

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu tıbbi ürün ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızla belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BİMZELX 160 mg/mL SC enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır kalem

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

1 mL'lik kullanıma hazır kalem içinde:

Bimekizumab 160 mg

Yardımcı maddeler:

Sodyum asetat trihidrat 4,69 mg

Bimekizumab, genetik mühendisliği uygulanmış bir Çin hamster overi (CHO) hücre dizisinde rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak üretilen humanize bir IgG1 monoklonal antikordur.

Yardımcı maddelerin tam listesi için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti

Çözelti berrak ila hafif opalesan ve renksiz ila soluk kahverengimsi-sarı renktedir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Plak psoriasis

BİMZELX, siklosporin, metotreksat veya fototerapi gibi geleneksel sistemik tedavilere yanıt vermeyen, tolere edemeyen ya da bu tür tedavilerin kontrendike olduğu erişkin hastalarda orta ila şiddetli plak psoriazisin tedavisinde endikedir.

Psoriatik artrit

BİMZELX bir veya daha fazla hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaca (DMARD) karşı cevabın yetersiz olduğu veya bu ilaçlara intoleransı olan erişkin hastalarda aktif psoriatik artrit tedavisinde tek başına veya metotreksat ile birlikte kullanımı endikedir.

Aksiyel spondiloartrit

Nonradyografik aksiyel spondiloartrit (nr-axSpA)

Yüksek C-reaktif proteini (CRP) ve/veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile objektif

enflamasyon bulgularının olduğu non-steroid antienflamatuvar ilaçlara yetersiz yanıt veren veya bu ilaçlara intoleransı olan aktif non-radyografik aksiyel spondiloartrit erişkin hastaların tedavisinde endikedir.

Ankilozan spondilit (AS, radyografik aksiyel spondiloartrit)

BİMZELX, konvansiyonel tedaviye yeterli yanıt vermeyen veya intoleransı olan aktif ankilozan spondilit erişkin hastaların tedavisinde endikedir.

Hidradenitis süpurativa (HS)

BİMZELX, konvansiyonel sistemik hidradenitis süpurativa (akne inversa) tedavisine yeterli yanıt vermeyen erişkinlerde aktif, orta ila şiddetli HS tedavisi için endikedir (bkz. Bölüm 5.1).

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

BİMZELX, plak psoriazisin teşhis ve tedavisinde uzman bir hekimin rehberliği ve gözetimi altında kullanılmalıdır.

Pozoloji:

Plak psoriazis

Plak psoriazisi olan erişkin hastalar için önerilen doz 0, 4, 8, 12 ve 16. haftalarda ve ardından 8 haftada bir 320 mg'dır (her biri 160 mg'lık 2 subkütan enjeksiyon olarak uygulanır).

Psoriatik artrit

Aktif psoriatik artrit tanılı erişkin hastalar için önerilen doz 4 haftada bir 160 mg'dır (160 mg'lık 1 subkütan enjeksiyon olarak uygulanır).

Orta ila şiddetli plak psoriazisin eşlik ettiği psoriatik artrit hastaları için önerilen doz, plak psoriazis için önerilenle aynıdır [0, 4, 8, 12, 16. haftalarda ve sonrasında 8 haftada bir 320 mg (her biri 160 mg'lık 2 subkütan enjeksiyon olarak uygulanır)]. İlk 16 haftadan sonra, etkililiğin düzenli olarak değerlendirilmesi önerilir ve eklemlerde yeterli bir klinik yanıtın korunamadığı takdirde, 4 haftada bir 160 mg'a geçiş düşünülebilir.

Aksiyel spondiloartrit (nr-axSpA ve AS)

Aksiyel spondiloartrit tanılı erişkin hastalar için önerilen doz 4 haftada bir 160 mg'dır (1 subkütan enjeksiyon olarak uygulanır).

Hidradenitis süpurativa

Hidradenitis süpurativalı erişkin hastalar için önerilen doz 16. haftaya kadar 2 haftada bir ve sonrasında 4 haftada bir 320 mg'dır (her biri 160 mg'lık 2 subkütan enjeksiyon olarak uygulanır).

Uygulama sıklığı ve süresi:

Tüm endikasyonlar için, 16 haftalık tedavi sonunda iyileşme görülmeyen hastalarda tedavinin kesilmesi düşünülmelidir.

Uygulama şekli:

Bu tıbbi ürün subkütan enjeksiyonla uygulanır.

Enjeksiyon için uygun bölgeler, uyluk, karın ve üst kol bölgelerini içermektedir. Enjeksiyon bölgelerine dönüşümlü olarak enjeksiyon uygulanmalı ve psoriasis plaklarına ya da cildin hassas olduğu, morluk/çürük görülen, eritemli veya sertleşmiş bölgelerine enjeksiyon yapılmamalıdır. Üst kola uygulama yalnızca bir doktor veya bakmakla yükümlü kişi/bakıcı tarafından yapılabilir.

Kullanıma hazır kalem çalkalanmamalıdır.

Hastalar, subkütan enjeksiyon tekniğine ilişkin uygun eğitim aldıktan sonra hekimleri uygun olduğuna karar verdiği takdirde ve gerektiğinde tıbbi takip eşliğinde olmak üzere, kullanıma hazır kalem ile kendi kendilerine BİMZELX'i enjekte edebilirler. Hastalara, BİMZELX içeriğinin tamamını kullanma talimatında yer alan kullanım talimatlarına göre enjekte etmeleri gerektiği açıklanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Aşırı kilolu hastalar:

Vücut ağırlığı ≥ 120 kg olan ve 16. haftada tam cilt temizliği görülmeyen bazı hastalarda, 16. haftadan sonra 4 haftada bir 320 mg uygulama tedaviye daha iyi yanıt verilmesini sağlayabilir (bkz. Bölüm 5.1).

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Bimekizumab bu hasta popülasyonlarında çalışılmamıştır. Farmakokinetik özelliklere dayalı olarak, doz ayarlaması gerekli görülmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

Bimekizumabın 18 yaşından küçük çocuklardaki ve adolesanlardaki güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Bu konuyla ilgili veri yoktur.

Geriatrik popülasyon (≥ 65 yaş):

Doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2).

4.3 Kontrendikasyonlar

BİMZELX aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Etkin maddeye veya bölüm 6.1'de liste halinde verilen yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık.
- Klinik açıdan önemli aktif enfeksiyonlar (örn. aktif tüberküloz, bkz. Bölüm 4.4)

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İzlenebilirlik

Biyoteknolojik ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için, uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

Enfeksiyonlar

Bimekizumab üst solunum yolu enfeksiyonu ve oral kandidiyaz gibi enfeksiyonların riskini artırabilir (bkz. Bölüm 4.8).

Kronik enfeksiyonu veya nükseden enfeksiyon öyküsü olan hastalarda bimekizumab kullanımı düşünülürken dikkatli olunmalıdır. Klinik olarak anlamlı aktif enfeksiyonu olan hastalarda, enfeksiyon iyileşene veya uygun şekilde tedavi edilinceye kadar bimekizumab tedavisi başlatılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Bimekizumab ile tedavi edilen hastalar, enfeksiyonu düşündüren bulgu veya semptomları olması halinde tıbbi yardım almaları konusunda bilgilendirilmelidir. Bir hastada klinik olarak anlamlı bir enfeksiyon geliştiği veya hastanın standart tedaviye yanıt vermemesi durumunda, hasta dikkatle izlenmeli ve enfeksiyon geçene kadar bimekizumab uygulanmamalıdır.

Tüberküloz için tedavi öncesi değerlendirme

Bimekizumab tedavisine başlamadan önce, hastalar tüberküloz enfeksiyonu açısından değerlendirilmelidir. Aktif tüberkülozu olan hastalara bimekizumab verilmemelidir (bkz. Bölüm 4.3). Bimekizumab uygulanan hastalar, aktif tüberkülozun bulgu ve semptomları açısından izlenmelidir. Yeterli tedavi seyrinin doğrulanamadığı, geçmişte latent veya aktif tüberküloz öyküsü olan hastalarda bimekizumaba başlamadan önce anti-tüberküloz tedavisi düşünülmelidir.

İnflamatuvar bağırsak hastalığı

Bimekizumab ile yeni başlayan veya şiddetlenen inflamatuvar bağırsak hastalığı olguları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bimekizumab, inflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalar için önerilmez. Bir hastada inflamatuvar bağırsak hastalığının bulgu ve semptomları geliştiği durumda veya önceden var olan inflamatuvar bağırsak hastalığı şiddetlendiği takdirde, bimekizumab tedavisi kesilmeli ve uygun ilaç tedavisi başlatılmalıdır.

Aşırı duyarlılık

IL-17 inhibitörleri ile anafilaktik reaksiyonlar dahil olmak üzere ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları gözlemlenmiştir. Ciddi bir aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişmesi halinde bimekizumab uygulaması derhal sonlandırılmalı ve uygun tedavi başlatılmalıdır.

Aşılar

Bimekizumab tedavisine başlamadan önce güncel bağışıklama programına göre yaşa uygun tüm aşıların tamamlanması düşünülmelidir.

Bimekizumab ile tedavi uygulanan hastalara canlı aşı yapılmamalıdır.

Bimekizumab ile tedavi uygulanan hastalara canlı olmayan veya inaktif aşılar yapılabilir. İnaktif mevsimsel influenza aşısı olmadan 2 hafta önce tek bir doz 320 mg bimekizumab alan sağlıklı bireylerde, aşı olmadan önce bimekizumab uygulanmayan bireylere kıyasla benzer antikor yanıtları saptanmıştır.

Bu tıbbi ürün 320 mg doz başına 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum içerir; yani aslında “sodyum içermez”.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

IL-17A veya IL-17F'nin CYP450 enzimlerinin ekspresyonundaki rolüne dair doğrudan bir kanıt yoktur. Kronik inflamasyon sırasında artan sitokin düzeyleri bazı CYP450 enzimlerinin oluşumunu baskılar. Dolayısıyla, IL-17A ve IL-17F inhibitörü bimekizumab gibi anti-inflamatuvar tedaviler CYP450 tarafından metabolize edilen tıbbi ürünlerin maruziyetinde azalmayla birlikte CYP450 düzeylerinin normalleşmesini sağlayabilir. Bu nedenle, dozun bireysel olarak ayarlandığı dar terapötik indeksli CYP450 substratları (örn. varfarin) üzerinde klinik açıdan önemli etki dışlanamaz. Bu tür tıbbi ürünlerle tedavi edilen hastalarda bimekizumab ile tedaviye başlanırken terapötik izleme düşünülmelidir.

Popülasyon farmakokinetiği (FK) veri analizleri, metotreksat dahil konvansiyonel hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçların (cDMARD) eşzamanlı uygulanmasının veya daha önce biyolojik tedavi maruziyetinin bimekizumabın klirensi üzerinde klinik açıdan anlamlı bir etkisi olmadığını göstermiştir.

Canlı aşılar, bimekizumab ile eşzamanlı uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Geriatrik popülasyon:

Geriatrik popülasyona ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar tedavi süresince ve tedaviden sonra en az 17 hafta boyunca etkili bir doğum kontrolü yöntemi kullanmalıdır.

Gebelik dönemi

Hamile kadınlarda bimekizumab kullanımına ilişkin veriler sınırlıdır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar gebelik, embriyonik/fetal gelişim, doğum veya doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3). Önlem amaçlı olarak, hamile kadınlarda bimekizumab kullanımından kaçınılması tercih edilebilir.

Laktasyon dönemi

Bimekizumabın insanlarda anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Yenidoğan/bebek ile ilgili risk göz ardı edilemez. Emzirmenin çocuğa yararı ve bimekizumab tedavisinin kadına yararı göz önünde bulundurularak bimekizumab tedavisinin kesilip kesilmeyeceğine/tedaviden uzak durulup durulmayacağına karar verilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Bimekizumabın insan fertilitesi üzerindeki etkisi değerlendirilmemiştir. Hayvan çalışmaları fertilite açısından doğrudan ya da dolaylı zararlı bir etki göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

BİMZELX araç ve makine kullanımı üzerinde herhangi bir etkiye sahip değildir ya da etkisi ihmal edilebilir düzeydedir.

4.8 İstenmeyen etkiler

En sık bildirilen advers reaksiyonlar üst solunum yolu enfeksiyonları (plak psoriasis, psoriatik artrit, aksiyel spondiloartrit (axSpA) ve hidradenitis süpürativada sırasıyla %14,5, %14,6, %16,3, %8,8) ve oral kandidiyaz (PSO, PsA, axSpA ve HS'de sırasıyla %7,3, %2,3, %3,7, %5,6) olmuştur.

Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası raporlarda bildirilen advers reaksiyonlar, MedDRA sistem organ sınıfına ve sıklığa göre listelenmiştir.

Bu sıklık kategorileri aşağıda tanımlanmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (elde edilen verilerle tahmin edilemiyor).

Her sıklık grubundaki istenmeyen etkiler, ciddiyet derecesi gittikçe azalacak şekilde sıralanmıştır.

