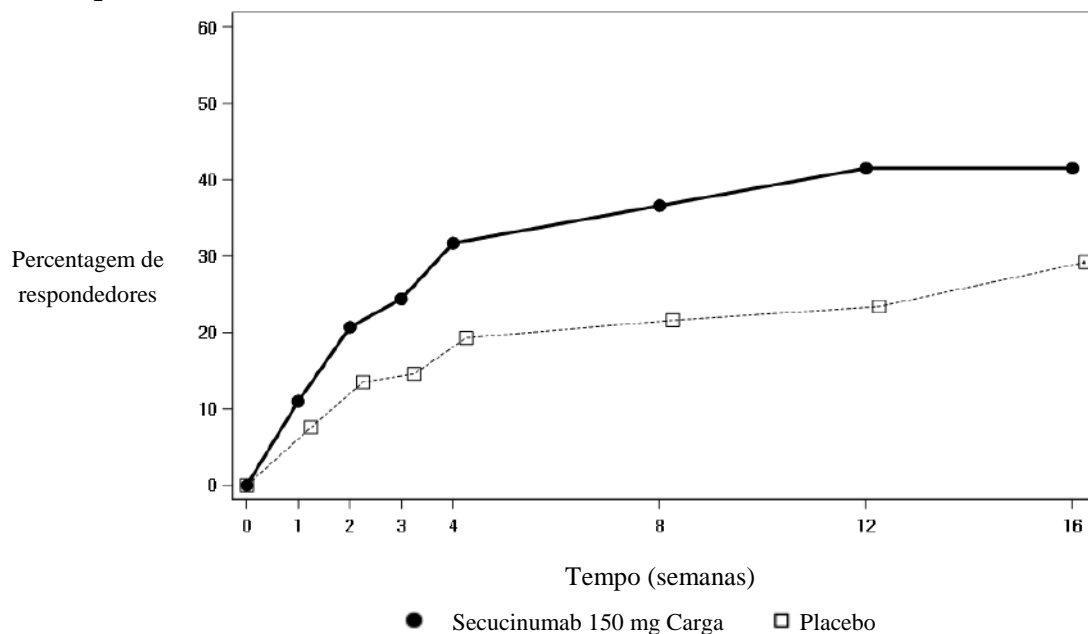
No estudo PREVENT, o tratamento com secucinumab 150 mg resultou numa melhoria significativa nas medidas de atividade da doença, em comparação com placebo, à semana 16. Estas medidas incluem ASAS 40, ASAS 5/6, índices BASDAI e BASDAI 50, proteína C-reativa de elevada sensibilidade (hsPCR), ASAS 20 e resposta de remissão parcial do ASAS comparada com placebo (ver Tabela 13). As respostas foram mantidas até à semana 52.

Tabela 13 Resposta clínica no estudo PREVENT à semana 16

Resultado (valor p versus placebo)	Placebo	150 mg ¹
Número de doentes aleatorizados anti-TNFα-naïve	171	164
Resposta ASAS 40, %	29,2	41,5*
Número total de doentes aleatorizados	186	185
Resposta ASAS 40, %	28,0	40,0*
ASAS 5/6, %	23,7	40,0*
BASDAI, LS mudança média da pontuação basal	-1,46	-2,35*
BASDAI 50, %	21,0	37,3*
hsPCR, (rácio post-BSL/BSL)	0,91	0,64*
Resposta ASAS 20, %	45,7	56,8*
Remissão parcial ASAS, %	7,0	21,6*
<p>*p<0,05 versus placebo Todos os valores p foram ajustados para multiplicidade de análises, com base numa hierarquia pré-definida Foi usada imputação de não-responder para falha no objetivo binário ¹secucinumab 150 mg por via subcutânea nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguidos da mesma dose todos os meses</p> <p>ASAS: <i>Assessment of SpondyloArthritis International Society Criteria</i>; BASDAI: <i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i>; hPCR: <i>proteína C reativa de alta sensibilidade</i>; BSL: valor inicial; LS: mínimo quadrado</p>		

No estudo PREVENT, o início de ação de secucinumab 150 mg verificou-se logo à semana 3 para o índice ASAS 40 em doentes anti-TNF α -naïve (superior a placebo). A percentagem de doentes que atingiram uma resposta ASAS 40 por visita em doentes anti-TNF α -naïve é apresentada na Figura 3.

Figura 3 Respostas ASAS 40 em doentes anti-TNF α -naïve no estudo PREVENT ao longo do tempo até à semana 16



As respostas ASAS 40 foram também melhores à semana 16 em doentes anti-TNF α -IR com secucinumab 150 mg em comparação com placebo.

Função física e qualidade de vida relacionada com a saúde

Os doentes tratados com secucinumab 150 mg mostraram uma melhoria estatisticamente significativa na função física à semana 16, em comparação com doentes tratados com placebo conforme avaliado pelo índice BASFI (semana 16: -1,75 versus -1,01, $p < 0,05$). Os doentes tratados com secucinumab mostraram uma melhoria significativa na qualidade de vida relacionada com a saúde à semana 16, em comparação com doentes tratados com placebo conforme avaliado pelos índices ASQoL (LS alteração média: semana 16: -3,45 versus -1,84, $p < 0,05$) e SF-36 *Physical Component Summary* (SF-36 PCS) (LS alteração média: semana 16: 5,71 versus 2,93, $p < 0,05$). As melhorias foram mantidas até à semana 52.

Mobilidade da coluna:

A mobilidade da coluna foi avaliada pelo índice BASMI até à semana 16. Foram demonstradas melhorias numericamente superiores em doentes tratados com secucinumab em comparação com doentes tratados com placebo nas semanas 4, 8, 12 e 16.

Inibição da inflamação na ressonância magnética (RM):

Os sinais de inflamação foram avaliados por RM no início do tratamento e à semana 16 e expressos como alteração versus os valores basais da pontuação do índice edema *Berlin SI-joint* para articulações sacroilíacas e nas pontuações dos índices ASspiMRI-a e *Berlin spine* para a coluna. Foi observada inibição dos sinais inflamatórios nas articulações sacroilíacas e na coluna em doentes tratados com secucinumab. A alteração média dos valores basais na pontuação do *Berlin SI-joint* foi de -1,68 para doentes tratados com secucinumab 150 mg ($n=180$) versus -0,39 para doentes tratados com placebo ($n=174$) ($p < 0,05$).

População pediátrica

Psoríase pediátrica em placas

Secucinumab demonstrou que melhora os sinais e sintomas e a qualidade de vida relacionada com a saúde em doentes pediátricos com idade igual ou superior a 6 anos com psoríase em placas (ver Tabelas 15 e 17).

Psoríase em placas grave

A segurança e a eficácia do secucinumab foram avaliadas num estudo de fase III aleatorizado, em

dupla ocultação, controlado por placebo e etanercept em doentes pediátricos de 6 a <18 anos de idade com psoríase em placas grave, conforme definido por uma pontuação PASI ≥ 20 , uma pontuação IGA mod 2011 de 4, e envolvimento BSA de $\geq 10\%$, que eram candidatos à terapêutica sistémica. Aproximadamente 43% dos doentes tiveram exposição prévia à fototerapia, 53% à terapêutica sistémica convencional, 3% a biológicos e 9% apresentavam artrite psoriática concomitante.

O estudo 1 da psoríase pediátrica avaliou 162 doentes que foram aleatorizados para receber a dose baixa de secucinumab (75 mg para peso corporal <50 kg ou 150 mg para peso corporal ≥ 50 kg), dose alta de secucinumab (75 mg para peso corporal <25 kg, 150 mg para peso corporal entre ≥ 25 kg e <50 kg, ou 300 mg para peso corporal ≥ 50 kg) ou placebo nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguidos da mesma dose a cada 4 semanas, ou etanercept. Os doentes aleatorizados para etanercept receberam 0,8 mg/kg semanalmente (até um máximo de 50 mg). A distribuição dos doentes por peso e idade na aleatorização está descrita na Tabela 14.

Tabela 14 Distribuição dos doentes por peso e idade no estudo 1 da psoríase pediátrica

Aleatorização	Descrição	Secucinumab dose baixa n=40	Secucinumab dose alta n=40	Placebo n=41	Etanercept n=41	Total N=162
Idade	6-<12 anos	8	9	10	10	37
	≥ 12 -<18 anos	32	31	31	31	125
Peso	<25 kg	2	3	3	4	12
	≥ 25 -<50 kg	17	15	17	16	65
	≥ 50 kg	21	22	21	21	85

Os doentes aleatorizados para receber placebo que não responderam à semana 12 foram transferidos para o grupo de dose baixa ou alta de secucinumab (dose baseada no peso corporal) e receberam o medicamento do estudo nas semanas 12, 13, 14 e 15, seguidas pela mesma dose a cada 4 semanas a partir da semana 16. Os objetivos co-primários foram a proporção de doentes que atingiram uma resposta PASI 75 e resposta IGA mod 2011 “pele limpa” ou “quase limpa” (0 ou 1) à semana 12.

Durante o período de 12 semanas controlado por placebo, a eficácia da dose baixa e alta de secucinumab foi comparável para os objetivos co-primários. As estimativas da razão de probabilidade (*odds ratio*) a favor de ambas as doses de secucinumab foram estatisticamente significativas para as respostas PASI 75 e IGA mod 2011 0 ou 1.

Todos os doentes foram acompanhados quanto à eficácia e segurança durante as 52 semanas após a administração da primeira dose. A proporção de doentes que obtiveram respostas PASI 75 e IGA mod 2011 “pele limpa” ou “quase limpa” (0 ou 1) demonstrou separação entre os grupos de tratamento com secucinumab e o placebo na primeira visita após o início do estudo, semana 4, com a diferença a tornar-se mais proeminente à semana 12. A resposta foi mantida durante o período de 52 semanas (ver Tabela 15). Também foram mantidas as melhorias nas taxas de resposta PASI 50, 90, 100 e Índice de Qualidade de Vida das Crianças na Dermatologia (CDLQI) 0 ou 1 durante o período de 52 semanas.

Adicionalmente, as taxas de resposta PASI 75, IGA 0 ou 1 e PASI 90 nas semanas 12 e 52 para os grupos de doses baixa e alta de secucinumab foram maiores que as taxas para doentes tratados com etanercept (ver Tabela 15).

Após a semana 12, a eficácia da dose baixa e alta de secucinumab foi comparável, embora a eficácia da dose alta tenha sido maior nos doentes com ≥ 50 kg. Os perfis de segurança da dose baixa e alta foram comparáveis e consistentes com o perfil de segurança em adultos.

Tabela 15 Resumo da resposta clínica na psoríase pediátrica grave nas semanas 12 e 52 (estudo 1 da psoríase pediátrica)*

Critérios de resposta	Comparação de tratamento “teste” vs. “controle”	“teste”	“controle”	estimativa da razão de probabilidade (<i>odds ratio</i>) (IC 95%)	Valor de p
		n**/m (%)	n**/m (%)		
À semana 12***					
PASI 75	secucinumab dose baixa vs. placebo	32/40 (80,0)	6/41 (14,6)	25,78 (7,08; 114,66)	<0,0001
	secucinumab dose alta vs. placebo	31/40 (77,5)	6/41 (14,6)	22,65 (6,31; 98,93)	<0,0001
	secucinumab dose baixa vs. etanercept	32/40 (80,0)	26/41 (63,4)	2,25 (0,73; 7,38)	
	secucinumab dose alta vs. etanercept	31/40 (77,5)	26/41 (63,4)	1,92 (0,64; 6,07)	
IGA 0/1	secucinumab dose baixa vs. placebo	28/40 (70,0)	2/41 (4,9)	51,77 (10,02; 538,64)	<0,0001
	secucinumab dose alta vs. placebo	24/40 (60,0)	2/41 (4,9)	32,52 (6,48; 329,52)	<0,0001
	secucinumab dose baixa vs. etanercept	28/40 (70,0)	14/41 (34,1)	4,49 (1,60; 13,42)	
	secucinumab dose alta vs. etanercept	24/40 (60,0)	14/41 (34,1)	2,86 (1,05; 8,13)	
PASI 90	secucinumab dose baixa vs. placebo	29/40 (72,5)	1/41 (2,4)	133,67 (16,83; 6395,22)	<0,0001
	secucinumab dose alta vs. placebo	27/40 (67,5)	1/41 (2,4)	102,86 (13,22; 4850,13)	<0,0001
	secucinumab dose baixa vs. etanercept	29/40 (72,5)	12/41 (29,3)	7,03 (2,34; 23,19)	
	secucinumab dose alta vs. etanercept	27/40 (67,5)	12/41 (29,3)	5,32 (1,82; 16,75)	
À semana 52					
PASI 75	secucinumab dose baixa vs. etanercept	35/40 (87,5)	28/41 (68,3)	3,12 (0,91; 12,52)	
	secucinumab dose alta vs. etanercept	35/40 (87,5)	28/41 (68,3)	3,09 (0,90; 12,39)	
IGA 0/1	secucinumab dose baixa vs. etanercept	29/40 (72,5)	23/41 (56,1)	2,02 (0,73; 5,77)	
	secucinumab dose alta vs. etanercept	30/40 (75,0)	23/41 (56,1)	2,26 (0,81; 6,62)	
PASI 90	secucinumab dose baixa vs. etanercept	30/40 (75,0)	21/41 (51,2)	2,85 (1,02; 8,38)	
	secucinumab dose alta vs. etanercept	32/40 (80,0)	21/41 (51,2)	3,69 (1,27; 11,61)	
* foi usada imputação de não-responder para tratar valores em falta ** n é o número de respondedores, m = número de doentes avaliáveis *** janela de visita prolongada à semana 12 Razão de probabilidade (<i>odds ratio</i>), intervalo de confiança de 95% e valores de p são de um modelo de regressão logística exato com grupo de tratamento, categoria basal de peso corporal e categoria de idade como fatores					

Uma proporção maior de doentes pediátricos tratados com secucinumab relatou melhoria na qualidade de vida relacionada com a saúde, medida por uma pontuação CDLQI de 0 ou 1 em comparação com placebo à semana 12 (dose baixa 44,7%, dose alta 50%, placebo 15%). Ao longo do tempo e até à semana 52, inclusive, os dois grupos de doses de secucinumab foram numericamente mais altos que o grupo etanercept (dose baixa 60,6%, dose alta 66,7%, etanercept 44,4%).

Psoríase em placas moderada a grave

Era previsível que o secucinumab fosse eficaz no tratamento de doentes pediátricos com psoríase em placas moderada com base na eficácia e relação de resposta à exposição demonstradas em doentes adultos com psoríase em placas moderada a grave, e com base na similaridade do curso da doença, fisiopatologia e efeito de fármacos em doentes adultos e pediátricos com os mesmos níveis de exposição.

Para além disso, a segurança e a eficácia do secucinumab foram avaliadas num estudo de fase III multicêntrico, sem ocultação, de dois braços, grupo paralelo, em doentes pediátricos de 6 a <18 anos de idade com psoríase em placas moderada a grave, conforme definido por uma pontuação PASI ≥ 12 , uma pontuação IGA mod 2011 de ≥ 3 , e envolvimento BSA de $\geq 10\%$, que eram candidatos à terapêutica sistémica.

O estudo 2 na psoríase pediátrica avaliou 84 doentes que foram aleatorizados para receber dose baixa de secucinumab (75 mg para peso corporal <50 kg ou 150 mg para peso corporal ≥ 50 kg) ou dose alta de secucinumab (75 mg para peso corporal <25 kg, 150 mg para peso corporal entre ≥ 25 kg e <50 kg, ou 300 mg para peso corporal ≥ 50 kg) nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguidos pela mesma dose a cada 4 semanas. A distribuição dos doentes por peso e idade na aleatorização está descrita na Tabela 16.

Tabela 16 Distribuição dos doentes por peso e idade no estudo 2 da psoríase pediátrica

Sub-grupos	Descrição	Secucinumab dose baixa n=42	Secucinumab dose alta n=42	Total N=84
Idade	6-<12 anos	17	16	33
	≥12-<18 anos	25	26	51
Peso	<25 kg	4	4	8
	≥25-<50 kg	13	12	25
	≥50 kg	25	26	51

Os objetivos co-primários foram a proporção de doentes que atingiram uma resposta PASI 75 e uma resposta IGA mod 2011 “pele limpa” ou “quase limpa” (0 ou 1) à semana 12.

A eficácia da dose baixa e alta de secucinumab foi comparável e mostrou uma melhoria estatística em comparação com o placebo histórico para os objetivos co-primários. A probabilidade posterior estimada de um efeito positivo do tratamento foi de 100%.

Os doentes foram acompanhados quanto à eficácia ao longo de um período de 52 semanas após a primeira administração. A eficácia (definida como resposta PASI 75 e IGA mod 2011 “pele limpa” ou “quase limpa” [0 ou 1]) foi observada desde a primeira visita após o início do estudo, semana 2, e a proporção de doentes que atingiram uma resposta PASI 75 e o IGA mod 2011 “pele limpa” ou “quase limpa” (0 ou 1) aumentou até à semana 24 e foram mantidas até à semana 52. Também foram observadas melhorias no PASI 90 e PASI 100 à semana 12, aumentou até à semana 24 e foram mantidas até à semana 52 (ver Tabela 17).

Os perfis de segurança da dose baixa e alta foram comparáveis e consistentes com o perfil de segurança em adultos.

Tabela 17 Resumo da resposta clínica na psoríase pediátrica moderada e grave nas semanas 12 e 52 (estudo 2 da psoríase pediátrica)*

	Semana 12		Semana 52	
	Secucinumab dose baixa	Secucinumab dose alta	Secucinumab dose baixa	Secucinumab dose alta
Número de doentes	42	42	42	42
Resposta PASI 75 n (%)	39 (92,9%)	39 (92,9%)	37 (88,1%)	38 (90,5%)
Resposta IGA mod 2011 “pele limpa” ou “quase limpa” n (%)	33 (78,6%)	35 (83,3%)	36 (85,7%)	35 (83,3%)
Resposta PASI 90 n (%)	29 (69%)	32 (76,2%)	32 (76,2%)	35 (83,3%)
Resposta PASI 100 n (%)	25 (59,5%)	23 (54,8%)	22 (52,4%)	29 (69,0%)

* foi usada imputação de não-responder para tratar valores em falta

Estes resultados na população pediátrica de psoríase em placas moderada a grave confirmaram os pressupostos preditivos baseados na relação eficácia e resposta à exposição em doentes adultos, mencionados acima.

No grupo de baixa dose, 50% e 70,7% dos doentes atingiram uma pontuação 0 ou 1 no CDLQI às semanas 12 e 52, respectivamente. No grupo de doses altas, 61,9% e 70,3% alcançaram uma pontuação 0 ou 1 no CDLQI às semanas 12 e 52, respetivamente.

Artrite Idiopática Juvenil (AIJ)

Artrite relacionada com entesite (ARE) e Artrite psoriática juvenil (APsJ)

A eficácia e segurança de Cosentyx foram avaliadas em 86 doentes num estudo de fase III em 3 partes, duplamente cego, controlado por placebo, orientado por eventos, aleatorizado, em doentes de 2 a

<18 anos de idade com ARE ativo ou APsJ conforme diagnosticado com base num critério de classificação AIJ modificado da *International League of Associations for Rheumatology (ILAR)*. O estudo consistiu numa parte aberta (Parte 1) onde todos os doentes receberam secucinumab até a semana 12. Os doentes que demonstraram uma resposta AIJ ACR 30 na semana 12 entraram na fase duplamente cega da Parte 2 e foram aleatorizados 1:1 para continuar o tratamento com secucinumab ou para iniciar o tratamento com placebo (retirada aleatória) até a semana 104 ou até ocorrer um agravamento da doença. Os doentes que tiveram agravamento da doença entraram em tratamento aberto com secucinumab até a semana 104 (Parte 3).

