

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Cosentyx 150 mg injekční roztok v předplněném peru

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedno předplněné pero obsahuje secukinumabum* 150 mg v 1 ml.

*Sekukinumab je rekombinantní plně humánní monoklonální protilátka selektivní pro interleukin-17A. Sekukinumab patří do IgG1/κ-třídy produkované v buňkách ovarií čínského křečička (CHO).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok v předplněném peru (pero SensoReady)

Roztok je čirý a bezbarvý až mírně nažloutlý.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Ložisková psoriáza

Přípravek Cosentyx je indikován k léčbě středně těžké až těžké ložiskové psoriázy dospělých, kteří jsou kandidáty pro systémovou léčbu.

Psoriatická artritida

Přípravek Cosentyx, samotný nebo v kombinaci s metotrexátem (MTX), je indikován k léčbě aktivní psoriatické artritidy u dospělých pacientů, u nichž se nedostavila adekvátní odpověď na předchozí léčbu chorobu modifikujícími antirevmatiky (DMARD) (viz bod 5.1).

Ankylozující spondylitida

Přípravek Cosentyx je indikován k léčbě aktivní ankylozující spondylitidy u dospělých, kteří nedostatečně reagovali na konvenční léčbu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Cosentyx je určen k použití pod vedením a dohledem lékaře obeznámeného s diagnostikou a

léčbou a stavů, u nichž je přípravek Cosentyx indikován.

Dávkování

Ložisková psoriáza

Doporučená dávka je 300 mg sekukinumabu ve formě subkutánní injekce s iniciálním podáním v týdnech 0, 1, 2, 3 a 4, následovaná měsíční udržovací dávkou. Každá dávka 300 mg je podána ve dvou dílčích subkutánních injekcích po 150 mg.

Psoriatická artritida

U pacientů se současně přítomnou středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou nebo u pacientů nedostatečně odpovídajících na anti-TNF α (IR), je doporučená dávka 300 mg ve formě subkutánní injekce s iniciálním podáním v týdnech 0, 1, 2, 3 a 4, následovaná měsíční udržovací dávkou. Každá dávka 300 mg je podána ve dvou dílčích subkutánních injekcích po 150 mg.

U ostatních pacientů je doporučená dávka 150 mg ve formě subkutánní injekce s iniciálním podáním v týdnech 0, 1, 2, 3 a 4, následovaná měsíční udržovací dávkou.

Ankylozující spondylitida

Doporučená dávka je 150 mg ve formě subkutánní injekce s iniciálním podáním v týdnech 0, 1, 2, 3 a 4, následovaná měsíční udržovací dávkou.

Dostupná data naznačují, že klinická odpověď ve všech shora uvedených indikacích se obvykle dostaví během 16 týdnů. U pacientů, u nichž se do 16. týdne nedostaví žádná terapeutická odpověď, je nutné zvážit ukončení léčby. U některých pacientů s počáteční částečnou odpovědí může dojít k následnému zlepšení při pokračování léčby nad 16 týdnů.

Zvláštní populace

Starší pacienti (ve věku 65 let a více)

Není nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

Zhoršená funkce ledvin / Zhoršená funkce jater

Přípravek Cosentyx nebyl u těchto patientských populací studován. Nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Cosentyx u dětí ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Cosentyx je určen k podání ve formě subkutánní injekce. Pokud je to možné, oblasti pokožky s projevy psoriázy by neměly být použity k podání injekce.

Po vhodném nácviku subkutánní injekční techniky, si může pacient sám aplikovat přípravek Cosentyx, pokud to lékař uzná za vhodné. Lékař však musí zajistit přiměřené sledování pacientů. Pacienti musí být instruováni injikovat celé množství přípravku Cosentyx podle instrukcí v příbalové informaci. Kompletní informace o podávání jsou uvedeny v příbalové informaci.

4.3 Kontraindikace

Těžké reakce z přecitlivělosti na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Klinicky významné aktivní infekce (např. aktivní tuberkulóza; viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Infekce

Přípravek Cosentyx má potenciál zvyšovat riziko infekcí. Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů léčených přípravkem Cosentyx pozorovány závažné infekce. Opatrnosti je zapotřebí, pokud se uvažuje o použití přípravku Cosentyx u pacientů s chronickou infekcí nebo opakovanou infekcí v anamnéze.

Pacienty je nutné poučit, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud se objeví známky nebo příznaky naznačující přítomnost infekce. Pokud se u pacienta rozvine závažná infekce, je nutné pacienta pečlivě sledovat a nepodávat přípravek Cosentyx, dokud infekce neodezní.

V klinických studiích byly u pacientů léčených přípravkem Cosentyx infekce pozorovány (viz bod 4.8). Většina z nich byly mírně nebo středně závažné infekce horních cest dýchacích jako nasopharyngitis a nevyžadovaly přerušování léčby.

V souladu s mechanismem účinku přípravku Cosentyx byly u sekukinumabu v porovnání s placebem v klinických studiích s psoriázou mnohem častěji hlášeny nezávažné mukokutánní kandidové infekce (3,55 na 100 pacientoroků u sekukinumabu 300 mg versus 1,00 na 100 pacientoroků u placeba) (viz bod 4.8).

V klinických studiích nebyla hlášena zvýšená citlivost vůči tuberkulóze. Přípravek Cosentyx však nesmí být podáván pacientům s aktivní tuberkulózou. U pacientů s latentní tuberkulózou je nutné zvážit před zahájením léčby přípravkem Cosentyx antituberkulózní léčbu.

Zánětlivá onemocnění střev

Byly hlášeny nové případy nebo exacerbace Crohnovy choroby nebo ulcerózní kolitidy. Opatrnosti je zapotřebí při předepisování přípravku Cosentyx pacientům se zánětlivým onemocněním střev, včetně Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy. Pacienty je nutné pečlivě monitorovat.

Reakce z přecitlivělosti

V klinických studiích byly u pacientů léčených přípravkem Cosentyx vzácně pozorovány případy anafylaktických reakcí. Pokud se objeví anafylaktická nebo jiné závažné alergické reakce, musí se podávání přípravku Cosentyx okamžitě přerušit a zahájit vhodnou léčbu.

Osoby citlivé na latex

Snímatelný kryt jehly předplněného pera Cosentyx obsahuje derivát přirozeně se vyskytujícího gumového latexu. Ve snímatelném krytu jehly nebyl dosud detekován přirozeně se vyskytující gumový latex. Nicméně použití předplněného pera přípravku Cosentyx u osob citlivých na latex nebylo studováno a proto nelze možné riziko reakcí z přecitlivělosti zcela vyloučit.

Očkování

Živé vakcíny nesmí být podávány současně s přípravkem Cosentyx.

Pacienti léčení přípravkem Cosentyx mohou současně absolvovat současné očkování inaktivovanými nebo neživými vakcínami. Ve studii po podání *meningokokové* a inaktivované *chřipkové vakcíny*, byla podobná část zdravých dobrovolníků léčených sekukinumabem 150 mg a těch léčených placebem schopna dosáhnout adekvátní imunitní odpovědi nejméně 4násobného zvýšení titru protilátek při *meningokokové* a *chřipkové* vakcíně. Tyto údaje naznačují, že přípravek Cosentyx nepotlačuje látkovou imunitní odpověď na *meningokokovou* nebo *chřipkovou* vakcínu.

Současná imunosupresivní léčba

Ve studiích s lupénkou nebyly bezpečnost a účinnost přípravku Cosentyx v kombinaci s imunosupresivy, včetně biologické léčby, nebo fototerapií vyhodnocovány (viz též bod 4.5).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Živé vakcíny nesmí být podávány současně s přípravkem Cosentyx (viz též bod 4.4).

Ve studii u subjektů s ložiskovou psoriázou nebyly pozorovány interakce mezi sekukinumabem a midazolamem (substrát CYP3A4).

Při současném podávání přípravku Cosentyx s metotrexátem (MTX) a/nebo s kortikosteroidy nebyly v artritických studiích (včetně pacientů s psoriatickou artritidou a ankylozující spondylitidou) pozorovány žádné interakce.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby a po dobu nejméně 20 týdnů od ukončení léčby používat účinnou metodu kontracepce.

