

## **SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA**

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija videti odeljak 4.8.

### **1. IME LEKA**

Cosentyx<sup>®</sup>, 150 mg, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

INN: sekukinumab

### **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedan napunjeni injekcioni špric sadrži 150 mg sekukinumaba\* u 1 mL.

\*Sekukinumab je rekombinantno potpuno humano monoklonsko antitelo selektivno za interleukin-17A. Sekukinumab je iz IgG1/κ klase proizveden u ćelijama jajnika kineskog hrčka (CHO).

Za kompletan spisak pomoćnih supstanci videti u odeljku 6.1.

### **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu.

Rastvor je bistar i bezbojan do svetložut.

### **4. KLINIČKI PODACI**

#### **4.1. Terapijske indikacije**

##### **Plak psorijaza**

Cosentyx je indikovano za terapiju umerene do teške plak psorijaze kod odraslih osoba koje su kandidati za sistemska terapija.

##### **Psorijazni artritis**

Cosentyx, sam ili u kombinaciji sa metotreksatom (MTX), je indikovano za lečenje aktivnog psorijaznog artritisa kod odraslih pacijenata kada odgovor na prethodnu terapiju antireumatskim lekom koji modifikuje bolest (DMARD, engl. *disease modifying anti rheumatic drug*) nije bio odgovarajući (videti odeljak 5.1).

##### **Ankilozirajući spondilitis**

Cosentyx je indikovano za lečenje aktivnog ankilozirajućeg spondilitisa kod odraslih koji su imali neadekvatan odgovor na konvencionalnu terapiju

#### **4.2. Doziranje i način primene**

Cosentyx je namenjen za upotrebu koju vodi i nadgleda lekar sa iskustvom u postavljanju dijagnoze i lečenju bolesti za koje je Cosentyx indikovano.

## **Doziranje**

### **Plak psorijaza**

Preporučena doza je 300 mg sekukinumaba supkutanom injekcijom sa početnim doziranjem u 0, 1, 2. i 3. nedelji, nakon čega sledi mesečna doza održavanja počevši od 4. nedelje. Svaka doza od 300 mg se daje kao dve supkutane injekcije od 150 mg.

### **Psorijazni artritis**

Za pacijente sa udruženom umerenom do teškom plak psorijazom ili koji nemaju adekvatan odgovor na anti-TNF $\alpha$  (IR, engl. *inadequate responders*), preporučena doza je 300 mg supkutanom injekcijom, sa početnim doziranjem u 0, 1, 2. i 3. nedelji, nakon čega sledi mesečna doza održavanja počevši od 4. nedelje. Svaka doza od 300 mg se daje kao dve supkutane injekcije od 150 mg.

Za ostale pacijente preporučena doza je 150 mg supkutanom injekcijom sa početnim doziranjem u 0, 1, 2. i 3. nedelji, nakon čega sledi mesečna doza održavanja počevši od 4. nedelje.

### **Ankilozirajući spondilitis**

Preporučena doza je 150 mg supkutanom injekcijom sa početnim doziranjem u 0, 1, 2. i 3. nedelji, nakon čega sledi mesečna doza održavanja počevši od 4. nedelje.

Za sve gore navedene indikacije, dostupni podaci pokazuju da se klinički odgovor obično postiže u toku 16 nedelja lečenja. Potrebno je razmotriti prekid lečenja kod pacijenata koji nisu pokazali odgovor do 16. nedelje lečenja. Delimičan početni odgovor kod nekih pacijenata može da se poboljša sa nastavkom terapije nakon 16. nedelje.

## **Posebne populacije**

### **Stariji pacijenti (starosti 65 godina i više godina)**

Nije potrebno prilagođavanje doze (videti odeljak 5.2).

### **Oštećenje funkcije bubrega/jetre**

Cosentyx nije ispitan u ovoj grupi pacijenata. Nije moguće dati preporuku doziranja.

### **Pedijatrijska populacija**

Nisu utvrđene bezbednost i efikasnost primene leka Cosentyx kod dece mlađe od 18 godina. Nema dostupnih podataka.

### **Način primene**

Cosentyx se primenjuje supkutanom injekcijom. Ukoliko je moguće, kao mesto primene injekcije treba izbegavati oblast kože zahvaćenu psorijaznim promenama.

Nakon odgovarajuće obuke o tehnici primene supkutanih injekcija, pacijent može sam sebi da daje Cosentyx ukoliko lekar proceni da je to prikladno. Ipak, lekar treba da osigura odgovarajuće praćenje pacijenta. Pacijenta treba uputiti da ubrizga celokupnu količinu leka Cosentyx u skladu sa uputstvima priloženim u uputstvu za pacijenta. Detaljna uputstva o primeni su data u uputstvu za pacijenta.

## **4.3. Kontraindikacije**

Ozbiljne reakcije preosetljivosti na aktivnu supstancu ili bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u odeljku 6.1.

Klinički značajna, aktivna infekcija (npr. aktivna tuberkuloza; videti odeljak 4.4).

#### 4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

##### Infekcije

Cosentyx može da poveća rizik od infekcija. U kliničkim ispitivanjima, primećene su infekcije kod pacijenata koji su primali lek Cosentyx (videti odeljak 4.8). To su uglavnom bile blage do umerene infekcije gornjih delova respiratornog trakta kao što je nazofaringitis i nisu zahtevale prekid lečenja.

Povezano sa mehanizmom dejstva leka Cosentyx, u kliničkim ispitivanjima psorijaze, mukokutane infekcije izazvane kandidom koje nisu bile ozbiljne su bile prijavljivane češće za sekukinumab nego za placebo (3,55 na 100 pacijent-godina za sekukinumab 300 mg u odnosu na 1 na 100 pacijent-godina za placebo) (videti odeljak 4.8).

Potreban je oprez kada se razmatra primena leka Cosentyx kod pacijenata sa hroničnom infekcijom ili rekurentnom infekcijom u anamnezi.

Pacijente treba uputiti da potraže savet lekara ukoliko se pojave znaci ili simptomi koji ukazuju na pojavu infekcije. Ako se kod pacijenta razvije ozbiljna infekcija, potrebno je pažljivo praćenje pacijenta i ne treba primenjivati Cosentyx dok se infekcija ne povuče.

U kliničkim ispitivanjima nije prijavljena povećana osetljivost na tuberkulozu. Ipak, Cosentyx ne treba primenjivati kod pacijenata sa aktivnom tuberkulozom. Kod pacijenata sa latentnom tuberkulozom, treba razmotriti lečenje tuberkuloze pre početka primene leka Cosentyx.

##### Kronova bolest

Potreban je oprez kada se Cosentyx propisuje pacijentima sa Kronovom bolešću, jer su egzacerbacije Kronove bolesti, u nekim slučajevima ozbiljne, uočene u kliničkim ispitivanjima i u grupi koja je lečena lekom Cosentyx i u grupi koja je primala placebo. Potrebno je pažljivo pratiti pacijente koji se leče lekom Cosentyx i imaju Kronovu bolest.

##### Reakcije preosetljivosti

U kliničkim ispitivanjima uočeni su retki slučajevi anafilaktičkih reakcija kod pacijenata koji su primali Cosentyx. U slučaju pojave anafilaktičke ili druge ozbiljne alergijske reakcije, primenu leka Cosentyx treba odmah prekinuti i započeti odgovarajuću terapiju.

##### Osobe osetljive na lateks

Poklopac igle napunjenog šprica leka Cosentyx sadrži derivate prirodnog gumenog lateksa. Do danas nije pronađen prirodni gumeni lateks u poklopcu igle. Ipak, primena Cosentyx napunjenih injekcionih špriceva nije ispitivana kod osoba osetljivih na lateks, pa stoga postoji potencijalni rizik od reakcija preosetljivosti koji ne može u potpunosti da se isključi.

##### Vakcinacija

Žive vakcine ne treba davati istovremeno sa lekom Cosentyx.

Pacijenti koji primaju Cosentyx mogu istovremeno da prime inaktivisane ili nežive vakcine. U ispitivanju, nakon primene vakcine protiv *meningokoka* ili inaktivisane vakcine protiv *gripa*, sličan procenat zdravih dobrovoljaca koji su primili 150 mg sekukinumaba i onih koji su primili placebo uspeo je da postigne odgovarajući imuni odgovor od najmanje četvostrukog povećanja titra antitela na *meningokoknu* vakcinu i vakcinu protiv *gripa*. Ovi podaci ukazuju da Cosentyx ne suprimira humoralni imuni odgovor na vakcine protiv *meningokoka* i *gripa*.

## Istovremeno lečenje imunosupresivima

U ispitivanjima psorijaze nisu procenjivane efikasnost i bezbednost leka Cosentyx u kombinaciji sa imunosupresivima, uključujući biološku terapiju ili fototerapiju (videti odeljak 4.5).

### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Žive vakcine ne treba primenjivati istovremeno sa lekom Cosentyx (videti odeljak 4.4).

Nisu sprovedena ispitivanja interakcija kod ljudi. Ne postoji direktan dokaz o ulozi IL-17A u ekspresiji CYP450 enzima. Stvaranje nekih CYP450 enzima je smanjeno povećanim nivoom citokina tokom hroničnog zapaljenja. Usled toga, anti-inflamatorno lečenje, kao što je lečenje sekukinumabom, inhibitorom IL-17A, može dovesti do normalizacije nivoa CYP450 sa udruženom smanjenom izloženošću istovremeno primenjenih lekova koji se metabolišu putem CYP450. Stoga, klinički značajan efekat na CYP450 supstrate sa uskim terapijskim indeksom, kod kojih se doza individualno prilagođava (npr. varfarin) ne može biti isključen. Kod pacijenata na terapiji ovom vrstom lekova, treba razmotriti terapijsko praćenje na početku lečenja sekukinumabom.

Nisu uočene interakcije prilikom istovremene primene leka Cosentyx i metotreksata (MTX) i/ili kortikosteroida u ispitivanjima artritisa (koja su uključivala pacijente sa psorijaznim artritisom i ankilozirajućim spondilitisom).

### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Žene u reproduktivnom periodu

Žene u reproduktivnom periodu treba da koriste efikasan metod kontracepcije tokom lečenja i najmanje 20 nedelja nakon lečenja.

#### Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o upotrebi sekukinumaba kod trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na direktan ili indirektan štetan uticaj na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (videti odeljak 5.3). Kao mera opreza, preporučuje se izbegavanje upotrebe leka Cosentyx tokom trudnoće.

#### Dojenje

Nije poznato da li se sekukinumab izlučuje u majčino mleko. Imunoglobulini se izlučuju u majčino mleko i nije poznato da li se sekukinumab sistemski resorbuje nakon gutanja. Zbog mogućih neželjenih reakcija sekukinumaba kod odojčadi, odluku o prekidu dojenja tokom lečenja i do 20 nedelja nakon lečenja ili o prekidu terapije lekom Cosentyx treba doneti uzimajući u obzir korist dojenja za dete i korist terapije lekom Cosentyx za ženu.

#### Plodnost

Uticaj sekukinumaba na plodnost kod ljudi nije procenjivan. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na direktan ili indirektan štetan efekat na plodnost (videti odeljak 5.3).

### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Cosentyx nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

### **4.8. Neželjena dejstva**

#### Sažetak bezbednosnog profila

Ukupno 6804 pacijenta su bili lečeni lekom Cosentyx u slepim i otvorenim kliničkim ispitivanjima za brojne indikacije (plak psorijaza, psorijazni artritis, ankilozirajući spondilitis i druga autoimuna stanja). Od toga, 3671 pacijent je bio izložen leku Cosentyx najmanje godinu dana, što predstavlja izloženost od 6450 pacijent-godina.

#### Neželjene reakcije kod plak psorijaze

Četiri placebo kontrolisana ispitivanja faze III kod plak psorijaze su objedinjena da bi se procenila bezbednost leka Cosentyx u poređenju sa placebo tokom 12 nedelja nakon početka lečenja. Ukupno je procenjeno 2076 pacijenata (692 pacijenta koji su primali 150 mg, 690 pacijenata koji su primali 300 mg i 694 pacijenta koji su primali placebo).

Najčešće prijavljene neželjene reakcije su bile infekcije gornjeg dela respiratornog trakta (najčešće nazofaringitis, rinitis). Većina ovih reakcija su bile blage do umerene težine.

#### Neželjene reakcije kod psorijaznog artritisa

Cosentyx je ispitivan u dva placebo kontrolisana ispitivanja psorijaznog artritisa sa 1003 pacijenta (703 pacijenta koji su primali Cosentyx i 300 pacijenata na placebo) sa ukupnom izloženošću od 1061 pacijent-godina izloženosti u studiji (srednje trajanje izloženosti kod pacijenata lečenih sekukinumabom: 456 dana u PsA studiji 1 i 245 dana u PsA studiji 2). Bezbednosni profil uočen kod pacijenata sa psorijaznim artritisom na terapiji lekom Cosentyx je bio u skladu sa bezbednosnim profilom kod psorijaze.

#### Neželjene reakcije kod ankilozirajućeg spondilitisa

Cosentyx je ispitivan u dva placebo kontrolisana ispitivanja ankilozirajućeg spondilitisa sa 590 pacijenata (394 pacijenta koji su primali Cosentyx i 196 pacijenata na placebo) sa ukupno 755 pacijent-godina izloženosti u studiji (srednje trajanje izloženosti kod pacijenata lečenih sekukinumabom: 469 dana u AS studiji 1 i 460 dana u AS studiji 2). Bezbednosni profil uočen kod pacijenata sa ankilozirajućim spondilitisom na terapiji lekom Cosentyx je bio u skladu sa bezbednosnim profilom kod psorijaze.

#### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije u kliničkim ispitivanjima psorijaze, psorijaznog artritisa i ankilozirajućeg spondilitisa (Tabela 1) navedene su prema MedDRA klasifikaciji sistema organa. Unutar svake klase sistema organa, neželjene reakcije su poredane prema učestalosti, pri čemu su najčešće reakcije navedene prve. Unutar svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su predstavljene prema opadajućoj ozbiljnosti. Dodatno, odgovarajuća kategorija učestalosti za svaku neželjenu reakciju na lek definisana je na sledeći način: veoma često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), retko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), veoma retko ( $< 1/10000$ ).

**Tabela 1 Spisak neželjenih reakcija u kliničkim ispitivanjima<sup>1)</sup>**

Sistem klase organa	Učestalost	Neželjena reakcija
Infekcije i infestacije	Veoma često	Infekcije gornjih delova respiratornog trakta
	Često	Oralni herpes
	Povremeno	Oralna kandidijaza
		Tinea pedis
		Upala spoljašnjeg uva
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Povremeno	Neutropenija
Poremećaji imunskog sistema	Retko	Anafilaktičke reakcije
Poremećaji oka	Povremeno	Konjuktivitis
Respiratorni, torakalni i	Često	Rinoreja

medijastinalni poremećaji		
Gastrointestinalni poremećaji	Često	Dijareja
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Povremeno	Urtikarija
<sup>1)</sup> Placebom kontrolisane kliničke studije (faza III) kod pacijenata sa plak psorijazom, psorijaznim artritismom i ankilozirajućim spondilitisom izloženih dozama od 300 mg, 150 mg, 75 mg ili placebo tokom 12 nedelja (psorijaza) ili 16 nedelja (psorijazni artritis i ankilozirajući spondilitis) lečenja		

#### Opis izabranih neželjenih dejstava

##### *Infekcije*

U placebo kontrolisanom periodu kliničkih studija sa plak psorijazom (ukupno 1382 pacijenta na terapiji lekom Cosentyx i 694 pacijenta na placebo do 12 nedelja), infekcije su prijavljene kod 28,7% pacijenata na terapiji lekom Cosentyx u poređenju sa 18,9% pacijenata koji su primali placebo. Većina infekcija su bile blage do umerene infekcije gornjih delova respiratornog trakta koje nisu bile ozbiljne, kao što je nazofaringitis, zbog kojih nije bilo neophodno prekinuti lečenje. Zabeležen je povećan broj slučajeva mukozne ili kutane kandidijaze, u skladu sa mehanizmom dejstva, ali su ovi slučajevi bili blage ili umerene težine, nisu bili ozbiljni, odgovarali su na standardno lečenje i nije bilo potrebno prekidati lečenje. Ozbiljne infekcije su se pojavile kod 0,14% pacijenata na terapiji lekom Cosentyx i kod 0,3% pacijenata na placebo (videti odeljak 4.4)

Tokom celog perioda lečenja (ukupno 3430 pacijenata na terapiji lekom Cosentyx do 52 nedelje za većinu pacijenata), infekcije su prijavljene kod 47,5% pacijenata na terapiji lekom Cosentyx (0,9 po pacijent-godini praćenja). Ozbiljne infekcije su prijavljene kod 1,2% pacijenata na terapiji lekom Cosentyx (0,015 po pacijent-godini praćenja).

Stopa infekcija uočenih u kliničkim studijama sa psorijaznim artritismom i ankilozirajućim spondilitisom je bila slična onoj koja je uočena u studijama sa psorijazom.