Os subtipos de doentes com AIJ na entrada do estudo foram: 60,5% ARE e 39,5% APsJ, que tiveram resposta inadequada ou foram intolerantes a ≥ 1 medicamentos anti-reumáticos modificadores da doença (DMARD) e ≥ 1 medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). No início do estudo, a utilização de MTX foi descrita em 65,1% dos doentes; (63,5% [33/52] dos doentes com ARE e 67,6% [23/34] dos doentes com APsJ). 12 dos 52 doentes com ARE foram tratados concomitantemente com sulfassalazina (23,1%). Os doentes com peso corporal <50 kg (n=30) receberam uma dose de 75 mg e os doentes com peso corporal ≥ 50 kg (n=56) receberam uma dose de 150 mg. A idade no início do estudo variou de 2 a 17 anos, com 3 doentes entre 2 e <6 anos, 22 doentes de 6 a <12 anos e 61 doentes de 12 a <18 anos. Na linha de base, o *Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS)-27* foi de 15,1 (DP:7,1).

O objetivo primário foi o tempo até agravamento da doença no período de retirada aleatorizada (Parte 2). O agravamento da doença foi definido como um agravamento $\geq 30\%$ em pelo menos três dos seis critérios de resposta do AIJ ACR e melhoria $\geq 30\%$ em não mais de um dos seis critérios de resposta do AIJ ACR e um mínimo de duas articulações ativas.

No final da Parte 1, 75 dos 86 (87,2%) doentes demonstraram uma resposta AIJ ACR 30 e entraram na Parte 2.

O estudo atingiu o seu objetivo primário ao demonstrar um prolongamento estatisticamente significativo no tempo até agravamento da doença em doentes tratados com secucinumab em comparação com placebo na Parte 2. O risco de agravamento da doença foi reduzido em 72% para doentes em secucinumab em comparação com doentes em placebo na Parte 2 (Hazard ratio=0,28, IC 95%: 0,13 a 0,63, $p < 0,001$) (Figura 4 e Tabela 18). Durante a Parte 2, um total de 21 doentes no grupo placebo teve um evento de agravamento da doença (11 APsJ e 10 ARE) em comparação com 10 doentes no grupo secucinumab (4 APsJ e 6 ARE).

Figura 4 Estimativas de Kaplan-Meier do tempo para a exacerbação da doença na Parte 2

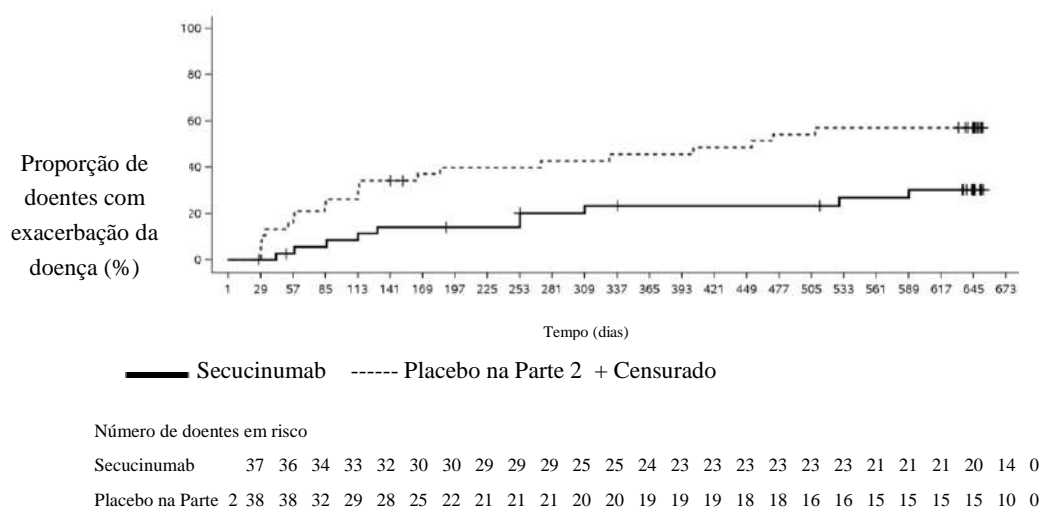
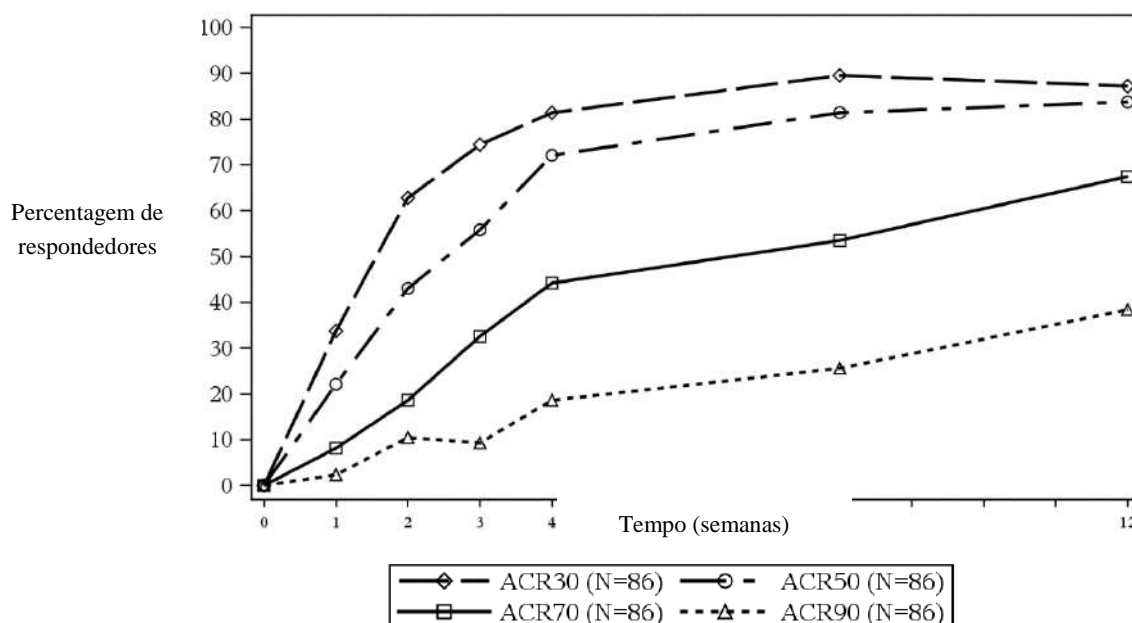


Tabela 18 Análise de sobrevivência do tempo até agravamento da doença - Parte 2

	Secucinumab (N=37)	Placebo na Parte 2 (N=38)
Número de agravamentos no final da Parte 2, n (%)	10 (27,0)	21 (55,3)
Estimativa Kaplan-Meier:		
Mediana, em dias (IC 95%)	NC (NC, NC)	453,0 (114,0; NC)
Taxa livre de agravamento aos 6 meses (IC 95%)	85,8 (69,2; 93,8)	60,1 (42,7; 73,7)
Taxa livre de agravamento aos 12 meses (IC 95%)	76,7 (58,7; 87,6)	54,3 (37,1; 68,7)
Taxa livre de agravamento aos 18 meses (IC 95%)	73,2 (54,6; 85,1)	42,9 (26,7; 58,1)
Hazard ratio do placebo: Estimativa (IC 95%)	0,28 (0,13; 0,63)	
Valor de p do teste de lon-rank estratificado	<0,001**	
A análise foi realizada em todos os doentes aleatorizados que receberam pelo menos uma dose do medicamento do estudo na Parte 2. Secucinumab: todos os doentes que não tomaram placebo. Placebo na Parte 2: todos os doentes que tomaram placebo na Parte 2 e secucinumab noutros períodos. NC = Não calculado. ** = Estatisticamente significativo no nível de significância unilateral 0,025.		

Na Parte 1 aberta, todos os doentes receberam secucinumab até a semana 12. Na semana 12, 83,7%, 67,4% e 38,4% das crianças foram respondedores AIJ ACR 50, 70 e 90, respectivamente (Figura 3). O início da ação de secucinumab ocorreu logo na semana 1. Na semana 12, o resultado JADAS-27 foi de 4,64 (DP:4,73) e a diminuição média desde a linha de base no JADAS-27 foi de -10,487 (DP:7,23).

Figura 5 Resposta AIJ ACR 30/50/70/90 para indivíduos até à semana 12 na Parte 1*



* a imputação de não respondedor foi usada para lidar com valores ausentes

Os dados na faixa etária de 2 a <6 anos foram inconclusivos devido ao baixo número de doentes com idade inferior a 6 anos incluídos no estudo.

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Cosentyx em psoríase em placas em doentes pediátricos recém-nascidos até idade igual ou inferior a 6 anos e na artrite idiopática juvenil crónica para doentes pediátricos recém-nascidos até idade igual ou inferior a 2 anos (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A maioria das propriedades farmacocinéticas observadas em doentes com psoríase em placas, artrite psoriática e espondilite anquilosante foram semelhantes.

Absorção

Após uma dose subcutânea única de 300 mg em formulação líquida em voluntários saudáveis, secucinumab atingiu um pico de concentrações séricas de $43,2 \pm 10,4$ µg/ml entre 2 e 14 dias após a dose.

Com base na análise farmacocinética da população, após uma dose subcutânea única de 150 mg ou 300 mg em doentes com psoríase em placas, secucinumab atingiu um pico de concentrações séricas de $13,7 \pm 4,8$ µg/ml ou $27,3 \pm 9,5$ µg/ml, respetivamente, entre 5 e 6 dias após a dose.

Após a administração semanal inicial durante o primeiro mês, o tempo para atingir a concentração máxima foi entre 31 e 34 dias com base na análise farmacocinética da população.

Com base nos dados simulados, as concentrações pico no estado estacionário ($C_{max,ss}$) após a administração subcutânea de 150 mg ou 300 mg foram $27,6$ µg/ml e $55,2$ µg/ml, respetivamente. A análise farmacocinética da população sugere que o estado estacionário é atingido após 20 semanas com administrações mensais.

Em comparação com a exposição após uma dose única, a análise farmacocinética da população demonstrou que os doentes apresentaram um aumento de 2 vezes as concentrações séricas de pico e área sobre a curva (AUC) após a administração mensal repetida durante a manutenção.

A análise farmacocinética da população demonstrou que secucinumab foi absorvido com uma biodisponibilidade média absoluta de 73% em doentes com psoríase em placas. Nos estudos, a biodisponibilidade absoluta foi calculada entre os 60 e 77%.

A biodisponibilidade do secucinumab em doentes com AP foi de 85%, com base na população do modelo farmacocinético.

Após uma única injeção subcutânea de 300 mg de solução injetável em seringa pré-cheia em doentes com psoríase em placas, a exposição sistémica de secucinumab foi semelhante à observada anteriormente com duas injeções de 150 mg.

Após a administração subcutânea de 300 mg nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguida de 300 mg a cada 2 semanas, a concentração média \pm DP no estado estacionário de secucinumab à semana 16 foi de aproximadamente $55,1 \pm 26,7$ µg/ml e $58,1 \pm 30,1$ µg/ml no estudo 1 da HS e no estudo 2 da HS, respetivamente.

Distribuição

A mediana do volume de distribuição durante a fase terminal (V_z) após uma administração única intravenosa encontra-se dentro do intervalo de 7,10 a 8,60 litros em doentes com psoríase em placas, sugerindo que secucinumab tem uma distribuição limitada nos compartimentos periféricos.

Biotransformação

A maioria da eliminação de IgG ocorre via catabolismo intracelular, após captação fase-fluido ou endocitose mediada por recetores.

Eliminação

A depuração sistémica média (CL) após uma administração única intravenosa em doentes com

psoríase em placas situa-se entre 0,13 a 0,36 l/dia. Numa análise farmacocinética da população, a depuração sistémica média (CL) foi de 0,19 l/dia em doentes com psoríase em placas. A CL não foi afetada pelo género. A depuração foi independente do tempo e da dose.

O tempo médio de semivida de eliminação, calculado a partir de análise farmacocinética da população, foi de 27 dias em doentes com psoríase em placas, situando-se entre 18 a 46 dias em estudos de psoríase com administração intravenosa.

Numa análise farmacocinética populacional, a depuração sistémica média após uma administração subcutânea de 300 mg nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4 seguida de 300 mg a cada 2 semanas para doentes com hidradenite supurativa foi de 0,26 l/dia.

O tempo médio de semivida de eliminação, calculado a partir de análise farmacocinética da população, foi de 23 dias em doentes com hidradenite supurativa.

Linearidade/não linearidade

A farmacocinética de dose única e múltipla de secucinumab em doentes com psoríase em placas foi determinada em vários estudos com dose intravenosas de 1x 0.3 mg/kg a 3x 10 mg/kg e com doses subcutâneas de 1x 25 mg a dose múltiplas de 300 mg. A exposição foi proporcional à dose em todos os regimes posológicos.

Populações especiais

Doentes idosos

Com base na análise farmacocinética da população com um número limitado de doentes idosos (n=71 para doentes ≥ 65 anos e n=7 para doentes ≥ 75 anos, a depuração em doentes idosos e doentes com menos de 65 anos foi semelhante.

Doentes com compromisso renal ou hepático

Não existem dados farmacocinéticos disponíveis em doentes com insuficiência renal ou hepática. A eliminação renal de secucinumab inalterado, um anticorpo monoclonal IgG, é expectável que seja baixa e de importância reduzida. As IgGs são eliminadas principalmente por catabolismo celular e não é expectável que compromisso renal influencie a depuração de secucinumab.

Efeito do peso na farmacocinética

A depuração e o volume de distribuição do secucinumab aumentam com o aumento do peso corporal.

População pediátrica

Psoríase em placas

Num conjunto de dois estudos pediátricos, os doentes com psoríase em placas moderada a grave (com idade entre os 6 e os 18 anos) receberam secucinumab no regime posológico pediátrico recomendado. À semana 24, os doentes com peso ≥ 25 e < 50 kg apresentaram uma concentração média \pm DP no estado estacionário de $19,8 \pm 6,96$ $\mu\text{g/ml}$ (n = 24) após administração secucinumab 75 mg e doentes com peso corporal ≥ 50 kg apresentaram uma concentração média \pm DP no estado estacionário de $27,3 \pm 10,1$ $\mu\text{g/ml}$ (n = 36) após administração secucinumab 150 mg. A concentração média \pm DP no estado estacionário em doentes com peso < 25 kg (n = 8) foi de $32,6 \pm 10,8$ $\mu\text{g/ml}$ à semana 24 após administração secucinumab 75 mg.

Artrite Idiopática Juvenil (AIJ)

Num estudo pediátrico, os doentes com ARE e APsJ (de 2 a menos de 18 anos de idade) receberam secucinumab no regime posológico pediátrico recomendado. Na semana 24, os doentes com peso corporal < 50 kg e peso corporal ≥ 50 kg tiveram uma concentração média \pm DP no estado estacionário de $25,2 \pm 5,45$ $\mu\text{g/ml}$ (n=10) e $27,9 \pm 9,57$ $\mu\text{g/ml}$ (n=19), respectivamente.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano (adulto ou pediátrico), segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e reprodutiva, ou reatividade cruzada de tecidos.

Não foram realizados estudos em animais para avaliar o potencial carcinogénico de secucinumab.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Trealose di-hidratada
Histidina
Cloridrato de histidina mono-hidratada
Metionina
Polissorbato 80
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

2 anos

Se necessário, Cosentyx pode ser armazenado não refrigerado por um período único até 4 dias à temperatura ambiente, não acima de 30°C.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Cosentyx 150 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Cosentyx 150 mg solução injetável em seringa pré-cheia é fornecido numa seringa de vidro pré-cheia de 1 ml com um êmbolo de borracha bromobutílica revestido por silicone, com agulha rígida 27G x ½" e proteção da agulha de borracha rígida de butadieno equipada com um protetor de agulha automático de policarbonato.

Cosentyx 150 mg solução injetável em seringa pré-cheia está disponível em embalagens individuais contendo 1 ou 2 seringas pré-cheias e em embalagens múltiplas contendo 6 (3 embalagens de 2) seringas pré-cheias.

Cosentyx 300 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Cosentyx 300 mg solução injetável em seringa pré-cheia é fornecido numa seringa de vidro pré-cheia de 2,25 ml com um êmbolo de borracha bromobutílica revestido por silicone, com uma agulha de 27G x ½" e proteção de agulha rígida, de borracha de poli-isopreno sintético equipada com um protetor de agulha automático de policarbonato.

Cosentyx 300 mg solução injetável em seringa pré-cheia está disponível em embalagens individuais

contendo 1 seringa pré-cheia e em embalagens múltiplas contendo 3 (3 embalagens de 1) seringas pré-cheias.

Cosentyx 150 mg solução injetável em caneta pré-cheia

Cosentyx 150 mg solução injetável em caneta pré-cheia é fornecido numa seringa pré-cheia de administração única equipada numa caneta de forma triangular com uma janela transparente e rotulagem. A seringa pré-cheia dentro da caneta é uma seringa de vidro de 1 ml de administração única com um êmbolo de borracha bromobutílica revestido por silicone, com uma agulha de 27G x ½" e proteção de agulha rígida de borracha de butadieno estireno.

Cosentyx 150 mg solução injetável em caneta pré-cheia está disponível em embalagens individuais contendo 1 ou 2 canetas pré-cheias e em embalagens múltiplas contendo 6 (3 embalagens de 2) canetas pré-cheias.

Cosentyx 300 mg solução injetável em caneta pré-cheia

Cosentyx 300 mg solução injetável em caneta pré-cheia é fornecido numa seringa pré-cheia de administração única equipada numa caneta de forma quadrangular com uma janela transparente e rotulagem. A seringa pré-cheia dentro da caneta é uma seringa de vidro de 2,25 ml de administração única com um êmbolo de borracha bromobutílica revestido por silicone, com uma agulha de 27G x ½" e proteção de agulha rígida de borracha rígida de poli-isopreno sintético.

Cosentyx 300 mg solução injetável em caneta pré-cheia está disponível em embalagens individuais contendo 1 caneta pré-cheia e em embalagens múltiplas contendo 3 (3 embalagens de 1) canetas pré-cheias.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Cosentyx 150 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Cosentyx 150 mg solução injetável é fornecida numa seringa pré-cheia de utilização única. A seringa deve ser retirada do frigorífico 20 minutos antes da administração para permitir que atinja a temperatura ambiente.

Cosentyx 300 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Cosentyx 300 mg solução injetável é fornecida numa seringa pré-cheia de utilização única. A seringa deve ser retirada do frigorífico 30-45 minutos antes da administração para permitir que atinja a temperatura ambiente.

Cosentyx 150 mg solução injetável em caneta pré-cheia

Cosentyx 150 mg solução injetável é fornecida numa caneta pré-cheia de utilização única. A caneta deve ser retirada do frigorífico 20 minutos antes da administração para permitir que atinja a temperatura ambiente.

Cosentyx 300 mg solução injetável em caneta pré-cheia

Cosentyx 300 mg solução injetável é fornecida numa caneta pré-cheia de utilização única. A caneta deve ser retirada do frigorífico 30-45 minutos antes da administração para permitir que atinja a temperatura ambiente.