Plak psoriasis (PSO), psoriatik artrit (PsA), aksiyel spondiloartrit (nr-axSpA ve AS) ve hidradenitis süpürativa (HS) ile ilgili körülenmiş ve açık etiketli klinik çalışmalarda toplam 5.862 hasta bimekizumab ile tedavi edilmiş olup bu sayı 11.468,6 hasta yılı maruziyeti temsil etmektedir. Söz konusu hastaların 4.660'ından fazlası en az bir yıl bimekizumab kullanmıştır. Genel olarak, bimekizumabın güvenlik profili tüm endikasyonlar genelinde tutarlıdır.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Çok yaygın: Üst solunum yolu enfeksiyonları

Yaygın: Oral kandidiyaz, tinea enfeksiyonları, kulak enfeksiyonları, herpes simpleks enfeksiyonları, orofaringeal kandidiyaz, gastroenterit, follikülit, vulvovajinal mikotik enfeksiyon (vulvovajinal kandidiyaz dahil)

Yaygın olmayan: Mukozal ve kutanöz kandidiyaz (özofageal kandidiyaz dahil), konjonktivit

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Nötropeni

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: İnflamatuvar bağırsak hastalığı

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Kızarıklık, döküntü, dermatit ve egzema, akne

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (enjeksiyon bölgesinde eritem, reaksiyon, ödem, ağrı, şişme, hematoma dahil), yorgunluk

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımlanması

Enfeksiyonlar:

Plak psoriasis ile ilgili Faz III klinik çalışmaların plasebo kontrollü döneminde, 16 haftaya kadar bimekizumab ile tedavi gören hastaların %36,0'ında ve plasebo uygulanan hastaların %22,5'inde enfeksiyon bildirilmiştir. Bimekizumab ile tedavi gören hastaların %0,3'ünde ve plasebo uygulananların %0'ında ciddi enfeksiyon gelişmiştir.

Enfeksiyonların çoğunun nazofarenjit gibi ciddi olmayan, hafif ila orta şiddetteki üst solunum yolu enfeksiyonlarından oluştuğu görülmüştür. Bimekizumab ile tedavi gören hastalarda, etki mekanizması ile tutarlı olarak daha yüksek oranda oral ve orofaringeal kandidiyaz kaydedilmiştir (plasebo uygulanan hastalardaki %0'luk orana kıyasla sırasıyla %7,3 ve %1,2). Olguların %98'inden fazlasının ciddi olmadığı, hafif veya orta şiddette seyrettiği ve tedavinin bırakılmasını gerektirmediği saptanmıştır. Vücut ağırlığı <70 kg olan hastalarda biraz daha yüksek bir oral kandidiyaz insidansı bildirilmiştir (%8,5; ≥70 kg olan hastalarda ise %7,0).

Plak psoriasis ile ilgili Faz III çalışmaların tüm tedavi dönemi boyunca, bimekizumab ile tedavi gören hastaların %63,2'sinde enfeksiyon bildirilmiştir (100 hasta yılı için 120,4). Bimekizumab ile tedavi gören hastaların %1,5'inde ciddi enfeksiyon bildirilmiştir (100 hasta yılı için 1,6) (bkz. Bölüm 4.4).

PsA ve axSpA (nr-axSpA ve AS) ile ilgili Faz III klinik çalışmalarda gözlenen enfeksiyon oranlarının, bimekizumab ile tedavi edilen hastalardaki oral ve orofaringeal kandidiyaz oranları dışında plak psoriasis'te gözlenenlere benzer olduğu saptanmıştır; bu oranlar plasebo ile %0'a kıyasla PsA'da sırasıyla %2,3 ve %0 olmak üzere axSpA'da sırasıyla %3,7 ve %0,3 olarak kaydedilen oranlardan daha düşüktür.

HS ile ilgili Faz III klinik çalışmalarda gözlenen enfeksiyon oranlarının diğer endikasyonlarda gözlenenlere benzer olduğu kaydedilmiştir. Plasebo kontrollü dönemde, plasebo ile %0 olan oral ve orofaringeal kandidiyaz oranları bimekizumab ile tedavi edilen hastalarda sırasıyla %7,1 ve %0 olmuştur.

Nötropeni:

Plak psoriasis ile ilgili Faz III klinik çalışmalarda bimekizumab ile nötropeni gözlemlenmiştir. Faz III çalışmaların tüm tedavi dönemi boyunca, bimekizumab ile tedavi gören hastaların %1'inde 3/4. derece nötropeni gözlemlenmiştir.

PsA, axSpA (nr-axSpA ve AS) ve HS klinik çalışmalarında nötropeni sıklığının plak psoriasis çalışmalarında gözlenen sıklığa benzer olduğu görülmüştür.

Çoğu olgunun geçici olduğu ve tedavinin bırakılmasını gerektirmediği kaydedilmiştir. Nötropeni ile ilişkili ciddi enfeksiyon kaydedilmemiştir.

Aşırı duyarlılık:

IL-17 inhibitörleri ile anafilaktik reaksiyonlar dahil olmak üzere ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları gözlemlenmiştir.

İmmünojenisite:

Plak psoriasis

Önerilen dozlama rejiminde (16. haftaya kadar 4 haftada bir 320 mg ve daha sonra 8 haftada bir 320 mg) 56 haftaya kadar bimekizumab ile tedavi gören plak psoriasis hastalarının yaklaşık %45'inde anti-ilac antikorları gelişmiştir. Anti-ilac antikorları gelişen hastaların yaklaşık %34'ünde (bimekizumab ile tedavi gören tüm hastaların %16'sı) nötralizan antikor olarak sınıflandırılan antikorlar tespit edilmiştir.

Psoriatik artrit

Önerilen dozlama rejiminde (4 haftada bir 160 mg) 16. haftaya kadar bimekizumab ile tedavi edilen psoriatik artrit hastalarının yaklaşık %31'inde anti-ilac antikorları gelişmiştir. Anti-ilac antikorları gelişen hastaların yaklaşık %33'ünde (bimekizumab ile tedavi edilen tüm hastaların %10'u) nötralizan antikor olarak sınıflandırılan antikorlar tespit edilmiştir. BE OPTIMAL çalışmasında 52. haftaya gelindiğinde, daha önce biyolojik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilac (bDMARD) kullanmamış olup önerilen dozlama rejiminde (4 haftada bir 160 mg) bimekizumab ile tedavi edilen psoriatik artrit hastalarının yaklaşık %47'sinde anti-ilac antikorları gelişmiştir. Anti-ilac antikorları gelişen hastaların yaklaşık %38'inde (BE OPTIMAL çalışmasında bimekizumab ile tedavi edilen tüm hastaların %18'i) nötralizan antikor olarak sınıflandırılan antikorlar tespit edilmiştir.

Aksiyel spondiloartrit (nr-axSpA ve AS)

Önerilen dozlama rejiminde (4 haftada bir 160 mg) 52. haftaya kadar bimekizumab ile tedavi edilen nr-axSpA hastalarının yaklaşık %57'sinde anti-ilac antikorları görülmüştür. Anti-ilac antikorları gelişen hastaların yaklaşık %44'ünde (bimekizumab ile tedavi edilen tüm hastaların %25'i) nötralizan antikor olarak sınıflandırılan antikorlar tespit edilmiştir.

Önerilen dozlama rejiminde (4 haftada bir 160 mg) 52. haftaya kadar bimekizumab ile tedavi edilen AS hastalarının yaklaşık %44'ünde anti-ilac antikorları görülmüştür. Anti-ilac antikorları gelişen hastaların yaklaşık %44'ünde (bimekizumab ile tedavi edilen tüm hastaların %20'si) nötralizan antikor olarak sınıflandırılan antikorlar tespit edilmiştir.

Hidradenitis süpürativa

Önerilen dozlama rejiminde (16. haftaya kadar 2 haftada bir 320 mg ve sonrasında 4 haftada bir 320 mg) 48. haftaya kadar bimekizumab ile tedavi edilen HS hastalarının yaklaşık %59'unda anti-ilac antikorları gelişmiştir. Anti-ilac antikorları gelişen hastaların yaklaşık %63'ünde (bimekizumab ile tedavi edilen tüm hastaların %37'si) nötralizan antikor olarak sınıflandırılan

antikorlar tespit edilmiştir.

Endikasyonlar genelinde, anti-bimekizumab antikorlarının gelişimi ile klinik yanıt üzerinde klinik açıdan anlamlı bir etki görülmemiş ve immünojenisite ile tedavi sırasında ortaya çıkan advers olaylar arasında net bir ilişki saptanmamıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Geriatrik popülasyon (≥65 yaş):

65 yaş ve üstü hastalarda maruziyet sınırlıdır.

65 yaş ve üstü hastaların bimekizumab kullanırken oral kandidiyaz, dermatit ve egzema gibi belirli advers reaksiyonlar yaşama olasılığı daha yüksek olabilir. Plak psoriasis ile ilgili Faz III klinik çalışmaların plasebo kontrollü döneminde oral kandidiyaz ≥65 yaş grubu hastaların %18,2'sinde, <65 yaş grubu hastaların ise %6,3'ünde, dermatit ve egzema ≥65 yaş grubu hastaların %7,3'ünde, <65 yaş grubu hastaların ise %2,8'inde gözlemlenmiştir.

Psoriatik artrit ile ilgili Faz III klinik çalışmaların plasebo kontrollü döneminde oral kandidiyaz ≥65 yaş grubu hastaların %7,0'ında, <65 yaş grubu hastaların ise %1,6'sında, dermatit ve egzema ≥65 yaş grubu hastaların %1,2'sinde, <65 yaş grubu hastaların ise %2,0'ında gözlenmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (<http://www.titck.gov.tr>; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Klinik çalışmalarda, doz sınırlayıcı toksisite olmaksızın, tek doz olarak intravenöz yoldan 640 mg veya subkütan yoldan 640 mg sonrasında iki haftada bir subkütan yoldan 320 mg olacak şekilde beş doz uygulanmıştır. Doz aşımı durumunda, hastanın advers reaksiyonlara ilişkin her türlü bulgu ve semptom açısından izlenmesi ve uygun semptomatik tedavinin derhal başlatılması tavsiye edilmektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: İmmünoşüpresanlar, interlökin inhibitörleri
ATC kodu: L04AC21
Etki mekanizması

Bimekizumab IL-17A, IL-17F ve IL-17AF sitokinlerine yüksek afiniteyle seçici olarak bağlanan ve bu sitokinlerin IL-17RA/IL-17RC reseptör kompleksi ile etkileşimini bloke eden bir humanize IgG1/κ monoklonal antikorudur. Yüksek IL-17A ve IL-17F konsantrasyonları, plak psoriasis, psoriatik artrit, aksiyel spondiloartrit ve hidradenitis süpürativa da dahil olmak üzere çeşitli immün aracılı inflamatuvar hastalıkların patogenezesinden sorumlu tutulmuştur. IL-17A ve IL-17F, inflamasyonu indüklemek için diğer inflamatuvar sitokinlerle işbirliği yapar ve/veya sinerji

oluşturur. IL-17F, doğal bağışıklık hücreleri tarafından belirgin miktarda üretilir. Bu üretim, IL-23'ten bağımsız olabilir. Bimekizumab, bu proinflatuvar sitokinleri inhibe ederek deri inflamasyonunun normale dönmesini ve lokal ve sistemik inflamasyonun önemli ölçüde azalmasını sağlar. Bunun sonucu olarak, psoriasis, psoriatik artrit, aksiyel spondiloartrit ve hidradenitis süpürativa ile ilişkili klinik belirti ve semptomlarda iyileşme sağlar. İn vitro modellerde, bimekizumabın psoriasis ile ilişkili gen ekspresyonunu, sitokin üretimini, inflamatuvar hücrelerin göçünü ve patolojik osteogenezi tek başına IL-17A inhibisyonuna kıyasla daha büyük ölçüde inhibe ettiği gösterilmiştir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Plak psoriasis

Bimekizumabın güvenlilik ve etkililiği, üç adet Faz 3, çok merkezli, randomize, plasebo ve/veya aktif komparatör kontrollü çalışmada yer alan orta ile şiddetli plak psoriasis tanılı 1.480 hastada değerlendirilmiştir. Hastaların 18 yaş ve üzeri, Psoriasis Alan ve Şiddet İndeksi (PASI) skoru ≥ 12 , psoriazisten etkilenen Vücut Yüzey Alanı (BSA) $\geq 10\%$, Araştırmacının Genel Değerlendirmesi (IGA) skoru 5 puanlık bir ölçekte ≥ 3 olan ve sistemik psoriasis tedavisi ve/veya fototerapi için aday olarak değerlendirilen hastalar oldukları kaydedilmiştir. Bimekizumabın etkililik ve güvenliliği, plasebo ve ustekinumab ile (BE VIVID – PS0009), plasebo ile (BE READY – PS0013) ve adalimumab ile (BE SURE – PS0008) karşılaştırılmıştır.