##### *Neutropenija*

U kliničkim ispitivanjima faze III sa psorijazom, neutropenija je češće uočena uz sekukinumab nego uz placebo, ali je većina slučajeva bila blaga, prolazna i reverzibilna. Neutropenija  $<1,0 - 0,5 \times 10^9/L$  (CTCAE stepena 3) prijavljena je kod 18 od 3430 (0,5%) pacijenata na sekukinumabu, nezavisno od doze i bez vremenske povezanosti sa infekcijama u 15 od 18 slučajeva. Nije bilo prijavljenih slučajeva ozbiljnije neutropenije. Infekcije koje nisu bile ozbiljne sa uobičajenim odgovorom na standardnu terapiju i koje nisu zahtevale prekid terapije lekom Cosentyx su prijavljene u preostala 3 slučaja.

Učestalost neutropenije kod psorijaznog artritisa i ankilozirajućeg spondilitisa je slična kao kod psorijaze.

Prijavljeni su retki slučajevi neutropenije  $<0,5 \times 10^9/L$  (CTCAE stepena 4).

##### *Reakcije preosetljivosti*

U kliničkim ispitivanjima su primećeni urtikarija i retki slučajevi anafilaktičke reakcije na Cosentyx (videti odeljak 4.4).

##### *Imunogenost*

U kliničkim studijama sa psorijazom, psorijaznim artritismom i ankilozirajućim spondilitisom, manje od 1% pacijenata na terapiji lekom Cosentyx je razvilo antitela na sekukinumab do 52. nedelje lečenja. Oko polovine antitela koja su se javila tokom terapije su bila neutrališuća, ali to nije bilo povezano sa efikasnošću ili farmakokinetičkim nepravilnostima.

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: www.alims.gov.rs  
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

#### **4.9. Predoziranje**

U kliničkim ispitivanjima nije prijavljen nijedan slučaj predoziranja.

Doze do 30 mg/kg (oko 2000 do 3000 mg) su bile primenjivane intravenski u kliničkim ispitivanjima bez dozno-zavisne toksičnosti. U slučaju predoziranja, preporučuje se praćenje pojave bilo kojih znakova ili simptoma neželjenih reakcija kod pacijenta i započinjanje odgovarajućeg simptomatskog lečenja.

### **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

#### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** Imunosupresivi. Inhibitori interleukina

**ATC šifra:** L04AC10

#### Mehanizam dejstva

Sekukinumab je potpuno humano IgG1/ $\kappa$  monoklonsko antitelo koje se selektivno vezuje i neutrališe proinflamatorni citokin interleukin 17A (IL-17A). Sekukinumab deluje tako što se usmerava na IL-17A i inhibira interakciju između njega i receptora za IL-17, koji je prisutan na različitim tipovima ćelija, uključujući keratinocite. Kao rezultat, sekukinumab inhibira oslobađanje proinflamatornih citokina, hemokina i medijatora oštećenja tkiva i smanjuje uticaj IL-17A na razvoj autoimunih i zapaljenskih bolesti. Klinički značajni nivoi sekukinumaba dolaze do kože i smanjuju lokalne indikatore zapaljena. Direktna posledica lečenja sekukinumabom je smanjenje eritema, zadebljanja i ljuštenja prisutnih kod lezija plak psorijaze.

IL-17A je citokin koji se prirodno javlja i uključen je u normalne zapaljenske i imunološke odgovore. IL-17A ima ključnu ulogu u patogenezi plak psorijaze, psorijaznog artritisa i ankilozirajućeg spondilitisa i nivo mu je povećan u koži sa lezijama za razliku od kože bez lezija kod pacijenata sa plak psorijazom i u sinovijalnom tkivu pacijenata sa psorijaznim artritismom. Učestalost ćelija koje proizvode IL-17 je takođe značajno viša u subhondrijalnoj koštanoj srži fasetnih zglobova pacijenata sa ankilozirajućim spondilitisom.

#### Farmakodinamski efekti

Nivoi ukupnog IL-17A u serumu (slobodan i IL-17A vezan za sekukinumab) su u početku povećani kod pacijenata koji primaju sekukinumab. Nakon toga dolazi do sporog snižavanja usled smanjenog klirensa IL-17A koji je povezan za sekukinumab, što ukazuje da sekukinumab selektivno vezuje slobodan IL-17A, koji igra ključnu ulogu u patogenezi plak psorijaze.

U ispitivanju sa sekukinumabom, infiltrirani epidermalni neutrofili i različiti markeri povezani sa neutrofilima koji su povišeni u kožnim lezijama kod pacijenata sa plak psorijazom su značajno sniženi nakon jedne do dve nedelje lečenja.

Pokazano je da sekukinumab snižava (u toku 1 do 2 nedelje lečenja) nivoe C-reaktivnog proteina, koji je marker zapaljenja.

### Klinička efikasnost i bezbednost

#### Plak psorijaza

Efikasnost i bezbednost leka Cosentyx su procenjivane u četiri randomizovane, dvostruko slepe, placebo kontrolisane studije faze III kod pacijenata sa umerenom do teškom plak psorijazom koji su bili kandidati za fototerapiju ili sistemsku terapiju [ERASURE, FIXTURE, FEATURE, JUNCTURE]. Efikasnost i bezbednost leka Cosentyx u dozama od 150 mg i 300 mg procenjivane su u odnosu ili na placebo ili na etanercept. Dodatno, jedno ispitivanje je procenjivalo režim hroničnog lečenja u odnosu na režim „ponovnog lečenja po potrebi“ [SCULPTURE].

Od 2403 pacijenta koji su bili uključeni u placebo kontrolisane studije, 79% nije prethodno primalo biološku terapiju, kod 45% je lečenje nebiološkim lekovima bilo neuspešno, a kod 8% je lečenje biološkim lekovima bilo neuspešno (kod 6% je lečenje anti-TNF-om bilo neuspešno, a kod 2% lečenje anti-p40). Oko 15 do 25% pacijenata u III fazi ispitivanja je na početku imalo psorijazni artritis (PsA).

Studija 1 sa psorijazom (ERASURE) procenjivala je 738 pacijenata. Pacijenti randomizovani na Cosentyx primali su doze od 150 mg ili 300 mg u 0, 1, 2. i 3. nedelji, nakon čega je sledila ista doza svakog meseca počevši od 4. nedelje. Studija 2 sa psorijazom (FIXTURE) je procenjivala 1306 pacijenata. Pacijenti randomizovani na Cosentyx primali su doze od 150 mg ili 300 mg u 0, 1, 2. i 3. nedelji, nakon čega je sledila ista doza svakog meseca počevši od 4. nedelje. Pacijenti randomizovani na etanercept su primali dozu od 50 mg dva puta nedeljno tokom 12 nedelja, nakon čega su dobijali 50 mg svake nedelje. I u studiji 1 i u studiji 2, pacijenti randomizovani na placebo koj nisu postigli odgovor u 12. nedelji su prelazili na Cosentyx (ili 150 mg ili 300 mg) u 12, 13, 14. i 15. nedelji, nakon čega je sledila ista doza svakog meseca počevši od 16. nedelje. Svi pacijenti su praćeni do 52. nedelje nakon prve primene ispitivane terapije.

Studija 3 sa psorijazom (FEATURE) je procenjivala 177 pacijenata uz korišćenje napunjenog injekcionog šprica u poređenju sa placebo nakon 12 nedelja lečenja radi procene efikasnosti, podnošljivosti i mogućnosti samo-primene leka Cosentyx pomoću napunjenog injekcionog šprica. Studija 4 sa psorijazom (JUNCTURE) je procenjivala 182 pacijenata uz korišćenje napunjenog injekcionog pena u poređenju sa placebo nakon 12 nedelja lečenja radi procene bezbednosti, podnošljivosti i mogućnosti samoprimene leka Cosentyx pomoću napunjenog injekcionog pena. I u studiji 3 i u studiji 4, pacijenti randomizovani na Cosentyx primali su doze od 150 mg ili 300 mg u 0, 1, 2. i 3. nedelji, nakon čega je sledila ista doza svakog meseca počevši od 4. nedelje.

Studija 5 sa psorijazom (SCULPTURE) je procenjivala 966 pacijenata. Svi pacijenti su primali Cosentyx u dozi 150 mg ili 300 mg u 0, 1, 2, 3, 4, 8. i 12. nedelji i zatim su bili randomizovani na režim održavanja u istoj dozi svakog meseca počevši od 12. nedelje ili režim „ponovnog lečenja po potrebi“ istom dozom. Pacijenti randomizovani na „ponovno lečenje po potrebi“ nisu postigli odgovarajuće održavanje odgovora i zbog toga se preporučuje fiksni mesečni režim održavanja.