Antes da sua utilização, recomenda-se uma inspeção visual da seringa pré-cheia ou caneta pré-cheia. O líquido deve ser límpido. A sua cor pode variar de incolor a ligeiramente amarela. Poderá observar

uma pequena bolha de ar, o que é normal. Não utilize se o líquido contiver partículas facilmente visíveis, está turvo ou nitidamente castanho. Estão disponíveis instruções detalhadas no folheto informativo.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Cosentyx 150 mg solução injetável em seringa pré-cheia

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

Cosentyx 300 mg solução injetável em seringa pré-cheia

EU/1/14/980/008-009

Cosentyx 150 mg solução injetável em caneta pré-cheia

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

Cosentyx 300 mg solução injetável em caneta pré-cheia

EU/1/14/980/010-011

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 15 de janeiro de 2015
Data da última renovação: 03 de setembro de 2019

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

26 de maio de 2023

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cosentyx 150 mg pó para solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis de pó contém 150 mg de secucinumab. Após reconstituição, 1 ml de solução contém 150 mg de secucinumab.

Secucinumab é um anticorpo monoclonal recombinante totalmente humano produzido em células de Ovário do Hamster Chinês (CHO).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução injetável

O pó é um liofilizado sólido branco.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Psoríase em placas em adultos

Cosentyx é indicado para o tratamento da psoríase em placas, moderada a grave, em adultos que são elegíveis para terapêutica sistémica.

Psoríase pediátrica em placas

Cosentyx está indicado para o tratamento da psoríase em placas, moderada a grave, em adolescentes e crianças a partir dos 6 anos de idade que são elegíveis para terapêutica sistémica.

Hidradenite supurativa

Cosentyx é indicado para o tratamento de hidradenite supurativa ativa moderada a grave (acne inversa) em adultos com resposta inadequada à terapêutica sistémica convencional de HS (ver secção 5.1).

Artrite psoriática

Cosentyx, isoladamente ou em associação com metotrexato (MTX), é indicado para o tratamento da artrite psoriática ativa em doentes adultos quando a resposta à terapêutica anterior com medicamentos anti-reumáticos modificadores da doença (DMARD) tenha sido inadequada (ver secção 5.1).

Espondiloartrite axial (EAx)

Espondilite anquilosante (EA, espondiloartrite axial radiográfica)

Cosentyx é indicado para o tratamento da espondilite anquilosante ativa em adultos que responderam inadequadamente à terapêutica convencional.

Espondiloartrite axial não-radiográfica (EAx-nr)

Cosentyx é indicado para o tratamento da espondiloartrite axial não-radiográfica ativa em adultos com sinais objetivos de inflamação evidenciada pelo aumento da proteína C-reativa (PCR) e/ou por

evidência na Ressonância Magnética (RM), que tiveram uma resposta inadequada a medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs).

Artrite Idiopática Juvenil (AIJ)

Artrite relacionada com entesite (ARE)

Cosentyx, isoladamente ou em associação com metotrexato (MTX), é indicado para o tratamento da artrite relacionada com entesite ativa em doentes com idade igual ou superior a 6 anos quando a resposta à terapêutica convencional foi inadequada ou não tolerada (ver secção 5.1).

Artrite psoriática juvenil (APsJ)

Cosentyx, isoladamente ou em associação com metotrexato (MTX), é indicado para o tratamento da artrite psoriática juvenil ativa em doentes com idade igual ou superior a 6 anos quando a resposta à terapêutica convencional foi inadequada ou não tolerada (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Cosentyx deverá ser utilizado sob a orientação e supervisão de um médico com experiência no diagnóstico e tratamento das condições para as quais Cosentyx está indicado.

Posologia

Psoríase em placas em adultos

A dose recomendada é de 300 mg de secucinumab por injeção subcutânea com dose inicial nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguida de uma dose de manutenção mensal. Com base na resposta clínica, uma dose de manutenção de 300 mg a cada 2 semanas pode fornecer benefícios adicionais para doentes com peso corporal de 90 kg ou superior. Cada dose de 300 mg é administrada em duas injeções subcutâneas de 150 mg.

Psoríase pediátrica em placas (em adolescentes e crianças a partir dos 6 anos de idade)

A dose recomendada é baseada no peso corporal (Tabela 1) e administrada por injeção subcutânea com dose inicial nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguida de uma dose de manutenção mensal. Cada dose de 75 mg é administrada em uma injeção subcutânea de 75 mg. Cada dose de 150 mg é administrada em uma injeção subcutânea de 150 mg. Cada dose de 300 mg é administrada em duas injeções subcutâneas de 150 mg.

Tabela 1 Dose recomendada para psoríase pediátrica em placas

Peso corporal no momento da administração	Dose recomendada
<25 kg	75 mg
25 a <50 kg	75 mg
≥50 kg	150 mg (*pode ser aumentada para 300 mg)

*Alguns doentes podem obter benefícios adicionais com a dose mais alta.

Cosentyx pode estar disponível em outras dosagens e/ou apresentações, dependendo das necessidades individuais de tratamento.

Hidradenite supurativa

A dose recomendada é de 300 mg de secucinumab por injeção subcutânea com dose inicial nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguida de uma dose de manutenção mensal. Com base na resposta clínica, a dose de manutenção pode ser aumentada para 300 mg a cada 2 semanas. Cada dose de 300 mg é administrada em duas injeções subcutâneas de 150 mg.

Artrite psoriática

Para doentes com psoríase em placas moderada a grave concomitante, consulte as recomendações de psoríase em placas em adultos.

Para doentes que são respondedores inadequados a anti-TNF α , a dose recomendada é de 300 mg por injeção subcutânea, 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 doentes, 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.

Espondiloartrite axial (EAX)

Espondilite anquilosante (EA, espondiloartrite axial radiográfica)

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. Cada dose de 300 mg é administrada em duas injeções subcutâneas de 150 mg.

Espondiloartrite axial não-radiográfica (EAX-nr)

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

Artrite Idiopática Juvenil (AIJ)

Artrite relacionada com entesite (ARE) e Artrite psoriática juvenil (APsJ)

A dose recomendada é baseada no peso corporal (Tabela 2) e administrada por injeção subcutânea nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguida de dose de manutenção mensal. Cada dose de 75 mg é administrada em uma injeção subcutânea de 75 mg. Cada dose de 150 mg é administrada em uma injeção subcutânea de 150 mg.

Tabela 2 Dose recomendada para artrite idiopática juvenil

Peso corporal no momento da administração	Dose recomendada
<50 kg	75 mg
≥50 kg	150 mg

Cosentyx pode estar disponível em outras dosagens e / ou apresentações, dependendo das necessidades individuais de tratamento.

Para todas as indicações acima descritas, os dados disponíveis sugerem que uma resposta clínica é usualmente atingida dentro de 16 semanas de tratamento. Deve ser considerada a interrupção do tratamento em doentes que não tenham demonstrado resposta até às 16 semanas de tratamento. Alguns doentes com resposta parcial inicial podem melhorar posteriormente com a continuação do tratamento para além das 16 semanas.

Populações especiais

Doentes Idosos (com idade igual ou superior a 65 anos)

Não é necessário ajuste posológico (ver secção 5.2).

Compromisso renal / compromisso hepático

Cosentyx não foi estudado nestas populações de doentes. Não podem ser feitas recomendações de dose.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Cosentyx em crianças com psoríase em placas e nas formas de artrite idiopática juvenil (AIJ) de ARE e APsJ com idade inferior a 6 anos não foram ainda estabelecidas.

A segurança e eficácia de Cosentyx em crianças com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas nas outras indicações. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Cosentyx é para ser administrado por injeção subcutânea. Se possível, as áreas da pele com lesões de psoríase devem ser evitadas como locais de injeção. O pó para solução injetável deve ser reconstituído antes da sua utilização.

A reconstituição, preparação da dose e administração do pó para solução injetável devem ser realizadas por um profissional de saúde. Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6 e as instruções para administração no folheto informativo.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Infeção ativa, clinicamente relevante, p. ex. tuberculose ativa (ver secção 4.4)

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Infeções

O secucinumab tem o potencial de aumentar o risco de infeções. Foram observadas infeções graves em doentes tratados com secucinumab no período pós-comercialização. Recomenda-se precaução sempre que for considerada a utilização de secucinumab em doentes com infeção crónica ou história de infeção recorrente.

Os doentes devem ser instruídos a procurar aconselhamento médico se surgirem sinais ou sintomas sugestivos de uma infeção. Se um doente desenvolver uma infeção grave, este deverá ser cuidadosamente monitorizado e não deverá ser administrado secucinumab até resolução da infeção.

Em estudos clínicos, foram observadas infeções em doentes tratados com secucinumab (ver secção 4.8). A maioria destas eram infeções respiratórias leves ou moderadas tais como nasofaringite e não foi necessário interromper o tratamento.

Relacionado com o mecanismo de ação de secucinumab, foram notificadas mais frequentemente infeções mucocutâneas não graves por *candida sp* para o secucinumab do que para o placebo, nos estudos clínicos de psoríase (3,55 em 100 doentes-ano para o secucinumab 300 mg *versus* 1,00 em 100 doentes-ano para o placebo) (ver secção 4.8).

Nos estudos clínicos não foi notificado o aumento de suscetibilidade à tuberculose. No entanto, o secucinumab não deve ser administrado em doentes com tuberculose ativa. Em doentes com tuberculose latente a terapêutica antituberculosa deve ser considerada antes do início da administração de secucinumab.

Doença inflamatória intestinal (incluindo doença de Crohn e colite ulcerosa)

Foram notificados casos novos ou exacerbações de doença inflamatória intestinal com secucinumab (ver secção 4.8). O secucinumab não é recomendado em doentes com doença inflamatória intestinal. Se um doente desenvolver sinais e sintomas de doença inflamatória intestinal ou se tiver uma exacerbação de doença inflamatória intestinal pré-existente, o secucinumab deve ser descontinuado e deve ser iniciado o tratamento médico apropriado.

Reações de hipersensibilidade

Em ensaios clínicos, foram observados casos raros de reações anafiláticas em doentes tratados com secucinumab. Se ocorrer uma reação anafilática ou outras reações de hipersensibilidade grave, a administração de secucinumab deve ser interrompida imediatamente e iniciada uma terapêutica apropriada.

Vacinações

Vacinas de vírus vivos atenuados não devem ser administradas simultaneamente com secucinumab.

Os doentes tratados com secucinumab podem receber vacinas inativas ou não-vivas. Num estudo, após vacinação antimeningocócica e de *influenza* inativado, uma proporção similar de voluntários saudáveis tratados com 150 mg de secucinumab e tratados com placebo desencadearam uma resposta imune adequada, pelo menos um aumento de 4 vezes nos títulos de anticorpos para as vacinas meningocócicas e *influenza*. Os dados sugerem que o secucinumab não suprime a resposta imunológica humoral às vacinas antimeningocócicas e *influenza*.

Antes de iniciar o tratamento com Cosentyx, recomenda-se que os doentes pediátricos recebam todas as imunizações apropriadas à idade, de acordo com as diretrizes atuais de vacinação.

Terapêutica imunossupressora concomitante

Em estudos na psoríase, a segurança e a eficácia de secucinumab em associação com imunossupressores, incluindo medicamentos biológicos, ou fototerapia, não foram avaliadas. O secucinumab foi administrado concomitantemente com metotrexato (MTX), sulfasalazina e/ou corticosteroides nos estudos na artrite (incluindo em doentes com artrite psoriática e espondilite anquilosante). Deve ter-se precaução quando se considera a utilização concomitante de outros imunossupressores e secucinumab (ver também secção 4.5).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Vacinas de vírus vivos atenuados não devem ser administradas simultaneamente com secucinumab (ver também secção 4.4)

Num estudo com indivíduos adultos com psoríase em placas, não foi observada interação entre secucinumab e midazolam (substrato do CYP3A4).

Não foi observada interação quando secucinumab foi administrado concomitantemente com metotrexato (MTX) e/ou corticosteroides nos estudos na artrite (incluindo em doentes com artrite psoriática e espondiloartrite axial).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

Mulheres com potencial para engravidar devem usar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento e durante pelo menos 20 semanas após o tratamento.

Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização de secucinumab em mulheres grávidas.

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Cosentyx durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se secucinumab é excretado no leite humano. As imunoglobulinas são excretadas no leite humano e não se sabe se secucinumab é absorvido sistemicamente após a ingestão. Devido ao potencial de reações adversas em lactentes devido a secucinumab, a decisão sobre a possibilidade de interromper a amamentação durante o tratamento e durante pelo menos 20 semanas após o tratamento ou interromper a terapêutica com Cosentyx, deve ser feita tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

O efeito de secucinumab na fertilidade humana não foi avaliado. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Cosentyx sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente notificadas são infeções do trato respiratório superior (17,1%) (mais frequentemente nasofaringites, rinites).

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas de estudos clínicos e dos relatos pós-comercialização (Tabela 3) estão listadas por classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA. Dentro de cada classe de sistemas de órgãos, as reações adversas são classificadas por frequência, com as reações mais frequentes primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. Além disso, a categoria correspondente para cada frequência de reações adversas é baseada na seguinte convenção: Muito frequentes ($\geq 1/10$); Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); Raros ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); Muito raros ($< 1/10\ 000$); e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Mais de 20 000 doentes foram tratados com secucinumab em estudos com e sem ocultação em várias indicações (psoríase em placas, artrite psoriática, espondiloartrite axial, hidradenite supurativa e outras condições autoimunes), representando 34 908 doentes-ano de exposição. Destes, mais de 14 000 doentes foram expostos ao secucinumab durante pelo menos um ano. O perfil de segurança de secucinumab é consistente em todas as indicações.

Tabela 3 Lista das reações adversas em estudos clínicos¹⁾ e experiência pós-comercialização

Classe de sistemas de órgãos	Frequência	Reação adversa
Infeções e infestações	Muito frequentes	Infeções do trato respiratório superior
	Frequentes	Herpes oral
	Pouco frequentes	Candidíase oral
		Otite externa
		Infeções do trato respiratório inferior <i>Tinea pedis</i>
Desconhecido	Candidíase cutânea e da mucosa (incluindo candidíase esofágica)	
Doenças do sangue e do sistema linfático	Pouco frequentes	Neutropenia
Doenças do sistema imunitário	Raros	Reações anafiláticas
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Cefaleia
Afeções oculares	Pouco frequentes	Conjuntivite
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes	Rinorreia
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Diarreia
	Frequentes	Náuseas
	Pouco frequentes	Doença inflamatória intestinal
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequentes	Urticária
		Eczema disidrótico
	Raros	Dermatite exfoliativa ²⁾
		Vasculite de hipersensibilidade
Desconhecido	Pioderma gangrenoso	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes	Fadiga
¹⁾ Estudo clínicos controlados por placebo (fase III) em doentes com psoríase em placas, AP, EA, EAx-nr e HS expostos a 300 mg, 150 mg, 75 mg ou placebo até 12 semanas (psoríase) ou 16 semanas (AP, EA, EAx-nr e HS) de duração de tratamento. ²⁾ Os casos foram notificados em doentes com diagnóstico de psoríase.		

Descrição das reações adversas selecionadas

Infeções

Durante os ensaios clínicos controlados por placebo, na psoríase em placas (um total de 1382 doentes tratados com secucinumab e 694 doentes tratados com placebo, durante 12 semanas), foram notificadas infeções em 28,7% dos doentes tratados com secucinumab comparativamente a 18,9% dos doentes tratados com placebo. A maioria das infeções consistiu em infeções do trato respiratório superior não graves e ligeiras a moderadas, como nasofaringites, que não exigiram a interrupção do tratamento. Houve um aumento da candidíase, das mucosas ou cutânea, consistente com o mecanismo de ação, mas os casos foram ligeiros ou moderados em termos de gravidade, não graves, respondedores ao tratamento padrão e não necessitaram interrupção do tratamento em estudo.

Ocorreram infecções graves em 0,14% dos doentes tratados com secucinumab e em 0,3% de doentes tratados com placebo (ver secção 4.4).

Durante a totalidade do período de tratamento (um total de 3430 doentes tratados com secucinumab até 52 semanas para a maioria dos doentes), foram notificadas infecções em 47,5% de doentes tratados com secucinumab (0,9 por doente-ano de seguimento). Foram notificadas infecções graves em 1,2% dos doentes tratados com secucinumab (0,015 por doente-ano de seguimento).

As taxas de infeção observadas nos ensaios clínicos na artrite psoriática e na espondiloartrite axial (espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não-radiográfica) foram semelhantes às observadas nos estudos na psoríase.

Doentes com hidradenite supurativa são mais suscetíveis a infecções. No período controlado por placebo dos estudos clínicos de hidradenite supurativa (um total de 721 doentes tratados com secucinumab e 363 doentes tratados com placebo até 16 semanas), as infecções foram numericamente superiores em comparação às observadas nos estudos de psoríase (30,7% dos doentes tratados com secucinumab em comparação com 31,7% em doentes tratados com placebo). A maioria foram não graves, ligeiras a moderadas e não exigiram descontinuação ou interrupção do tratamento.

Neutropenia

Nos estudos clínicos de Fase III na psoríase foi observada mais frequentemente neutropenia com secucinumab do que com placebo, mas a maioria dos casos foram ligeiros, transitórios e reversíveis. Foi notificada neutropenia $<1,0-0,5 \times 10^9/l$ (grau 3 CTCAE) em 18 dos 3430 (0,5) doentes tratados com secucinumab, sem dependência de dose ou relação temporal com infeções em 15 dos 18 casos. Não foram notificados casos de neutropenia mais grave. Nos 3 casos restantes foram notificadas infeções não graves com resposta usual à terapêutica padrão e não sendo necessário a descontinuação de secucinumab.

A frequência de neutropenia na artrite psoriática, na espondiloartrite axial (espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não-radiográfica) e hidradenite supurativa é semelhante à psoríase.

Foram notificados casos raros de neutropenia $<0,5 \times 10^9/l$ (CTCAE grau 4).

Reações de hipersensibilidade

Em estudos clínicos, foram observados casos de urticária e casos raros de reação anafilática ao secucinumab (ver também secção 4.4).

Imunogenicidade

Nos estudos clínicos na psoríase, artrite psoriática, espondiloartrite axial (espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não-radiográfica) e hidradenite supurativa, menos de 1% de doentes tratados com secucinumab até 52 semanas de tratamento desenvolveram anticorpos anti-secucinumab. Cerca de metade dos anticorpos antimedicação eram anticorpos neutralizantes mas não estavam associados com perda de eficácia ou anormalidades farmacocinéticas.

População pediátrica

Efeitos indesejáveis em doentes pediátricos a partir dos 6 anos de idade com psoríase em placas

A segurança do secucinumab foi avaliada em dois estudos de fase III em doentes pediátricos com psoríase em placas. O primeiro estudo (estudo pediátrico 1) foi um estudo controlado por placebo, em dupla ocultação, de 162 doentes, entre 6 e 18 anos de idade, com psoríase em placas grave. O segundo estudo (estudo pediátrico 2) é um estudo sem ocultação de 84 doentes, entre 6 e 18 anos de idade, com psoríase em placas moderada a grave. O perfil de segurança relatado nesses dois estudos foi consistente com o perfil de segurança relatado em doentes adultos com psoríase em placas.

Efeitos indesejáveis em doentes pediátricos com AIJ

A segurança de Cosentyx foi também avaliada num estudo de fase III em 86 doentes com artrite idiopática juvenil com ARE e APsJ, com 2 a menos de 18 anos de idade. O perfil de segurança descrito neste estudo foi consistente com o perfil de segurança descrito em doentes adultos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas.