BE VIVID çalışmasında 567 hasta 52 hafta süreyle değerlendirilmiş, bu hastalar 4 haftada bir 320 mg bimekizumab, ustekinumab (başlangıçta, 4. haftada ve daha sonra 12 haftada bir olmak üzere hastanın kilosuna göre 45 mg veya 90 mg) veya ilk 16 hafta süresince plasebo ile ardından 4 haftada bir 320 mg bimekizumab almak üzere randomize edilmiştir.

BE READY çalışmasında 435 hasta 56 hafta süreyle değerlendirilmiş, bu hastalar 4 haftada bir 320 mg bimekizumab veya plasebo almak üzere randomize edilmiştir. Çalışmanın 16. haftasında, PASI 90 yanıtı elde eden hastalar, 40 haftalık randomize geri çekilme dönemine girmiştir. Hastalar önce 4 haftada bir 320 mg bimekizumab almak üzere randomize edilmiş ve daha sonra 4 haftada bir 320 mg bimekizumab veya 8 haftada bir 320 mg bimekizumab ya da plasebo (bimekizumabın geri çekilmesi) almak üzere yeniden randomize edilmiştir. İlk olarak plasebo grubuna randomize edilen hastalar, PASI 90 yanıtı vermeleri koşuluyla plasebo almaya devam etmiştir. Çalışmanın 16. haftasında PASI 90 yanıtı elde etmemiş olan hastalar, açık etiketli kurtarma tedavisi koluna geçmiş ve 12 hafta süreyle 4 haftada bir 320 mg bimekizumab almıştır. Randomize geri çekilme döneminde relaps kaydedilen (PASI 75 yanıtı elde etmeyen) hastalar da 12 haftalık kurtarma tedavisi koluna geçmiştir.

BE SURE çalışmasında 478 hasta 56 hafta süreyle değerlendirilmiştir. Hastalar 56 hafta boyunca 4 haftada bir 320 mg bimekizumab, 16 hafta boyunca 4 haftada bir 320 mg bimekizumab ve ardından 56. haftaya kadar 8 haftada bir 320 mg bimekizumab veya 24. haftaya kadar ürün bilgisine göre adalimumab ve ardından 56. haftaya kadar 4 haftada bir 320 mg bimekizumab alacak şekilde randomize edilmiştir.

Başlangıç özellikleri 3 çalışma genelinde tutarlı bulunmuştur: hastalar ağırlıklı olarak erkek (%70,7) ve beyaz (%84,1) olup ortalama yaş 45,2'dir (18 ila 83) ve hastaların %8,9'u ≥ 65 grubundandır. Medyan başlangıç BSA %20, medyan başlangıç PASI skoru 18 ve başlangıç IGA skoru hastaların %33'ünde 'şiddetli' olarak kaydedilmiştir. Hastanın Semptomları Günlüğündeki (PSD) ağrı, kaşıntı ve pullanma maddeleri için medyan başlangıç skorları 0-10 puanlık bir ölçekte 6 ila 7 arasında değişirken, medyan başlangıç Dermatoloji Yaşam Kalitesi İndeksi (DLQI) toplam skorunun 9 olduğu görülmüştür.

Bu 3 çalışmada yer alan hastaların %38'i daha önce biyolojik tedavi almış, %23'ü en az bir anti-IL17 ajanı (anti-IL17 ile primer başarısızlıklar hariç) ve %13'ü en az bir TNF antagonisti kullanmıştır. Hastaların yüzde yirmi ikisi daha önce (biyolojik olmayan ve biyolojik olanlar dahil) herhangi bir sistemik tedavi almamış, %39'u ise daha önce fototerapi veya fotokemoterapi almıştır.

Bimekizumabın etkililiği genel olarak deri hastalığı, spesifik bölgelerdeki hastalık (saçlı deri, tırnaklar, avuç ve ayak tabanı), hasta tarafından bildirilen semptomlar ve yaşam kalitesi üzerindeki etki açısından değerlendirilmiştir. Söz konusu 3 çalışmada değerlendirilen iki yardımcı primer sonlanım noktası 16. haftada 1) PASI 90 yanıtı elde eden ve 2) “temiz veya neredeyse temiz” IGA (başlangıca göre en az iki puan iyileşme ile IGA 0/1) yanıtı elde eden hastaların oranıdır. Bu 3 çalışmada da sekonder sonlanım noktaları, 16. haftadaki PASI 100, IGA 0 yanıtı ve 4. haftadaki PASI 75 yanıtıdır.

Genel olarak deri hastalığı

Bimekizumab ile tedavi, 16. haftada plasebo, ustekinumab veya adalimumab ile karşılaştırıldığında etkililik sonlanım noktalarında anlamlı iyileşme ile sonuçlanmıştır. Başlıca etkililik sonuçları Tablo 2’de yer almaktadır.

Tablo 2: BE VIVID, BE READY ve BE SURE çalışmalarındaki klinik yanıtların özeti

	BE VIVID			BE READY		BE SURE	
	Plasebo (N= 83)	Bimekizumab 320 mg Q4W (N= 321)	Ustekinumab (N=163)	Plasebo (N= 86)	Bimekizumab 320 mg Q4W (N= 349)	Bimekizumab 320 mg Q4W (N= 319)	Adalimumab (N= 159)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
PASI 100 16. hafta	0 (0,0)	188 (58,6) ^a	34 (20,9)	1 (1,2)	238 (68,2) ^a	194 (60,8) ^a	38 (23,9)
PASI 90 16. hafta	4 (4,8)	273 (85,0) ^{a, b}	81 (49,7)	1 (1,2)	317 (90,8) ^a	275 (86,2) ^a	75 (47,2)
PASI 75 4. hafta	2 (2,4)	247 (76,9) ^{a, b}	25 (15,3)	1 (1,2)	265 (75,9) ^a	244 (76,5) ^a	50 (31,4)
PASI 75 16. hafta	6 (7,2)	296 (92,2)	119 (73,0)	2 (2,3)	333 (95,4)	295 (92,5)	110 (69,2)
IGA 0 16. hafta	0 (0,0)	188 (58,6) ^a	36 (22,1)	1 (1,2)	243 (69,6) ^a	197 (61,8)	39 (24,5)
IGA 0/1 16. hafta	4 (4,8)	270 (84,1) ^{a, b}	87 (53,4)	1 (1,2)	323 (92,6) ^a	272 (85,3) ^a	91 (57,2)
Mutlak PASI ≤2 16. hafta	3 (3,6)	273 (85,0)	84 (51,5)	1 (1,2)	315 (90,3)	280 (87,8)	86 (54,1)
PSD ağrıda iyileşme ≥4 (N) 16. hafta	(N=48)	(N=190)	(N=90)	(N=49)	(N=209)	(N=222)	(N=92)
	5 (10,4)	140 (73,7)	54 (60,0)	0 (0,0)	148 (70,8)	143 (64,4)	43 (46,7)
PSD kaşıntıda iyileşme ≥4 (N) 16. hafta	(N=53)	(N=222)	(N=104)	(N=60)	(N=244)	(N=248)	(N=107)
	6 (11,3)	151 (68,0)	57 (54,8)	0 (0,0)	161 (66,0)	153 (61,7)	42 (39,3)
PSD pullanmada iyileşme ≥4 (N) 16. hafta	(N=56)	(N=225)	(N=104)	(N=65)	(N=262)	(N=251)	(N= 109)
	6 (10,7)	171 (76,0)	59 (56,7)	1 (1,5)	198 (75,6)	170 (67,7)	42 (38,5)

Bimekizumab 320 mg Q4W = 4 haftada bir bimekizumab. Yanıt vermeyen impütasyonu (NRI) kullanılmıştır.

IGA 0/1 yanıtı, 16. haftada başlangıca göre en az 2 kategori iyileşme ile Temiz (0) veya Neredeyse Temiz (1) olarak tanımlanmıştır. IGA 0 yanıtı, 16. haftada başlangıca göre en az 2 kategori iyileşme ile Temiz (0) olarak tanımlanmıştır.

Bir tür Hastanın Semptomları Günlüğü olup Psoriasis Semptomlarının ve Etkilerinin Ölçümü (P-SIM) olarak da anılan PSD, psoriasis semptomlarının şiddetini 0 (semptom yok) ile 10 (çok şiddetli semptomlar) aralığındaki bir ölçekte ölçer. Yanıt, başlangıçtan 16. haftaya kadar ağrı, kaşıntı ve pullanma için 0 ile 10 aralığındaki ölçekte ≥ 4 azalma olarak tanımlanmıştır.

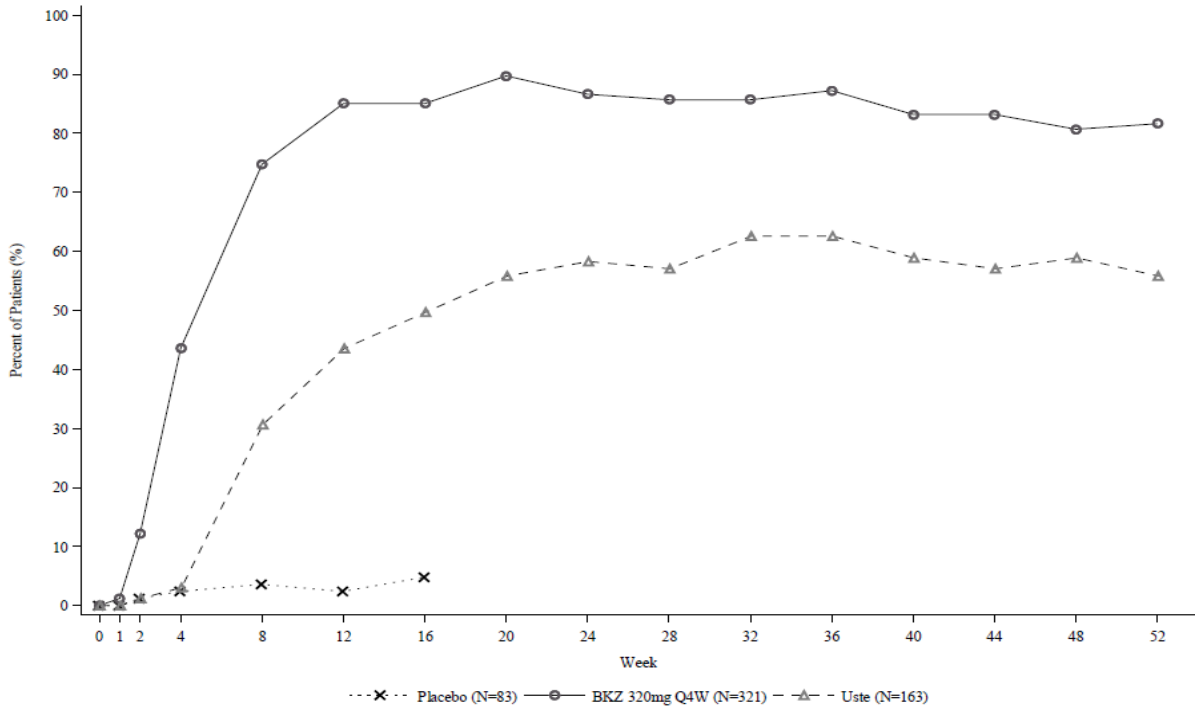
a) Çokluluk açısından ayarlanmış olarak plaseboya kıyasla (BE VIVID ve BE READY) ve adalimumaba kıyasla (BE SURE) $p < 0,001$.

b) Çokluluk açısından ayarlanmış olarak ustekinumaba kıyasla (BE VIVID) $p < 0,001$.

Bimekizumab hızlı bir etkililik başlangıcıyla ilişkili bulunmuştur. BE VIVID çalışmasının 2. haftasında ve 4. haftasında PASI 90 yanıt oranları, bimekizumab tedavisi alan hastalarda (sırasıyla %12,1 ve %43,6), plaseboya kıyasla (sırasıyla %1,2 ve %2,4) ve ustekinumaba kıyasla (sırasıyla %1,2 ve %3,1) anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

BE VIVID çalışmasının 52. haftasında değerlendirilen PASI 90 (bimekizumab ile %81,9 ve ustekinumab ile %55,8, $p < 0,001$), IGA 0/1 (bimekizumab ile %78,2 ve ustekinumab ile %60,7, $p < 0,001$) ve PASI 100 (bimekizumab ile %64,5 ve ustekinumab ile %38,0) sonlanım noktalarına göre, bimekizumab tedavisi (4 haftada bir) alan hastalar ustekinumab tedavisi alanlara kıyasla anlamlı ölçüde daha yüksek yanıt oranları elde etmiştir.