Ko-primarni parametar praćenja efikasnosti u placebo i aktivno kontrolisanim studijama su bili procenat pacijenata koji su postigli PASI 75 odgovor i IGA mod 2011 odgovor „čista“ ili „gotovo čista“ u poređenju sa placebo u 12. nedelji (videti tabele 2 i 3). Doza od 300 mg je omogućila poboljšano očišćenje kože, posebno za „čistu“ ili „gotovo čistu“ kožu kao parametar praćenja efikasnosti, tj. odgovore PASI 90, PASI 100 i IGA mod 2011 0 ili 1 u svim studijama, pri čemu su najbolji efekti uočeni u 16. nedelji, pa se zbog toga preporučuje ova doza.

#### **Tabela 2    Sažetak kliničkih odgovora PASI 50/75/90/100 i IGA\* mod 2011 „čista“ ili „gotovo čista“ u Studiji 1, 2, 3 i 4 sa psorijazom (ERASURE, FEATURE i JUNCTURE)**



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

\* IGA mod 2011 je skala od 5 kategorija koja uključuje ocene „0 = čista“, „1 = gotovo čista“, „2 = blaga“, „3 = umerena“ ili „4 = teška“ i označava ukupnu procenu težine psorijaze od strane lekara sa fokusom na zadebljanja, eritem i ljuštenje. Uspeh lečenja „čista“ ili „gotovo čista“ značio je da nema znakova psorijaze ili normalnu do ružičastu boju lezija, bez zadebljanja plaka i bez ili sa minimalnim fokalnim ljuštenjem.

\*\* p vrednosti u odnosu na placebo i prilagođeno za mnogostrukost:  $p < 0,0001$ .

**Tabela 3 Sažetak kliničkih odgovora u Studiji 2 sa psorijazom (FIXTURE)**

	12. nedelja				16. nedelja			52. nedelja		
	Placebo	150 mg	300 mg	Etanercept	150 mg	300 mg	Etanercept	150 mg	300 mg	Etanercept
Broj pacijenata	324	327	323	323	327	323	323	327	323	323
Odgovor 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%)
Odgovor 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%)
Odgovor 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%)
Odgovor 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%)
Odgovor IGA mod 2011 „čista“ ili „gotovo čista“ n (%)	9 (2,8%)	167 (51,1%)	202 (62,5%)	88 (27,2%)	200 (61,2%)	244 (75,5%)	127 (39,3%)	168 (51,4%)	219 (67,8%)	120 (37,2%)

\*\* p vrednosti u odnosu na etanercept: p=0,0250

U dodatnoj studiji sa psorijazom (CLEAR) procenjivano je 676 pacijenata. Sekukinumab 300 mg je postigao primarne i sekundarne parametre praćenja pokazujući superiornost u odnosu na ustekinumab na osnovu PASI 90 odgovora u 16. nedelji i brzine pojave PASI 75 odgovora u 4. nedelji. Veća efikasnost za sekukinumab u poređenju sa ustekinumabom za parametre PASI 75/90/100 i IGA mod 2011 odgovor 0 ili 1 („čista“ ili „skoro čista“) je rano uočena i trajala je do 16. nedelje.

**Tabela 4 Sažetak kliničkog odgovora u CLEAR studiji**

	4. nedelja		16. nedelja	
	sekukinumab 300 mg	ustekinumab*	sekukinumab 300 mg	ustekinumab*
Broj pacijenata	334	335	334	335
Odgovor PASI 75 n (%)	167 (50,0%)**	69 (20,6%)	311 (93,1%)	277 (82,7%)
Odgovor PASI 90 n (%)	70 (21,0%)	18 (5,4%)	264 (79,0%)**	193 (57,6%)
Odgovor PASI 100 n (%)	14 (4,2%)	3 (0,9%)	148 (44,3%)	95 (28,4%)
Odgovor IGA mod 2011 „čista“ ili „skoro čista“ n (%)	126 (37,7%)	41 (12,2%)	277 (82,9%)	226 (67,5%)

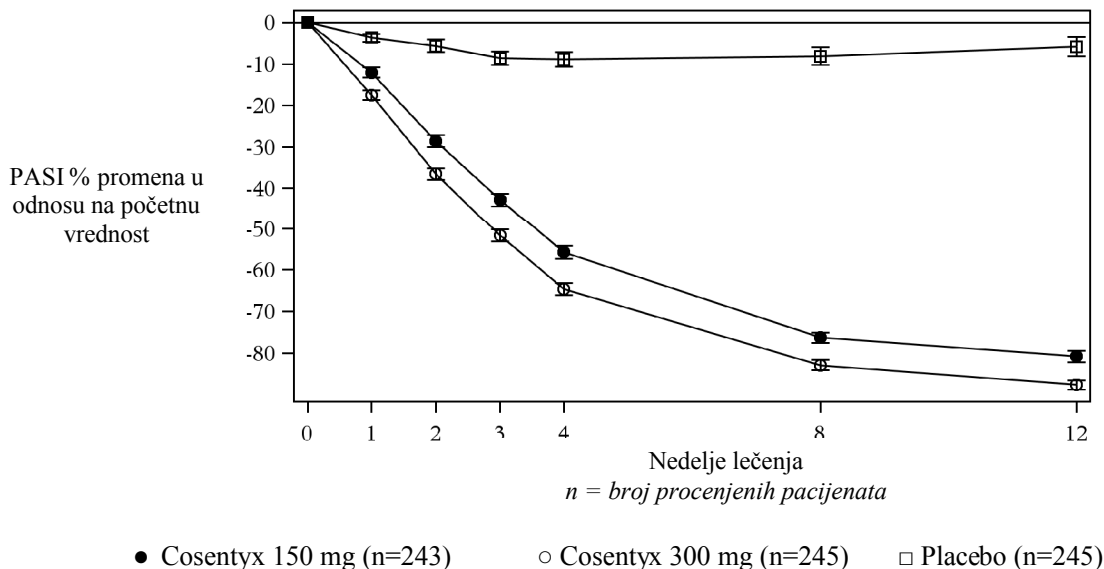
\* pacijenti na terapiji sekukinumabom primili su doze od 300 mg u 0., 1., 2. i 3. nedelji, nakon čega su primili iste doze u 4., 8. i 12. nedelji. Pacijenti na terapiji ustekinumabom primili su 45 mg ili 90 mg u 0. i 4. nedelji (doziranje po telesnoj masi prema odobrenom doziranju)

\*\* p vrednosti u odnosu na ustekinumab: p<0,0001

Cosentyx je bio efikasan kod pacijenata koji prethodno nisu primali sistemsku terapiju, koji nisu primali biološku terapiju, kao i kod pacijenata koji su bili izloženi biološkoj/anti-TNF terapiji i kod kojih je biološka/anti-TNF terapija bila neuspešna. Poboľšanja PASI 75 odgovora kod pacijenta sa istovremenim psorijaznim artritisom na početku su bila slična onima u ukupnoj populaciji sa plak psorijazom.

Cosentyx je bio povezan sa brzim nastupanjem dejstva uz sniženje od 50% srednje vrednosti PASI odgovora do 3. nedelje za dozu od 300 mg.

**Slika 1 Vremenski tok procentualne promene srednje vrednosti PASI u odnosu na početnu vrednost u Studiji 1 (ERASURE)**



#### *Posebne lokacije/oblici plak psorijaze*

U dve dodatne placebo kontrolisane studije, poboljšanje je uočeno i u psorijazi noktiju (TRANSFIGURE, 198 pacijenata) i u palmoplantarnoj plak psorijazi (GESTURE, 205 pacijenata). U TRANSFIGURE studiji, sekukinumab je bio superioran u odnosu na placebo u 16. nedelji (46,1% za 300 mg, 38,4% za 150 mg i 11,7% za placebo) što je pokazano značajnim poboljšanjem u odnosu na početnu vrednost prema indeksu težine psorijaze noktiju (NAPSI %, engl. *Nail Psoriasis Severity Index*) za pacijente sa umerenom do teškom plak psorijazom kod kojih su zahvaćeni nokti. U GESTURE studiji, sekukinumab je bio superioran u odnosu na placebo u 16. nedelji (33,3% za 300 mg, 22,1% za 150 mg, i 1,5% za placebo) što je pokazano značajnim poboljšanjem pPGA 0 ili 1 odgovora ("čista" ili "skoro čista") za pacijente sa umerenom do teškom palmoplantarnom plak psorijazom.

#### *Kvalitet života/ishodi koje su prijavili pacijenti*

Statistički značajna poboljšanja u 12. nedelji (Studije 1-4) u odnosu na početne vrednosti u poređenju sa placebo su pokazane DLQI indeksom (Dermatološki indeks kvaliteta života, engl. *Dermatology Life Quality Index*). Srednja smanjenja (poboljšanje) u DLQI u odnosu na početne vrednosti su bila u rasponu između -10,4 i -11,6 sa sekukinumabom 300 mg, od -7,7 do -10,1 sa sekukinumabom 150 mg u odnosu na -1,1 do -1,9 za placebo u 12. nedelji. Ova poboljšanja su se održala tokom 52 nedelje (Studija 1 i 2).