Sítio da internet:

<http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Foram administradas doses até 30 mg/kg (aproximadamente 2000 a 3000 mg) por via intravenosa em estudos clínicos sem toxicidade limitante de dose. Em caso de sobredosagem, recomenda-se a monitorização do doente em relação a quaisquer sinais ou sintomas de reações adversas e a instituição imediata de tratamento sintomático apropriado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunossuppressores, inibidores da interleucina, código ATC: L04AC10

Mecanismo de ação

Secucinumab é um anticorpo monoclonal IgG1/k totalmente humano que se liga seletivamente e neutraliza a citocina pró-inflamatória interleucina 17A (IL-17A). Secucinumab funciona ligando-se à IL-17A e inibindo a sua interação com o recetor IL-17, que se expressa em vários tipos de células, incluindo queratinócitos. Como consequência, secucinumab inibe a libertação de citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e mediadores de danos nos tecidos e reduz as contribuições mediadas por IL-17A para doenças autoimunes e inflamatórias. Níveis clinicamente relevantes de secucinumab atingem a pele e reduzem os marcadores inflamatórios locais. Como consequência direta o tratamento com secucinumab reduz o eritema, o endurecimento e a descamação presentes nas lesões da psoríase em placas.

A IL-17A é uma citocina que surge naturalmente e que está envolvida em respostas inflamatórias imunológicas. A IL-17A desempenha um papel fundamental na patogénese da psoríase em placas, hidradenite supurativa, artrite psoriática e espondiloartrite axial (espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não-radiográfica) e tem expressão aumentada na pele com lesões em contraste com pele sem lesões, em doentes com psoríase em placas e no tecido sinovial em doentes com artrite psoriática. A IL-17A também tem expressão aumentada em lesões de hidradenite supurativa e foram observados níveis séricos aumentados de IL-17A em doentes afetados. A frequência das células produtoras de IL-17 foi também significativamente superior na medula óssea subcondral das articulações de doentes com espondiloartrite axial. Foi também encontrado um número aumentado de

linfócitos produtores de IL-17A em doentes com espondiloartrite axial não-radiográfica. A inibição da IL-17A demonstrou ser eficaz no tratamento da espondilite anquilosante, estabelecendo assim o papel principal desta citocina na espondiloartrite axial.

Efeitos farmacodinâmicos

Os níveis séricos de IL-17A total (livre e IL-17A ligada a secucinumab) estão inicialmente aumentados em doentes tratados com secucinumab. Isto é seguido por uma diminuição lenta, devido à reduzida depuração da IL-17A ligada a secucinumab, indicando que secucinumab captura seletivamente a IL-17A livre, que desempenha um papel fundamental na patogénese da psoríase em placas.

Num estudo com secucinumab, verificou-se que infiltrados de neutrófilos epidérmicos e vários marcadores associados a neutrófilos que estão aumentados na pele com lesões em doentes com psoríase em placas, foram reduzidos significativamente após uma a duas semanas de tratamento.

O secucinumab demonstrou baixar (em 1 a 2 semanas de tratamento) os níveis de proteína C reativa, que é um marcador de inflamação.

Eficácia e segurança clínicas

Psoríase em placas em adultos

A segurança e a eficácia de secucinumab foram avaliadas em quatro estudos de fase III aleatorizados, em dupla ocultação e controlados por placebo, em doentes com psoríase em placas moderada a grave que eram candidatos a fototerapia ou terapêutica sistémica [ERASURE, FIXTURE, FEATURE, JUNCTURE]. A eficácia e segurança de secucinumab 150 mg e 300 mg foram avaliados *versus* placebo ou etanercept. Adicionalmente, um estudo avaliou um regime de tratamento crónico *versus* um “tratamento conforme necessário” [SCULPTURE].

Dos 2403 doentes que foram incluídos nos estudos clínicos controlados por placebo, 79% eram doentes não sujeitos a terapêutica biológica, 45% tinham tido falência a tratamento não-biológico e 8% para tratamento biológico (6% eram falências a medicamento anti-TNF e 2% tinham falência para tratamentos biológicos anti p-40). Aproximadamente 15 a 25% dos doentes em estudos de fase III tinham artrite psoriática (AP) no início do estudo.

O estudo 1 na Psoríase (ERASURE) avaliou 738 doentes. Os doentes em secucinumab foram aleatorizados para receber doses de 150 mg ou 300 mg nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, e posteriormente a mesma dose todos os meses. O estudo 2 na Psoríase (FIXTURE) avaliou 1306 doentes. Os doentes em secucinumab foram aleatorizados para receber doses de 150 mg ou 300 mg nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, e posteriormente a mesma dose todos os meses. Os doentes aleatorizados para etanercept receberam doses de 50 mg duas vezes por semana durante 12 semanas, seguido de 50 mg por semana. Em ambos os estudos 1 e 2, os doentes aleatorizados para receber placebo, que eram não respondedores na semana 12, passaram para o grupo de tratado com secucinumab (150 mg ou 300 mg) nas semanas 12, 13, 14, e 15, seguindo-se a mesma dose todos os meses a partir da semana 16. Todos os doentes foram acompanhados até 52 semanas após a primeira administração do tratamento em estudo.

O estudo 3 na Psoríase (FEATURE) avaliou 177 doentes, utilizando uma seringa pré-cheia em comparação com placebo após 12 semanas de tratamento para avaliar a segurança, tolerabilidade e usabilidade da autoadministração de secucinumab através de seringa pré-cheia. O estudo 4 na Psoríase (JUNCTURE) avaliou 182 doentes usando uma caneta pré-cheia em comparação com placebo após 12 semanas de tratamento para avaliar a segurança, tolerabilidade e usabilidade da autoadministração de secucinumab através de uma caneta pré-cheia. Em ambos os estudos 3 e 4, os doentes em secucinumab foram aleatorizados para receber doses de 150 mg ou 300 mg nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, e posteriormente a mesma dose todos os meses. Os doentes também foram aleatorizados para receber placebo nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguindo-se a mesma dose todos os meses.

O estudo 5 na Psoríase (SCULPTURE) avaliou 966 doentes. Todos os doentes receberam doses de

secucinumab 150 mg ou 300 mg nas semanas 0, 1, 2, 3, 4, 8 e 12 e foram depois aleatorizados para receber um regime de manutenção da mesma dose a cada mês a partir da semana 12 ou para um “tratamento conforme necessário” com a mesma dose. Os doentes aleatorizados para “tratamento conforme necessário” não atingiram uma manutenção da resposta adequada, e portanto, é recomendado um regime de manutenção mensal fixo.

Os objetivos co-primários dos estudos controlados com medicamento ativo ou placebo incluíram a proporção de doentes que atingiram uma resposta PASI 75 e resposta IGA mod 2011 “pele limpa” ou “quase limpa” *versus* placebo na semana 12 (ver Tabelas 4 e 5). A dose de 300 mg proporcionou uma pele melhorada particularmente para as categorias “pele limpa” ou “quase limpa” através dos índices de eficácia PASI 90, PASI 100, e resposta IGA mod 2011 0 ou 1 em todos os estudos com efeitos máximos observados na semana 16, sendo assim esta dose a recomendada.

Tabela 4 Resumo da resposta clínica de PASI 50/75/90/100 & IGA* mod 2011 “pele limpa” ou “quase limpa” nos estudos 1, 3 e 4 na psoríase (ERASURE, FEATURE e JUNCTURE)

	Placebo	Semana 12		Semana 16		Semana 52	
		150 mg	300 mg	150 mg	300 mg	150 mg	300 mg
Estudo 1							
Número de doentes	246	244	245	244	245	244	245
Número de respostas PASI 50 (%)	22 (8,9%)	203 (83,5%)	222 (90,6%)	212 (87,2%)	224 (91,4%)	187 (77%)	207 (84,5%)
Número de respostas PASI 75 (%)	11 (4,5%)	174 (71,6%)**	200 (81,6%)**	188 (77,4%)	211 (86,1%)	146 (60,1%)	182 (74,3%)
Número de respostas PASI 90 (%)	3 (1,2%)	95 (39,1%)**	145 (59,2%)**	130 (53,5%)	171 (69,8%)	88 (36,2%)	147 (60,0%)
Número de respostas PASI 100 (%)	2 (0,8%)	31 (12,8%)	70 (28,6%)	51 (21,0%)	102 (41,6%)	49 (20,2%)	96 (39,2%)
Número de respostas IGA mod 2011 “pele limpa” ou “quase limpa” (%)	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 doentes	59	59	58	-	-	-	-
Número de respostas PASI 50 (%)	3 (5,1%)	51 (86,4%)	51 (87,9%)	-	-	-	-
Número de respostas PASI 75 (%)	0 (0,0%)	41 (69,5%)**	44 (75,9%)**	-	-	-	-
Número de respostas PASI 90 (%)	0 (0,0%)	27 (45,8%)	35 (60,3%)	-	-	-	-
Número de respostas PASI 100 (%)	0 (0,0%)	5 (8,5%)	25 (43,1%)	-	-	-	-
Número de respostas IGA mod 2011 “pele limpa” ou “quase limpa” (%)	0 (0,0%)	31 (52,5%)**	40 (69,0%)**	-	-	-	-
Estudo 4							
Número de doentes	61	60	60	-	-	-	-
Número de respostas PASI 50 (%)	5 (8,2%)	48 (80,0%)	58 (96,7%)	-	-	-	-
Número de respostas PASI 75 (%)	2 (3,3%)	43 (71,7%)**	52 (86,7%)**	-	-	-	-
Número de respostas PASI 90 (%)	0 (0,0%)	24 (40,0%)	33 (55,0%)	-	-	-	-
Número de respostas PASI 100 (%)	0 (0,0%)	10 (16,7%)	16 (26,7%)	-	-	-	-
Número de respostas IGA mod 2011 “pele limpa” ou “quase limpa” (%)	0 (0,0%)	32 (53,3%)**	44 (73,3%)**	-	-	-	-

* O IGA mod 2011 é um índice com uma escala de 5 categorias considerando “0 = sem lesões cutâneas (pele limpa)”, “1 = quase sem lesões cutâneas (pele quase limpa)”, “2 = lesões cutâneas ligeiras”, “3 = lesões cutâneas moderadas” ou “4 = lesões cutâneas graves”, que indica a avaliação global do médico da gravidade da psoríase tendo em conta o endurecimento, eritema e descamação. O resultado do tratamento com obtenção de “pele limpa” ou “quase limpa” consistiu na ausência de sinais de psoríase ou pele ligeiramente rosada, sem espessamento e sem descamação ou descamação mínima.

** valor p *versus* placebo e ajustamento para multivariáveis: p<0,0001.

Tabela 5 Resumo da resposta clínica no estudo 2 na psoríase (FIXTURE)

	Semana 12				Semana 16				Semana 52		
	Placebo	150 mg	300 mg	Etanercept	150 mg	300 mg	Etanercept	150 mg	300 mg	Etanercept	
Número de doentes	324	327	323	323	327	323	323	327	323	323	
Número de respostas PASI 50 (%)	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%)	
Número de respostas PASI 75 (%)	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%)	
Número de respostas PASI 90 (%)	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%)	
Número de respostas PASI 100(%)	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%)	
Número de respostas IGA mod 2011 “pele limpa” ou “quase limpa” (%)	9 (2,8%)	167 (51,1%)	202 (62,5%)	88 (27,2%)	200 (61,2%)	244 (75,5%)	127 (39,3%)	168 (51,4%)	219 (67,8%)	120 (37,2%)	

** valores de p *versus* etanercept: p=0,0250

Num estudo adicional na psoríase (*CLEAR*) foram avaliados 676 doentes. O secucinumab 300 mg atingiu os objetivos primários e secundários mostrando superioridade *versus* o ustecinumab, em termos de resposta PASI 90 à semana 16 (objetivo primário), rapidez no início de resposta PASI 75 à semana 4, e resposta PASI 90 a longo prazo à semana 52. Foi observada precocemente e de modo continuado até à semana 52, uma maior eficácia do secucinumab quando comparado com o ustecinumab para os objetivos PASI 75/90/100 e resposta IGA mod 2011 0 ou 1 (“pele limpa” ou “quase limpa”) (Tabela 6).

Tabela 6 Resumo da resposta clínica no estudo *CLEAR*

	Semana 4		Semana 16		Semana 52	
	Secucinumab 300 mg	Ustecinumab*	Secucinumab 300 mg	Ustecinumab*	Secucinumab 300 mg	Ustecinumab*
Número de doentes	334	335	334	335	334	335
Número de respostas PASI 75(%)	166 (49,7%)**	69 (20,6%)	311 (93,1%)	276 (82,4%)	306 (91,6%)	262 (78,2%)
Número de respostas PASI 90 (%)	70 (21,0%)	18 (5,4%)	264 (79,0%)**	192 (57,3%)	250 (74,9%)***	203 (60,6%)
Número de respostas PASI 100(%)	14 (4,2%)	3 (0,9%)	148 (44,3%)	95 (28,4%)	150 (44,9%)	123 (36,7%)
Número de respostas IGA mod 2011 “pele limpa” ou “quase limpa” (%)	128 (38,3%)	41 (12,2%)	278 (83,2%)	226 (67,5%)	261 (78,1%)	213 (63,6%)

* Os doentes tratados com secucinumab receberam a dose de 300 mg nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguido da mesma dose a cada 4 semanas até à semana 52. Os doentes tratados com ustecinumab receberam 45 mg ou 90 mg nas semanas 0 e 4 e depois a cada 12 semanas até à semana 52 (dose tendo em conta o peso, de acordo com posologia aprovada)

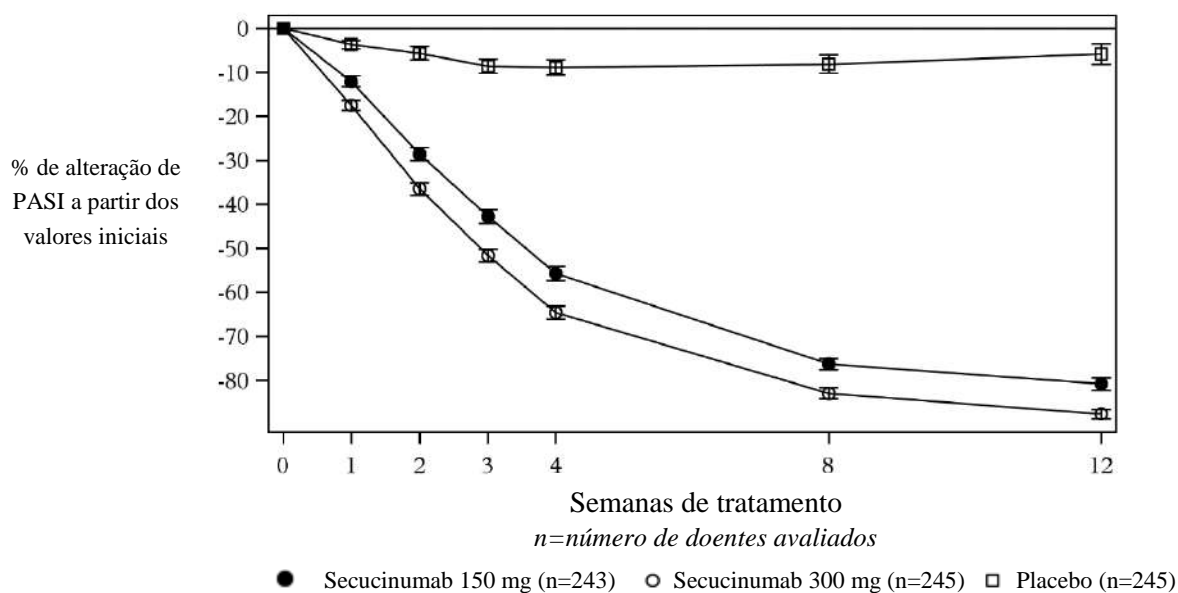
** valor p *versus* ustecinumab: p<0,0001 para o objetivo primário de PASI 90 à semana 16 e o objetivo secundário de PASI 75 à semana 4

*** valor p *versus* ustecinumab: p<0,0001 para o objetivo secundário de PASI 90 à semana 52

O secucinumab foi eficaz em doentes não sujeitos a terapêutica sistémica, em doentes não sujeitos a terapêutica biológica, em doentes expostos a terapêutica anti-TNF e doentes não respondedores a terapêutica anti-TNF. As melhorias no PASI 75 em doentes com artrite psoriática no início do estudo foram semelhantes às da população total com psoríase em placas.

O secucinumab foi associado a um rápido início de eficácia com uma redução média de 50% PASI na semana 3 para a dose de 300 mg.

Figura 1 Tempo de alteração percentual da classificação média PASI a partir dos valores iniciais do estudo 1 (ERASURE)



Localizações específicas/formas de psoríase em placas

Em dois estudos adicionais controlados por placebo, foi observada melhoria quer na psoríase das unhas (TRANSFIGURE, 198 doentes) quer na psoríase em placas palmoplantar (GESTURE, 205 doentes). No estudo TRANSFIGURE, o secucinumab foi superior a placebo na semana 16 (46,1% para 300 mg; 38,4% para 150 mg e 11,7% para placebo) como avaliado pela melhoria significativa em relação aos valores iniciais do índice *Nail Psoriasis Severity Index* (NAPSI %) para doentes com psoríase em placas moderada a grave com envolvimento ungueal. No estudo GESTURE, o secucinumab foi superior a placebo na semana 16 (33,3% para 300 mg; 22,1% para 150 mg e 1,5% para placebo) como avaliado pela melhoria significativa do ppIGA 0 ou resposta 1 “pele limpa” ou “quase limpa” para doentes com psoríase em placas palmoplantar moderada a grave.

Um estudo controlado por placebo avaliou 102 doentes com psoríase do couro cabeludo moderada a grave, definida como tendo uma pontuação de *Psoriasis Scalp Severity Index* (PSSI) ≥ 12 , a IGA mod 2011 apenas do couro cabeludo com pontuação de 3 ou mais e de pelo menos 30% da superfície da área do couro cabeludo afetada. O secucinumab 300 mg foi superior ao placebo à semana 12, avaliado pela melhoria significativa em relação aos valores iniciais em ambas as respostas PSSI 90 (52,9% versus 2,0%) e resposta IGA mod 2011 0 ou 1 apenas no couro cabeludo (56,9% versus 5,9%). A melhoria em ambos os objetivos manteve-se para os doentes com secucinumab que continuaram o tratamento até à semana 24.

Qualidade de vida/Resultados apresentados pelos doentes

Foram demonstradas melhorias estatisticamente significativas na semana 12 (estudos 1-4) a partir dos valores iniciais, no DLQI (Índice Dermatológico de Qualidade de Vida). As reduções médias (correspondendo a melhorias) no DLQI a partir dos valores iniciais variaram de -10,4 para -11,6 com secucinumab 300 mg, de -7,7 para -10,1 com secucinumab 150 mg, versus -1,1 para -1,9 para placebo na semana 12. Estas melhorias foram mantidas durante 52 semanas (estudos 1 e 2).

Quarenta por cento dos participantes nos estudos 1 e 2 completou o *Psoriasis Symptom Diary*® (Diário de Sintomas da Psoríase). Para os participantes que completaram o diário em cada um destes estudos, demonstrou-se melhoria estatisticamente significativa na semana 12 desde os valores iniciais versus placebo, relativamente a sinais e sintomas de prurido, dor e descamação mencionados pelos doentes.