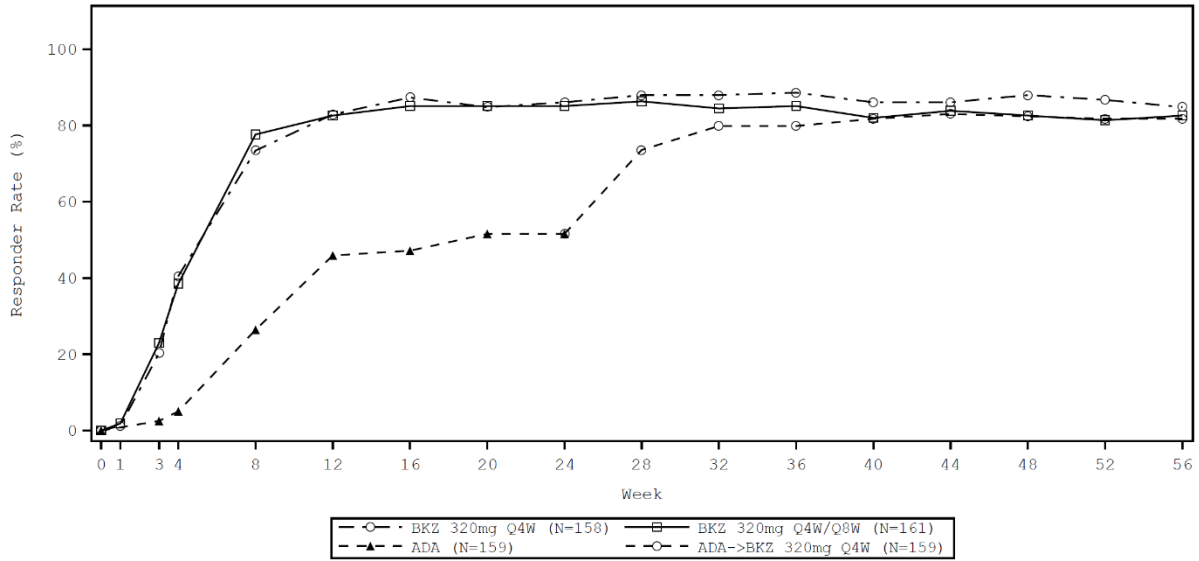
Şekil 1: BE VIVID çalışmasında zaman içinde PASI 90 yanıtı verenlerin oranları



BKZ 320 mg Q4W = 4 haftada bir bimekizumab; Uste=ustekinumab. NRI kullanılmıştır.

BE SURE çalışmasının 24. haftasında, adalimumab ile karşılaştırıldığında bimekizumab ile tedavi uygulanan hastaların (Q4W/Q4W ve Q4W/Q8W kombine dozlama kolları) anlamlı ölçüde daha yüksek bir oranı PASI 90 ve IGA 0/1 yanıtları elde etmiştir (sırasıyla %51,6 ve %57,9'a karşı %85,6 ve %86,5, $p < 0,001$). Çalışmanın 56. haftasında, Q8W bimekizumab ile tedavi uygulanan hastaların %70,2'si PASI 100 yanıtı elde etmiştir. Adalimumab ile tedavi uygulanan ve 24. haftada yanıt vermeyen ($< \text{PASI } 90$) 65 hastanın %78,5'i 16 haftalık bimekizumab tedavisinden sonra PASI 90 yanıtı elde etmiştir. Bir arınma dönemi olmadan adalimumab tedavisinden bimekizumab tedavisine geçiş yapan hastalarda gözlemlenen güvenlik profili, önceki sistemik tedavilerden sonra bir arınma dönemini takiben bimekizumab tedavisine başlayan hastalardaki profile benzer bulunmuştur.

Şekil 2: BE SURE çalışmasında zaman içinde PASI 90 yanıt verenlerin oranları



BKZ 320 mg Q4W = 4 haftada bir bimekizumab; BKZ 320 mg Q8W = 8 haftada bir bimekizumab; ADA= adalimumab.

BKZ Q4W/Q8W grubundaki hastalar 16. haftada Q4W dozlamadan Q8W dozlamaya geçmiştir. ADA/BKZ 320 mg Q4W grubundaki hastalar 24. haftada ADA tedavisinden Q4W BKZ tedavisine geçmiştir. NRI kullanılmıştır.

Bimekizumabın etkililiği yaş, cinsiyet, ırk, hastalık süresi, vücut ağırlığı, başlangıçtaki PASI şiddet derecesi ve daha önce biyolojik tedavi almış olma durumundan bağımsız olarak ortaya konmuştur. Bimekizumab, daha önce anti-TNF/anti IL-17 dahil olmak üzere biyolojik tedavi maruziyeti olan hastalarda ve daha önce sistemik tedavi almamış hastalarda etkili bulunmuştur. Anti-IL17 ile primer başarısızlık kaydedilen hastalarda etkililik değerlendirilmemiştir.

Popülasyon FK/FD analizine dayalı olarak ve klinik verilerle desteklenmek üzere, vücut ağırlığı daha fazla (≥ 120 kg) olan ve 16. haftada tam cilt temizliği görülmeyen hastalar, ilk 16 haftalık tedaviden sonra dört haftada bir (Q4W) olarak devam eden bimekizumab 320 mg uygulamasından yarar görmüştür. BE SURE çalışmasında hastalar 16 hafta süreyle Q4W bimekizumab 320 mg almış ve sonrasında, 16. haftadaki yanıt verme durumuna bakılmaksızın, 56. haftaya kadar Q4W veya sekiz haftada bir (Q8W) dozlama yapılmıştır. Q4W idame rejiminde yer alan ≥ 120 kg grubundaki (N=37) hastalar, 16. hafta (%23,5) ve 56. hafta (%70,6) arasında PASI100 bakımından Q8W idame rejiminde yer alanlara kıyasla (16. hafta: %45,0; 56. hafta: %60,0) daha fazla iyileşme elde etmiştir.

Bimekizumab ile tedavi uygulanan hastalarda saçlı deri, tırnaklar, avuç ve ayak tabanlarını tutan psoriaziste 16. haftada iyileşmeler olduğu gözlemlenmiştir (bkz. Tablo 3).

Tablo 3: BE VIVID, BE READY ve BE SURE çalışmalarında 16. haftada saçlı deri, palmoplantar bölge ve tırnak yanıtları

	BE VIVID			BE READY		BE SURE	
	Plasebo	Bimekizumab 320 mg Q4W	Ustekinumab	Plasebo	Bimekizumab 320 mg Q4W	Bimekizumab 320 mg Q4W	Adalimumab
Saçlı deri IGA (N) ^a	(72)	(285)	(146)	(74)	(310)	(296)	(138)
Saçlı deri IGA 0/1, n (%)	11 (15,3)	240 (84,2) ^b	103 (70,5)	5 (6,8)	286 (92,3) ^b	256 (86,5)	93 (67,4)
pp-IGA (N) ^a	(29)	(105)	(47)	(31)	(97)	(90)	(34)
pp-IGA 0/1, n (%)	7 (24,1)	85 (81,0)	39 (83,0)	10 (32,3)	91 (93,8)	75 (83,3)	24 (70,6)
mNAPSI 100 (N) ^a	(51)	(194)	(109)	(50)	(210)	(181)	(95)
mNAPSI 100, n (%)	4 (7,8)	57 (29,4)	15 (13,8)	3 (6,0)	73 (34,8)	54 (29,8)	21 (22,1)

Bimekizumab 320 mg Q4W = 4 haftada bir bimekizumab. Yanıt vermeyen impütasyonu (NRI) kullanılmıştır.

Saçlı deri IGA 0/1 ve pp-IGA 0/1 yanıtları, başlangıca göre ≥ 2 kategori iyileşmeyle birlikte Temiz (0) veya Neredeyse Temiz (1) olarak tanımlanmıştır.

^a) Yalnızca başlangıçta saçlı deri için Araştırmacının Genel Değerlendirmesi (IGA) skoru 2 veya daha yüksek, palmoplantar IGA skoru 2 veya daha yüksek ve modifiye Tırnak Psoriasis ve Şiddet İndeksi (mNAPSI) skoru >0 olan hastaları içermektedir.

^b) Çokluluk açısından ayarlanmış haliyle, plaseboya kıyasla $p < 0,001$

Bimekizumab tedavisi alan hastaların saçlı deri IGA ve palmoplantar IGA yanıtları, 52/56 hafta süresince korunmuştur. Tırnak psoriazi, 16. haftadan sonra iyileşme göstermeye devam etmiştir. BE VIVID çalışmasının 52. haftasında, 4 haftada bir 320 mg bimekizumab tedavisi alan hastaların %60,3'ü tırnakta tam temizlik (mNAPSI 100) elde etmiştir. BE READY çalışmasının 56. haftasında, 16. haftada PASI 90 yanıtı vermiş olanların %67,7'si ve %69,8'i sırasıyla 8 haftada bir 320 mg bimekizumab ve 4 haftada bir 320 mg bimekizumab ile tırnakta tam temizlik elde etmiştir.

Yanıtın korunması

Tablo 4: 16. Haftada PASI100, PASI90, IGA 0/1 ve mutlak PASI ≤ 2 yanıtı verenlerde bimekizumab ile yanıtların 52. haftaya kadar korunması*

PASI 100		PASI 90		IGA 0/1		Mutlak PASI ≤ 2	
320 mg Q4W (N=355)	320 mg Q8W (N=182)	320 mg Q4W (N=516)	320 mg Q8W (N=237)	320 mg Q4W (N=511)	320 mg Q8W (N=234)	320 mg Q4W (N=511)	320 mg Q8W (N= 238)
n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
295 (83,1)	161 (88,5)	464 (89,9)	214 (90,3)	447 (87,5)	214 (91,5)	460 (90,0)	215 (90,3)

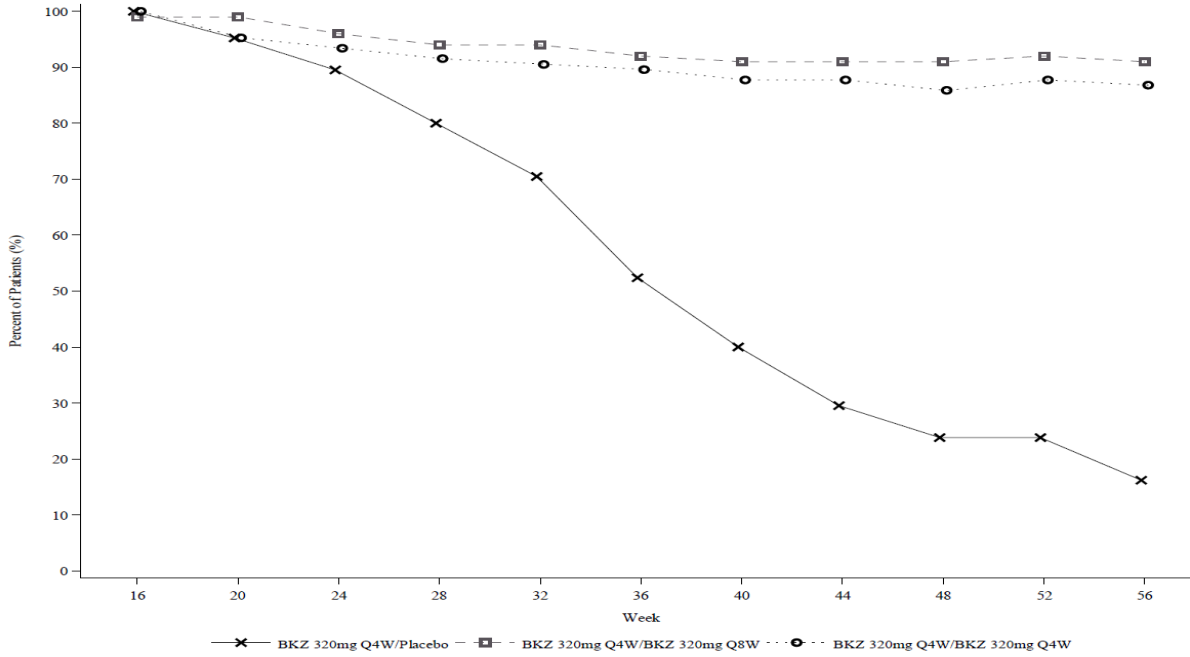
* BE VIVID, BE READY ve BE SURE çalışmalarının entegre analizi. NRI kullanılmıştır.

320 mg Q4W: 4 haftada bir 320 mg bimekizumab sonrasında 16. haftadan itibaren 4 haftada bir 320 mg bimekizumab.

320 mg Q8W: 4 haftada bir 320 mg bimekizumab sonrasında 16. haftadan itibaren 8 haftada bir 320 mg bimekizumab.

Yanıtın kalıcılığı (bimekizumab tedavisi sonlandırıldıktan sonra)

Şekil 3: 16. Haftada PASI 90 yanıtı verenler için zaman içinde PASI 90 yanıtı verenlerin oranı – BE READY çalışmasının randomize geri çekilme dönemi



NRI kullanılmıştır.

16. haftada, bimekizumab 320 mg Q4W/plasebo grubundan 105 çalışma katılımcısı, bimekizumab 320 mg Q4W/Q8W grubundan 100 katılımcı ve bimekizumab 320 mg Q4W/Q4W grubundan 106 katılımcı Randomize-Geri Çekilme Dönemine girmiştir.