Četrdeset procenata učesnika u Studiji 1 i 2 su popunili Dnevnik Simptoma Psorijaze (*Psoriasis Symptom Diary*<sup>®</sup>). Za učesnike koji su popunili dnevnik u svakom od ovih ispitivanja, dokazana su statistički značajna poboljšanja u 12. nedelji u odnosu na početne vrednosti u poređenju sa placebo u znakovima i simptomima svraba, bola i ljuštenja koje su prijavili pacijenti.

#### *Psorijazni artritis*

Bezbednost i efikasnost leka Cosentyx su procenjivane kod 1003 pacijenta u dve randomizovane, dvostruko slepe, placebo kontrolisane studije faze III kod pacijenata sa aktivnim psorijaznim artritisom ( $\geq 3$  otečena i  $\geq 3$  osetljiva zglobova) uprkos lečenju nesteroidnim antiinflamatorima (NSAIL), kortikosteroidima i anti-reumatskim lekovima koji modifikuju tok bolesti (DMARD). Pacijenti sa svim podtipovima PsA su bili uključeni u ove studije, uključujući poliartrikularni artritis bez dokaza o reumatoidnim čvorovima, spondilitis sa perifernim artritisom, asimetrični periferni artritis, zahvaćenost distalnih interfalangealnih zglobova i artritis mutilans. Pacijenti u ovim ispitivanjima su imali dijagnozu PsA sa medijanom od 3,9 do 5,3 godina. Većina pacijenata je takođe imala aktivne psorijazne kožne lezije ili zabeleženu psorijazu u anamnezi. Preko 62%, odnosno 47% pacijenata sa PsA su imali entezitis odnosno daktilitis. U oba ispitivanja, primarni parametar praćenja efikasnosti je bio ACR 20 (Američki koledž za reumatologiju, engl. *American College of Rheumatology*) odgovor u 24. nedelji.

U Studiji 1 sa psorijaznim artritisom (PsA studija 1) i Studiji 2 sa psorijaznim artritisom (PsA studija 2) 29% odnosno 35% pacijenata su prethodno lečeni anti-TNF $\alpha$  lekovima i prekinuli su terapiju anti-TNF $\alpha$  lekovima ili zbog nedostatka efikasnosti ili zbog intolerancije (anti-TNF $\alpha$ -IR pacijenti).

PsA Studija 1 (FUTURE 1) procenjivala je 606 pacijenata, od kojih je 60,7% istovremeno primalo MTX. Pacijenti randomizovani na Cosentyx su primali 10 mg/kg intravenski u 0, 2. i 4. nedelji, nakon čega su dobijali 75 mg ili 150 mg supkutano svakog meseca počevši od 8. nedelje. Pacijenti randomizovani na placebo koji nisu odgovorili u 16. nedelji (ranija primena leka Cosentyx) i ostali pacijenti na placebo u 24. nedelji su prebačeni da primaju Cosentyx (bilo 75 mg ili 150 mg supkutano) nakon čega su dobijali istu dozu svakog meseca.

PsA Studija 2 (FUTURE 2) je procenjivala 397 pacijenata, od kojih je 46,6% istovremeno primalo MTX. Pacijenti randomizovani na Cosentyx su primali 75 mg, 150 mg ili 300 mg supkutano u 0, 1, 2. i 3. nedelji, nakon čega su dobijali istu dozu svakog meseca počev od 4. nedelje. Pacijenti randomizovani na placebo koji nisu odgovorili u 16. nedelji (ranija primena leka Cosentyx) su prebačeni da primaju Cosentyx (150 mg ili 300 mg supkutano) u 16. nedelji, praćeno istom dozom svakog meseca. Pacijenti randomizovani na placebo koji su odgovorili u 16. nedelji, u 24. nedelji su prešli na Cosentyx (150 mg ili 300 mg supkutano) nakon čega su dobijali istu dozu svakog meseca.

#### *Znaci i simptomi*

Terapija lekom Cosentyx ima za rezultat značajno poboljšanje u merama aktivnosti bolesti u poređenju sa placebo u 24. nedelji (videti Tabelu 5).

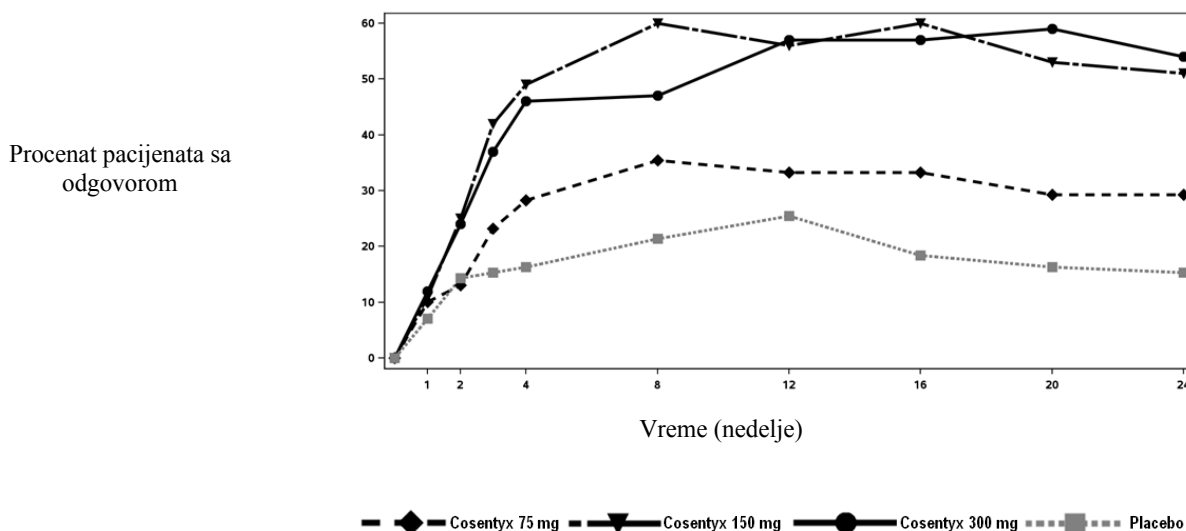
#### **Tabela 5      Klinički odgovor u Studiji 2 PsA u 24. nedelji**

<b>24. nedelja</b>				
	Placebo	75 mg	150 mg	300 mg
<b>Broj randomizovanih pacijenata</b>	98	99	100	100
<b>Odgovor ACR20 n (%)</b>	15 (15,3%)	29 (29,3%*)	51 (51,0%***)	54 (54,0%***)
<b>Odgovor ACR50 n (%)</b>	7 (7,1%)	18 (18,2%)	35 (35,0%)	35 (35,0%**)
<b>Odgovor ACR70 n (%)</b>	1 (1,0%)	6 (6,1%)	21 (21,0%**)	20 (20,0%**)
<b>DAS28-CRP</b>	-0,96	-1,12	-1,58**	-1,61**
<b>Broj pacijenata sa <math>\geq 3\%</math> BSA zahvaćenosti kože psorijazom na početku</b>	43 (43,9%)	50 (50,5%)	58 (58,0%)	41 (41,0%)
<b>Odgovor PASI 75 n (%)</b>	7 (16,3%)	14 (28,0%)	28 (48,3%**)	26 (63,4%***)
<b>Odgovor PASI 90 n (%)</b>	4 (9,3%)	6 (12,0%)	19 (32,8%**)	20 (48,8%***)
<b>Povlačenje daktilitisa n (%) †</b>	4 (14,8%)	10 (30,3%)	16 (50,0%**)	26 (56,5%**)
<b>Povlačenje entezitisa n (%) ‡</b>	14 (21,5%)	22 (32,4%)	27 (42,2%*)	27 (48,2%**)
* p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001; u odnosu na placebo Sve p-vrednosti su prilagođene za višestrukost testiranja na osnovu unapred definisane hijerarhije, osim za ACR70, daktilitis i entezitis, koji su bili eksploratorni parametri praćenja. Imputacija pacijenata bez odgovora je upotrebljena za binarni parametar praćenja koji nedostaje. ACR: Američki koledž za reumatologiju; PASI: Indeks zahvaćenosti kože psorijazom i težine psorijaze; DAS: indeks aktivnosti bolesti; BSA: područje telesne površine †Kod pacijenata sa daktilitisom na početku (n=27, 33, 32, 46 redom) ‡Kod pacijenata sa entezitisom na početku (n=65, 68, 64, 56 redom)				

Početak dejstva leka Cosentyx je nastupio već u 2. nedelji. Statistički značajna razlika u ACR 20 u poređenju sa placebom je dostignuta u 3. nedelji. U 16. nedelji, pacijenti na terapiji lekom Cosentyx pokazali su značajna poboljšanja znakova i simptoma, među kojima su bili značajno viši odgovor ACR 20 (33,3%, 60,0% i 57,0% za 75 mg 150 mg i 300 mg redom) u poređenju sa placebom (18,4%).