Foram demonstradas melhorias estatisticamente significativas de DLQI na semana 4 em doentes tratados com o secucinumab quando comparado com doentes tratados com o ustecinumab (CLEAR), mantendo-se estas melhorias até às 52 semanas.

Foram demonstradas melhorias estatisticamente significativas de sinais e sintomas notificados pelos doentes relativamente à comichão, dor e descamação na semana 16 e semana 52 (CLEAR) no *Psoriasis Symptom Diary*® em doentes tratados com o secucinumab quando comparados com doentes tratados com o ustecinumab.

No estudo da psoríase do couro cabeludo foram demonstradas melhorias estatisticamente significativas (diminuições) na semana 12 desde os valores iniciais nos sinais e sintomas notificados pelos doentes relativamente à comichão no couro cabeludo, dor e descamação quando comparado com o placebo.

Flexibilidade de dose na psoríase em placa

Um estudo aleatorizado, em dupla ocultação e multicêntrico avaliou dois regimes posológicos de manutenção (300 mg a cada 2 semanas [Q2W] e 300 mg a cada 4 semanas [Q4W]) administrados por seringa pré-cheia de 150 mg em 331 doentes com peso corporal ≥ 90 kg com psoríase moderada a grave. Os doentes foram aleatorizados 1:1 da seguinte forma:

- secucinumab 300 mg nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4 seguido pela mesma dose a cada 2 semanas (Q2W) até à semana 52 (n = 165).
- secucinumab 300 mg nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4 seguido pela mesma dose a cada 4 semanas (Q4W) até à semana 16 (n = 166).
 - Os doentes aleatorizados para receber secucinumab 300 mg Q4W que apresentavam uma resposta PASI 90 na semana 16 continuaram a receber o mesmo regime posológico até à semana 52. Os doentes aleatorizados para receber secucinumab 300 mg Q4W que não apresentavam uma resposta PASI 90 na semana 16, ou continuaram o mesmo regime posológico, ou foram selecionados para receber secucinumab 300 mg Q2W até à semana 52.

No geral, as taxas de resposta de eficácia para o grupo tratado com o regime a cada 2 semanas foram maiores em comparação com o grupo tratado com o regime a cada 4 semanas (Tabela 7).

Tabela 7 Resumo da resposta clínica no estudo de flexibilidade de dose na psoríase em placas*

	Semana 16		Semana 52	
	secucinumab 300 mg Q2W	secucinumab 300 mg Q4W	secucinumab 300 mg Q2W	secucinumab 300 mg Q4W ¹
Número de doentes	165	166	165	83
Resposta PASI 90 n (%)	121 (73,2%) **	92 (55,5%)	126 (76,4%)	44 (52,4%)
Resposta IGA mod 2011 pele “limpa” ou “quase limpa” n (%)	122 (74,2%) ²	109 (65,9%) ²	125 (75,9%)	46 (55,6%)
* Imputação múltipla ¹ 300 mg Q4W: doentes tratados continuamente com 300 mg Q4W, independentemente de apresentarem resposta PASI 90 na semana 16; 43 doentes apresentavam resposta PASI 90 na semana 16 e 40 doentes não apresentavam resposta PASI 90 na semana 16 ** Valor de p unilateral = 0,0003 para o objetivo primário de PASI 90 na semana 16 ² Não estatisticamente significativo				

Nos doentes que não apresentavam resposta PASI 90 na semana 16 e foram aumentados para secucinumab 300 mg Q2W, as taxas de resposta do PASI 90 melhoraram em comparação com aqueles que permaneceram no regime posológico de secucinumab 300 mg Q4W, enquanto as taxas de resposta IGA mod 2011 0/1 permaneceram estáveis ao longo do tempo em ambos os grupos de tratamento.

Os perfis de segurança dos dois regimes posológicos, Cosentyx 300 mg administrado a cada 4 semanas e Cosentyx 300 mg administrado a cada 2 semanas, em doentes com peso corporal ≥ 90 kg foram comparáveis e consistentes com o perfil de segurança relatado em doentes com psoríase.

Hidradenite supurativa

A segurança e a eficácia de secucinumab foram avaliadas em 1084 doentes em dois estudos de Fase III aleatorizados, em dupla ocultação, controlados por placebo, em doentes adultos com hidradenite supurativa (HS) moderada a grave que eram candidatos à terapêutica biológica sistémica. Os doentes deveriam ter pelo menos cinco lesões inflamatórias afetando pelo menos duas áreas anatómicas no início do estudo.

No estudo 1 da HS (SUNSHINE) e no estudo 2 da HS (SUNRISE), 4,6% e 2,8% dos doentes, respectivamente, pertenciam ao estadio I de Hurley, 61,4% e 56,7% pertenciam ao estadio II de Hurley e 34,0% e 40,5% pertenciam ao estadio III de Hurley. A proporção de doentes com peso ≥ 90 kg foi de 54,7% no estudo 1 da HS e 50,8% no estudo 2 da HS. Os doentes nesses estudos tiveram diagnóstico de HS moderado a grave numa média de 7,3 anos e 56,3% dos participantes do estudo eram do sexo feminino.

No estudo 1 da HS e no estudo 2 da HS, 23,8% e 23,2% dos doentes, respectivamente, foram previamente tratados com um medicamento biológico. 82,3% e 83,6% dos doentes, respectivamente, foram previamente tratados com antibióticos sistémicos.

O estudo 1 da HS avaliou 541 doentes e o estudo 2 da HS avaliou 543 doentes, dos quais 12,8% e 10,7%, respectivamente, receberam antibióticos em dose estável concomitante. Em ambos os estudos, os doentes aleatorizados para secucinumab receberam 300 mg por via subcutânea nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguidos de 300 mg a cada 2 semanas (Q2W) ou a cada 4 semanas (Q4W). Na semana 16, os doentes que foram aleatorizados para placebo foram re-aleatorizados para receber secucinumab 300 mg nas semanas 16, 17, 18, 19 e 20, seguido por secucinumab 300 mg Q2W ou secucinumab 300 mg Q4W.

O objetivo primário em ambos os estudos (estudo 1 da HS e estudo 2 da HS) foi a proporção de doentes que atingirem uma resposta clínica de hidradenite supurativa (*Hidradenitis Suppurativa Clinical Response*) definida como uma diminuição de pelo menos 50% na contagem de abscessos e nódulos inflamatórios sem aumento no número de abscessos e/ou no número de fístulas de drenagem relativamente ao início do estudo (HiSCR50) à semana 16. A redução da dor na pele relacionada com a HS foi avaliada como um objetivo secundário nos dados agrupados do estudo 1 da HS e do estudo 2 da HS usando uma Escala de Classificação Numérica (*Numerical Rating Scale NRS*) em doentes que entraram nos estudos com uma pontuação inicial de 3 ou mais.

No estudo 1 da HS e no estudo 2 da HS, uma maior proporção de doentes tratados com secucinumab 300 mg Q2W alcançou uma resposta HiSCR50 com uma diminuição na contagem de abscessos e nódulos inflamatórios (AN) em comparação com placebo à semana 16. No estudo 2 da HS, uma diferença na resposta HiSCR50 e contagem de AN foi também observada com o regime de tratamento de secucinumab 300 mg Q4W. No grupo de secucinumab 300 mg Q2W no estudo 1 da HS e no grupo de secucinumab 300 mg Q4W no estudo 2 da HS, uma taxa mais baixa de doentes apresentou exacerbações até a semana 16 comparativamente ao placebo. Uma proporção maior de doentes tratados com secucinumab 300 mg Q2W (dados agrupados) tiveram uma diminuição clinicamente relevante na dor na pele devido à HS em comparação com o placebo na semana 16 (Tabela 8).

Tabela 8 Resposta clínica no estudo 1 da HS e estudo 2 da HS à semana 16¹

	Estudo 1 da HS			Estudo 2 da HS		
	Placebo	300 mg Q4W	300 mg Q2W	Placebo	300 mg Q4W	300 mg Q2W
Número de doentes aleatorizados	180	180	181	183	180	180
HiSCR50, n (%)	61 (33,7)	75 (41,8)	82 (45,0*)	57 (31,2)	83 (46,1*)	76 (42,3*)
Contagem AN, média % alteração da <i>baseline</i>	-24,3	-42,4	-46,8*	-22,4	-45,5*	-39,3*
Exacerbações, n (%)	52 (29,0)	42 (23,2)	28 (15,4*)	50 (27,0)	28 (15,6*)	36 (20,1)
Dados agrupados (estudo 1 da HS e estudo 2 da HS)						
	Placebo		300 mg Q4W	300 mg Q2W		
Número de doentes com NRS ≥ 3 na <i>baseline</i>	251		252	266		
Redução $\geq 30\%$ na dor na pele, resposta NRS30, n (%)	58 (23,0)		84 (33,5)	97 (36,6*)		
¹ A imputação múltipla foi implementada para lidar com dados ausentes n: Número médio arredondado de indivíduos com respostas em 100 imputações * Estatisticamente significativo versus placebo com base na hierarquia pré-definida com alfa geral=0,05 AN: Abscessos e nódulos inflamatórios; HiSCR: Resposta Clínica Hidradenite Supurativa; NRS: Escala de Classificação Numérica						

Em ambos os estudos, o início de ação do secucinumab ocorreu logo à semana 2, a eficácia aumentou progressivamente até a semana 16 e foi mantida até à semana 52.

Foram observadas melhorias para os objetivos primários e principais secundários em doentes com HS independentemente do tratamento prévio ou concomitante com antibióticos.

As respostas do HiSCR50 melhoraram à semana 16 em doentes naïve e previamente expostos a medicamentos biológicos.

Foram demonstradas melhorias superiores à semana 16 após o início do estudo em comparação com o placebo na qualidade de vida relacionada à saúde, conforme medido pelo Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia.

Artrite psoriática

A segurança e a eficácia de secucinumab foram avaliadas em 1999 doentes, em três estudos de Fase III aleatorizados, em dupla ocultação, controlados por placebo, em doentes com artrite psoriática ativa (≥ 3 articulações tumefactas e ≥ 3 articulações dolorosas) apesar de terapêutica com anti-inflamatórios não esteroides (AINE), corticosteroides ou medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (DMARD). Foram incluídos nestes estudos doentes com subtipos de AP, incluindo artrite poliarticular sem evidência de nódulos reumatoides, espondilite com artrite periférica, artrite periférica assimétrica, envolvimento interfalângico distal e artrite mutilante. Os doentes destes estudos tinham um tempo de diagnóstico de AP de pelo menos cinco anos. A maioria dos doentes tinha também lesões cutâneas ativas de psoríase ou antecedentes documentados de psoríase. Mais de 61% e 42% dos doentes com AP tinham entesite e dactilite, respetivamente, no início do estudo. Para todos os estudos, o objetivo primário foi a resposta de 20% do *American College of Rheumatology* (ACR20). Para o estudo 1 da Artrite Psoriática (estudo 1 da AP) e estudo 2 da Artrite Psoriática (estudo 2 da AP), o objetivo primário foi na semana 24. Para o estudo 3 da Artrite Psoriática (estudo 3 da AP), o objetivo primário foi na semana 16 com o objetivo secundário chave, a alteração do início da pontuação total da escala

Sharp modificada - *modified Total Sharp Score* (mTSS), na semana 24.

No estudo 1 da AP, no estudo 2 da AP e no estudo 3 da AP, 29%, 35% e 30% dos doentes, respetivamente, foram anteriormente tratados com um agente anti-TNF α e descontinuaram o agente anti-TNF α por falta de eficácia ou intolerância (doentes com resposta inadequada a anti-TNF α -IR ou anti-TNF α -IR).

O estudo 1 da AP (FUTURE 1) avaliou 606 doentes, dos quais 60,7% foram tratados com MTX concomitante. Os doentes aleatorizados para secucinumab receberam 10 mg/kg, por via intravenosa, às semanas 0, 2, e 4, seguido por 75 mg ou 150 mg, por via subcutânea, mensalmente a partir da semana 8. Os doentes aleatorizados para receber placebo que foram não-respondedores à semana 16 (doentes de resgate precoce) e os outros doentes em placebo à semana 24 foram re-aleatorizados para receber secucinumab (75 mg ou 150 mg, por via subcutânea), seguido da mesma dose mensalmente.

O estudo 2 da AP (FUTURE 2) avaliou 397 doentes, dos quais 46,6% foram tratados com MTX concomitante. Os doentes aleatorizados para secucinumab receberam 75 mg, 150 mg ou 300 mg por via subcutânea, às semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguido da mesma dose mensalmente. Os doentes aleatorizados para receber placebo que foram não-respondedores à semana 16 (doentes de resgate precoce) foram re-aleatorizados para receber secucinumab (150 mg ou 300 mg, por via subcutânea) à semana 16, seguido da mesma dose mensalmente. Os doentes aleatorizados para receber placebo, que foram respondedores à semana 16, foram re-aleatorizados para receber secucinumab (150 mg ou 300 mg, por via subcutânea) à semana 24, seguido da mesma dose mensalmente.

O estudo 3 da AP (FUTURE 5) avaliou 996 doentes, dos quais 50,1% foram tratados com MTX concomitante. Os doentes aleatorizados para secucinumab receberam 150 mg, 300 mg ou placebo por via subcutânea, às semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguido da mesma dose mensalmente ou uma injeção mensal de secucinumab 150 mg (sem dose de carga). Os doentes aleatorizados para receber placebo que foram não-respondedores à semana 16 (doentes de resgate precoce) foram re-aleatorizados para receber secucinumab (150 mg ou 300 mg, por via subcutânea) à semana 16, seguido da mesma dose mensalmente. Os doentes aleatorizados para receber placebo, que foram respondedores à semana 16, foram re-aleatorizados para receber secucinumab (150 mg ou 300 mg, por via subcutânea) à semana 24, seguido da mesma dose mensalmente.

Sinais e sintomas

O tratamento com secucinumab resultou numa melhoria significativa nas medidas de atividade da doença, comparativamente com placebo às semanas 16 e 24 (ver Tabela 9).

Tabela 9 Resposta clínica no estudo 2 na AP e estudo 3 na AP à semana 16 e semana 24

	estudo 2 na AP			estudo 3 na AP		
	Placebo	150 mg ¹	300 mg ¹	Placebo	150 mg ¹	300 mg ¹
Número de doentes aleatorizados	98	100	100	332	220	222
Número de respostas ACR20 (%)						
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%***)
Número de respostas ACR50 (%)						
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%***)

Número de respostas ACR70 (%)						
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% ***)
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***
Número de doentes com psoríase cutânea com envolvimento $\geq 3\%$ BSA na <i>baseline</i>	43 (43,9%)	58 (58,0%)	41 (41,0%)	162 (48,8%)	125 (56,8%)	110 (49,5%)
Número de respostas PASI 75 (%)						
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% ***)
Número de respostas PASI 90 (%)						
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% ***)
Número de resoluções da dactilite (%) †						
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% ***)

Número de resoluções da entesite (%) ‡						
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%***)

* p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001; *versus* placebo

Todos os valores p foram ajustados para multiplicidade de análises, com base numa hierarquia pré-definida à semana 24 para o estudo 2 da AP, exceto para ACR70, Dactilite e Entesite que foram objetivos exploratórios e todos os objetivos à semana 16.

Todos os valores p foram ajustados para multiplicidade de análises, com base numa hierarquia pré-definida à semana 16 para o estudo 3 da AP, exceto para ACR70 que foi um objetivo exploratório e todos os objetivos à semana 24.

Foi usada imputação de não-respondedor para falha no objetivo binário.

ACR: *American College of Rheumatology*; PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; DAS: *Disease Activity Score*; BSA: *Body Surface Area*

◊Objetivo primário

¹Secucinumab 150 mg ou 300 mg por via subcutânea às semanas 0, 1, 2, 3, e 4 seguidas da mesma dosagem mensalmente.

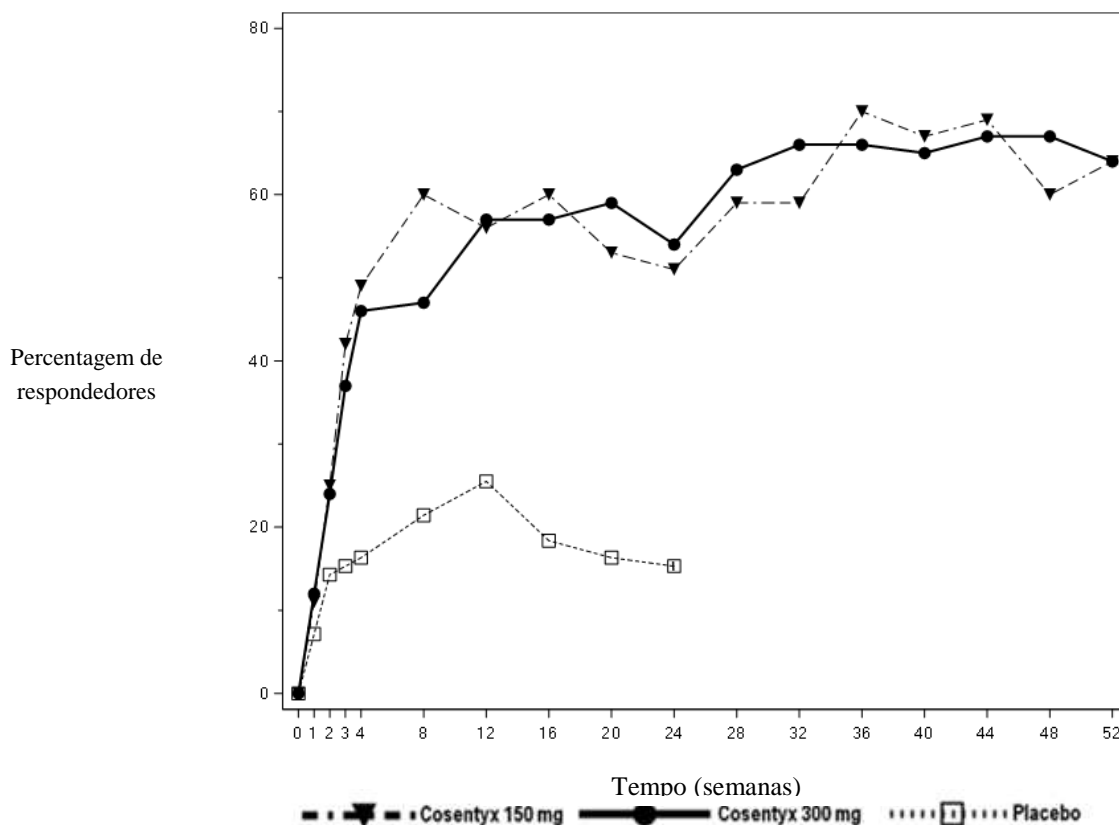
†Em doentes com dactilite na *baseline* (n=27, 32, 46, respetivamente para o estudo 2 da AP e n=124, 80, 82, respetivamente para o estudo 3 da AP)

‡Em doentes com entesite na *baseline* (n=65, 64, 56, respetivamente para o estudo 2 da AP e n=192, 141, 140, respetivamente para o estudo 3 da AP)

O início de ação de secucinumab ocorreu logo à semana 2. Foi atingida diferença estatística na resposta ACR 20 *versus* placebo à semana 3.

A percentagem de doentes que atingiu uma resposta ACR 20 por visita é apresentada na Figura 2.