BE READY çalışmasında, 16. haftada PASI 90 yanıtı veren ve plasebo almak üzere yeniden randomize edilerek bimekizumab tedavisinden çekilen hastalarda PASI 75 kaybı olarak tanımlanan relapsa kadar geçen medyan süre yaklaşık 28 hafta olmuştur (son bimekizumab dozundan 32 hafta sonra). Bu hastaların %88,1'i 4 haftada bir 320 mg bimekizumab ile tedaviye yeniden başladıktan sonraki 12 hafta içinde PASI 90 yanıtını geri kazanmıştır.

Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi/Hasta tarafından bildirilen sonuçlar

Üç çalışma genelinde, plasebo ve aktif komparatör ile tedavi edilen hastalara kıyasla bimekizumab ile tedavi edilen hastaların daha büyük bir bölümü, 16. haftada psoriasisin Dermatoloji Yaşam Kalitesi İndeksi (DLQI) ile ölçülen yaşam kalitesi üzerinde hiçbir etkisinin olmadığını bildirmiştir (Tablo 5).

Tablo 5: BE VIVID, BE READY ve BE SURE çalışmalarında yaşam kalitesi

	BE VIVID			BE READY		BE SURE	
	Plasebo (N= 83) n (%)	Bimekizumab 320 mg Q4W (N= 321) n (%)	Ustekinumab (N= 163) n (%)	Plasebo (N= 86) n (%)	Bimekizumab 320 mg Q4W (N= 349) n (%)	Bimekizumab 320 mg Q4W (N= 319) n (%)	Adalimumab (N= 159) n (%)
DLQI 0/1 ^a Başlangıç	3 (3,6)	16 (5,0)	5 (3,1)	4 (4,7)	11 (3,2)	10 (3,1)	13 (8,2)
DLQI 0/1 ^a 16. hafta	10 (12,0)	216 (67,3)	69 (42,3)	5 (5,8)	264 (75,6)	201 (63,0)	74 (46,5)

^{a)} 0 veya 1 düzeyindeki mutlak DLQI skoru, hastalığın sağlıklı ilgili yaşam kalitesi üzerinde etkisi olmadığını gösterir. NRI kullanılmıştır.

DLQI 0/1 yanıtları 16. haftadan sonra artmaya devam etmiş ve ardından 52/56. haftaya kadar korunmuştur. BE VIVID çalışmasında 4 haftada bir 320 mg bimekizumab ile tedavi uygulanan hastaların 52. haftadaki DLQI 0/1 yanıt oranı %74,8 olmuştur. BE SURE çalışmasının 56.

haftasında, 8 haftada bir 320 mg bimekizumab ve 4 haftada bir 320 mg bimekizumab ile tedavi uygulanan hastaların sırasıyla %78,9 ve %74,1’inde DLQI 0/1 kaydedilmiştir.

Faz 3 Açık Etiketli Uzatma çalışması

Pivotal faz 3 çalışmalardan birini (‘besleyici çalışmalar’) tamamlayan hastalar, bimekizumabın uzun vadeli güvenliğini ve etkililiğini değerlendirmek amacıyla 144 haftalık açık etiketli bir uzatma çalışmasına (PS0014) katılabilirler.

Besleyici çalışma sırasında 8 haftada bir (BKZ 320 mg Q8W) veya 4 haftada bir (BKZ 320 mg Q4W) 320 mg bimekizumab ile tedavi edilen ve besleyici çalışmanın sonunda PASI 90’a ulaşan 344 hasta PS0014 sırasında bimekizumab 320 mg Q8W almıştır. Bu hastalardan 293’ü (%85,2) bimekizumab 320 mg Q8W ile 144 haftalık tedaviyi tamamlamıştır. Tedavi dönemi sırasında 48 hasta (%14,0) çalışmayı bırakmıştır; bunlardan 21’i (%6,1) advers olay nedeniyle, 4’ü (%1,2) ise etkisizlik nedeniyle çalışmayı bırakmıştır.

Çalışmada kalan hastalar arasında, besleyici çalışmalarda etkililik sonlanım noktaları PASI 90 ve IGA 0/1 için bimekizumab ile elde edilen iyileşmeler, 144 haftalık ek bir açık etiketli tedavi boyunca korunmuştur.

Secukinumab ile doğrudan karşılaştırma yapılan Faz 3b çalışma

Bimekizumabın etkililik ve güvenliliği, bir IL-17A inhibitörü olan secukinumab ile karşılaştırılma yapılan çift kör bir çalışmada da değerlendirilmiştir (BE RADIANT – PS0015). Hastalar bimekizumab [N=373; 0, 4, 8, 12 ve 16. haftalarda 320 mg (Q4W) ardından 4 haftada bir 320 mg (Q4W/Q4W) ya da 8 haftada bir 320 mg (Q4W/Q8W)] veya secukinumab (N=370; 0, 1, 2, 3, 4. haftalarda 300 mg ardından 4 haftada bir 300 mg) almak üzere randomize edilmiştir. Başlangıç özellikleri, medyan BSA %19 ve medyan PASI skoru 18 olmak üzere, orta ile şiddetli plak psoriasis hastalarından oluşan bir popülasyonla tutarlı olmuştur.

Bimekizumab tedavisi alan hastalar, 16. haftada PASI100 (tam cilt temizliği) olarak tanımlanan primer sonlanım noktası açısından secukinumab ile karşılaştırıldığında anlamlı ölçüde daha yüksek yanıt oranları elde etmiştir. Çalışmanın 48. haftasında PASI 100 olarak tanımlanan sekonder sonlanım noktası açısından da bimekizumab ile (hem Q4W/Q4W hem de Q4W/Q8W rejimlerinde) anlamlı ölçüde daha yüksek yanıt oranları elde edilmiştir. Karşılaştırmalı PASI yanıt oranları Tablo 6’da yer almaktadır.

Bimekizumab tedavisi alan ve secukinumab tedavisi alan hastalar arasında yanıt oranı bakımından saptanan farklar, PASI 75 için 1. hafta gibi erken bir zamanda (sırasıyla %7,2 ve %1,4) ve PASI 90 için 2. hafta gibi erken bir zamanda (sırasıyla %7,5 ve %2,4) görülmüştür.

Tablo 6: BE RADIANT çalışmasında PASI yanıt oranları – bimekizumab ve secukinumab karşılaştırması

	4. hafta		16. hafta		48. hafta ^{a)}		
	Bimekizumab 320 mg Q4W (N=373) n (%)	Secukinumab (N=370) n (%)	Bimekizumab 320 mg Q4W (N=373) n (%)	Secukinumab (N=370) n (%)	Bimekizumab 320 mg Q4W/Q4W (N=147) n (%)	Bimekizumab 320 mg Q4W/Q8W (N=215) n (%)	Secukinumab (N=354) n (%)
PASI 100	52 (13,9)	23 (6,2)	230 (61,7)*	181 (48,9)	108 (73,5)*	142 (66,0)*	171 (48,3)
PASI 90	134 (35,9)	65 (17,6)	319 (85,5)	275 (74,3)	126 (85,7)	186 (86,5)	261 (73,7)

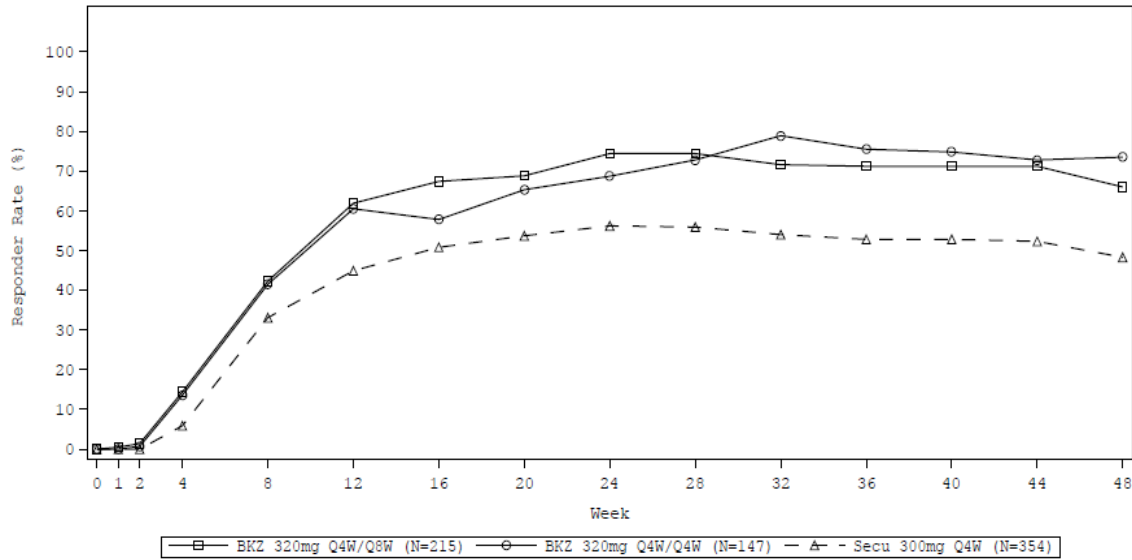
PASI 75	265 (71,0)*	175 (47,3)	348 (93,3)	337 (91,1)	134 (91,2)	196 (91,2)	301 (85,0)
Mutlak PASI <2	151 (40,5)	75 (20,3)	318 (85,3)	283 (76,5)	127 (86,4)	186 (86,5)	269 (76,0)

a) Veriler, 16. haftada veya sonrasında en az bir doz çalışma tedavisi alan hastaların oluşturduğu İdame Kümesinden alınmıştır.

*Çokluluk açısından ayarlanmış olarak, secukinumaba kıyasla $p < 0,001$. NRI kullanılmıştır.

Bimekizumab ve secukinumab ile 48 haftada elde edilen PASI 100 yanıt oranları Şekil 4'te yer almaktadır.

Şekil 4: BE RADIANT çalışmasında zaman içinde PASI 100 yanıt oranları



NRI kullanılmıştır. Çalışmanın 16. haftasında veya sonrasında en az bir doz çalışma tedavisi alan hastaların oluşturduğu İdame Kümesi

Bimekizumabın BE RADIANT çalışmasında sergilediği etkililik, BE VIVID, BE READY ve BE SURE çalışmaları ile tutarlı bulunmuştur.

Faz 3b Açık Etiketli Uzatma Dönemi

48. haftada, hastaların 96 haftalık açık etiket uzatma dönemine (OLE) girmelerine izin verilmiştir ve 48. haftadaki PASI 90 yanıt durumlarına bağlı olarak bimekizumab 320 mg Q4W (4 haftada bir) veya 320 mg Q8W (8 haftada bir) ile başlamaları veya devam etmeleri sağlanmıştır. OLE sırasında başlangıçta bimekizumab 320 mg Q4W alan katılımcılar, 72. haftada veya sonrasında bimekizumab 320 mg Q8W'ye geçirilmiştir.

Bimekizumab 320 mg Q8W veya bimekizumab 320 mg Q4W ile tedavi edilen ve 48. haftada PASI 90'a ulaşan 231 hasta, OLE boyunca bimekizumab 320 mg Q8W almıştır. Bu hastalardan 31'i (%13,4) OLE sırasında çalışmayı bırakmıştır; bunlardan 10'u (%4,3) advers olay nedeniyle ve 1'i (%0,4) etkililik kaybı nedeniyle çalışmayı bırakmıştır.

Sekukinumab ile tedavi edilen ve 48. haftada PASI 90'a ulaşan 116 hasta, OLE boyunca bimekizumab 320 mg Q8W almıştır. Bu hastalardan 16'sı (%13,8) OLE sırasında çalışmayı bırakmıştır; bunlardan 6'sı (%5,2) advers olay nedeniyle ve 1'i (%0,9) etkililik kaybı nedeniyle çalışmayı bırakmıştır.

Çalışmada kalan hastalar arasında, 48. haftada bimekizumab veya sekukinumab ile elde edilen

PASI 100, PASI 90, PASI 75 ve PASI ≤ 2 yanıtlayıcı etkililik sonlanım noktalarındaki iyileşmeler, ek 96 haftalık açık etiket tedavisi boyunca bimekizumab 320 mg Q8W tedavisi ile sürdürülmüştür.

144. haftaya kadar olan bimekizumab güvenlik profili, 48. haftaya kadar gözlemlenen güvenlik profili ile tutarlıdır.

Psoriatik artrit (PsA)

Bimekizumabın güvenliliği ve etkililiği, aktif psoriatik artrit (PsA) tanılı 1112 erişkin (18 yaş ve üzeri) hastanın yer aldığı çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü iki çalışmada (PA0010 - BE OPTIMAL ve PA0011- BE COMPLETE) değerlendirilmiştir. BE OPTIMAL çalışmasında aktif bir referans tedavi kolu (adalimumab) (N=140) yer almıştır.