Procenat pacijenata koji su postigli ACR 20 odgovor po poseti prikazan je u Slici 2.

**Slika 2 Odgovor ACR 20 u drugom ispitivanju PsA tokom vremena do 24. nedelje**



Slični odgovori za primarne i ključne sekundarne parametre praćenja efikasnosti su uočeni kod pacijenata sa PsA bez obzira da li su istovremeno bili na terapiji MTX-om ili ne. U 24. nedelji, pacijenti na terapiji lekom Cosentyx uz istovremenu upotrebu MTX su imali viši ACR 20 odgovor (44,7%, 47,7% i 54,4% za 75 mg, 150 mg i 300 mg redom, u poređenju sa placebom 20,0%) i ACR 50 odgovor (27,7%, 31,8% i 38,6% za 75 mg, 150 mg i 300 mg redom u odnosu na placebo 8,0%). Pacijenti na terapiji lekom Cosentyx koji nisu istovremeno primali MTX su imali viši ACR 20 odgovor (15,4%, 53,6% i 53,6% za 75 mg, 150 mg i 300 mg, redom, u poređenju sa placebom 10,4%) i ACR 50 odgovor (9,6%, 37,5% i 32,1% za 75 mg, 150 mg and 300 mg, redom, u poređenju sa placebom 6,3%).

I pacijenti koji nisu prethodno primali anti-TNF $\alpha$  i anti-TNF $\alpha$  IR pacijenti na terapiji lekom Cosentyx su imali značajno viši ACR 20 odgovor u odnosu na placebo u 24. nedelji, sa nešto višim odgovorom u grupi koja nije prethodno primala anti-TNF $\alpha$  terapiju (bez prethodne anti-TNF $\alpha$  terapije: 37%, 64% i 58% za 75 mg, 150 mg i 300 mg, redom, u poređenju sa placebom 15,9%; anti TNF $\alpha$  IR: 15%, 30% i 46% za 75 mg, 150 mg i 300 mg, redom, u poređenju sa placebom 14,3%). U podgrupi anti-TNF $\alpha$  IR pacijenata, samo je doza od 300 mg pokazala značajno višu stopu ACR 20 odgovora u poređenju sa placebom ( $p < 0,05$ ) i pokazala je klinički značajnu korist u odnosu na 150 mg s obzirom na više sekundarnih parametara efikasnosti. Poboljšanja u PASI 75 odgovoru su uočena u obe podgrupe i doza od 300 mg je pokazala statistički značajnu korist kod pacijenata sa neadekvatnim odgovorom na anti TNF $\alpha$ .

Broj pacijenata sa PsA sa aksijalnom zahvaćenošću je bio premali da bi omogućio značajnu procenu.

Poboljšanja su pokazana u svim komponentama ACR rezultata, uključujući procenu bola od strane pacijenata. Procenat pacijenata koji su postigli odgovor prema modifikovanim kriterijumima odgovora kod PsA (PsARC) bio je veći kod pacijenata na terapiji lekom Cosentyx (38,4%, 62,0% i 63,0% za 75 mg, 150 mg i 300 mg, redom) u poređenju sa placebom (29,6%) u 24. nedelji.

U PsA Studiji 1 i PsA Studiji 2, efikasnost je održana do 52. nedelje. U PsA studiji 2, među 200 pacijenata inicijalno randomizovanih da primaju Cosentyx 150 mg i 300 mg, 178 (89%) pacijenata je bilo i dalje na lečenju u 52. nedelji. Od 100 pacijenata randomizovanih da primaju Cosentyx 150 mg, 64, 39 i 20 su imali ACR 20/50/70 odgovor, redom. Od 100 pacijenata randomizovanih da primaju Cosentyx 300 mg, 64, 44 i 24 su imali ACR 20/50/70 odgovor, redom.

#### *Radiografski odgovor*

Inhibicija progresije strukturnih oštećenja u PsA nije još uvek pokazana upotrebom supkutanog režima doziranja odobrenog za kliničku primenu.

U Studiji 1PsA, inhibicija progresije strukturnih oštećenja je procenjivana radiografski i izražena je kao promena modifikovanog ukupnog Šarp skora (mTSS, engl. modified total Sharp Score) i njegovih komponenti, skor za eroziju (ES, engl. Erosion Score) i skor za sužavanje zglobnog prostora (JSN, engl. Joint Space Narrowing Score) u 24. i 52. nedelji, u odnosu na početne vrednosti. Podaci iz 24. nedelje su prikazani u Tabeli 6.

**Tabela 6 Promena u modifikovanom ukupnom Šarp skoru kod psorijaznog artritisa**

	<b>Placebo</b> N=179	<b>Cosentyx 75 mg<sup>1</sup></b> N=181	<b>Cosentyx 150 mg<sup>1</sup></b> N=185
<b>Ukupni rezultat</b>			
<b>Početna vrednost (SD)</b>	28,4 (63,5)	20,4 (39,4)	22,3 (48,0)
<b>Srednja promena u 24. nedelji</b>	0,57	0,02*	0,13*
*p<0,05 zasnovano na nominalnoj, ali ne i prilagođenoj, p-vrednosti			
<sup>1</sup> 10 mg/kg u 0., 2. i 4. nedelji nakon čega su usledile supkutane doze od 75 mg ili 150 mg			

Inhibicija strukturnih oštećenja se održala do 52. nedelje uz terapiju lekom Cosentyx.

Procenat pacijenata bez progresije bolesti (definisano kao promena u odnosu na početnu vrednost mTSS  $\leq 0,5$ ) od randomizacije do 24. nedelje je bio 92,3% uz sekukinumab 10 mg/kg intravensku fazu – 75 mg supkutano održavanje, 82,3% uz sekukinumab 10 mg/kg intravensku fazu – 150 mg supkutano održavanje i 75,7% kod placeba. Procenat pacijenata bez progresije bolesti od 24. nedelje do 52. nedelje uz sekukinumab 10 mg/kg intravensku fazu – nakon koje je sledilo 75 mg ili 150 mg supkutano održavanje, kao i za pacijente na placebo koji su se prešli na 75 mg ili 150 mg supkutane primene svake 4 nedelje u 16. nedelji ili 24. nedelji je bio 85,8%, 85,7% odnosno 86,8%.

#### *Fizičke funkcije i kvalitet života povezan sa zdravljem*

U Studiji 2 PsA, pacijenti na terapiji lekom Cosentyx 150 mg (p=0,0555) i 300 mg (p=0,0040) su pokazali poboljšanje u fizičkim funkcijama u poređenju sa pacijentima na placebo, što je procenjeno Uпитnikom za procenu zdravlja – Indeksom onesposobljenosti (HAQ-DI, engl. Health Assessment Questionnaire Disability Index) u 24. nedelji. Poboljšanja u HAQ DI rezultatu su uočena nezavisno od prethodne izloženosti anti-TNF $\alpha$ . Slični odgovori su uočeni u Studiji 1 sa PsA.

Pacijenti na terapiji lekom Cosentyx su prijavili značajno poboljšanje kvaliteta života povezanog sa zdravljem mereno skorom zbirne komponente fizičkog zdravlja u kratkom Uпитniku-36 za procenu zdravlja (SF-36 PCS, engl. Short Form-36 Health Survey Physical Component Summary) (p<0,001). Takođe su pokazana statistički značajna poboljšanja eksploratornih parametara praćenja efikasnosti ocenjenih skorom za funkcionalnu procenu umora u hroničnoj terapiji bolesti (FACIT-F, engl. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue) za 150 mg i 300 mg u poređenju sa placebo (7,97, odnosno 5,97 u odnosu na 1,63). Slični odgovori su uočeni u Studiji 1 sa PsA, a efikasnost se održala do 52. nedelje.

#### *Ankilozirajući spondilitis*

Bezbednost i efikasnost leka Cosentyx su procenjivane kod 590 pacijenta u dve randomizovane, dvostruko slepe, placebo kontrolisane studije faze III kod pacijenata sa aktivnim ankilozirajućim spondilitisom (AS) koji su imali Bath indeks aktivnosti ankilozirajućeg spondilitisa (BASDAI, engl. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)  $\geq 4$  uprkos lečenju nesteroidnim antiinflamatornim lekovima (NSAIL), kortikosteroidima ili anti-reumatskim lekovima koji modifikuju tok bolesti (DMARD). Pacijenti u ovim studijama su imali dijagnozu AS sa medijanom od 2,7 do 5,8 godina. U obe studije, primarni parametar praćenja efikasnosti je bio poboljšanje od bar 20% prema kriterijumima Međunarodnog društva za procenu spondiloartritisa (ASAS 20, engl. Assessment of Spondyloarthritis International Society) u 16. nedelji.