Těhotenství

Odpovídající údaje o podávání sekukinumabu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky na těhotenství, embryofetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3). Podávání přípravku Cosentyx v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se sekukinumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Imunoglobuliny se do lidského mateřského mléka vylučují a není známo, zda se sekukinumab po požití systémově absorbuje. Vzhledem k možným nežádoucím účinkům sekukinumabu na kojené dítě je nutno na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku rozhodnout, zda během léčby a po dobu až 20 týdnů od ukončení léčby přerušit kojení nebo přerušit léčbu přípravkem Cosentyx..

Fertilita

Vliv sekukinumabu na fertilitu u člověka nebyl hodnocen. Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Cosentyx nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Přípravkem Cosentyx bylo léčeno celkem 6804 pacientů v zaslepených a otevřených klinických studiích s různými indikacemi (ložisková psoriáza, psoriatická artritida, ankylozující spondylitida a jiné autoimunitní stavy). Z tohoto počtu bylo 3671 pacientů exponováno přípravku Cosentyx po dobu nejméně jednoho roku, což reprezentuje expozici 6450 pacientoroků.

Nežádoucí účinky u ložiskové psoriázy

Čtyři placebem kontrolované studie fáze III ložiskové psoriázy byly sloučeny k vyhodnocení bezpečnosti přípravku Cosentyx v porovnání s placebem až do 12 týdnů po zahájení léčby. Celkem bylo hodnoceno 2076 pacientů (692 pacientů s dávkou 150 mg, 690 pacientů s dávkou 300 mg a 694 pacientů na placebo).

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly infekce horních cest dýchacích (nejčastěji nasofaryngitida, rinitida). Většina reakcí byla mírná nebo středně závažná.

Nežádoucí účinky u psoriatické artritidy

Přípravek Cosentyx byl studován ve dvou placebem kontrolovaných studiích s psoriatickou artritidou s 1003 pacienty (703 pacientů léčených přípravkem Cosentyx a 300 pacientů na placebo) s celkovou dobou expozice 1061 pacientoroků (medián trvání expozice sekukinumabem léčených pacientů: 456 dní u PsA studie 1 a 245 dní u PsA studie 2). Bezpečnostní profil pozorovaný u pacientů s psoriatickou artritidou léčených přípravkem Cosentyx je v souladu s bezpečnostním profilem u psoriázy.

Nežádoucí účinky u ankylozující spondylitidy

Přípravek Cosentyx byl studován ve dvou placebem kontrolovaných studiích s ankylozující spondylitidou s 590 pacienty (394 pacientů léčených přípravkem Cosentyx a 196 pacientů na placebo) s celkovou dobou expozice 755 pacientoroků (medián trvání expozice sekukinumabem léčených pacientů: 469 dní u AS studie 1 a 460 dní u AS studie 2). Bezpečnostní profil pozorovaný u pacientů s ankylozující spondylitidou léčených přípravkem Cosentyx je v souladu s bezpečnostním profilem u psoriázy.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky z klinických studií s psoriázou, psoriatickou artritidou a ankylozující spondylitidou a z postmarketingových hlášení (tabulka 1) jsou řazeny podle tříd orgánových systémů MedDRA. V každé třídě orgánových systémů jsou nežádoucí účinky řazeny podle frekvence, s nejčastějšími nežádoucími účinky nejdřív. V rámci každé skupiny četnosti jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající závažnosti. Navíc jsou odpovídající frekvenční kategorie pro všechny nežádoucí účinky založeny na následující konvenci: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10,000$ až $< 1/1,000$); velmi vzácné ($< 1/10,000$); a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1 Seznam nežádoucích účinků z klinických studií¹⁾ a z postmarketingových hlášení

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Velmi časté	Infekce horních cest dýchacích
	Časté	Orální herpes
	Méně časté	Orální kandidóza
		Tinea pedis
		Otitis externa
Není známo	Mukózní a kožní kandidóza (včetně ezofageální kandidózy)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Méně časté	Neutropenie
Poruchy imunitního systému	Vzácné	Anafylaktické reakce
Poruchy oka	Méně časté	Konjunktivitida
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Rinorea
Gastrointestinální poruchy	Časté	Diarea
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Méně časté	Urtikarie
¹⁾ Placebem kontrolované klinické studie (fáze III) u pacientů s ložiskovou psoriázou, s PsA a AS exponovaných dávkám 300 mg, 150 mg nebo placebu s dobou léčby až 12 týdnů (psoriáza) nebo 16 týdnů (PsA a AS).		

Popis vybraných nežádoucích účinků

Infekce

V placebem kontrolovaném období klinických studií s ložiskovou psoriázou (celkem 1382 pacientů léčených přípravkem Cosentyx a 694 pacientů na placebo po dobu až 12 týdnů), byly infekce hlášeny u 28,7 % pacientů léčených přípravkem Cosentyx v porovnání se 18,9 % pacientů na placebo. Většina infekcí se skládala z nezávažných až mírných infekcí horních cest dýchacích, jako je nasofaryngitida, které nevyžadovaly přerušeni léčby. Objevil se nárůst mukózních nebo kožních kandidóz, konzistentních s mechanismem účinku, jednalo se však o případy mírné nebo střední závažnosti, nezávažné, reagující na standardní léčbu a nevyžadující přerušeni léčby. Závažné infekce se objevily u 0,14 % pacientů léčených přípravkem Cosentyx a 0,3 % u pacientů na placebo (viz bod 4.4).

Během celé léčebné periody (celkem 3430 léčených přípravkem Cosentyx po dobu až 52 týdnů u většiny pacientů) byly infekce hlášeny u 47,5 % pacientů léčených přípravkem Cosentyx (0,9 na pacientorok dalšího sledování). Závažné infekce byly hlášeny u 1,2 % pacientů léčených přípravkem Cosentyx (0,015 na pacientorok dalšího sledování).

Počet infekcí pozorovaných ve studiích psoriatické artritidy a ankylozující spondylitidy byl podobný počtu infekcí pozorovaných u psoriatických studií.

Neutropenie

V klinických studiích fáze 3 u psoriázy byla neutropenie mnohem častěji pozorována u sekukinumabu než u placeba, nicméně většina případů byla mírná, přechodná a reversibilní. Neutropenie $<1,0-0,5 \times 10^9/l$ (CTCAE stupeň 3) byla hlášena u 18 z 3430 (0,5 %) pacientů léčených sekukinumabem, bez závislosti na dávce a bez časové souvislosti s infekcí u 15 z 18 případů. Případy závažnější neutropenie nebyly. Nezávažné infekce s obvyklou odpovědí na standardní léčbu a nevyžadující přerušení léčby přípravkem Cosentyx byly hlášeny ve zbývajících 3 případech.

Frekvence výskytu neutropenie u psoriatické artritidy a ankylozující spondylitidy je podobná jako u psoriázy.

Byly hlášeny vzácné případy neutropenie $<0,5 \times 10^9/l$ (CTCAE stupeň 4).

Reakce z přecitlivělosti

V klinických studiích byla ve vztahu k přípravku Cosentyx pozorována kopřivka a vzácné případy anafylaktické reakce (viz též bod 4.4).

Imunogenita

V klinických studiích u psoriázy, psoriatické artritidy a ankylozující spondylitidy si méně než 1 % pacientů léčených přípravkem Cosentyx vyvinulo protilátky proti sekukinumabu po dobu až 52 týdnů léčby. Zhruba polovina protilátek objevených se v souvislosti s léčbou byla neutralizujících, nicméně to nebylo spojeno se ztrátou účinnosti nebo farmakokinetickými abnormalitami.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky přímo na níže uvedenou adresu.

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

V klinických studiích nebyly hlášeny případy předávkování.