Figura 2 Resposta ACR20 no estudo 2 da AP ao longo do tempo até à semana 52



Foram observadas respostas semelhantes para os objetivos primário e secundário em doentes com AP independentemente de estarem ou não em tratamento concomitante com MTX. No estudo 2 da AP, à semana 24, os doentes tratados com secucinumab e com MTX concomitante tiveram uma resposta ACR 20 superior a placebo (47,7% e 54,4% para 150 mg e 300 mg, respetivamente, em comparação com placebo 20,0%) e resposta ACR 50 também superior a placebo (31,8% e 38,6% para 150 mg e 300 mg, respetivamente, em comparação com placebo 8,0%). Os doentes tratados com secucinumab sem MTX concomitante tiveram uma resposta ACR 20 superior a placebo (53,6% e 53,6% para 150 mg e 300 mg, respetivamente, em comparação com placebo 10,4%) e uma resposta ACR 50 também superior a placebo (37,5% e 32,1% para 150 mg e 300 mg, respetivamente, em comparação com placebo 6,3%).

No estudo 2 da AP, tanto os doentes anti-TNF α -naive como os doentes anti-TNF α -IR tratados com secucinumab tiveram uma resposta ACR20 significativamente superior, em comparação com placebo, à semana 24, com uma resposta ligeiramente superior no grupo anti-TNF α -naive (anti-TNF α -naive: 64% e 58% para 150 mg e 300 mg, respetivamente, em comparação com placebo 15,9%; anti-TNF α -IR: 30% e 46% para 150 mg e 300 mg, respetivamente, em comparação com placebo 14,3%). No subgrupo de doentes anti-TNF α -IR, apenas a dose de 300 mg demonstrou uma taxa de resposta significativamente superior para ACR 20 em comparação com placebo ($p < 0,05$) e demonstrou benefício com significado clínico sobre 150 mg em múltiplos objetivos secundários. Foram observadas melhorias na resposta PASI 75 em ambos os subgrupos e a dose de 300 mg demonstrou um benefício estatisticamente significativo em doentes anti-TNF α -IR.

Foram observadas melhorias em todos os componentes dos critérios ACR, incluindo avaliação da dor pelo doente. No estudo 2 da AP, a proporção de doentes que atingiram os critérios de resposta modificados para a AP (PsARC) foi superior nos doentes tratados com secucinumab (59,0% e 61,0% para 150 mg e 300 mg, respetivamente) em comparação com placebo (26,5%) à semana 24.

Nos estudos 1 e 2 da AP, a eficácia foi mantida até à semana 104. No estudo 2 da AP, dos 200 doentes inicialmente aleatorizados para secucinumab 150 mg e 300 mg, 178 (89%) doentes continuavam em

tratamento à semana 52. Dos 100 doentes aleatorizados para secucinumab 150 mg, 64, 39 e 20 tiveram uma resposta ACR 20/50/70, respetivamente. Dos 100 doentes aleatorizados para secucinumab 300 mg, 64, 44 e 24 tiveram uma resposta ACR 20/50/70, respetivamente.

Resposta radiográfica

No estudo 3 da AP, a inibição da progressão de dano estrutural foi avaliada radiograficamente e expressa como alteração da pontuação total da escala Sharp modificada (*modified Total Sharp Score - mTSS*) e dos seus componentes, a pontuação da erosão (*Erosion Score - ES*) e a pontuação do estreitamento do espaço articular (*Joint Space Narrowing score - JSN*). Foram obtidas radiografias de mãos, punhos e pés no início, na semana 16 e/ou na semana 24 e classificadas independentemente por pelo menos dois leitores com ocultação do grupo de tratamento e o número da visita. O tratamento com 150 mg e 300 mg de secucinumab inibiu significativamente a taxa de progressão da lesão da articulação periférica em comparação com o tratamento com placebo, conforme medido pela alteração da linha de base em mTSS na semana 24 (Tabela 10).

A inibição da progressão de dano estrutural foi também avaliada no estudo 1 da AP às semanas 24 e 52, em comparação com os valores iniciais. Os dados à semana 24 são apresentados na Tabela 10.

Tabela 10 Alteração da pontuação total da escala Sharp modificada na artrite psoriática

	estudo 3 da AP			estudo 1 na AP	
	Placebo n=296	secucinumab 150 mg ¹ n=213	secucinumab 300 mg ¹ n=217	Placebo n=179	secucinumab 150 mg ² n=185
Pontuação total					
Valor inicial (DP)	15,0 (38,2)	13,5 (25,6)	12,9 (23,8)	28,4 (63,5)	22,3 (48,0)
Alteração média à semana 24	0,50	0,13*	0,02*	0,57	0,13*
*p<0,05 baseado num valor p nominal, mas não ajustado					
¹ Secucinumab 150 mg ou 300 mg por via subcutânea às semanas 0, 1, 2, 3, e 4 seguidas da mesma dosagem mensalmente.					
² 10 mg/kg às semanas 0, 2 e 4 seguido por doses subcutâneas de 75 mg ou 150 mg					

No estudo 1 da AP, a inibição de danos estruturais foi mantida com o tratamento com secucinumab até à semana 52.

No estudo 3 da AP, a percentagem de doentes sem progressão da doença (definida como uma alteração desde o valor inicial no mTSS de $\leq 0,5$) desde a aleatorização até à semana 24 foi de 80,3%, 88,5% e 73,6% para secucinumab 150 mg, 300 mg e placebo, respetivamente. Observou-se um efeito de inibição do dano estrutural em doentes anti-TNF α -naïve e anti-TNF α -IR e em doentes tratados com e sem MTX concomitante.

No estudo 1 da AP, a percentagem de doentes sem progressão da doença (definida como uma alteração desde o valor inicial no mTSS de $\leq 0,5$) desde a aleatorização até à semana 24 foi de 82,3% com secucinumab 10 mg/kg dose de carga intravenosa – 150 mg subcutâneos de manutenção e 75,7% com placebo. A percentagem de doentes sem progressão da doença desde a semana 24 até à semana 52 com secucinumab 10 mg/kg dose de carga intravenosa – seguido por 150 mg subcutâneos de manutenção e para os doentes em placebo que mudaram para 75 mg ou 150 mg subcutâneos a cada 4 semanas à semana 16 ou semana 24 foi de 85,7% e 86,8%, respetivamente.

Manifestações axiais em AP

Um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo (MAXIMISE) avaliou a eficácia de secucinumab em 485 doentes com AP com manifestações axiais sem tratamento prévio com medicamentos biológicos e resposta inadequada a AINES. O objetivo primário de uma melhoria de pelo menos 20% nos critérios de *Assessment of SpondyloArthritis International Society* (resposta

ASAS 20) à semana 12 foi alcançado. O tratamento com secucinumab 300 mg e 150 mg em comparação com placebo também demonstrou uma melhoria nos sinais e sintomas (incluindo diminuições da dor na coluna) e melhoria na função física (ver Tabela 11).

Tabela 11 Resposta clínica no estudo MAXIMISE à semana 12

	Placebo (n=164)	150 mg (n=157)	300 mg (n=164)
Resposta ASAS 20, % (IC 95%)	31,2 (24,6; 38,7)	66,3 (58,4; 73,3)*	62,9 (55,2; 70,0)*
Resposta ASAS 40, % (IC 95%)	12,2 (7,8; 18,4)	39,5 (32,1; 47,4)**	43,6 (36,2; 51,3)**
BASDAI 50, % (IC 95%)	9,8 (5,9; 15,6)	32,7 (25,8; 40,5)**	37,4 (30,1; 45,4)**
Dor na coluna, VAS (IC 95%)	-13,6 (-17,2; -10,0)	-28,5 (-32,2; -24,8)**	-26,5 (-30,1; -22,9)**
Função física, HAQ-DI (IC 95%)	-0,155 (-0,224; -0,086)	-0,330 (-0,401; -0,259)**	-0,389 (-0,458; -0,320)**
<p>* p<0,0001; <i>versus</i> placebo usando imputação múltipla. ** A comparação <i>versus</i> placebo não foi ajustada para multiplicidade. ASAS: <i>Assessment of SpondyloArthritis International Society Criteria</i>; BASDAI: <i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i>; VAS: <i>Visual Analog Scale</i>; HAQ-DI: <i>Health Assessment Questionnaire – Disability Index</i>.</p>			

As melhorias nos índices ASAS 20 e ASAS 40 para ambas as doses de secucinumab foram observadas à semana 4 e foram mantidas durante 52 semanas.

Função física e qualidade de vida relacionada com a saúde

No estudo 2 da AP e no estudo 3 da AP, os doentes tratados com secucinumab 150 mg (p=0,0555 e p<0,0001) e 300 mg (p=0,0040 e p<0,0001) mostraram uma melhoria na função física, em comparação com doentes tratados com placebo, conforme avaliado pelo índice de incapacidade *Health Assessment Questionnaire-Disability Index* (HAQ-DI) à semana 24 e semana 16, respetivamente. Foram observadas melhorias nas pontuações HAQ-DI independentemente de exposição anterior a anti-TNF α . Foram observadas respostas semelhantes no estudo 1 da AP.

Os doentes tratados com secucinumab reportaram melhorias significativas na qualidade de vida relacionada com a Saúde, avaliada pela pontuação do resumo da componente física do *Short Form-36 (Short Form-36 Health Survey Physical Component Summary - SF-36 PCS)* (p<0,001). Registaram-se também melhorias estatisticamente significativas, demonstradas em objetivos exploratórios avaliados de acordo com as pontuações do *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue* (FACIT-F), para 150 mg e 300 mg, em comparação com placebo (7,97; 5,97 *versus* 1,63, respetivamente) e estas melhorias foram mantidas até à semana 104 no estudo 2 da AP.

Foram observadas respostas semelhantes no estudo 1 da AP e a eficácia foi mantida até à semana 52.

Espondiloartrite axial (EAx)

Espondilite anquilosante (EA) / Espondiloartrite axial radiográfica

A segurança e eficácia de secucinumab foram avaliadas em 816 doentes em três estudos de Fase III, aleatorizados, em dupla ocultação, controlados por placebo, em doentes com espondilite anquilosante (EA) ativa com um *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) ≥ 4 apesar de terapêutica com anti-inflamatórios não esteroides (AINE), corticosteroides ou medicamentos anti-reumáticos modificadores da doença (DMARD). Os doentes no estudo 1 na Espondilite Anquilosante (estudo 1 na EA) e estudo 2 na Espondilite Anquilosante (estudo 2 na EA) tinham um tempo mediano de diagnóstico de EA de 2,7 a 5,8 anos. Para ambos os estudos, o objetivo primário foi uma melhoria de pelo menos 20% nos critérios de *Assessment of SpondyloArthritis International Society* (resposta ASAS 20) à semana 16.

No estudo 1 na Espondilite Anquilosante (estudo 1 na EA), no estudo 2 na Espondilite Anquilosante (estudo 2 na EA) e no estudo 3 na Espondilite Anquilosante (estudo 3 na EA), 27,0%, 38,8% e 23,5% dos doentes, respetivamente, foram tratados previamente com um agente anti-TNF α e descontinuaram o agente anti-TNF α por falta de eficácia ou intolerância (doentes com resposta inadequada a anti-TNF α ou anti-TNF α -IR).

O estudo 1 na EA (MEASURE 1) avaliou 371 doentes, dos quais 14,8% e 33,4% usaram MTX ou sulfasalazina concomitantemente, respetivamente. Os doentes aleatorizados para secucinumab receberam 10 mg/kg por via intravenosa às semanas 0, 2 e 4, seguida por 75 mg ou 150 mg por via subcutânea mensalmente, a partir da semana 8. Os doentes aleatorizados para placebo que foram não-respondedores à semana 16 (doentes de resgate precoce) e todos os outros doentes em placebo à semana 24 foram re-aleatorizados para receber secucinumab (75 mg ou 150 mg por via subcutânea), seguido da mesma dose mensalmente.

O estudo 2 da EA (MEASURE 2) avaliou 219 doentes, dos quais 11,9% e 14,2% usaram MTX ou sulfasalazina concomitantemente, respetivamente. Os doentes aleatorizados para secucinumab receberam 75 mg ou 150 mg por via subcutânea às semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguido da mesma dose mensalmente. À semana 16, os doentes que foram inicialmente aleatorizados para placebo foram re-aleatorizados para receber secucinumab (75 mg ou 150 mg por via subcutânea) mensalmente.

O estudo 3 da EA (MEASURE 3) avaliou 226 doentes, dos quais 13,3% e 23,5% usaram MTX ou sulfasalazina concomitantemente, respectivamente. Os doentes aleatorizados para secucinumab receberam 10 mg/kg por via intravenosa às semanas 0, 2 e 4, seguido por 150 mg ou 300 mg por via subcutânea mensalmente. À semana 16, os doentes que foram aleatorizados para placebo no início do estudo foram re-aleatorizados para receber secucinumab (150 mg ou 300 mg por via subcutânea) mensalmente. O objetivo primário foi ASAS 20 à semana 16. Os doentes foram ocultados para o regime de tratamento até a semana 52 e o estudo continuou até a semana 156.

Sinais e sintomas:

No estudo 2 na EA, o tratamento com secucinumab 150 mg resultou numa melhoria mais acentuada nas medidas de atividade da doença, em comparação com placebo, à semana 16 (ver Tabela 12).

Tabela 12 Resposta clínica no estudo 2 da EA à semana 16

Resultado (valor p versus placebo)	Placebo (n = 74)	75 mg (n = 73)	150 mg (n = 72)
Resposta ASAS 20, %	28,4	41,1	61,1***
Resposta ASAS 40, %	10,8	26,0	36,1***
hsCRP, (rácio post-BSL/BSL)	1,13	0,61	0,55***
ASAS 5/6, %	8,1	34,2	43,1***
Remissão parcial ASAS, %	4,1	15,1	13,9
BASDAI 50, %	10,8	24,7*	30,6**
ASDAS-CRP major improvement	4,1	15,1*	25,0***

* p<0,05; ** p<0,01 ; *** p<0,001; versus placebo
 Todos os valores p foram ajustados para multiplicidade de análises, com base numa hierarquia pré-definida, exceto BASDAI 50 e ASDAS-CRP
 Foi usada imputação de não-respondedor para falha no objetivo 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: valor inicial

O início de ação de secucinumab 150 mg ocorreu desde a semana 1 para ASAS 20 e semana 2 para ASAS 40 (superior ao placebo) no estudo 2 da EA.

As respostas ASAS 20 melhoraram à semana 16 nos doentes anti-TNF α -naïve (68,2% *versus* 31,1%; $p < 0,05$) e nos doentes anti-TNF α -IR (50,0% *versus* 24,1%; $p < 0,05$), respetivamente para secucinumab 150 mg, em comparação com placebo.

No estudo 1 na EA e estudo 2 na EA, os doentes tratados com secucinumab (150 mg no estudo 2 da EA e ambos os regimes no estudo 1 da EA) demonstraram uma melhoria significativa dos sinais e sintomas à semana 16, com uma magnitude de resposta comparável e eficácia mantida até à semana 52 tanto no doentes anti-TNF α -naïve como nos doentes anti-TNF α -IR. No estudo 2 na EA, dos 72 doentes inicialmente aleatorizados para secucinumab 150 mg, 61 (84,7%) doentes continuavam em tratamento à semana 52. Dos 72 doentes aleatorizados para secucinumab 150 mg, 45 e 35 tiveram uma resposta ASAS 20/40, respetivamente.

No estudo 3 na EA, os doentes tratados com secucinumab (150 mg e 300 mg) demonstraram uma melhoria dos sinais e sintomas, e apresentaram respostas comparáveis de eficácia, independentemente da dose, que foi superior ao placebo à semana 16 para o objetivo primário (ASAS 20). No geral, as taxas de resposta de eficácia para o grupo de 300 mg foram consistentemente maiores em comparação com o grupo de 150 mg para os objetivos secundários. Durante o período ocultação, as respostas ASAS 20 e ASAS 40 foram de 69,7% e 47,6% para 150 mg e 74,3% e 57,4% para 300 mg na semana 52, respetivamente. As respostas ASAS 20 e ASAS 40 foram mantidas até a semana 156 (69,5% e 47,6% para 150 mg *versus* 74,8% e 55,6% para 300 mg). Também foram observadas taxas de resposta superiores favorecendo 300 mg para a resposta de remissão parcial ASAS (ASAS PR) na semana 16 e mantidas até a semana 156. Foram observadas diferenças superiores nas taxas de resposta, favorecendo 300 mg face aos 150 mg, em doentes anti-TNF α -IR (resposta inadequada/intolerantes) (n=36) em comparação com doentes anti-TNF α -naïve (n=114).

Mobilidade da coluna:

Os doentes tratados com secucinumab 150 mg apresentaram melhorias na mobilidade da coluna, conforme avaliado pela alteração do índice BASMI desde o valor inicial à semana 16 para o estudo 1 na EA (-0,40 *versus* -0,12 para placebo; $p = 0,0114$) e para o estudo 2 na EA (-0,51 *versus* -0,22 para placebo; $p = 0,0533$). Estas melhorias foram mantidas até à semana 52.

Função física e qualidade de vida relacionada com a saúde:

No estudo 1 e no estudo 2 da EA, os doentes tratados com secucinumab 150 mg apresentaram melhorias na qualidade de vida relacionada com a saúde, conforme avaliada pelo Questionário de Qualidade de Vida na EA (ASQoL ($p = 0,001$) e pelo resumo da Função Física do SF-36 (*SF-36 Physical Component Summary* - SF-36 PCS) ($p < 0,001$). Os doentes tratados com secucinumab 150 mg também apresentaram melhorias estatisticamente significativas em objetivos exploratórios na função física, conforme avaliado pelo índice *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* (BASFI) em comparação com placebo (-2,15 *versus* -0,68) e na fadiga, conforme avaliado pela escala *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue* (FACIT-F) em comparação com placebo (8,10 *versus* 3,30). Estas melhorias foram mantidas até à semana 52.

Espondiloartrite axial não-radiográfica (EAX-nr)

A segurança e eficácia de secucinumab foram avaliadas em 555 doentes num estudos de Fase III (PREVENT), aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, que consistia num estudo com 2 anos de fase inicial e 2 anos de fase de extensão, em doentes com espondiloartrite axial não-radiográfica (EAX-nr) ativa que preenchessem os critérios de classificação da *Assessment of SpondyloArthritis International Society* (ASAS) para espondiloartrite axial (EAX) sem evidência radiográfica de alterações nas articulações sacroilíacas que atendessem aos critérios New York modificados para espondilite anquilosante (EA). Os doentes recrutados tinham doença ativa, definida por um *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) ≥ 4 (numa escala de 0-100 mm), um *Visual Analogue Scale* (VAS) para a dor lombar ≥ 40 (numa escala de 0-100 mm), apesar de terapêutica anterior ou atual com anti-inflamatórios não esteroides (AINE) e aumento da proteína C-reativa (PCR) e/ou evidência de sacroiliite na Ressonância Magnética (RM). Os doentes deste estudo

tiveram um diagnóstico de EAx, em média há 2,1 a 3,0 anos e 54% dos participantes do estudo eram do sexo feminino.

No estudo PREVENT, 9,7% dos doentes foram tratados previamente com um agente anti-TNF α e descontinuaram o agente anti-TNF α por falta de eficácia ou intolerância (doentes anti-TNF α -IR).