U Studiji 1 sa ankilozirajućim spondilitisom (AS Studija 1) i Studiji 2 sa ankilozirajućim spondilitisom (AS Studija 2), 27,0% odnosno 38,8% pacijenata su prethodno bili na terapiji anti-TNF $\alpha$  lekovima i prekinuli su primenu anti-TNF $\alpha$  zbog nedostatka efikasnosti ili zbog intolerancije (anti-TNF $\alpha$ -IR pacijenti).

AS Studija 1 (MEASURE 1) je procenjivala 371 pacijenata, od kojih su 14,8% odnosno 33,4% istovremeno koristili MTX ili sulfasalazin. Pacijenti randomizovani na Cosentyx su primali 10 mg/kg intravenski u 0, 2. i 4. nedelji, nakon čega su primali 75 mg ili 150 mg supkutano svakog meseca počevši od 8. nedelje. Pacijenti randomizovani na placebo koji nisu odgovorili u 16. nedelji (ranija primena leka Cosentyx) i svi ostali pacijenti na placebo, u 24. nedelji su prešli na Cosentyx (bilo 75 mg ili 150 mg supkutano), nakon čega je sledila ista doza svakog meseca.

AS Studija 2 (MEASURE 2) je procenjivala 219 pacijenta, od kojih su 11,9% odnosno 14,2% istovremeno koristili MTX ili sulfasalazin. Pacijenti randomizovani na Cosentyx su primali 75 mg ili 150 mg supkutano u 0, 1, 2. i 3. nedelji, nakon čega su primali istu dozu svakog meseca počevši od 4. nedelje. U 16. nedelji su pacijenti koji su na početku bili randomizovani na početku u placebo grupu su ponovo bili randomizovani na primenu leka Cosentyx (bilo 75 mg ili 150 mg supkutano) svakog meseca.

#### Znaci i simptomi

U AS Studiji 2, terapija lekom Cosentyx 150 mg je pokazala veće poboljšanje u merama aktivnosti bolesti u poređenju sa placebo u 16. nedelji (videti Tabelu 7).

**Tabela 7 Klinički odgovor u Studiji 2 AS u 16. nedelji**

Ishod (p-vrednost u odnosu na placebo)	Placebo (n = 74)	75 mg (n = 73)	150 mg (n = 72)
Odgovor ASAS 20, %	28,4	41,1	61,1***
Odgovor ASAS 40, %	10,8	26,0	36,1***
hsCRP, (odnos nakon PV-a/PV)	1,13	0,61	0,55***
ASAS 5/6, %	8,1	34,2	43,1***
ASAS delimična remisija, %	4,1	15,1	13,9
BASDAI 50, %	10,8	24,7*	30,6**
ASDAS-CRP veliko poboljšanje	4,1	15,1*	25,0***
<p>* p&lt;0,05, ** p&lt;0,01, *** p&lt;0,001; u odnosu na placebo  Sve p-vrednosti prilagođene za višestrukost testiranja na osnovu unapred definisane hijerarhije, osim BASDAI 50 i ASDAS-CRP  Imputacija pacijenata bez odgovora upotrebljena je za binarni parametar efikasnosti koji nedostaje</p> <p>ASAS: kriterijumi Međunarodnog društva za procenu spondiloartritisa; BASDAI: Bath indeks aktivnosti ankilozirajućeg spondilitisa; hsCRP: C-reaktivni protein visoke osetljivosti; ASDAS: Rezultat za aktivnost ankilozirajućeg spondilitisa; BSL: početna vrednost</p>			

Početak dejstva leka Cosentyx 150 mg je nastupilo već u 1. nedelji za ASAS 20 i u 2. nedelji za ASAS 40 (superiorniji u odnosu na placebo) u AS Studiji 2.

ASAS 20 odgovori su bili poboljšani u 16. nedelji i kod pacijenata koji nisu prethodno primali anti-TNF $\alpha$  terapiju (68,2% u odnosu na 31,1%; p<0,05) i kod anti-TNF $\alpha$  IR pacijenata (50,0% u odnosu na 24,1%; p<0,05) za Cosentyx 150 mg u poređenju sa placebo.

U obe AS studije, kod pacijenata na terapiji lekom Cosentyx (150 mg u AS studiji 2 i oba režima u AS studiji 1) pokazano je značajno poboljšanje znakova i simptoma u 16. nedelji, sa uporedivom veličinom odgovora i efikasnosti održanom do 52. nedelje i kod pacijenata koji nisu prethodno primali anti-TNF $\alpha$  i kod



anti-TNF $\alpha$  IR pacijenata. U AS studiji 2, od 72 pacijenta randomizovanih na Cosentyx 150 mg na početku, 61 (84,7%) pacijent je bio i dalje na lečenju u 52. nedelji. Od 72 pacijenta randomizovanih na Cosentyx 150 mg, 45 odnosno 35 su imali ASAS 20/40 odgovor.

#### *Spinalna pokretljivost*

Pacijenti na terapiji lekom Cosentyx 150 mg su pokazali poboljšanje u spinalnoj pokretljivosti merenoj promenom u odnosu na početne vrednosti u BASMI u 16. nedelji i u prvom ispitivanju AS (-0,40 u odnosu na -0,12 za placebo; p=0,0114) i u Studiji 2 AS (-0,51 u odnosu na -0,22 za placebo; p=0,0533). Ova poboljšanja su se održala do 52. nedelje.

#### *Fizičke funkcije i kvalitet života povezan sa zdravljem*

U AS studiji 1 i studiji 2, pacijenti na terapiji lekom Cosentyx 150 mg su pokazali poboljšanja u kvalitetu života povezanim sa zdravljem mereno putem AS Upitnika za kvalitet života (ASQoL, engl. AS Quality of Life Questionnaire) (p=0,001) i SF 36 Upitnika ukupne komponente fizičkog zdravlja (SF 36 PCS, engl. SF-36 Physical Component Summary) (p<0,001). Pacijenti na terapiji lekom Cosentyx 150 mg su takođe pokazali statistički značajna poboljšanja eksploratornih parametara praćenja u fizičkoj funkciji ocenjenoj putem Bathovog funkcionalnog indeksa za ankilozirajući spondilitis (BASFI, engl. Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), u poređenju sa placebom (-2,15 u odnosu na -0,68) i u umoru ocenjenom putem skale za funkcionalnu procenu umora u hroničnim bolestima (FACIT-Fatigue, engl. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue) u poređenju sa placebom (8,10 u odnosu na 3,30). Ova poboljšanja su se održala do 52. nedelje.

#### Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove je izuzela obavezu podnošenja rezultata ispitivanja leka Cosentyx za plak psorijazu kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od rođenja do 6 godina i za hronični idiopatski artritis za pedijatrijske pacijente uzrasta od rođenja do 2 godine (videti odeljak 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primeni).

Evropska agencija za lekove je odložila obavezu podnošenja rezultata ispitivanja leka Cosentyx za plak psorijazu kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 6 godina do 18 godina i za hronični idiopatski artritis za pedijatrijske pacijente uzrasta od 2 godine do 18 godina (videti odeljak 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primeni).

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

### Plak psorijaza

#### Resorpcija

Nakon pojedinačne supkutane doze od 300 mg u tačnoj formulaciji kod zdravih dobrovoljaca, sekukinumab je dostigao maksimalne koncentracije u serumu od 43,2 $\pm$ 10,4 mikrograma/mL između 2. i 14. dana nakon primene doze.

Na osnovu populacione farmakokinetičke analize, nakon primene pojedinačne supkutane doze od 150 mg ili 300 mg kod pacijenata sa plak psorijazom, sekukinumab je dostigao maksimalne koncentracije u serumu od 13,7 $\pm$ 4,8 mikrograma/mL odnosno 27,3 $\pm$ 9,5 mikrograma/mL, između 5. i 6. dana nakon primene doze.

Nakon početnog nedeljnog doziranja tokom prvog meseca, vreme do postizanja maksimalne koncentracije je bilo između 31. i 34. dana na osnovu populacione farmakokinetičke analize.

Na osnovu simuliranih podataka, maksimalne koncentracije u ravnotežnom stanju ( $C_{max,ss}$ ) nakon supkutane primene 150 mg ili 300 mg su bile 27,6 mikrograma/mL odnosno 55,2 mikrograma/mL. Populaciona farmakokinetička analiza ukazuje na to da se ravnotežno stanje postiže nakon 20 nedelja uz mesečne režime doziranja.