Dávky až do 30 mg/kg (přibližně 2000 až 3000 mg) byly v klinických studiích podány intravenózně bez známek na dávce závislé toxicity. V případě předávkování se doporučuje monitorovat pacienta kvůli známkám nebo příznakům nežádoucích účinků a je potřeba neprodleně zahájit vhodnou symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, inhibitory interleukinu, ATC kód: L04AC10

Mechanismus účinku

Sekukinumab je plně humánní IgG1/ κ monoklonální protilátka, která se selektivně váže na prozánětlivý cytokin interleukin-17A (IL-17A) a neutralizuje ho. Sekukinumab působí zacílením na IL-17A a inhibicí jeho interakce s receptorem pro IL-17, který je exprimován různými typy buněk, včetně keratinocytů. Jako výsledek sekukinumab inhibuje uvolňování prozánětlivých cytokinů, chemokinů a mediátorů tkáňového poškození a snižuje IL-17A-zprostředkovaný příspěvek k autoimunitním a zánětlivým chorobám. V pokožce jsou dosaženy klinicky relevantní hladiny sekukinumabu a jsou redukovány lokální zánětlivé markery. Jako přímý důsledek léčby sekukinumabem dochází k redukci erytému, ztvrdnutí a odlupování pokožky přítomných v ložiskových psoriatických lézích.

IL-17A je přirozeně se vyskytující cytokin, který se účastní normální zánětlivé a imunitní odpovědi. IL-17A hraje klíčovou roli v patogenezi ložiskové psoriázy, psoriatické artritidy a ankylozující spondylitidy a jeho množství je zvýšeno v kožních lézích v porovnání s pokožkou bez kožních lézí u pacientů s ložiskovou psoriázou a v synoviální tekutině pacientů s psoriatickou artritidou. Četnost výskytu IL-17-produkujících buněk byla též významně vyšší v subchondrální kostní dřeni intervertebrálních kloubů u pacientů s ankylozující spondylitidou.

Farmakodynamické účinky

Sérové hladiny celkového IL-17A (volný a IL-17As navázaným sekukinumabem) u pacientů léčených sekukinumabem zpočátku rostou. To je následováno pomalým poklesem kvůli snížené clearance IL-17A s navázaným sekukinumabem, což naznačuje, že sekukinumab selektivně vychytává volný IL-17A, který hraje klíčovou roli v patogenezi ložiskové psoriázy.

Ve studii se sekukinumabem došlo po jednom až dvou týdnech léčby k signifikantnímu snížení infiltrujících epidermálních neutrofilů a různých s neutrofilu spojených markerů, které jsou u pacientů s ložiskovou psoriázou v kožních lézích zvýšeny.

Sekukinumab snižoval (během 1 až 2 týdnů léčby) hladiny C-reaktivního proteinu, který je markerem zánětu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Ložisková psoriáza

Bezpečnost a účinnost přípravku Cosentyx byly hodnoceny ve čtyřech randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích fáze III u pacientů se středně závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou, kteří byli kandidáty pro fototerapii nebo systémovou terapii [ERASURE, FIXTURE, FEATURE, JUNCTURE]. Účinnost a bezpečnost přípravku Cosentyx 150 mg a 300 mg byla hodnocena buď proti placebu nebo proti etanerceptu. Navíc jedna studie hodnotila chronický léčebný režim v porovnání s 'přeléčením podle potřeby' [SCULPTURE].

Z 2403 pacientů, kteří byli zařazeni do placebem kontrolovaných studií bylo 79 % biologicky naivních, 45 % bylo nebiologických selhání a 8 % byla biologická selhání (6 % anti-TNF selhání a 2 % anti-p40 selhání). Přibližně 15 až 25 % pacientů ve studiích fáze III mělo při zahájení léčby psoriatickou artritidu

(PsA).

Psoriatická studie 1 (ERASURE) hodnotila 738 pacientů. Pacienti randomizovaní na přípravek Cosentyx dostávali dávku 150 mg nebo 300 mg v týdnech 0, 1, 2, 3 a 4, následované stejnou dávkou každý měsíc. Psoriatická studie 2 (FIXTURE) hodnotila 1,306 pacientů. Pacienti randomizovaní na přípravek Cosentyx dostávali dávku 150 mg nebo 300 mg v týdnech 0, 1, 2, 3 a 4, následované stejnou dávkou každý měsíc. Pacienti randomizovaní na etanercept dostávali dávku 50 mg dvakrát týdně po dobu 12 týdnů, následované dávkou 50 mg každý týden. V obou studiích 1 a 2 byli pacienti randomizovaní na placebo a neodpovídající na léčbu v týdnu 12 převedeni na přípravek Cosentyx (buď 150 mg nebo 300 mg) v týdnech 12, 13, 14, a 15, následované stejnou dávkou každý měsíc počínaje týdnem 16. Všichni pacienti byli sledováni po dobu až 52 týdnů od prvního podání medikace ve studii.

Psoriatická studie 3 (FEATURE) hodnotila 177 pacientů používajících předplněné injekční stříkačky v porovnání s placebem po 12 týdnech léčby pro zhodnocení bezpečnosti, tolerability a použitelnosti samoaplikace přípravku Cosentyx pomocí předplněné injekční stříkačky. Psoriatická studie 4 (JUNCTURE) hodnotila 182 pacientů používajících předplněné pero v porovnání s placebem po 12 týdnech léčby pro zhodnocení bezpečnosti, tolerability a použitelnosti samoaplikace přípravku Cosentyx pomocí předplněného pera. V obou studiích 3 a 4 pacienti randomizovaní na přípravek Cosentyx dostávali dávku 150 mg nebo 300 mg v týdnech 0, 1, 2, 3 a 4, následované stejnou dávkou každý měsíc. Pacienti byli též randomizováni na placebo v týdnech 0, 1, 2, 3 a 4, následované stejnou dávkou každý měsíc.

Psoriatická studie 5 (SCULPTURE) hodnotila 966 pacientů. Všichni pacienti dostávali přípravek Cosentyx v dávce 150 mg nebo 300 mg v týdnech 0, 1, 2, 3, 4, 8 a 12 a poté byli randomizováni buď k udržovací léčbě stejnou dávkou každý měsíc počínaje týdnem 12, nebo na režim s “přeléčením v čas potřeby“ stejnou dávkou. U pacientů randomizovaných k “přeléčení v čas potřeby“ nebylo dosaženo odpovídající udržení odpovědi a proto se doporučuje fixní měsíční udržovací režim.

Koprimární cíl placebem a aktivním komparátorem kontrolovaných studií činil podíl pacientů s dosaženou odpovědí PASI 75 a IGA mód 2011 odpovědi “čistý” nebo “téměř čistý” v porovnání s placebem v týdnu 12 (viz tabulka 2 a 3). Dávka 300 mg poskytovala zlepšenou clearance pokožky zejména pro “čistou” nebo “téměř čistou” pokožku v rozmezí cílů účinnosti PASI 90, PASI 100, a IGA mód 2011 0 nebo 1 odpověď u všech studií s největším účinkem pozorovaným v týdnu 16, proto se doporučuje tato dávka.

Tabulka 2 Souhrnná PASI 50/75/90/100 & IGA* mód 2011 “čistý” nebo “téměř čistý” klinická odpověď v psoriatických studiích 1, 3 a 4 (ERASURE, FEATURE and JUNCTURE)

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

* IGA mód 2011 je 5 bodová škála zahrnující “0 = čistý”, “1 = téměř čistý”, “2 = mírný”, “3 = středně závažný” nebo “4 = závažný”, indikující lékařovo celkové hodnocení závažnosti psoriázy zaměřené na ztvrdnutí, erytém a odlupování. Léčebný úspěch “čistý” nebo “téměř čistý” znamenaly nepřítomnost známek psoriázy nebo normální až růžové zbarvené léze, netloustnutí ložisek a žádné nebo minimální

místní odlupování.