İki çalışmaya da Psoriatik Artrit Sınıflandırma Kriterlerine (CASPAR) göre en az 6 aydır aktif psoriatik artrit tanısı olup hassas eklem sayısı (TJC) ≥ 3 ve şişmiş eklem sayısı (SJC) ≥ 3 olan aktif hastalık olguları dahil edilmiştir. BE OPTIMAL çalışmasında medyan 3,6 yıldır, BE COMPLETE çalışmasına ise medyan 6,8 yıldır PsA tanısı olan hastalar yer almıştır. Bu çalışmalara poliartiküler simetrik artrit, oligoartiküler asimetrik artrit, distal interfalangeal eklem baskınlığı, spondilit baskınlığı ve artrit mutilans dahil olmak üzere PsA'nın her bir alt tipinin görüldüğü hastalar dahil edilmiştir. Başlangıçta, hastaların %55,9'unda vücut yüzey alanının (VYA) ≥ 3 'ünde aktif plak psoriasis olduğu kaydedilmiştir. Başlangıçta hastaların %10,4'ünde orta ila şiddetli plak psoriasis ve sırasıyla %31,9 ve %12,3'ünde entezit ve daktilit saptanmıştır. İki çalışmanın da primer etkililik sonlanım noktası 16. haftada Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) %50 yanıtıdır.

BE OPTIMAL çalışmasında, psoriatik artrit veya psoriasis tedavisi için daha önce herhangi bir biyolojik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç (bDMARD) kullanmamış olan 852 hasta değerlendirilmiştir. Hastalar 52. haftaya kadar 4 haftada bir bimekizumab 160 mg veya 16. haftaya kadar plasebo, ardından 52. haftaya kadar 4 haftada bir bimekizumab 160 mg veya 52. haftaya kadar aktif referans tedavi (2 haftada bir adalimumab 40 mg) almak üzere randomize edilmiştir (3:2:1). Bu çalışmada yer alan hastaların %78,3'ü daha önce ≥ 1 cDMARD ile tedavi görmüş, %21,7'si ise daha önce cDMARD kullanmamıştır. Başlangıçta hastaların %58,2'sinin eşzamanlı metotreksat (MTX) ve %11,3'ünün MTX dışında eşzamanlı bir cDMARD kullanmakta olduğu, %30,5'inin ise herhangi bir cDMARD almadığı belirlenmiştir.

BE COMPLETE çalışmasında, psoriatik artrit veya psoriasis için 1 veya 2 tümör nekroz faktörü alfa inhibitörü ile tedaviye yetersiz yanıt (etkisizlik) kaydedilen (anti-TNF α IR) veya intolerans görülen 400 hasta değerlendirilmiştir. Hastalar 4 haftada bir bimekizumab 160 mg veya 16. haftaya kadar plasebo almak üzere randomize edilmiştir (2:1). Başlangıçta, hastaların %42,5'inin eşzamanlı MTX ve %8,0'ının MTX dışında eşzamanlı bir cDMARD kullanmakta olduğu, %49,5'inin ise herhangi bir cDMARD almadığı belirlenmiştir. Bu çalışmada yer alan katılımcıların %76,5'i 1 TNF α inhibitörüne yetersiz yanıt veren, %11,3'ü 2 TNF α inhibitörüne yetersiz yanıt veren ve %12,3'ü TNF α inhibitörlerini tolere edemeyen hastalardan oluşmuştur.

Bulgu ve semptomlar

Daha önce bDMARD kullanmamış hastalarda (BE OPTIMAL) ve anti-TNF α IR hastalarda (BE COMPLETE) bimekizumab tedavisi, 16. haftada plaseboya kıyasla bulgu ve semptomların yanı sıra hastalık aktivitesi ölçütlerinde de anlamlı iyileşmeyle sonuçlanmış ve iki hasta popülasyonunda da benzer yanıt oranları görülmüştür (bkz. Tablo 7). BE OPTIMAL çalışmasında ACR 20, ACR 50, ACR 70, MDA, PASI 90, PASI 100 ve ACR 50/PASI 100 ile

değerlendirilen klinik yanıtlar 52. haftaya kadar korunmuştur.

Tablo 7: BE OPTIMAL ve BE COMPLETE çalışmalarında klinik yanıt

	BE OPTIMAL (daha önce bDMARD kullanmamış hastalar)				BE COMPLETE (anti-TNF α IR hastalar)		
	Plasebo (N=281) n (%)	Q4W BKZ 160 mg (N=431) n (%)	Plaseboya kıyasla fark (%95 GA) ^(d)	Referans tedavi kolu ^(e) (Adalimumab) (N=140) ^(e) n (%)	Plasebo (N=133) n (%)	Q4W BKZ 160 mg (N=267) n (%)	Plaseboya kıyasla fark (%95 GA) ^(d)
ACR 20							
16. Hafta	67 (23,8)	268 (62,2)	38,3 (31,4, 45,3)	96 (68,6)	21 (15,8)	179 (67,0)	51,2 (42,1, 60,4)
24. Hafta	-	282 (65,4)		99 (70,7)			
52. Hafta		307 (71,2)		102 (72,9)			
ACR 50							
16. Hafta	28 (10,0)	189 (43,9)*	33,9 (27,4, 40,4)	64 (45,7)	9 (6,8)	116 (43,4)*	36,7 (27,7, 45,7)
24. Hafta	-	196 (45,5)		66 (47,1)			
52. Hafta		235 (54,5)		70 (50,0)			
ACR 70							
16. Hafta	12 (4,3)	105 (24,4)	20,1 (14,7, 25,5)	39 (27,9)	1 (0,8)	71 (26,6)	25,8 (18,2, 33,5)
24. Hafta	-	126 (29,2)		42 (30,0)			
52. Hafta		169 (39,2)		53 (37,9)			
MDA^(a)							
16. Hafta	37 (13,2)	194 (45,0)*	31,8 (25,2, 38,5)	63 (45,0)	8 (6,0)	118 (44,2)*	38,2 (29,2, 47,2)
24. Hafta	-	209 (48,5)		67 (47,9)			
52. Hafta		237 (55,0)		74 (52,9)			
VYA $\geq$3 tutulum görülenler	(N=140)	(N=217)		(N=68)	(N=88)	(N=176)	
PASI 90							
16. Hafta	4 (2,9)	133 (61,3)*	58,4 (49,9, 66,9)	28 (41,2)	6 (6,8)	121 (68,8)*	61,9 (51,5, 72,4)
24. Hafta	-	158 (72,8)		32 (47,1)			
52. Hafta		155 (71,4)		41 (60,3)			
PASI 100							
16. Hafta	3 (2,1)	103 (47,5)	45,3 (36,7, 54,0)	14 (20,6)	4 (4,5)	103 (58,5)	54,0 (43,1, 64,8)
24. Hafta	-	122 (56,2)		26 (38,2)			
52. Hafta		132 (60,8)		33 (48,5)			
ACR50/ PASI 100							
16. Hafta	0	60 (27,6)	NC (NC, NC)	11 (16,2)	1 (1,1)	59 (33,5)	32,4 (22,3, 42,5)
24. Hafta	-	68 (31,3)		17 (25,0)			
52. Hafta		102 (47,0)		24 (35,3)			
LDI >0 olan hastalar^(b)	(N=47)	(N=90)					
Daktilitsiz durum^(b)							
16. Hafta	24 (51,1)	68 (75,6)***	24,5 (8,4, 40,6)				
LEI >0 olan hastalar^(c)	(N=106)	(N=249)					
Entezitsiz durum^(c)							
16. Hafta	37 (34,9)	124 (49,8)**	14,9 (3,7, 26,1)				

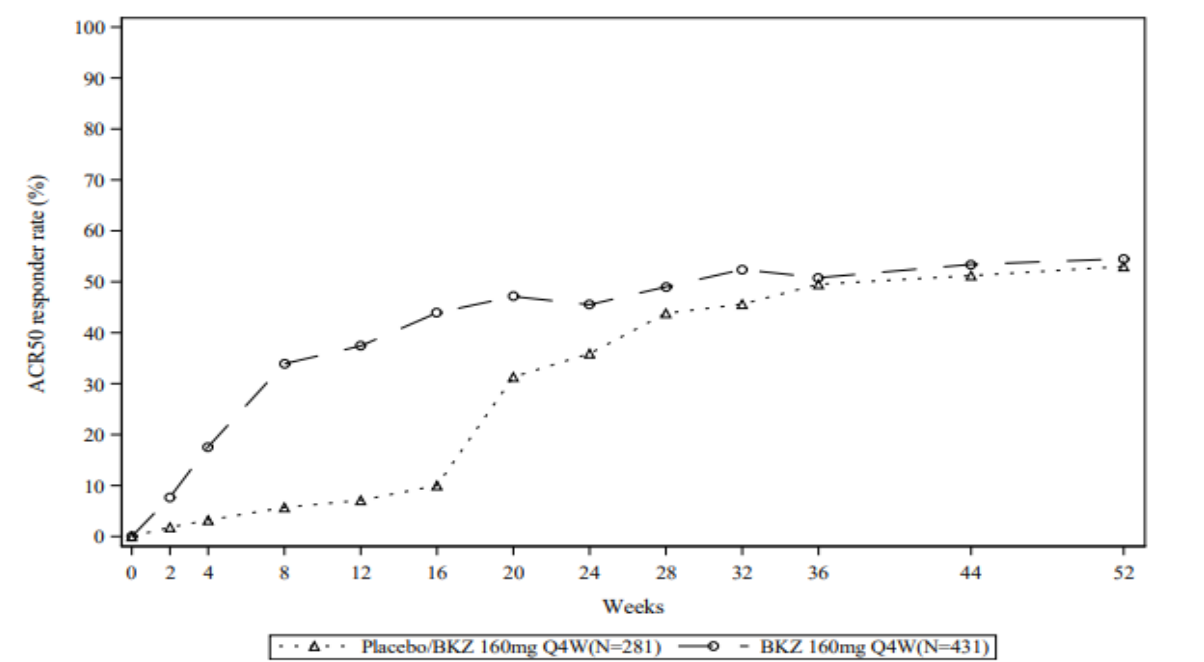
ACR50/PASI100=birleşik ACR50 ve PASI100 yanıtı. Q4W bimekizumab 160 mg=4 haftada bir bimekizumab 160 mg. GA=güven aralığı. NC=hesaplanamayan değer

- (a) Bir hasta, aşağıdaki 7 kriterden 5'ini karşıladığında Minimal Hastalık Aktivitesi (MDA) elde etmiş olarak sınıflandırılmıştır: hassas eklem sayısı ≤ 1 ; şişmiş eklem sayısı ≤ 1 ; Psoriasis Aktivite ve Şiddet İndeksi ≤ 1 veya vücut yüzey alanında tutulum $\leq \%3$; hastanın değerlendirdiği ağrı görsel analog ölçeği (VAS) ≤ 15 ; hastanın değerlendirildiği genel hastalık aktivitesi VAS ≤ 20 ; Sağlık Değerlendirme Anketi Engellilik Endeksi $\leq 0,5$; hassas entezal noktalar ≤ 1
- (b) Başlangıçta Leeds Daktilit İndeksi (LDI) >0 olan hastalar için BE OPTIMAL ve BE COMPLETE çalışmalarından elde edilen birleştirilmiş verilere dayalıdır. Daktilitsiz durum, LDI=0 anlamına gelir
- (c) Başlangıçta Leeds Entezit İndeksi (LEI) >0 olan hastalar için BE OPTIMAL ve BE COMPLETE çalışmalarından elde edilen birleştirilmiş verilere dayalıdır. Daktilitsiz durum, LEI=0 anlamına gelir
- (d) Ayarlanmamış farklar gösterilmiştir
- (e) Bimekizumab veya plasebo ile istatistiksel karşılaştırma yapılmamıştır
- *Çokluluğa göre ayarlanmış olarak, plaseboya kıyasla $p<0,001$. **Çokluluğa göre ayarlanmış olarak, plaseboya kıyasla $p=0,008$. ***Çokluluğa göre ayarlanmış olarak, plaseboya kıyasla $p=0,002$. NRI kullanılmıştır. Burada, 16. haftadaki diğer sonlanım noktaları ve 24. hafta ile 52. haftadaki tüm sonlanım noktaları ardışık sınama hiyerarşisinin bir parçası değildir ve tüm karşılaştırmalar nominaldir.

BE OPTIMAL çalışmasının 16. haftasında bimekizumab ile ayrı ayrı tüm ACR bileşenlerinde başlangıca göre iyileşmeler gösterilmiş ve bu iyileşmeler 52. haftaya kadar korunmuştur.