U poređenju sa izloženošću nakon primene pojedinačne doze, populaciona farmakokinetička analiza pokazala je da su pacijenti imali dvostruko povećanje maksimalnih koncentracija u serumu i površine ispod krive (PIK) nakon ponovljenog mesečnog doziranja tokom održavanja.

Populaciona farmakokinetička analiza je pokazala da se sekukinumab resorbovao sa prosečnom apsolutnom bioraspoloživošću od 73% kod pacijenata sa plak psorijazom. U svim ispitivanjima su izračunate apsolutne bioraspoloživosti u rasponu od 60% do 77%.

#### Distribucija

Srednji volumen distribucije tokom završne faze ( $V_z$ ) nakon pojedinačne intravenske primene je bio u opsegu od 7,10 do 8,60 L kod pacijenata sa plak psorijazom, što ukazuje na to da sekukinumab ima ograničenu distribuciju u perifernim odeljcima.

#### Metabolizam

Većina eliminacije IgG se odvija putem unutarćelijskog katabolizma, nakon fluidne faze endocitoze ili endocitoze posredovane receptorom.

#### Eliminacija

Srednji sistemski klirens (CL) nakon pojedinačne intravenske primene kod pacijenata sa plak psorijazom je bio u opsegu od 0,13 do 0,36 L/dan. U populacionoj farmakokinetičkoj analizi, srednji sistemski klirens (CL) je bio 0,19 L/dan kod pacijenata sa plak psorijazom. Pol nije imao uticaj na CL. Klirens je bio dozno i vremenski nezavistan.

Srednje poluvreme eliminacije, procenjeno iz populacione farmakokinetičke analize, je bilo 27 dana kod pacijenata sa plak psorijazom, u opsegu od 18 do 46 dana u ispitivanjima psorijaze sa intravenskom primenom.

#### Linearnost/ne-linearnost

Farmakokinetika pojedinačnih i višestrukih doza sekukinumaba kod pacijenata sa plak psorijazom je bila utvrđena u nekoliko ispitivanja sa intravenskim dozama u opsegu od 1x 0,3 mg/kg do 3x 10 mg/kg i sa supkutanim dozama u rasponu od 1x 25 mg do višestrukih doza od 300 mg. Izloženost je bila proporcionalna dozi u svim režimima doziranja.

#### Psorijazni artritis

Farmakokinetička svojstva sekukinumaba uočena kod pacijenata sa psorijaznim artritisom su bila slična onima kod pacijenata sa plak psorijazom. Bioraspoloživost sekukinumaba kod pacijenata sa PsA je bila 85% na osnovu populacionog farmakokinetičkog modela.

#### Ankilozilirajući spondilitis

Farmakokinetička svojstva sekukinumaba uočena kod pacijenata sa ankilozirajućim spondilitisom su bila slična onima kod pacijenata sa plak psorijazom.

#### Posebne populacije

##### Stariji pacijenti

Od 3430 pacijenata sa plak psorijazom izloženih leku Cosentyx u kliničkim ispitivanjima, ukupno je 230 pacijenata bilo starosti 65 godina ili više godina, a 32 pacijenta su bila starosti 75 godina ili više godina.

Od 974 pacijenata sa psorijaznim artritisom izloženih leku Cosentyx u kliničkim ispitivanjima, ukupno je 85 pacijenata bilo starosti 65 ili više godina, 4 pacijenta su bila starosti 75 ili više godina.

Od 571 pacijenta sa ankilozirajućim spondilitisom izloženih leku Cosentyx u kliničkim ispitivanjima, ukupno su 24 pacijenta bila starosti 65 ili više godina, a 3 pacijenta su bila starosti 75 ili više godina.

Na osnovu populacione farmakokinetičke analize sa ograničenim brojem starijih pacijenata (n=71 za uzrast  $\geq 65$  godina i n=7 za uzrast  $\geq 75$  godina), klirens je bio sličan kod starijih pacijenata i kod pacijenata mlađih od 65 godina.

#### Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega ili jetre

Nema dostupnih farmakokinetičkih podataka kod pacijenata sa oštećenjem bubrega ili jetre. Očekuje se da će bubrežna eliminacija nepromenjenog leka Cosentyx, koji je IgG monoklonsko antitelo, biti niska i od malog značaja. IgG se uglavnom eliminišu putem katabolizma i ne očekuje se da će oštećenje jetre uticati na klirens leka Cosentyx.

#### Uticaj telesne mase na farmakokinetiku

Klirens i volumen distribucije sekukinumaba se povećavaju sa povećanjem telesne mase.

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Pretklinički podaci nisu otkrili nikakve posebne rizike za ljude na osnovu testiranja ukrštene reaktivnosti tkiva, bezbednosne farmakologije, studija ponavljanih doza i reproduktivne toksičnosti sprovedenih sa sekukinumabom ili mišjim anti-mišjim IL-17A antitelom.

Budući da se sekukinumab vezuje za IL-17A Cynomolgus majmuna i humani IL-17A, njegova bezbednost je bila ispitivana na Cynomolgus majmunima. Nisu uočeni nikakvi neželjeni efekti sekukinumaba nakon supkutane primene na Cynomolgus majmunima u periodu do 13 nedelja i nakon intravenske primene do 26 nedelja (uključujući procene farmakokinetike, farmakodinamike, imunogenosti i imunitoksičnosti (npr. odgovor antitela zavistan od T-ćelija i aktivnost NK ćelija)). Prosečne koncentracije u serumu uočene kod majmuna nakon 13 nedelja primene supkutanih doza od 150 mg/kg, su bile znatno više od predviđene prosečne koncentracije u serumu očekivane kod pacijenata sa psorijazom u najvišoj kliničkoj dozi. Antitela na sekukinumab su bila pronađena u samo jednoj od izloženih životinja. Nije bila uočena nespecifična ukrštena reaktivnost tkiva kada se sekukinumab primenjivao na normalno ljudsko tkivo.

Nisu sprovedena ispitivanja na životinjama za procenu karcinogenog potencijala sekukinumaba.

U ispitivanju embriofetalnog razvoja kod cynomolgus majmuna, sekukinumab nije pokazao toksičnost za majku, embriotoksičnost ili teratogenost kada se primenjivao tokom organogeneze i kasne gestacije.

Nisu uočeni nikakvi neželjeni efekti mišjeg anti-mišjeg IL-17A antitela u ispitivanjima plodnosti i ranog embrionalnog razvoja i prenatalnog i postnatalnog razvoja kod miševa. Visoka doza koja se koristila u tim ispitivanjima je bila viša od maksimalne efikasne doze u smislu supresije i aktivnosti IL-17A (videti odeljak 4.6).

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

Trehaloza, dihidrat;  
L-histidin/L-histidin-hidrohlorid, monohidrat;  
L-metionin;  
Polisorbat 80;  
Voda za injekcije.

### **6.2. Inkompatibilnost**

U odsustvu ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima.

### **6.3. Rok upotrebe**

18 meseci.

#### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Čuvati u frižideru (2°C - 8°C). Ne zamrzavati.  
Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

#### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje je napunjeni stakleni injekcioni špric od 1 mL sa čepom klipa obloženim FluroTec filmom, pričvršćenom iglom 27G x ½" i čvrstim štitnikom igle od stiren-butadien gume, postavljenog u pasivnom sigurnosnom uređaju od polikarbonata.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 2 napunjena injekciona šprica (u plastičnom ležištu - blisteru, kako je navedeno i u tekstu uputstva) i Uputstvo za lek.

#### **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Cosentyx 150 mg rastvor za injekciju je pakovan u napunjeni injekcioni špric za pojedinačnu primenu namenjenom za individualnu upotrebu. Nemojte tresti ili zamrzavati špric. Špric treba da se izvadi iz frižidera 20 minuta pre ubrizgavanja kako bi mogao da dostigne sobnu temperaturu.

Pre upotrebe se preporučuje da se vizuelno pregleda napunjen špric. Tečnost treba da bude bistra. Boja može da joj varira od bezbojne do svetložute. Možda ćete videti mehurić vazduha, što je normalno. Nemojte ga upotrebljavati ako tečnost sadrži lako vidljive čestice, ako je zamučena ili izrazito smeđa. Detaljna uputstva za upotrebu su navedena u Uputstvu za lek.

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

### **7. NOSILAC DOZVOLE**

PREDSTAVNIŠTVO NOVARTIS PHARMA SERVICES INC. BEOGRAD (NOVI BEOGRAD)  
Omladinskih Brigada 90 A, Beograd-Novi Beograd

### **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Broj dozvole: 515-01-04806-15-001

### **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 20.12.2016.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Decembar 2016.