** p hodnoty versus placebo a nastavené na multiplicitu: $p < 0,0001$.

Tabulka 3 Souhrn klinické odpovědi v psoriatické studii 2 (FIXTURE)

	Týden 12			Týden 16			Týden 52			
	Placebo	150 mg	300 mg	Etanercept	150 mg	300 mg	Etanercept	150 mg	300 mg	Etanercept
Počet pacientů	324	327	323	323	327	323	323	327	323	323
Odpověď PASI 50 n (%)	49 (15,1 %)	266 (81,3 %)	296 (91,6 %)	226 (70,0 %)	290 (88,7 %)	302 (93,5 %)	257 (79,6 %)	249 (76,1 %)	274 (84,8 %)	234 (72,4 %)
Odpověď PASI 75 n (%)	16 (4,9 %)	219 (67,0 %)**	249 (77,1 %)**	142 (44,0 %)	247 (75,5 %)	280 (86,7 %)	189 (58,5 %)	215 (65,7 %)	254 (78,6 %)	179 (55,4 %)
Odpověď PASI 90 n (%)	5 (1,5 %)	137 (41,9 %)	175 (54,2 %)	67 (20,7 %)	176 (53,8 %)	234 (72,4 %)	101 (31,3 %)	147 (45,0 %)	210 (65,0 %)	108 (33,4 %)
Odpověď PASI 100 n (%)	0 (0 %)	47 (14,4 %)	78 (24,1 %)	14 (4,3 %)	84 (25,7 %)	119 (36,8 %)	24 (7,4 %)	65 (19,9 %)	117 (36,2 %)	32 (9,9 %)
Odpověď IGA mód 2011	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 %)
„čistý“ nebo „téměř čistý“ n (%)										

** p hodnoty versus etanercept: $p=0,0250$

V další psoriatické studii (CLEAR) bylo hodnoceno 676 pacientů. V této studii byla s ohledem na primární a sekundární cílové parametry prokázána superiorita sekukinumabu v dávce 300 mg oproti ustekinumabu v odpovědích PASI 90 v 16. týdnu (primární cílový parametr), v rychlosti nástupu odpovědi PASI 75 ve 4. týdnu a v dlouhodobé odpovědi PASI 90 v 52. týdnu. Po celou dobu, od začátku do 52. týdne byla pozorována vyšší účinnost sekukinumabu v porovnání s ustekinumabem pro cílové parametry PASI 75/90/100 a odpověď IGA mod 2011 0 nebo 1 („čistý“ nebo „téměř čistý“).

Tabulka 4 Souhrn klinické odpovědi ve studii CLEAR

	Týden 4		Týden 16		Týden 52	
	Sekukinumab 300 mg	Ustekinumab*	Sekukinumab 300 mg	Ustekinumab*	Sekukinumab 300 mg	Ustekinumab*
Počet pacientů	334	335	334	335	334	335
Odpověď PASI 75 n (%)	166 (49,7 %)**	69 (20,6 %)	311 (93,1 %)	276 (82,4 %)	306 (91,6 %)	262 (78,2 %)
Odpověď PASI 90 n (%)	70 (21,0 %)	18 (5,4 %)	264 (79,0 %)**	192 (57,3 %)	250 (74,9 %)**	203 (60,6 %)
Odpověď PASI 100 n (%)	14 (4,2 %)	3 (0,9 %)	148 (44,3 %)	95 (28,4 %)	150 (44,9 %)	123 (36,7 %)
Odpověď IGA mód 2011 „čistý“ nebo „téměř čistý“ n (%)	128 (38,3 %)	41 (12,2 %)	278 (83,2 %)	226 (67,5 %)	261 (78,1 %)	213 (63,6 %)

* Pacienti léčení sekukinumabem dostávali dávku 300 mg v týdnech 0, 1, 2, 3 a 4 následovanou stejnou dávkou vždy po 4 týdnech do 52. týdne. Pacienti léčení ustekinumabem dostávali dávku 45 mg nebo 90 mg v týdnech 0 a 4, a poté vždy po 12 týdnech do 52. týdne (dávka podle hmotnosti a schváleného dávkování)

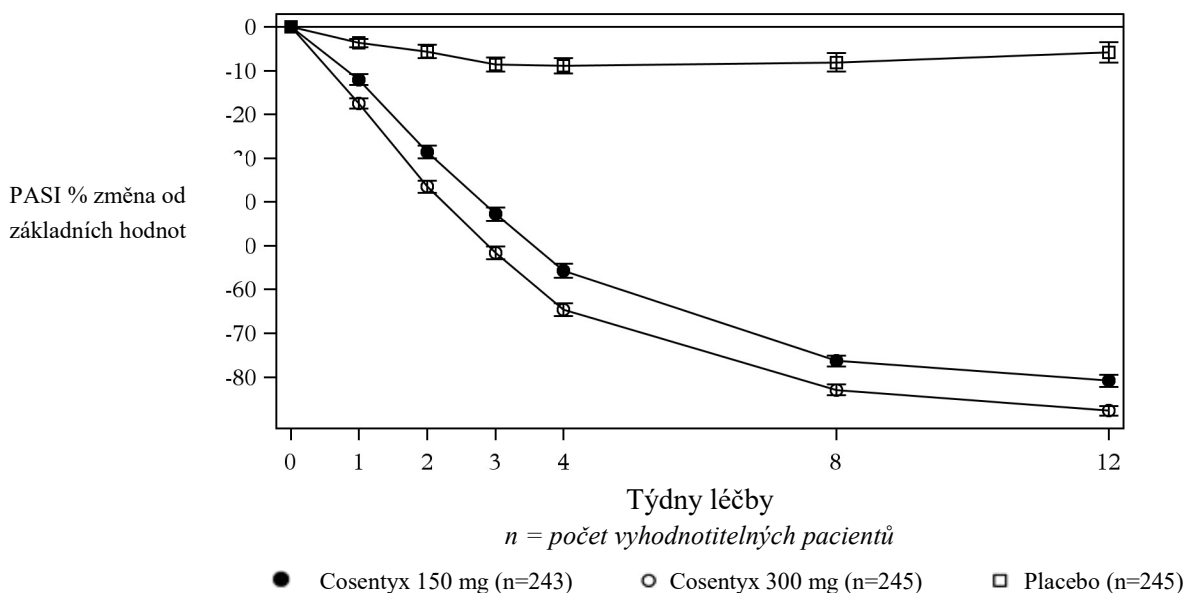
** p hodnoty versus ustekinumab: p<0,0001 pro primární cílový parametr PASI90 v 16. týdnu a sekundární cílový parametr PASI75 ve 4. týdnu

*** p hodnoty versus ustekinumab: p<0,0001 pro sekundární cílový parametr PASI90 v 52. týdnu

Přípravek Cosentyx byl účinný u pacientů bez předchozí systémové léčby, biologicky naivních, biologicky/anti-TNF-exponovaných a pacientů s biologickým/anti-TNF selháním. Zlepšení PASI 75 u pacientů se souběžnou psoriatickou artritidou při zahájení léčby byly podobné těm u celé populace s ložiskovou psoriázou.

Přípravek Cosentyx byl spojován s rychlým nástupem účinku s 50% redukcí průměrného PASI do týdne 3 při dávce 300 mg.

Obrázek 1 časový průběh procentní změny od výchozích hodnot průměrného PASI skóre ve Studii 1 (ERASURE)



Specifické lokalizace/formy ložiskové psoriázy

Ve dvou dalších placebem kontrolovaných studiích bylo pozorováno zlepšení jak u nehtové psoriázy (studie TRANSFIGURE, 198 pacientů), tak u palmoplantární ložiskové psoriázy (studie GESTURE, 205 pacientů). Ve studii TRANSFIGURE byla prokázána superiorita sekukinumabu oproti placebu v 16. týdnu (46,1 % pro 300 mg, 38,4 % pro 150 mg a 11,7 % pro placebo) ve výrazném zlepšení oproti počátečnímu stavu podle indexu závažnosti psoriázy nehtů (NAPSI %) u pacientů se středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou s postižením nehtů. Ve studii GESTURE byla prokázána superiorita sekukinumabu oproti placebu v 16. týdnu (33,3 % pro 300 mg, 22,1 % pro 150 mg a 1,5 % pro placebo) ve výrazném zlepšení oproti počátečnímu stavu podle odpovědi ppIGA 0 nebo 1 („čistý“ nebo „téměř čistý“) u pacientů se středně těžkou až těžkou palmoplantární ložiskovou psoriázou.