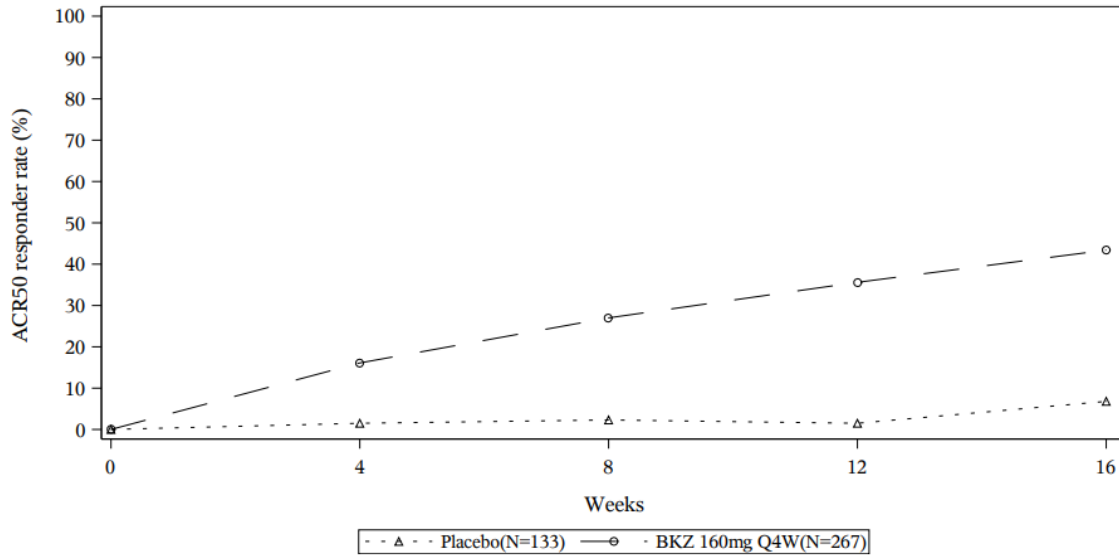
Bimekizumab ile elde edilen tedavi yanıtlarının, ACR 20 için 2. hafta (BE OPTIMAL, %27,1 ve %7,8, nominal $p<0,001$) ve ACR 50 için 4. hafta (BE OPTIMAL, %17,6 ve %3,2, nominal $p<0,001$; BE COMPLETE, %16,1 ve %1,5, nominal $p<0,001$) gibi erken bir zamanda plaseboya kıyasla anlamlı ölçüde daha büyük olduğu görülmüştür.

Şekil 5: BE OPTIMAL çalışmasında 52. haftaya kadar zaman içinde ACR 50 yanıtı (NRI)



Plasebo kullanan hastalar 16. haftada Q4W bimekizumab 160 mg'a geçmiştir.

Şekil 6: BE COMPLETE çalışmasında 16. haftaya kadar zaman içinde ACR 50 yanıtı (NRI)



BE OPTIMAL çalışmasında bimekizumab ile tedavi edilerek 16. haftada ACR 50 yanıtı elde eden hastaların %87,2'si 52. haftada bu yanıtı korumuştur.

Bimekizumabın etkililiği ve güvenliliği yaş, cinsiyet, ırk, başlangıçtaki vücut ağırlığı, başlangıçtaki psoriasis tutulumu, başlangıçtaki CRP, hastalık süresi ve daha önce cDMARD kullanımı durumundan bağımsız olarak gösterilmiştir. İki çalışmada da, hastaların MTX dahil olmak üzere eşzamanlı cDMARD kullanıp kullanmamalarından bağımsız şekilde bimekizumab ile benzer yanıtlar gözlenmiştir.

Modifiye Psoriatik Artrit Yanıt Kriterleri (PsARC), hassas eklem sayısı, şişmiş eklem sayısı, hastanın genel değerlendirmesi ve hekimin genel değerlendirmesinden oluşan spesifik bir birleşik yanıt indeksidir. Bimekizumab ile tedavi edilen hastalarda 16. haftada modifiye PsARC elde eden hastaların oranı plasebo alanlara kıyasla daha yüksek olmuştur (BE OPTIMAL çalışmasında sırasıyla %80,3 ve %40,2, BE COMPLETE çalışmasında sırasıyla %85,4 ve %30,8). BE OPTIMAL çalışmasında PsARC yanıtı 52. haftaya kadar korunmuştur.

Radyografik yanıt

BE OPTIMAL çalışmasında yapısal hasar progresyonunun inhibisyonu radyografik olarak değerlendirilerek Van der Heijde modifiye toplam Sharp Skoru (vdHmTSS) ve bu skorun bileşenleri olan Erozyon Skoru (ES) ile Eklem Açıklığı Daralması (JSN) Skorunda 16. haftada başlangıca göre değişiklik olarak ifade edilmiştir (bkz. Tablo 8).

Tablo 8: BE OPTIMAL çalışmasının 16. haftasında vdHmTSS'deki değişiklik

	Plasebo	Q4W BKZ 160 mg	Plaseboya kıyasla fark (%95 GA) ^{a)}
Başlangıçta yüksek hs-CRP ve/veya en az 1 kemik erozyonu olan popülasyon	(N=227)	(N=361)	
Başlangıca göre ortalama değişiklik (SH)	0,36 (0,10)	0,04 (0,05)*	-0,32 (-0,35, -0,30)
Toplam popülasyon	(N=269)	(N=420)	

Başlangıca göre ortalama değişiklik (SH)	0,32 (0,09)	0,04 (0,04)*	-0,26 (-0,29, -0,23)
--	-------------	--------------	----------------------

*Plaseboya kıyasla p=0,001. P değerleri tedavi, başlangıçtaki kemik erozyonu ve bölgenin sabit etkiler, başlangıçtaki skorun ise eşdeğişken olduğu bir ANCOVA modeliyle LS ortalamasındaki farkın kullanıldığı referans tabanlı impütasyona dayalıdır.

16. Hafta özet verileri, primer analiz için ilk okuma kümesine dayanmaktadır.

a) Ayarlanmamış farklar gösterilmiştir

Bimekizumab, başlangıçta yüksek hs-CRP ve/veya en az 1 kemik erozyonu görülen popülasyonda ve genel popülasyonda plaseboya kıyasla 16. haftada eklem hasarının progresyonunu anlamlı ölçüde inhibe etmiştir. Bimekizumab ile plaseboyu karşılaştıran istatistiksel test prosedüründe eksik verileri işleme yöntemi olarak referansa dayalı impütasyon belirtilmiş olsa da, hem başlangıçta yüksek hs-CRP ve/veya en az 1 kemik erozyonu olan popülasyonda hem de genel popülasyonda bimekizumab kolu için (başlangıca göre ortalama değişiklik sırasıyla 0,01 ve 0,01) ve adalimumab kolu için (başlangıca göre ortalama değişiklik sırasıyla -0,05 ve -0,03) 16. haftada başlangıca göre değişiklikler standart çoklu impütasyon kullanılarak hesaplanmıştır. Hem başlangıçta yüksek hs-CRP ve/veya en az 1 kemik erozyonu olan popülasyonda hem de genel popülasyonda olmak üzere, bimekizumab kolunda (başlangıca göre ortalama değişiklik sırasıyla 0,10 ve 0,10) ve adalimumab kolunda (başlangıca göre ortalama değişim sırasıyla -0,17 ve -0,12) eklem hasarı progresyonunun inhibisyonu 52. haftaya kadar korunmuştur.

Randomizasyondan 52. haftaya kadar radyografik eklem hasarı progresyonu olmayan (mTSS'de başlangıca göre $\leq 0,5$ değişiklik olarak tanımlanır) hastaların gözlenen yüzdesi, yüksek hs-CRP ve/veya en az 1 kemik erozyonu olan popülasyonda bimekizumab için %87,9 (N=276/314), plasebo alıp bimekizumaba geçen çalışma katılımcıları için %84,8 (N=168/198) ve adalimumab için %94,1 (N=96/102) olarak belirlenmiştir. Genel popülasyonda da benzer oranlar gözlenmiştir [bimekizumab için %89,3 (N=326/365), plasebo alıp bimekizumaba geçen çalışma katılımcıları için %87,3 (N=207/237) ve adalimumab için %94,1 (N=111/118)].

Fiziksel fonksiyon ve sağlıkla ilgili diğer sonuçlar

Daha önce bDMARD kullanmamış (BE OPTIMAL) ve anti-TNF α IR (BE COMPLETE) olup bimekizumab ile tedavi edilen hastalar HAQ-DI ile değerlendirildiği üzere plasebo alanlara kıyasla 16. hafta itibarıyla fiziksel fonksiyonda başlangıca göre anlamlı ($p<0,001$) iyileşmeler elde etmiştir (başlangıca göre LS ortalama değişiklik: BE OPTIMAL çalışmasında sırasıyla -0,3 ve -0,1, BE COMPLETE çalışmasında -0,3 ve 0). İki çalışmada da, 16. haftada plasebo ile karşılaştırıldığında bimekizumab grubundaki hastaların daha büyük bir oranı HAQ-DI skorunda başlangıca göre en az 0,35'lik klinik açıdan anlamlı bir azalma elde etmiştir.

Bimekizumab ile tedavi edilen hastalar 16. haftada Kısa Form-36 madde Sağlık Anketi Fiziksel Bileşenler Özeti (SF-36 PCS) skorunda plaseboya kıyasla başlangıca göre anlamlı iyileşme bildirmiştir (başlangıca göre LS ortalama değişiklik: BE OPTIMAL çalışmasında 6,3 ve 1,9, $p<0,001$; BE COMPLETE çalışmasında 6,2 ve 0,1, $p<0,001$).

İki çalışmada da bimekizumab ile tedavi edilen hastalar, 16. haftada Kronik Hastalık Tedavisinin Fonksiyonel Değerlendirmesi (FACIT)-Yorgunluk skoru ile ölçülen yorgunlukta plaseboya kıyasla başlangıca göre anlamlı azalma bildirmiştir. Bimekizumab ile tedavi edilen grupta, 16. haftada plasebo grubuna kıyasla Psoriatik Artrit Hastalığının Etkisi-12 (PsAID-12) skorunda da başlangıca göre anlamlı iyileşme gözlenmiştir.

Başlangıçta aksiyel tutulumu olan hastaların yaklaşık %74'ü (Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivitesi İndeksi (BASDAI) skoru ≥ 4 olarak tanımlanmıştır) 16. haftada plasebo ile karşılaştırıldığında BASDAI'de başlangıca göre daha fazla iyileşme göstermiştir.

BE OPTIMAL çalışmasının 16. haftası itibarıyla tüm fiziksel fonksiyon ölçütlerinde ve yukarıda belirtilen sağlıkla ilgili diğer sonuçlarda (HAQ-DI, SF-36 PCS, FACIT-Yorgunluk, PsAID-12 skorları ve BASDAI) elde edilen iyileşmeler 52. haftaya kadar korunmuştur.

BE OPTIMAL çalışmasının 52. haftasında, bimekizumab ile tedavi edilen hastaların %65,5'i tam tırnak temizliği elde etmiştir (başlangıçta mNAPSI değeri 0'dan yüksek olan hastalarda mNAPSI'nin düzelmesi).

Aksiyel spondiloartrit (nr-axSpA ve AS)

Bimekizumabın etkililiği ve güvenliliği, biri nonradyografik aksiyel spondiloartrit (nr-axSpA) ile ilgili ve diğeri radyografik axSpA olarak da bilinen ankilozan spondilit (AS) ile ilgili olmak üzere çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü iki çalışmada aktif aksiyel spondiloartrit (axSpA) tanılı 586 erişkin (18 yaş ve üzeri) hastada değerlendirilmiştir. İki çalışmanın da primer sonlanım noktası, 16. haftada Uluslararası Spondiloartrit Derneği Değerlendirmesi (ASAS) 40 yanıtı elde eden hastaların yüzdesidir. Her iki hasta popülasyonunda da tutarlı sonuçlar görülmüştür.

BE MOBILE 1 çalışmasında (AS0010) aktif nr-axSpA tanılı 254 hasta yer almıştır. Hastalarda ASAS sınıflandırma kriterlerini karşılayan axSpA (semptomların başladığı yaş <45) olduğu kaydedilmiş; Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivitesi İndeksi (BASDAI) ≥ 4 ve 0 ila 10 sayısal değerlendirme ölçeğinde (NRS) ≥ 4 omurga ağrısı (BASDAI Madde 2'den) ile tanımlanan aktif hastalık saptanmış; sakroiliak eklemlerde AS için modifiye New York kriterlerini karşılayacak radyografik değişikliklere dair kanıt olmadığı görülmüştür. Hastalarda ayrıca yüksek C-reaktif protein (CRP) düzeyi ve/veya manyetik rezonans görüntülemeye (MRG) sakroiliit kanıtı ile gösterilen objektif inflamasyon bulgularının yanı sıra 2 farklı nonsteroid anti-inflamatuvar ilaca (NSAİİ) yetersiz yanıt öyküsü veya NSAİİ'lere karşı intolerans ya da kontrendikasyon olduğu kaydedilmiştir. Hastalar 52. haftaya kadar 4 haftada bir bimekizumab 160 mg veya 16. haftaya kadar plasebo ve ardından 52. haftaya kadar 4 haftada bir bimekizumab 160 mg almak üzere randomize edilmiştir (1:1). Başlangıçta, hastalarda ortalama 9 yıldır (medyan 5,5 yıl) nr-axSpA semptomları olduğu tespit edilmiştir. Hastaların %10,6'sının daha önce bir anti-TNF α ajanı ile tedavi aldığı görülmüştür.