No estudo PREVENT, 9,9% e 14,8% dos doentes usavam MTX ou sulfasalazina concomitantemente, respectivamente. No período em dupla ocultação, os doentes receberam placebo ou secucinumab durante 52 semanas. Os doentes aleatorizados para secucinumab receberam 150 mg por via subcutânea nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguidos da mesma dose todos os meses ou uma injeção mensal de secucinumab 150 mg. O objetivo primário foi uma melhoria de pelo menos 40% na *Assessment of SpondyloArthritis International Society* (ASAS 40) à Semana 16 em doentes anti-TNF α -naïve.

Sinais e sintomas:

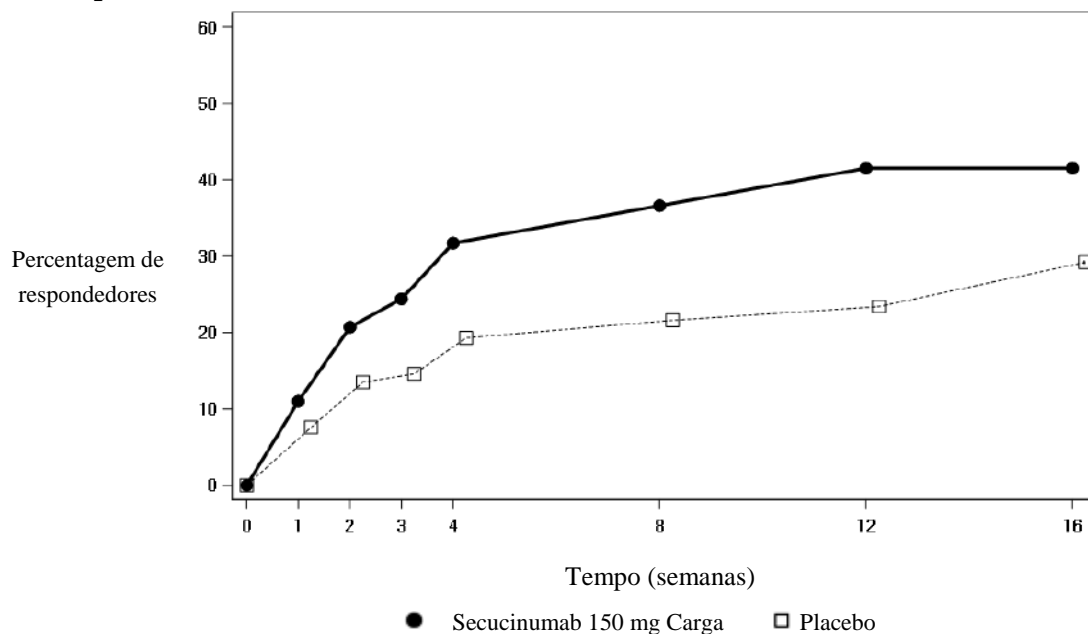
No estudo PREVENT, o tratamento com secucinumab 150 mg resultou numa melhoria significativa nas medidas de atividade da doença, em comparação com placebo, à semana 16. Estas medidas incluem ASAS 40, ASAS 5/6, índices BASDAI e BASDAI 50, proteína C-reativa de elevada sensibilidade (hsPCR), ASAS 20 e resposta de remissão parcial do ASAS comparada com placebo (ver Tabela 13). As respostas foram mantidas até à semana 52.

Tabela 13 Resposta clínica no estudo PREVENT à semana 16

Resultado (valor p versus placebo)	Placebo	150 mg ¹
Número de doentes aleatorizados anti-TNFα-naïve	171	164
Resposta ASAS 40, %	29,2	41,5*
Número total de doentes aleatorizados	186	185
Resposta ASAS 40, %	28,0	40,0*
ASAS 5/6, %	23,7	40,0*
BASDAI, LS mudança média da pontuação basal	-1,46	-2,35*
BASDAI 50, %	21,0	37,3*
hsPCR, (rácio post-BSL/BSL)	0,91	0,64*
Resposta ASAS 20, %	45,7	56,8*
Remissão parcial ASAS, %	7,0	21,6*
<p>*p<0,05 versus placebo Todos os valores p foram ajustados para multiplicidade de análises, com base numa hierarquia pré-definida Foi usada imputação de não-responder para falha no objetivo binário ¹secucinumab 150 mg por via subcutânea nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguidos da mesma dose todos os meses</p> <p>ASAS: <i>Assessment of SpondyloArthritis International Society Criteria</i>; BASDAI: <i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i>; hPCR: <i>proteína C reativa de alta sensibilidade</i>; BSL: valor inicial; LS: mínimo quadrado</p>		

No estudo PREVENT, o início de ação de secucinumab 150 mg verificou-se logo à semana 3 para o índice ASAS 40 em doentes anti-TNF α -naïve (superior a placebo). A percentagem de doentes que atingiram uma resposta ASAS 40 por visita em doentes anti-TNF α -naïve é apresentada na Figura 3.

Figura 3 Respostas ASAS 40 em doentes anti-TNF α -naïve no estudo PREVENT ao longo do tempo até à semana 16



As respostas ASAS 40 foram também melhores à semana 16 em doentes anti-TNF α -IR com secucinumab 150 mg em comparação com placebo.

Função física e qualidade de vida relacionada com a saúde

Os doentes tratados com secucinumab 150 mg mostraram uma melhoria estatisticamente significativa na função física à semana 16, em comparação com doentes tratados com placebo conforme avaliado pelo índice BASFI (semana 16: -1,75 versus -1,01, $p < 0,05$). Os doentes tratados com secucinumab mostraram uma melhoria significativa na qualidade de vida relacionada com a saúde à semana 16, em comparação com doentes tratados com placebo conforme avaliado pelos índices ASQoL (LS alteração média: semana 16: -3,45 versus -1,84, $p < 0,05$) e SF-36 *Physical Component Summary* (SF-36 PCS) (LS alteração média: semana 16: 5,71 versus 2,93, $p < 0,05$). As melhorias foram mantidas até à semana 52.

Mobilidade da coluna:

A mobilidade da coluna foi avaliada pelo índice BASMI até à semana 16. Foram demonstradas melhorias numericamente superiores em doentes tratados com secucinumab em comparação com doentes tratados com placebo nas semanas 4, 8, 12 e 16.

Inibição da inflamação na ressonância magnética (RM):

Os sinais de inflamação foram avaliados por RM no início do tratamento e à semana 16 e expressos como alteração versus os valores basais da pontuação do índice edema *Berlin SI-joint* para articulações sacroilíacas e nas pontuações dos índices ASspiMRI-a e *Berlin spine* para a coluna. Foi observada inibição dos sinais inflamatórios nas articulações sacroilíacas e na coluna em doentes tratados com secucinumab. A alteração média dos valores basais na pontuação do *Berlin SI-joint* foi de -1,68 para doentes tratados com secucinumab 150 mg ($n=180$) versus -0,39 para doentes tratados com placebo ($n=174$) ($p < 0,05$).

População pediátrica

Psoríase pediátrica em placas

Secucinumab demonstrou que melhora os sinais e sintomas e a qualidade de vida relacionada com a saúde em doentes pediátricos com idade igual ou superior a 6 anos com psoríase em placas (ver Tabelas 15 e 17).

Psoríase em placas grave

A segurança e a eficácia do secucinumab foram avaliadas num estudo de fase III aleatorizado, em

dupla ocultação, controlado por placebo e etanercept em doentes pediátricos de 6 a <18 anos de idade com psoríase em placas grave, conforme definido por uma pontuação PASI ≥ 20 , uma pontuação IGA mod 2011 de 4, e envolvimento BSA de $\geq 10\%$, que eram candidatos à terapêutica sistémica. Aproximadamente 43% dos doentes tiveram exposição prévia à fototerapia, 53% à terapêutica sistémica convencional, 3% a biológicos e 9% apresentavam artrite psoriática concomitante.

O estudo 1 da psoríase pediátrica avaliou 162 doentes que foram aleatorizados para receber a dose baixa de secucinumab (75 mg para peso corporal <50 kg ou 150 mg para peso corporal ≥ 50 kg), dose alta de secucinumab (75 mg para peso corporal <25 kg, 150 mg para peso corporal entre ≥ 25 kg e <50 kg, ou 300 mg para peso corporal ≥ 50 kg) ou placebo nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguidos da mesma dose a cada 4 semanas, ou etanercept. Os doentes aleatorizados para etanercept receberam 0,8 mg/kg semanalmente (até um máximo de 50 mg). A distribuição dos doentes por peso e idade na aleatorização está descrita na Tabela 14.

Tabela 14 Distribuição dos doentes por peso e idade no estudo 1 da psoríase pediátrica

Aleatorização	Descrição	Secucinumab dose baixa n=40	Secucinumab dose alta n=40	Placebo n=41	Etanercept n=41	Total N=162
Idade	6-<12 anos	8	9	10	10	37
	≥ 12 -<18 anos	32	31	31	31	125
Peso	<25 kg	2	3	3	4	12
	≥ 25 -<50 kg	17	15	17	16	65
	≥ 50 kg	21	22	21	21	85

Os doentes aleatorizados para receber placebo que não responderam à semana 12 foram transferidos para o grupo de dose baixa ou alta de secucinumab (dose baseada no peso corporal) e receberam o medicamento do estudo nas semanas 12, 13, 14 e 15, seguidas pela mesma dose a cada 4 semanas a partir da semana 16. Os objetivos co-primários foram a proporção de doentes que atingiram uma resposta PASI 75 e resposta IGA mod 2011 “pele limpa” ou “quase limpa” (0 ou 1) à semana 12.

Durante o período de 12 semanas controlado por placebo, a eficácia da dose baixa e alta de secucinumab foi comparável para os objetivos co-primários. As estimativas da razão de probabilidade (*odds ratio*) a favor de ambas as doses de secucinumab foram estatisticamente significativas para as respostas PASI 75 e IGA mod 2011 0 ou 1.

Todos os doentes foram acompanhados quanto à eficácia e segurança durante as 52 semanas após a administração da primeira dose. A proporção de doentes que obtiveram respostas PASI 75 e IGA mod 2011 “pele limpa” ou “quase limpa” (0 ou 1) demonstrou separação entre os grupos de tratamento com secucinumab e o placebo na primeira visita após o início do estudo, semana 4, com a diferença a tornar-se mais proeminente à semana 12. A resposta foi mantida durante o período de 52 semanas (ver Tabela 15). Também foram mantidas as melhorias nas taxas de resposta PASI 50, 90, 100 e Índice de Qualidade de Vida das Crianças na Dermatologia (CDLQI) 0 ou 1 durante o período de 52 semanas.

Adicionalmente, as taxas de resposta PASI 75, IGA 0 ou 1 e PASI 90 nas semanas 12 e 52 para os grupos de doses baixa e alta de secucinumab foram maiores que as taxas para doentes tratados com etanercept (ver Tabela 15).

Após a semana 12, a eficácia da dose baixa e alta de secucinumab foi comparável, embora a eficácia da dose alta tenha sido maior nos doentes com ≥ 50 kg. Os perfis de segurança da dose baixa e alta foram comparáveis e consistentes com o perfil de segurança em adultos.

Tabela 15 Resumo da resposta clínica na psoríase pediátrica grave nas semanas 12 e 52 (estudo 1 da psoríase pediátrica)*

Critérios de resposta	Comparação de tratamento “teste” vs. “controle”	“teste”	“controle”	estimativa da razão de probabilidade (<i>odds ratio</i>) (IC 95%)	Valor de p
		n**/m (%)	n**/m (%)		
À semana 12***					
PASI 75	secucinumab dose baixa vs. placebo	32/40 (80,0)	6/41 (14,6)	25,78 (7,08; 114,66)	<0,0001
	secucinumab dose alta vs. placebo	31/40 (77,5)	6/41 (14,6)	22,65 (6,31; 98,93)	<0,0001
	secucinumab dose baixa vs. etanercept	32/40 (80,0)	26/41 (63,4)	2,25 (0,73; 7,38)	
	secucinumab dose alta vs. etanercept	31/40 (77,5)	26/41 (63,4)	1,92 (0,64; 6,07)	
IGA 0/1	secucinumab dose baixa vs. placebo	28/40 (70,0)	2/41 (4,9)	51,77 (10,02; 538,64)	<0,0001
	secucinumab dose alta vs. placebo	24/40 (60,0)	2/41 (4,9)	32,52 (6,48; 329,52)	<0,0001
	secucinumab dose baixa vs. etanercept	28/40 (70,0)	14/41 (34,1)	4,49 (1,60; 13,42)	
	secucinumab dose alta vs. etanercept	24/40 (60,0)	14/41 (34,1)	2,86 (1,05; 8,13)	
PASI 90	secucinumab dose baixa vs. placebo	29/40 (72,5)	1/41 (2,4)	133,67 (16,83; 6395,22)	<0,0001
	secucinumab dose alta vs. placebo	27/40 (67,5)	1/41 (2,4)	102,86 (13,22; 4850,13)	<0,0001
	secucinumab dose baixa vs. etanercept	29/40 (72,5)	12/41 (29,3)	7,03 (2,34; 23,19)	
	secucinumab dose alta vs. etanercept	27/40 (67,5)	12/41 (29,3)	5,32 (1,82; 16,75)	
À semana 52					
PASI 75	secucinumab dose baixa vs. etanercept	35/40 (87,5)	28/41 (68,3)	3,12 (0,91; 12,52)	
	secucinumab dose alta vs. etanercept	35/40 (87,5)	28/41 (68,3)	3,09 (0,90; 12,39)	
IGA 0/1	secucinumab dose baixa vs. etanercept	29/40 (72,5)	23/41 (56,1)	2,02 (0,73; 5,77)	
	secucinumab dose alta vs. etanercept	30/40 (75,0)	23/41 (56,1)	2,26 (0,81; 6,62)	
PASI 90	secucinumab dose baixa vs. etanercept	30/40 (75,0)	21/41 (51,2)	2,85 (1,02; 8,38)	
	secucinumab dose alta vs. etanercept	32/40 (80,0)	21/41 (51,2)	3,69 (1,27; 11,61)	
* foi usada imputação de não-responder para tratar valores em falta					
** n é o número de respondedores, m = número de doentes avaliáveis					
*** janela de visita prolongada à semana 12					
Razão de probabilidade (<i>odds ratio</i>), intervalo de confiança de 95% e valores de p são de um modelo de regressão logística exato com grupo de tratamento, categoria basal de peso corporal e categoria de idade como fatores					

Uma proporção maior de doentes pediátricos tratados com secucinumab relatou melhoria na qualidade de vida relacionada com a saúde, medida por uma pontuação CDLQI de 0 ou 1 em comparação com placebo à semana 12 (dose baixa 44,7%, dose alta 50%, placebo 15%). Ao longo do tempo e até à semana 52, inclusive, os dois grupos de doses de secucinumab foram numericamente mais altos que o grupo etanercept (dose baixa 60,6%, dose alta 66,7%, etanercept 44,4%).

Psoríase em placas moderada a grave

Era previsível que o secucinumab fosse eficaz no tratamento de doentes pediátricos com psoríase em placas moderada com base na eficácia e relação de resposta à exposição demonstradas em doentes adultos com psoríase em placas moderada a grave, e com base na similaridade do curso da doença, fisiopatologia e efeito de fármacos em doentes adultos e pediátricos com os mesmos níveis de exposição.

Para além disso, a segurança e a eficácia do secucinumab foram avaliadas num estudo de fase III multicêntrico, sem ocultação, de dois braços, grupo paralelo, em doentes pediátricos de 6 a <18 anos de idade com psoríase em placas moderada a grave, conforme definido por uma pontuação PASI ≥ 12 , uma pontuação IGA mod 2011 de ≥ 3 , e envolvimento BSA de $\geq 10\%$, que eram candidatos à terapêutica sistémica.

O estudo 2 na psoríase pediátrica avaliou 84 doentes que foram aleatorizados para receber dose baixa de secucinumab (75 mg para peso corporal <50 kg ou 150 mg para peso corporal ≥ 50 kg) ou dose alta de secucinumab (75 mg para peso corporal <25 kg, 150 mg para peso corporal entre ≥ 25 kg e <50 kg, ou 300 mg para peso corporal ≥ 50 kg) nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguidos pela mesma dose a cada 4 semanas. A distribuição dos doentes por peso e idade na aleatorização está descrita na Tabela 16.

Tabela 16 Distribuição dos doentes por peso e idade no estudo 2 da psoríase pediátrica

Sub-grupos	Descrição	Secucinumab dose baixa n=42	Secucinumab dose alta n=42	Total N=84
Idade	6-<12 anos	17	16	33
	≥12-<18 anos	25	26	51
Peso	<25 kg	4	4	8
	≥25-<50 kg	13	12	25
	≥50 kg	25	26	51

Os objetivos co-primários foram a proporção de doentes que atingiram uma resposta PASI 75 e uma resposta IGA mod 2011 “pele limpa” ou “quase limpa” (0 ou 1) à semana 12.

A eficácia da dose baixa e alta de secucinumab foi comparável e mostrou uma melhoria estatística em comparação com o placebo histórico para os objetivos co-primários. A probabilidade posterior estimada de um efeito positivo do tratamento foi de 100%.

Os doentes foram acompanhados quanto à eficácia ao longo de um período de 52 semanas após a primeira administração. A eficácia (definida como resposta PASI 75 e IGA mod 2011 “pele limpa” ou “quase limpa” [0 ou 1]) foi observada desde a primeira visita após o início do estudo, semana 2, e a proporção de doentes que atingiram uma resposta PASI 75 e o IGA mod 2011 “pele limpa” ou “quase limpa” (0 ou 1) aumentou até à semana 24 e foram mantidas até à semana 52. Também foram observadas melhorias no PASI 90 e PASI 100 à semana 12, aumentou até à semana 24 e foram mantidas até à semana 52 (ver Tabela 17).

Os perfis de segurança da dose baixa e alta foram comparáveis e consistentes com o perfil de segurança em adultos.

Tabela 17 Resumo da resposta clínica na psoríase pediátrica moderada e grave nas semanas 12 e 52 (estudo 2 da psoríase pediátrica)*

	Semana 12		Semana 52	
	Secucinumab dose baixa	Secucinumab dose alta	Secucinumab dose baixa	Secucinumab dose alta
Número de doentes	42	42	42	42
Resposta PASI 75 n (%)	39 (92,9%)	39 (92,9%)	37 (88,1%)	38 (90,5%)
Resposta IGA mod 2011 “pele limpa” ou “quase limpa” n (%)	33 (78,6%)	35 (83,3%)	36 (85,7%)	35 (83,3%)
Resposta PASI 90 n (%)	29 (69%)	32 (76,2%)	32 (76,2%)	35 (83,3%)
Resposta PASI 100 n (%)	25 (59,5%)	23 (54,8%)	22 (52,4%)	29 (69,0%)

* foi usada imputação de não-responder para tratar valores em falta

Estes resultados na população pediátrica de psoríase em placas moderada a grave confirmaram os pressupostos preditivos baseados na relação eficácia e resposta à exposição em doentes adultos, mencionados acima.

No grupo de baixa dose, 50% e 70,7% dos doentes atingiram uma pontuação 0 ou 1 no CDLQI às semanas 12 e 52, respectivamente. No grupo de doses altas, 61,9% e 70,3% alcançaram uma pontuação 0 ou 1 no CDLQI às semanas 12 e 52, respectivamente.