V placebem kontrolované studii bylo hodnoceno 102 pacientů se středně těžkou až těžkou psoriázou ve vlasové části hlavy, definovanou hodnotou Psoriasis Scalp Severity Index (PSSI) ≥ 12 , odpovědi dle skóre IGA, mod 2011, pouze ve vlasové části hlavy skóre 3 nebo větší a postižením nejméně 30 % plochy vlasové části. Ve 12. týdnu byla prokázána superiorita sekukinumabu 300 mg v porovnání s placebem ve výrazném zlepšení oproti počátečnímu stavu jak pro odpovědi PSSI 90 (52,9 % versus 2,0 %), tak u odpovědi dle skóre IGA, mod 2011, 0 nebo 1 pouze ve vlasové části hlavy (56,9 % versus 5,9 %). U pacientů pokračujících v léčbě sekukinumabem do 24. týdne bylo zlepšení hodnocené dle obou cílových parametrů setrvalé.

Kvalita života/výsledky hlášené pacienty

Statisticky zlepšení hodnot v týdnu 12 (Studie 1-4) oproti hodnotám před léčbou v porovnání s placebem bylo demonstrováno pomocí DLQI (Dermatology Life Quality Index). Průměrný pokles (zlepšení) DLQI z hodnot před léčbou kolísalo od -10,4 do -11,6 u sekukinumabu 300 mg, od -7,7 do -10,1 u sekukinumabu 150 mg, v porovnání s -1,1 až -1,9 u placeba v týdnu 12. Toto zlepšení přetrvávalo 52 týdnů (studie 1 a 2).

Čtyřicet procent účastníků ve studiích 1 a 2 vyplnilo deník Psoriasis Symptom Diary[®]. U účastníků, kteří vyplnili tento deník, bylo v každé z těchto studií v porovnání s placebem prokázáno statisticky významné zlepšení z hodnot před léčbou v týdnu 12 u pacienty hlášených známek a příznaků svědění, bolesti a odlupování.

U pacientů léčených sekukinumabem, v porovnání s pacienty léčenými ustekinumabem (CLEAR), bylo ve 4. týdnu dle hodnoty DLQI prokázáno statisticky významné zlepšení oproti výchozímu stavu. Toto zlepšení přetrvávalo až do 52. týdne.

Záznamy v deníku Psoriasis Symptom Diary[®] doložily v 16. a 52. týdnu u pacientů léčených sekukinumabem, v porovnání s pacienty léčenými ustekinumabem, statisticky významné zlepšení v hodnocení pacienty hlášených známek a příznaků svědění, bolesti a odlupování (CLEAR).

Ve studii s pacienty s psoriázou ve vlasové části hlavy bylo ve 12. týdnu, v porovnání s placebem, prokázáno statisticky významné zlepšení oproti výchozímu stavu (pokles) v hodnocení známek a příznaků svědění, bolesti a odlupování hlášených pacienty.

Psoriatická artritida

Bezpečnost a účinnost přípravku Cosentyx byla hodnocena u 1003 pacientů ve dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích fáze III u pacientů s aktivní psoriatickou artritidou (≥ 3 oteklé a ≥ 3 bolestivé klouby) přes léčbu nesteroidními protizánětlivými léky (NSAID), kortikosteroidy nebo chorobu modifikujícími antirevmatiky (DMARD). Do těchto studií byli zařazeni pacienti všech subtypů PsA, včetně polyartikulární artritidy bez průkazu revmatoidních nodulů, spondylitidy s periferní artritidou, asymetrickou periferní artritidou, postižení distálních

interfalangeálních kloubů a arthritis mutilans. Pacienti v těchto studiích měli stanovenou diagnózu PsA s mediánem 3,9 až 5,3 roku. Většina pacientů měla též aktivní psoriatické kožní léze nebo dokumentovanou psoriázu v anamnéze. Přes 62 % a 47 % PsA pacientů mělo před zahájením enthesitidu, respektive daktylitidu. V obou studiích bylo dosaženo primárního cíle – odpovědi ACR20 (American College of Rheumatology) v týdnu 24.

Ve studii psoriatické artritidy 1 (PsA studie 1) a studii psoriatické artritidy 2 (PsA studie 2) 29 % pacientů, respektive 35 % pacientů, bylo již léčeno anti-TNF α přípravkem a ukončilo užívání anti-TNF α přípravku buď pro nedostatek účinku nebo nesnášenlivost (anti-TNF α -IR pacienti).

PsA studie 1 (FUTURE 1) hodnotila 606 pacientů, z nichž 60,7 % užívalo současně MTX. Pacienti randomizovaní na přípravek Cosentyx dostávali dávku 10 mg/kg intravenózně v týdnech 0, 2 a 4, následovanou buď 75 mg nebo 150 mg subkutánně každý měsíc počínaje týdnem 8. Pacienti randomizovaní na placebo byli převedeni na přípravek Cosentyx (buď 75 mg nebo 150 mg subkutánně) s následnou stejnou dávkou každý měsíc, non-respondéři v 16. týdnu (časná záchrana) a ostatní ve 24. týdnu.

PsA studie 2 (FUTURE 2) hodnotila 397 pacientů, z nichž 46,6 % užívalo současně MTX. Pacienti randomizovaní na přípravek Cosentyx dostávali dávku 75 mg, 150 mg nebo 300 mg subkutánně v týdnech 0, 1, 2, 3 a 4, s následnou stejnou dávkou každý měsíc. Pacienti randomizovaní na placebo, kteří v týdnu 16 neodpovídali na léčbu byli v 16. týdnu (časná záchrana) převedeni na přípravek Cosentyx (buď 150 mg nebo 300 mg subkutánně) s následnou stejnou dávkou každý měsíc. Pacienti randomizovaní na placebo, kteří v 16. týdnu měli odpověď na léčbu, byli v 24. týdnu převedeni na přípravek Cosentyx (buď 150 mg nebo 300 mg subkutánně) s následnou stejnou dávkou každý měsíc.

Známky a příznaky

Léčba přípravkem Cosentyx v porovnání s placebem znamenala významné zlepšení v hodnocení aktivity choroby v týdnu 24 (viz tabulka 5).

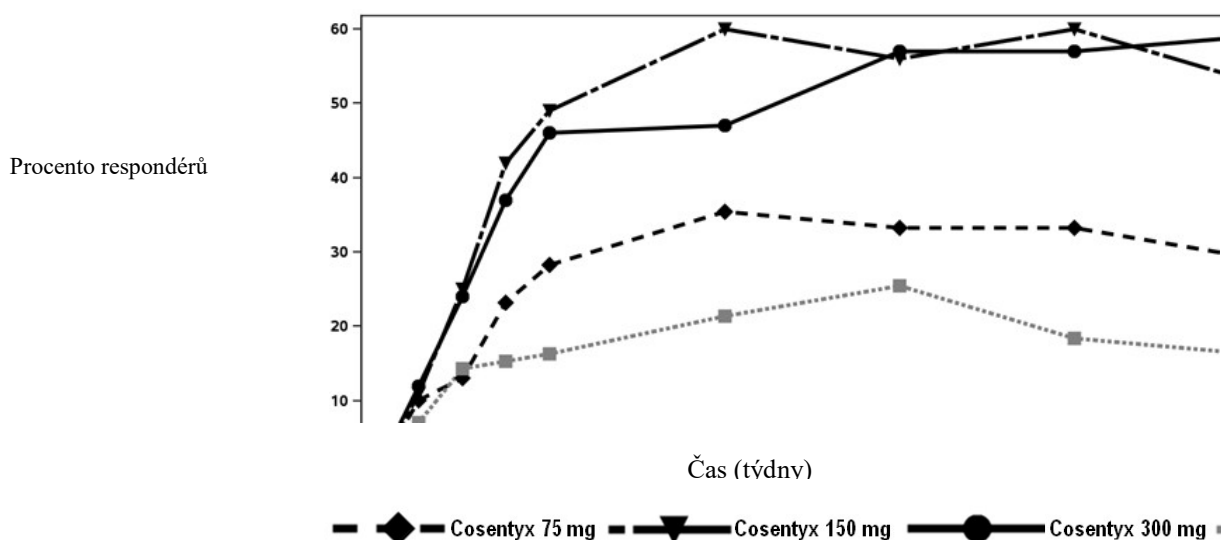
Tabulka 5 Klinická odpověď u PsA studie 2 v týdnu 24

	Týden 24			
	Placebo	75 mg	150 mg	300 mg
Počet randomizovaných pacientů	98	99	100	100
ACR20 odpověď n (%)	15 (15,3 %)	29 (29,3 %*)	51 (51,0 %***)	54 (54,0 %***)
ACR50 odpověď n (%)	7 (7,1 %)	18 (18,2 %)	35 (35,0 %)	35 (35,0 %**)
ACR70 odpověď n (%)	1 (1,0 %)	6 (6,1 %)	21 (21,0 %**)	20 (20,0 %**)
DAS28-CRP	-0,96	-1,12	-1,58**	-1,61**
Počet pacientů s $\geq 3\%$ BSA psoriatickým postižením pokožky před zahájením	43 (43,9 %)	50 (50,5 %)	58 (58,0 %)	41 (41,0 %)
PASI 75 odpověď n (%)	7 (16,3 %)	14 (28,0 %)	28 (48,3 %**)	26 (63,4 %***)
PASI 90 odpověď n (%)	4 (9,3 %)	6 (12,0 %)	19 (32,8 %**)	20 (48,8 %***)
Vymizení daktylitidy n (%) †	4 (14,8 %)	10 (30,3 %)	16 (50,0 %**)	26 (56,5 %**)
Vymizení entesitidy n (%) ‡	14 (21,5 %)	22 (32,4 %)	27 (42,2 %*)	27 (48,2 %**)
<p>* p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001; oproti placebu Všechny p-hodnoty jsou nastaveny na mnohočetné testování založené na předem definované hierarchii, s výjimkou ACR70, daktylitidy a entesitidy, což byly výzkumné cíle. Pacienti s chybějícími údaji o léčebné odpovědi byly považováni za non-respondéry. ACR: American College of Rheumatology; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; DAS: Disease Activity Score (skóre aktivity nemoci); BSA: Body Surface Area (povrch těla) † U pacientů s daktylitidou při zahájení (n=27, 33, 32, 46) ‡ U pacientů s entesitidou při zahájení (n=65, 68, 64, 56)</p>				

Nástup účinku přípravku Cosentyx byl pozorován již ve 2. týdnu. Statisticky významného rozdílu v ACR 20 oproti placebo bylo dosaženo ve 3. týdnu. V 16. týdnu vykazovali pacienti léčení přípravkem Cosentyx významné zlepšení známek a příznaků s významně vyšší odpovědí v ACR 20 (33,3 %, 60,0 % a 57,0 % u 75 mg, respektive 150 mg a 300 mg) v porovnání s placebem (18,4 %).

Procento pacientů s dosaženou ACR 20 odpovědí je na obrázku 2.

Obrázek 2 ACR20 odpověď v PsA studii 2 v závislosti na čase do týdne 24



Podobné odpovědi pro primární a klíčový sekundární cíl byly pozorovány u PsA pacientů bez ohledu na to, zda byli současně léčeni MTX či nikoliv. V týdnu 24 měli pacienti léčení přípravkem Cosentyx a současně MTX vyšší ACR 20 odpověď (44,7 %, 47,7 % a 54,4 % u 75 mg, respektive 150 mg a 300 mg, v porovnání s placebem 20,0 %) a ACR 50 odpověď (27,7 %, 31,8 % a 38,6 % u 75 mg, respektive 150 mg a 300 mg v porovnání s placebem 8,0 %). Pacienti léčení přípravkem Cosentyx bez současně podávaného MTX měli vyšší ACR 20 odpověď (15,4 %, 53,6 % a 53,6 % u 75 mg, respektive 150 mg a 300 mg, v porovnání s placebem 10,4 %) a ACR 50 odpověď (9,6 %, 37,5 % a 32,1 % u 75 mg, respektive 150 mg a 300 mg, v porovnání s placebem 6,3 %).

Jak anti-TNF α -naivní, tak anti-TNF α -IR pacienti léčení přípravkem Cosentyx měli významně vyšší ACR 20 odpověď v porovnání s placebem v týdnu 24, s mírně vyšší odpovědí u anti-TNF α -naivní skupiny (anti-TNF α -naivní: 37 %, 64 % a 58 % u 75 mg, respektive 150 mg and 300 mg, v porovnání s placebem 15,9 %; anti-TNF α -IR: 15 %, 30 % a 46 % u 75 mg, respektive 150 mg a 300 mg, v porovnání s placebem 14,3 %). V anti-TNF α -IR podskupině pacientů vykázala významně vyšší ACR 20 odpověď v porovnání s placebem ($p < 0,05$) pouze dávka 300 mg ademonstrovala klinicky smysluplný prospěch oproti 150 mg také ve více sekundárních cílech. Zlepšení PASI 75 odpovědi bylo pozorováno v obou podskupinách a dávka 300 mg prokázala statisticky signifikantní přínos u anti-TNF α -IR pacientů.

Počet PsA pacientů s axiálním postižením byl příliš malý na to, aby bylo možné stanovit vypovídající hodnocení.

Zlepšení se objevilo u všech komponent ACR skóre, včetně hodnocení bolesti pacientem. Podíl pacientů s dosaženou modifikovanou PsA Response Criteria (PsARC) odpovědí byl větší ve skupině pacientů léčených přípravkem Cosentyx (37,4 %, 59,0 % a 61,0 % u 75 mg, respektive 150 mg a 300 mg) v porovnání s placebem (26,5 %) v týdnu 24.

V PsA studii 1 a PsA studii 2 přetrvávala účinnost do týdne 52. V PsA studii 2 bylo v 52. týdnu stále léčeno 178 pacientů (89 %) z 200 pacientů iniciálně randomizovaných na Cosentyx 150 mg a 300 mg. Ze 100 pacientů randomizovaných na Cosentyx 150 mg, 64, respektive 39 a 20, vykázalo ACR 20/50/70 odpověď. Ze 100 pacientů randomizovaných na Cosentyx 300 mg, 64, respektive 44 a 24 vykázalo ACR 20/50/70 odpověď.

Radiografická odpověď

Inhibice progresu strukturálního poškození u PsA nebyla dosud prokázána za použití podkožního zaváděcího dávkovacího režimu schváleného pro klinické použití.

V PsA studii 1 byla inhibice progresu strukturálního poškození hodnocena radiograficky a vyjádřena jako změna modifikovaného celkového Sharp Score (mTSS) a jeho komponent, Erosion Score (ES) a Joint Space Narrowing skóre (JSN) v týdnech 24 a 52, v porovnání s výchozími hodnotami. Data z týdne 24 jsou uvedena v tabulce 6.

Tabulka 6 Změna modifikovaného Total Sharp skóre u psoriatické artritidy

	Placebo N=179	Cosentyx 75 mg¹ N=181	Cosentyx 150 mg¹ N=185
Celkové skóre			
Počáteční hodnoty (SD)	28,4 (63,5)	20,4 (39,4)	22,3 (48,0)
Průměrná změna v týdnu 24	0,57	0,02*	0,13*
*p<0,05 založená na nominální, ale neupravené p-hodnotě			
¹ 10 mg/kg v týdnech 0, 2 a 4 následovaná 75 mg nebo 150 mg			

Inhibice strukturálního poškození přetrvávala při léčbě přípravkem Cosentyx do týdne 52.

Procento pacientů bez progresu choroby (definované jako změna od výchozích hodnot mTSS $\leq 0,5$) od randomizace do týdne 24 bylo 92,3 % ve větvi se sekukinumabem s dávkovacím schématem 10 mg/kg intravenózního bolusu – 75 mg subkutánně (udržovací dávka), 82,3 % ve větvi se sekukinumabem s dávkovacím schématem 10 mg/kg intravenózního bolusu – 150 mg subkutánně (udržovací dávka) a 75,7 % ve větvi s placebem. Procento pacientů bez progresu choroby od týdne 24 do týdne 52 u sekukinumabu 10 mg/kg ve formě intravenózního bolusu – následovaného buď 75 mg nebo 150 mg subkutánně (udržovací dávka) a u pacientů na placebu, kteří byli v týdnu 16 nebo 24 převedeni na 75 mg nebo 150 mg subkutánně (udržovací dávka) každé 4 týdny, bylo 85,8 %, respektive 85,7 % a 86,8 %.