Artrite Idiopática Juvenil (AIJ)

Artrite relacionada com entesite (ARE) e Artrite psoriática juvenil (APsJ)

A eficácia e segurança de Cosentyx foram avaliadas em 86 doentes num estudo de fase III em 3 partes, duplamente cego, controlado por placebo, orientado por eventos, aleatorizado, em doentes de 2 a

<18 anos de idade com ARE ativo ou APsJ conforme diagnosticado com base num critério de classificação AIJ modificado da *International League of Associations for Rheumatology (ILAR)*. O estudo consistiu numa parte aberta (Parte 1) onde todos os doentes receberam secucinumab até a semana 12. Os doentes que demonstraram uma resposta AIJ ACR 30 na semana 12 entraram na fase duplamente cega da Parte 2 e foram aleatorizados 1:1 para continuar o tratamento com secucinumab ou para iniciar o tratamento com placebo (retirada aleatória) até a semana 104 ou até ocorrer um agravamento da doença. Os doentes que tiveram agravamento da doença entraram em tratamento aberto com secucinumab até a semana 104 (Parte 3).

Os subtipos de doentes com AIJ na entrada do estudo foram: 60,5% ARE e 39,5% APsJ, que tiveram resposta inadequada ou foram intolerantes a ≥ 1 medicamentos anti-reumáticos modificadores da doença (DMARD) e ≥ 1 medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). No início do estudo, a utilização de MTX foi descrita em 65,1% dos doentes; (63,5% [33/52] dos doentes com ARE e 67,6% [23/34] dos doentes com APsJ). 12 dos 52 doentes com ARE foram tratados concomitantemente com sulfassalazina (23,1%). Os doentes com peso corporal <50 kg (n=30) receberam uma dose de 75 mg e os doentes com peso corporal ≥ 50 kg (n=56) receberam uma dose de 150 mg. A idade no início do estudo variou de 2 a 17 anos, com 3 doentes entre 2 e <6 anos, 22 doentes de 6 a <12 anos e 61 doentes de 12 a <18 anos. Na linha de base, o *Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS)-27* foi de 15,1 (DP:7,1).

O objetivo primário foi o tempo até agravamento da doença no período de retirada aleatorizada (Parte 2). O agravamento da doença foi definido como um agravamento $\geq 30\%$ em pelo menos três dos seis critérios de resposta do AIJ ACR e melhoria $\geq 30\%$ em não mais de um dos seis critérios de resposta do AIJ ACR e um mínimo de duas articulações ativas.

No final da Parte 1, 75 dos 86 (87,2%) doentes demonstraram uma resposta AIJ ACR 30 e entraram na Parte 2.

O estudo atingiu o seu objetivo primário ao demonstrar um prolongamento estatisticamente significativo no tempo até agravamento da doença em doentes tratados com secucinumab em comparação com placebo na Parte 2. O risco de agravamento da doença foi reduzido em 72% para doentes em secucinumab em comparação com doentes em placebo na Parte 2 (Hazard ratio=0,28, IC 95%: 0,13 a 0,63, $p < 0,001$) (Figura 4 e Tabela 18). Durante a Parte 2, um total de 21 doentes no grupo placebo teve um evento de agravamento da doença (11 APsJ e 10 ARE) em comparação com 10 doentes no grupo secucinumab (4 APsJ e 6 ARE).

Figura 4 Estimativas de Kaplan-Meier do tempo para a exacerbação da doença na Parte 2

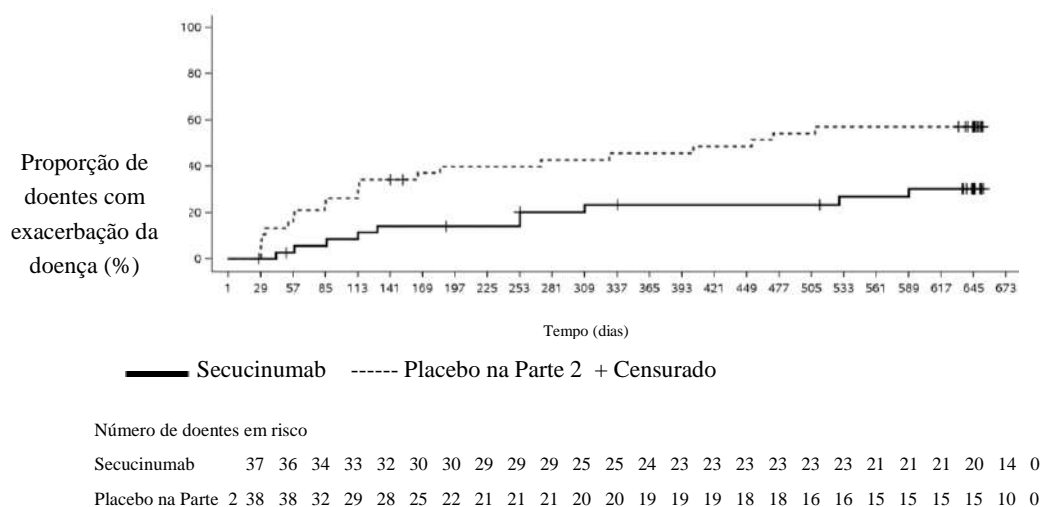
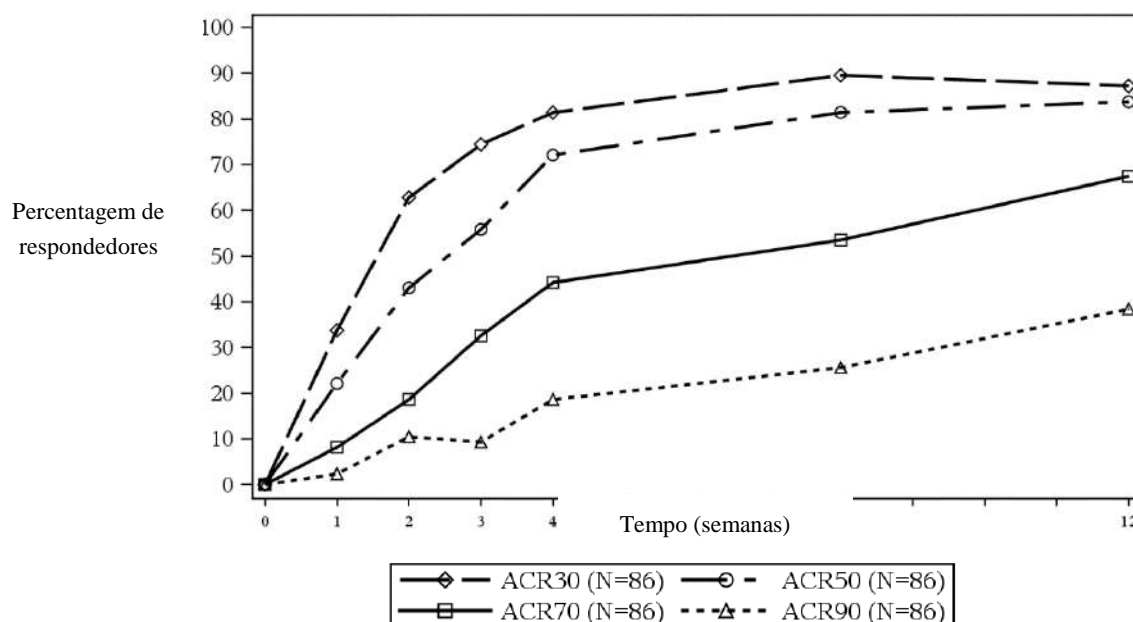


Tabela 18 Análise de sobrevivência do tempo até agravamento da doença - Parte 2

	Secucinumab (N=37)	Placebo na Parte 2 (N=38)
Número de agravamentos no final da Parte 2, n (%)	10 (27,0)	21 (55,3)
Estimativa Kaplan-Meier:		
Mediana, em dias (IC 95%)	NC (NC, NC)	453,0 (114,0; NC)
Taxa livre de agravamento aos 6 meses (IC 95%)	85,8 (69,2; 93,8)	60,1 (42,7; 73,7)
Taxa livre de agravamento aos 12 meses (IC 95%)	76,7 (58,7; 87,6)	54,3 (37,1; 68,7)
Taxa livre de agravamento aos 18 meses (IC 95%)	73,2 (54,6; 85,1)	42,9 (26,7; 58,1)
Hazard ratio do placebo: Estimativa (IC 95%)	0,28 (0,13; 0,63)	
Valor de p do teste de lon-rank estratificado	<0,001**	
A análise foi realizada em todos os doentes aleatorizados que receberam pelo menos uma dose do medicamento do estudo na Parte 2. Secucinumab: todos os doentes que não tomaram placebo. Placebo na Parte 2: todos os doentes que tomaram placebo na Parte 2 e secucinumab noutros períodos. NC = Não calculado. ** = Estatisticamente significativo no nível de significância unilateral 0,025.		

Na Parte 1 aberta, todos os doentes receberam secucinumab até a semana 12. Na semana 12, 83,7%, 67,4% e 38,4% das crianças foram respondedores AIJ ACR 50, 70 e 90, respectivamente (Figura 3). O início da ação de secucinumab ocorreu logo na semana 1. Na semana 12, o resultado JADAS-27 foi de 4,64 (DP:4,73) e a diminuição média desde a linha de base no JADAS-27 foi de -10,487 (DP:7,23).

Figura 5 Resposta AIJ ACR 30/50/70/90 para indivíduos até à semana 12 na Parte 1*



* a imputação de não respondedor foi usada para lidar com valores ausentes

Os dados na faixa etária de 2 a <6 anos foram inconclusivos devido ao baixo número de doentes com idade inferior a 6 anos incluídos no estudo.

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Cosentyx em psoríase em placas em doentes pediátricos recém-nascidos até idade igual ou inferior a 6 anos e na artrite idiopática juvenil crónica para doentes pediátricos recém-nascidos até idade igual ou inferior a 2 anos (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A maioria das propriedades farmacocinéticas observadas em doentes com psoríase em placas, artrite psoriática e espondilite anquilosante foram semelhantes.

Absorção

Após uma dose subcutânea única de 300 mg em formulação líquida em voluntários saudáveis, secucinumab atingiu um pico de concentrações séricas de $43,2 \pm 10,4$ $\mu\text{g/ml}$ entre 2 e 14 dias após a dose.

Com base na análise farmacocinética da população, após uma dose subcutânea única de 150 mg ou 300 mg em doentes com psoríase em placas, secucinumab atingiu um pico de concentrações séricas de $13,7 \pm 4,8$ $\mu\text{g/ml}$ ou $27,3 \pm 9,5$ $\mu\text{g/ml}$, respetivamente, entre 5 e 6 dias após a dose.

Após a administração semanal inicial durante o primeiro mês, o tempo para atingir a concentração máxima foi entre 31 e 34 dias com base na análise farmacocinética da população.

Com base nos dados simulados, as concentrações pico no estado estacionário ($C_{\text{max,ss}}$) após a administração subcutânea de 150 mg ou 300 mg foram $27,6$ $\mu\text{g/ml}$ e $55,2$ $\mu\text{g/ml}$, respetivamente. A análise farmacocinética da população sugere que o estado estacionário é atingido após 20 semanas com administrações mensais.

Em comparação com a exposição após uma dose única, a análise farmacocinética da população demonstrou que os doentes apresentaram um aumento de 2 vezes as concentrações séricas de pico e área sobre a curva (AUC) após a administração mensal repetida durante a manutenção.

A análise farmacocinética da população demonstrou que secucinumab foi absorvido com uma biodisponibilidade média absoluta de 73% em doentes com psoríase em placas. Nos estudos, a biodisponibilidade absoluta foi calculada entre os 60 e 77%.

A biodisponibilidade do secucinumab em doentes com AP foi de 85%, com base na população do modelo farmacocinético.

Após a administração subcutânea de 300 mg nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguida de 300 mg a cada 2 semanas, a concentração média \pm DP no estado estacionário de secucinumab à semana 16 foi de aproximadamente $55,1 \pm 26,7$ $\mu\text{g/ml}$ e $58,1 \pm 30,1$ $\mu\text{g/ml}$ no estudo 1 da HS e no estudo 2 da HS, respetivamente.

Distribuição

A mediana do volume de distribuição durante a fase terminal (V_z) após uma administração única intravenosa encontra-se dentro do intervalo de 7,10 a 8,60 litros em doentes com psoríase em placas, sugerindo que secucinumab tem uma distribuição limitada nos compartimentos periféricos.

Biotransformação

A maioria da eliminação de IgG ocorre via catabolismo intracelular, após captação fase-fluido ou endocitose mediada por recetores.

Eliminação

A depuração sistémica média (CL) após uma administração única intravenosa em doentes com psoríase em placas situa-se entre 0,13 a 0,36 l/dia. Numa análise farmacocinética da população, a depuração sistémica média (CL) foi de 0,19 l/dia em doentes com psoríase em placas. A CL não foi afetada pelo género. A depuração foi independente do tempo e da dose.

O tempo médio de semivida de eliminação, calculado a partir de análise farmacocinética da população, foi de 27 dias em doentes com psoríase em placas, situando-se entre 18 a 46 dias em estudos de psoríase com administração intravenosa.

Numa análise farmacocinética populacional, a depuração sistémica média após uma administração subcutânea de 300 mg nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4 seguida de 300 mg a cada 2 semanas para doentes com hidradenite supurativa foi de 0,26 l/dia.

O tempo médio de semivida de eliminação, calculado a partir de análise farmacocinética da população, foi de 23 dias em doentes com hidradenite supurativa.

Linearidade/não linearidade

A farmacocinética de dose única e múltipla de secucinumab em doentes com psoríase em placas foi determinada em vários estudos com dose intravenosas de 1x 0.3 mg/kg a 3x 10 mg/kg e com doses subcutâneas de 1x 25 mg a dose múltiplas de 300 mg. A exposição foi proporcional à dose em todos os regimes posológicos.

Populações especiais

Doentes idosos

Com base na análise farmacocinética da população com um número limitado de doentes idosos (n=71 para doentes ≥ 65 anos e n=7 para doentes ≥ 75 anos, a depuração em doentes idosos e doentes com menos de 65 anos foi semelhante.

Doentes com compromisso renal ou hepático

Não existem dados farmacocinéticos disponíveis em doentes com insuficiência renal ou hepática. A eliminação renal de secucinumab inalterado, um anticorpo monoclonal IgG, é expectável que seja baixa e de importância reduzida. As IgGs são eliminadas principalmente por catabolismo celular e não é expectável que compromisso renal influencie a depuração de secucinumab.

Efeito do peso na farmacocinética

A depuração e o volume de distribuição do secucinumab aumentam com o aumento do peso corporal.

População pediátrica

Psoríase em placas

Num conjunto de dois estudos pediátricos, os doentes com psoríase em placas moderada a grave (com idade entre os 6 e os 18 anos) receberam secucinumab no regime posológico pediátrico recomendado. À semana 24, os doentes com peso ≥ 25 e < 50 kg apresentaram uma concentração média \pm DP no estado estacionário de $19,8 \pm 6,96$ $\mu\text{g/ml}$ (n = 24) após administração secucinumab 75 mg e doentes com peso corporal ≥ 50 kg apresentaram uma concentração média \pm DP no estado estacionário de $27,3 \pm 10,1$ $\mu\text{g/ml}$ (n = 36) após administração secucinumab 150 mg. A concentração média \pm DP no estado estacionário em doentes com peso < 25 kg (n = 8) foi de $32,6 \pm 10,8$ $\mu\text{g/ml}$ à semana 24 após administração secucinumab 75 mg.

Artrite Idiopática Juvenil (AIJ)

Num estudo pediátrico, os doentes com ARE e APsJ (de 2 a menos de 18 anos de idade) receberam secucinumab no regime posológico pediátrico recomendado. Na semana 24, os doentes com peso corporal < 50 kg e peso corporal ≥ 50 kg tiveram uma concentração média \pm DP no estado estacionário de $25,2 \pm 5,45$ $\mu\text{g/ml}$ (n=10) e $27,9 \pm 9,57$ $\mu\text{g/ml}$ (n=19), respectivamente.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano (adulto ou pediátrico), segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e reprodutiva, ou reatividade cruzada de tecidos.

Não foram realizados estudos em animais para avaliar o potencial carcinogénico de secucinumab.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Sacarose
Histidina
Cloridrato de histidina mono-hidratada
Polissorbato 80

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

3 anos

Após reconstituição

Foi demonstrada estabilidade química e física na utilização durante 24 horas a 2°C a 8°C. De um ponto de vista microbiológico, a não ser que o método de reconstituição exclua o risco de contaminação microbiana, o medicamento deve ser utilizado imediatamente.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).
Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Cosentyx é fornecido num frasco para injetáveis de vidro incolor com uma tampa cinzenta de borracha revestida e tampa de alumínio *flip-off* contendo 150 mg de secucinumab.

Cosentyx está disponível em embalagens contendo um frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

O frasco para injetáveis de utilização única contém 150 mg de secucinumab para reconstituição com água para preparações injetáveis estéril. A solução resultante deve ser límpida e incolor a ligeiramente amarela. Não utilize se o pó liofilizado não se tiver dissolvido totalmente ou se o líquido contiver partículas facilmente visíveis, estiver turvo ou nitidamente castanho.

Reconstituição

Cosentyx 150 mg pó para solução injetável deve ser preparado por um profissional de saúde. A preparação da solução para injeção subcutânea tem de ser efetuada sem interrupção e garantindo que são utilizadas técnicas assépticas. O tempo de preparação desde a perfuração da tampa até ao fim da reconstituição leva em média 20 minutos e não deve exceder 90 minutos.

1. Coloque o frasco para injetáveis de pó à temperatura ambiente e garanta que a água esterilizada para preparações injetáveis está à temperatura ambiente.
2. Retire um pouco mais de 1,0 ml de água esterilizada para preparações injetáveis numa seringa graduada de 1,0 ml descartável e ajuste a 1,0 ml.
3. Retire a tampa de plástico do frasco para injetáveis.

4. Insira a agulha da seringa no frasco para injetáveis que contém o pó através do centro da rolha de borracha e reconstitua o pó injetando 1,0 ml de água esterilizada para preparações injetáveis no frasco para injetáveis. O fluxo da água esterilizada para preparações injetáveis deve ser direcionado para o pó.
5. Incline o frasco para injetáveis num ângulo de aproximadamente 45° e rode cuidadosamente entre os dedos durante, aproximadamente, 1 minuto. Não agite ou inverta o frasco.
6. Mantenha o frasco para injetáveis em repouso à temperatura ambiente durante um mínimo de 10 minutos para permitir a dissolução. Note que poderá ocorrer a formação de espuma da solução.
7. Incline o frasco para injetáveis num ângulo de aproximadamente 45° e rode cuidadosamente entre os dedos durante, aproximadamente, 1 minuto. Não agite ou inverta o frasco para injetáveis.
8. Mantenha o frasco para injetáveis em repouso, sem perturbação, à temperatura ambiente durante aproximadamente 5 minutos. A solução resultante deve ser límpida. A sua cor pode variar de incolor a ligeiramente amarela. Não use o pó liofilizado se este não foi totalmente dissolvido ou se o líquido contém partículas facilmente visíveis, está turvo ou é nitidamente castanho.
9. Prepare o número necessário de frascos para injetáveis (2 frascos para injetáveis para a dose de 300 mg).

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Uso na população pediátrica

Para doentes pediátricos que recebem a dose de 75 mg do frasco para injetáveis de uso único contendo 150 mg de secucinumab para reconstituição com água estéril para injeções, devem ser retirados um pouco mais de 0,5 ml da solução reconstituída para injeção subcutânea e o restante da solução deve ser descartado imediatamente. Instruções detalhadas para uso são fornecidas no folheto informativo.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/980/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 15 de janeiro de 2015

Data da última renovação: 03 de setembro de 2019

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

26 de maio de 2023

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>