Funkční stav a kvalita života

V PsA studii 2, pacienti léčení přípravkem Cosentyx 150 mg (p=0,0555) a 300 mg (p=0,0040) vykázali zlepšení funkčního stavu v porovnání s pacienty na placebo hodnocené podle Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) v týdnu 24. Zlepšení HAQ-DI skóre bylo pozorováno bez ohledu na předchozí expozici anti-TNF α . Podobná odpověď byla pozorována v PsA studii 1.

Pacienti léčení přípravkem Cosentyx hlásili významné zlepšení se zdravím související kvality života měřené pomocí Short Form-36 Health Survey Physical Component Summary (SF-36 PCS) skóre (p<0,001). Prokázalo se též statisticky významné zlepšení, což bylo demonstrováno ve výzkumných cílech hodnocených Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue (FACIT-F) skóre u dávky 150 mg a 300 mg v porovnání s placebem (7,97, respektive 5,97 versus 1,63). Podobné odpovědi byly pozorovány v PsA studii 1 a účinnost přetrvávala do týdne 52.

Ankylozující spondylitida

Bezpečnost a účinnost přípravku Cosentyx byla hodnocena u 590 pacientů ve dvou randomizovaných, dvojité zasklepených, placebem kontrolovaných studiích fáze III u pacientů s aktivní ankylozující spondylitidou (AS) s Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity indexem (BASDAI) ≥ 4 přes léčbu

nesteroidními protizánětlivými léky (NSAID), kortikosteroidy nebo chorobu modifikujícími antirevmatiky (DMARD). Pacienti v těchto studiích měli stanovenou diagnózu AS s mediánem 2,7 až 5,8 roku. V obou studiích bylo primárním cílem nejméně 20% zlepšení Assessment of Spondyloarthritis International Society kritéria (ASAS 20) v týdnu 16.

Ve studii ankylozující spondylitidy 1 (AS studie 1) a studii ankylozující spondylitidy 2 (AS studie 2) 27,0 %, respektive 38,8 % pacientů, bylo dříve léčeno anti-TNF α přípravkem a léčba anti-TNF α přípravkem byla ukončena buď pro nedostatek účinku nebo nesnášenlivost (anti-TNF α -IR pacienti).

AS Studie 1 (MEASURE 1) hodnotila 371 pacientů, z nichž užívalo současně 14,8 %, respektive 33,4 %, MTX nebo sulfasalazin. Pacienti randomizovaní na přípravek Cosentyx dostávali dávku 10 mg/kg intravenózně v týdnech 0, 2 a 4, následovanou buď 75 mg nebo 150 mg subkutánně každý měsíc počínaje týdnem 8. Pacienti randomizovaní na placebo byli převedeni na přípravek Cosentyx (buď 75 mg nebo 150 mg subkutánně) s následnou stejnou dávkou každý měsíc, non respondéři v 16. týdnu (časná záchrana) a všichni ostatní ve 24. týdnu.

AS studie 2 (MEASURE 2) hodnotila 219 pacientů, z nichž užívalo současně 11,9 %, respektive 14,2 %, MTX nebo sulfasalazin. Pacienti randomizovaní na přípravek Cosentyx dostávali dávku 75 mg nebo 150 mg subkutánně v týdnech 0, 1, 2, 3 a 4, s následnou stejnou dávkou každý měsíc. V týdnu 16 byli pacienti při zahájení randomizovaní na placebo re-randomizováni na přípravek Cosentyx (buď 75 mg nebo 150 mg subkutánně) každý měsíc.

Známky a příznaky

V AS studii 2 znamenala léčba přípravkem Cosentyx 150 mg v porovnání s placebem větší zlepšení v hodnocení aktivity choroby v týdnu 16 (viz tabulka 7).

Tabulka 7 Klinická odpověď v AS studii 2 v týdnu 16

Výsledek (p-hodnota versus placebo)	Placebo (n = 74)	75 mg (n = 73)	150 mg (n = 72)
ASAS 20 odpověď, %	28,4	41,1	61,1***
ASAS 40 20 odpověď, %	10,8	26,0	36,1***
hsCRP, (post-BSL/BSL ratio)	1,13	0,61	0,55***
ASAS 5/6, %	8,1	34,2	43,1***
ASAS částečná remise, %	4,1	15,1	13,9
BASDAI 50, %	10,8	24,7*	30,6**
ASDAS-CRP velké zlepšení	4,1	15,1*	25,0***

* p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001; versus placebo
Všechny p-hodnoty jsou nastaveny na mnohočetné testování založené na předem definované hierarchii, s výjimkou BASDAI 50 a ASDAS-CRP
Pacienti s chybějícími údaji o léčebné odpovědi byli považováni za non-respondéry.

ASAS: Assessment of SpondyloArthritis International Society Criteria; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; hsCRP: high-sensitivity C-reactive protein; ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BSL: baseline

V AS studii 2 se nástup účinku přípravku Cosentyx 150 mg projevil již v týdnu 1 (superiorita Cosentyxu vůči placebu u odpovědi ASAS 20) a v týdnu 2 (superiorita Cosentyxu vůči placebu u odpovědi ASAS 40).

ASAS 20 se zlepšila v týdnu 16 jak u anti-TNF α -naivních pacientů (68,2 % versus 31,1 %; $p < 0,05$), tak u anti-TNF α -IR pacientů (50,0 % versus 24,1 %; $p < 0,05$) u přípravku Cosentyx 150 mg v porovnání s placebem.

V obou AS studiích, u pacientů léčených přípravkem Cosentyx (150 mg v AS Studii 2 a oběma režimy AS studie 1) došlo v 16. týdnu k významnému zlepšení známek a příznaků se srovnatelným rozsahem odpovědi. Účinnost přetrvávala do 52. týdne jak u anti-TNF α -naivních, tak u anti-TNF α -IR pacientů. V AS studii 2 bylo v 52. týdnu stále léčeno 61 pacientů (84,7 %) ze 72 pacientů iniciálně randomizovaných na Cosentyx 150 mg. Ze 72 pacientů randomizovaných na Cosentyx 150 mg, 45, respektive 35, vykázalo ASAS 20/40 odpověď.

Mobilita páteře

Pacienti léčení přípravkem Cosentyx v dávce 150 mg vykázali zlepšenou mobilitu páteře hodnocenou jako změnu BASMI v týdnu 16 v porovnání s hodnotami před léčbou v AS studii 1 (-0,40 versus -0,12 pro placebo; $p = 0,0114$) a v AS studii 2 (-0,51 versus -0,22 pro placebo; $p = 0,0533$). Tato zlepšení přetrvávala do týdne 52.

Funkční stav a se zdravím související kvalita života

V AS studii 1 a studii 2, vykázali pacienti léčení přípravkem Cosentyx 150 mg zlepšení zdravotního stavu a kvality života, což bylo měřeno AS Quality of Life Dotazníkem (ASQoL) ($p = 0,001$) a SF-36 Physical Component Summary (SF-36PCS) ($p < 0,001$). Pacienti léčení přípravkem Cosentyx 150 mg také vykázali statisticky významné zlepšení ve fyzické funkci ve výzkumných cílech, což bylo zhodnoceno Bath Ankylosing Spondylitis Functional Indexem (BASFI) v porovnání s placebem (-2,15 versus -0,68), a v únavě, což bylo zhodnoceno Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-Fatigue) škálou v porovnání s placebem (8,10 versus 3,30). Tato zlepšení přetrvávala do týdne 52.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Cosentyx u ložiskové psoriázy u pediatrických pacientů ve věku od narození do 6 let a u chronické idiopatické artritidy u dětských pacientů do 2 let (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Cosentyx u ložiskové psoriázy u pediatrických pacientů ve věku od 6 let do 18 let a u chronické idiopatické artritidy u dětských pacientů od 2 do 18 let (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Ložisková psoriáza

Absorpce

Po jednorázové podkožní dávce 300 mg ve formě roztoku u zdravých dobrovolníků dosáhl sekukinumab nejvyšší sérové koncentrace $43,2 \pm 10,4$ $\mu\text{g/ml}$ mezi 2 a 14 dny po podání dávky.

Na základě výsledků populační farmakokinetické analýzy sekukinumab po jednorázové subkutánní dávce buď 150 mg nebo 300 mg u pacientů s ložiskovou psoriázou dosáhl nejvyšší sérové koncentrace

13,7±4,8 µg/ml a 27,3±9,5 µg/ml mezi 5 a 6 dny od podání dávky.

Na základě výsledků populační farmakokinetické analýzy byl po počátečním týdenním dávkování během prvního měsíce čas potřebný k dosažení maximální koncentrace mezi 31 a 34 dny.

Podle simulovaných údajů byla nejvyšší koncentrace v rovnovážném stavu ($C_{max,ss}$) po subkutánním podání dávky 150 mg nebo 300 mg 27,6 µg/ml and 55,2 µg/ml. Populační farmakokinetická analýza naznačuje, že rovnovážného stavu je dosaženo po 20 týdnech při měsíčním dávkovacím režimu.

V porovnání s expozicí po jednorázovém podání ukázala populační farmakokinetická analýza, že pacienti vykazovali 2násobné zvýšení nejvyšší sérové koncentrace a plochy pod křivkou (AUC) po opakovaném měsíčním podávání během udržovacího režimu.

Populační farmakokinetická analýza ukázala že sekukinumab byl u pacientů s ložiskovou psoriázou absorbován s průměrnou absolutní biologickou dostupností 73 %. Napříč studiemi byla vypočítaná absolutní biologická dostupnost v rozmezí 60 až 77 %.

Distribuce

Průměrný distribuční objem během terminální fáze (V_z) po jednorázovém intravenózním podání kolísal u pacientů s ložiskovou psoriázou v rozmezí od 7,10 do 8,60 litrů, což naznačuje, že sekukinumab se omezeně distribuuje do periferních kompartmentů.

Biotransformace

Největší část IgG eliminace probíhá prostřednictvím intracelulárního katabolismu, následovaného fluidní fází nebo receptory zprostředkované endocytózy.

Eliminace

Průměrná systémová clearance (CL) po jednorázovém intravenózním podání kolísala u pacientů s ložiskovou psoriázou od 0,13 do 0,36 l/den. V populační farmakokinetické analýze byla průměrná systémová clearance (CL) u pacientů s ložiskovou psoriázou 0,19 l/den. CL nebyla ovlivněna pohlavím. Clearance byla závislá na dávce a čase.

Průměrný eliminační poločas zjištěný v populační farmakokinetické analýze byl u pacientů s ložiskovou psoriázou 27 dní, a kolísal od 18 do 46 dní napříč psoriatickými studiemi s intravenózním podáním.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika sekukinumabu u pacientů s ložiskovou psoriázou po jednotlivé a opakovaných dávkách byla stanovena v četných studiích s intravenózně podanými dávkami v rozmezí od 1x 0,3 mg/kg do 3x 10 mg/kg a subkutánními dávkami v rozmezí od 1x 25 mg až opakovanými dávkami 300 mg. Expozice ve všech dávkovacích režimech odpovídala dávce.

Psoriatická artritida

Farmakokinetické vlastnosti sekukinumabu pozorované u pacientů s psoriatickou artritidou byly podobné těm projevujícím se u pacientů s ložiskovou psoriázou. Biologická dostupnost sekukinumabu u PsA pacientů činila 85 % na základě populačního farmakokinetického modelu.

Ankylozující spondylitida

Farmakokinetické vlastnosti sekukinumabu pozorované u pacientů s ankylozující spondylitidou byly podobné těm projevujícím se u pacientů s ložiskovou psoriázou.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Z 3430 pacientů s ložiskovou psoriázou exponovaných přípravku Cosentyx v klinických studiích bylo 230 ve věku 65 let nebo starších a 32 pacientů bylo ve věku 75 nebo starších.

Z 974 pacientů s psoriatickou artritidou exponovaných přípravku Cosentyx v klinických studiích, celkem 85 pacientů bylo ve věku 65 let nebo starších a 4 pacienti byli ve věku 75 let nebo starší.

Z 571 pacientů s ankylozující spondylitidou exponovaných přípravku Cosentyx v klinických studiích, celkem 24 pacientů bylo ve věku 65 let nebo starších a 3 pacienti byli ve věku 75 let nebo starší.

Na základě populační farmakokinetické analýzy s omezeným počtem starších pacientů (n=71 pro věk ≥ 65 let a n=7 pro věk ≥ 75 let) byla clearance u starších pacientů a pacientů mladších 65 let věku podobná.

Pacienti s poruchou funkce ledvin nebo jater

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater nejsou k dispozici farmakokinetická data. Předpokládá se, že renální eliminace nedotčeného přípravku Cosentyx, IgG monoklonální protilátky bude nízká a nevýznamná. IgG jsou většinou katabolizovány a neočekává se, že by porucha funkce jater ovlivnila clearance přípravku Cosentyx.

Vliv tělesné hmotnosti na farmakokinetiku

S rostoucí tělesnou hmotností rostou clearance sekukinumabu a jeho distribuční objem.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě tkáňových testů zkřížené reaktivity, farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání a reprodukční toxicity provedené u sekukinumabu nebo myších protilátek proti myšimu IL-17A neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Protože sekukinumab váže opičí (cynomolgus) a lidský IL-17A, byla jeho bezpečnost studována u opic rodu cynomolgus. Po subkutánním podání sekukinumabu opicím rodu cynomolgus po dobu až 13 týdnů a intravenózním podání až 26 týdnů (včetně vyhodnocení farmakokinetiky, farmakodynamiky, imunogenicity a imunotoxicity (tj. na T-buňkách závislá protilátková odpověď a aktivita NK buněk) nebyly pozorovány nežádoucí účinky. Průměrná sérová koncentrace pozorovaná u opic po 13 týdenních subkutánních dávkách 150 mg/kg byla značně vyšší než odhadovaná průměrná sérová koncentrace u psoriatických pacientů při nejvyšší klinické dávce. Protilátky proti sekukinumabu byly detekovány pouze u jednoho z exponovaných zvířat. Po aplikaci sekukinumabu do normální lidské tkáně nebyla pozorována nespecifická tkáňová zkřížená reaktivita.

Studie na zvířatech k posouzení karcinogenního potenciálu sekukinumabu nebyly provedeny.

V embryofetální vývojové studii u opic rodu cynomolgus nevykazoval sekukinumab toxicitu pro matku, embryotoxicitu nebo teratogenitu při podání během organogeneze a v pozdní gestaci.

Ve fertilitních a časných embryonálních a pre- a postnatálních studiích u myší nebyly pozorovány nežádoucí účinky myších protilátek proti myšimu IL-17A. Vyšší dávky v těchto studiích převyšovaly maximální účinnou dávku ve smyslu suprese IL-17A a účinku (viz bod 4.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrát trehalosy
Histidin
Monohydrát histidin-hydrochloridu
Methionin
Polysorbát 80
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

18 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem. V případě nutnosti může být Cosentyx jednorázově uchován nechlazený po dobu maximálně 4 dní při pokojové teplotě nepřesahující 30 °C. Uchovávejte pera v krabičce, aby byly chráněny před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Přípravek Cosentyx je dodáván v jednorázové předplněné injekční stříkačce vložené do pera trojúhelníkového tvaru s průhledným okénkem a štítkem (pero SensoReady). Předplněná injekční stříkačka uvnitř pera je skleněná injekční stříkačka o objemu 1 ml s Fluortecem potaženým pístem, připojenou 27G x ½" jehlou a pevným krytem jehly ze styrenbutadienové gumy.

Přípravek Cosentyx je dostupný v jednotkovém balení obsahujícím 1 nebo 2 předplněná pera a vícečetném balení obsahujícím 6 (3x2) předplněných per.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek Cosentyx 150 mg injekční roztok je dodáván v předplněném peru pro individuální použití. S perem netřepejte a chraňte ho před mrazem. Pero je nutné vyjmout z chladničky 20 minut před aplikací injekce, aby dosáhlo pokojové teploty.

Před použitím předplněného pera se doporučuje provést vizuální kontrolu. Roztok musí být čirý. Jeho barva může být od bezbarvé po mírně nažloutlou. Můžete pozorovat malé vzduchové bublinky, což je normální. Nepoužívejte, pokud roztok obsahuje zřetelně viditelné částice, je zakalený nebo zřetelně hnědý. Podrobný návod k použití najdete v příbalové informaci.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

15. ledna 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

20. září 2018

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.