BE MOBILE 2 çalışmasında (AS0011), AS için Modifiye New York kriterlerini karşılayan belgelenmiş radyolojik kanıtlarla (röntgen) belirlenen aktif AS tanılı 332 hasta değerlendirilmiştir. Hastalarda BASDAI ≥ 4 ve 0 ila 10 sayısal değerlendirme ölçeğinde (NRS) ≥ 4 omurga ağrısı (BASDAI Madde 2'den) ile tanımlanan aktif hastalık olduğu kaydedilmiştir. Hastalarda 2 farklı NSAİİ'ye yetersiz yanıt öyküsü veya NSAİİ'lere karşı intolerans ya da kontrendikasyon olması şartı aranmıştır. Hastalar 52. haftaya kadar 4 haftada bir bimekizumab 160 mg veya 16. haftaya kadar plasebo ve ardından 52. haftaya kadar 4 haftada bir bimekizumab 160 mg almak üzere randomize edilmiştir (2:1). Başlangıçta, hastalarda ortalama 13,5 yıldır (medyan 11 yıl) AS semptomları olduğu tespit edilmiştir. Hastaların %16,3'ünün daha önce bir anti-TNF α ajanı ile tedavi aldığı görülmüştür.

Klinik yanıt

Bimekizumab ile tedavi, nr-axSpA popülasyonunda ve AS hasta popülasyonunda 16. hafta itibarıyla plaseboya kıyasla bulgu ve semptomlarda ve hastalık aktivitesi ölçütlerinde anlamlı

iyileşmeyle sonuçlanmıştır (bkz. Tablo 9). Klinik yanıtlar, Tablo 9'da sunulan tüm sonlanım noktaları ile değerlendirildiği üzere her iki hasta popülasyonunda da 52. haftaya kadar korunmuştur.

Tablo 9: BE MOBILE 1 ve BE MOBILE 2'de klinik yanıtlar

	BE MOBILE 1 (nr-axSpA)			BE MOBILE 2 (AS)		
	Plasebo (N=126) n (%)	Q4W BKZ 160 mg (N=128) n (%)	Plaseboya kıyasla fark (%95 GA) ^{a)}	Plasebo (N=111) n (%)	Q4W BKZ 160 mg (N=221) n (%)	Plaseboya kıyasla fark (%95 GA) ^{a)}
ASAS 40 16. Hafta 52. Hafta	27 (21,4)	61 (47,7)* 78 (60,9)	26,2 (14,9, 37,5)	25 (22,5)	99 (44,8)* 129 (58,4)	22,3 (11,5, 33,0)
Anti-TNFα kullanmamış hastalarda ASAS 40 16. Hafta 52. Hafta	(N=109) 25 (22,9)	(N=118) 55 (46,6) 73 (61,9)	24,8 (12,4, 37,1)	(N=94) 22 (23,4)	(N=184) 84 (45,7)* 108 (58,7)	22,3 (10,5, 34,0)
ASAS 20 16. Hafta 52. Hafta	48 (38,1)	88 (68,8)* 94 (73,4)	30,7 (19,0, 42,3)	48 (43,2)	146 (66,1)* 158 (71,5)	22,8 (11,8, 33,8)
ASAS kısmi remisyon 16. Hafta 52. Hafta	9 (7,1)	33 (25,8)* 38 (29,7)	18,6 (9,7, 27,6)	8 (7,2)	53 (24,0)* 66 (29,9)	16,8 (8,1, 25,5)
ASDAS-majör iyileştirme 16. Hafta 52. Hafta	9 (7,1)	35 (27,3)* 47 (36,7)	20,2 (11,2, 29,3)	6 (5,4)	57 (25,8)* 71 (32,1)	20,4 (11,7, 29,1)
BASDAI-50 16. Hafta 52. Hafta	27 (21,4)	60 (46,9) 69 (53,9)	25,3 (14,0, 36,6)	29 (26,1)	103 (46,6) 119 (53,8)	20,5 (9,6, 31,4)

Q4W bimekizumab 160 mg=4 haftada bir bimekizumab 160 mg. ASDAS=Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivitesi Skoru.

NRI kullanılmıştır.

^{a)} Ayarlanmamış farklar gösterilmiştir.

*Çokluluğa göre ayarlanmış olarak, plaseboya kıyasla p<0,001.

BE MOBILE 1'de 16. haftada ASDAS <2,1 (ASDAS-inaktif hastalık (ID) ve ASDAS-düşük düzey hastalık (LD) kombinasyonu) elde eden hastaların oranı bimekizumab grubunda %46,1 ve plasebo grubunda %21,1 olarak belirlenmiştir (çoklu impütasyon). 52. haftada, bimekizumab grubundaki hastaların %61,6'sı ASDAS <2,1 değerine ulaşmış olup bunların %25,2'sinin inaktif hastalık durumunda (ASDAS <1,3) olduğu görülmüştür.

BE MOBILE 2'de 16. haftada ASDAS <2,1 (ASDAS-ID ve ASDAS-LD kombinasyonu) elde eden hastaların oranı bimekizumab grubunda %44,8 ve plasebo grubunda %17,4 olarak belirlenmiştir (çoklu impütasyon). 52. haftada, bimekizumab grubundaki hastaların %57,1'i ASDAS <2,1 değerine ulaşmış olup bunların %23,4'ünün inaktif hastalık durumunda (ASDAS <1,3) olduğu görülmüştür.

Dört ASAS 40 bileşeninin tümü (toplam omurga ağrısı, sabah tutukluğu, Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi [BASFI] ve Hastanın Hastalık Aktivitesine İlişkin Genel Değerlendirmesi [PGADA]) bimekizumab tedavisiyle iyileşmiş ve 16. haftada genel ASAS 40 yanıtına katkıda bulunmuş olup bu iyileşmeler her iki hasta popülasyonunda 52. haftaya kadar korunmuştur.

Diğer etkililik ölçütlerindeki iyileşmeler Tablo 10'da gösterilmektedir.

Tablo 10: BE MOBILE 1 ve BE MOBILE 2'de diğer etkililik ölçütleri

	BE MOBILE 1 (nr-axSpA)		BE MOBILE 2 (AS)	
	Plasebo (N=126)	Q4W BKZ 160 mg (N=128)	Plasebo (N=111)	Q4W BKZ 160 mg (N=221)
Noktürnal omurga ağrısı Başlangıç 16. Haftada başlangıca göre ortalama değişiklik 52. Haftada başlangıca göre ortalama değişiklik	6,7 -1,7	6,9 -3,6* -4,3	6,8 -1,9	6,6 -3,3* -4,1
BASDAI Başlangıç 16. Haftada başlangıca göre ortalama değişiklik 52. Haftada başlangıca göre ortalama değişiklik	6,7 -1,5	6,9 -3,1* -3,9	6,5 -1,9	6,5 -2,9* -3,6
BASMI Başlangıç 16. Haftada başlangıca göre ortalama değişiklik 52. Haftada başlangıca göre ortalama değişiklik	3,0 -0,1	2,9 -0,4 -0,6	3,8 -0,2	3,9 -0,5** -0,7
hs-CRP (mg/L) Başlangıç (geometrik ortalama) 16. Haftada başlangıca göre oran 52. Haftada başlangıca göre oran	5,0 0,8	4,6 0,4 0,4	6,7 0,9	6,5 0,4 0,3

BASMI=Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi. hsCRP=yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein MI kullanılmıştır.

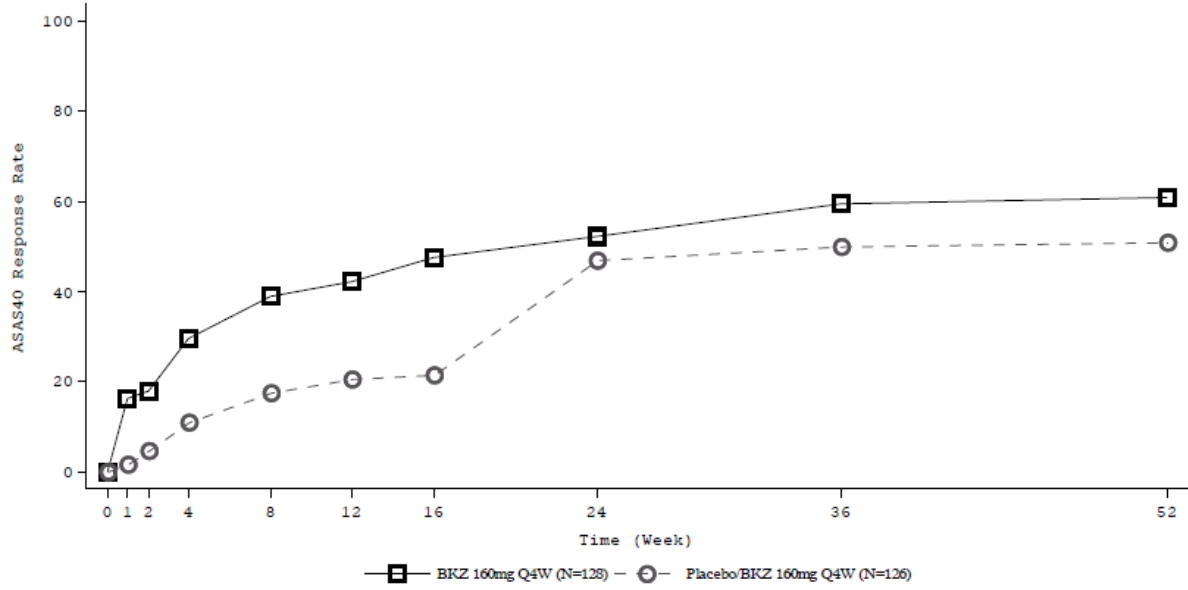
*Çokluluğa göre ayarlanmış olarak, referans bazlı impütasyon, plaseboya kıyasla $p<0,001$. **Çokluluğa göre ayarlanmış olarak, referans bazlı impütasyon, plaseboya kıyasla $p<0,01$.

Bimekizumab, hem nr-axSpA hem de AS hasta popülasyonunda hızlı bir etkililik başlangıcı ile ilişkilendirilmiştir.

Bimekizumab ile tedavi edilen hastalarda ASAS 40 için tedavi yanıtlarının BE MOBILE 1'de 1. hafta (%16,4 ve %1,6, nominal $p<0,001$) ve BE MOBILE 2'de 2. hafta (%16,7 ve %7,2, nominal $p=0,019$) gibi erken bir zamanda plaseboya kıyasla daha yüksek olduğu görülmüştür.

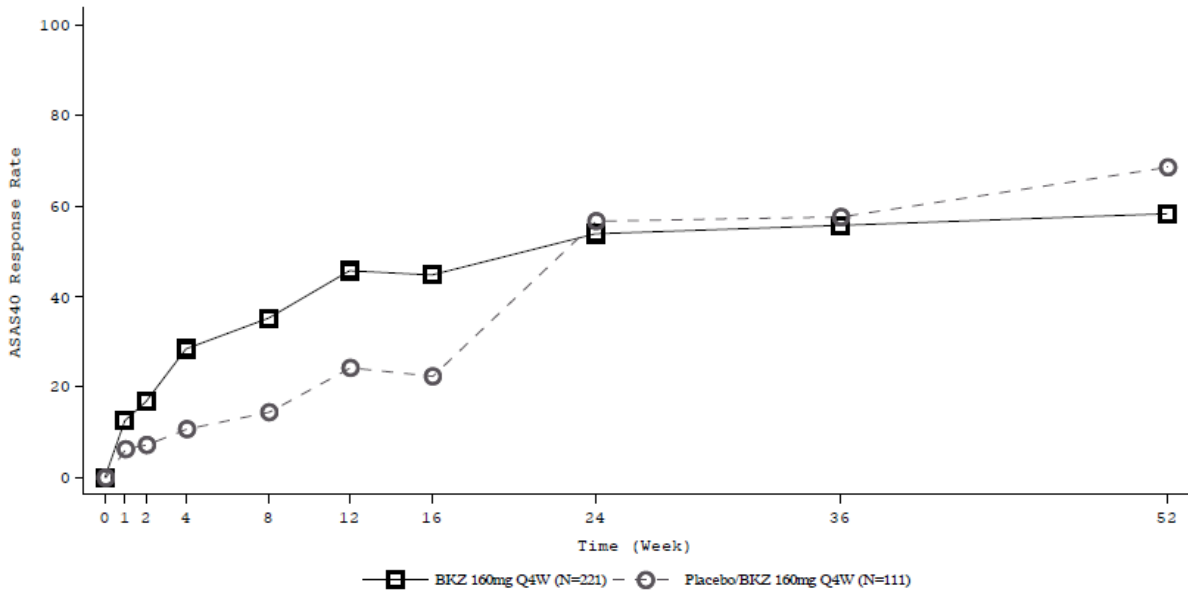
Bimekizumab ayrıca hem nr-axSpA hasta popülasyonunda hem de AS hasta popülasyonunda hs-CRP düzeyleri ile ölçülen sistemik inflamasyonda 2. hafta gibi erken bir zamanda hızlı bir azalma ile ilişkilendirilmiştir ve her iki çalışmada da nominal p değerleri <0,001'dir.

Şekil 7: BE MOBILE 1'de 52. haftaya kadar zaman içinde ASAS 40 yanıtı (NRI)



Plasebo kullanan hastalar 16. haftada Q4W bimekizumab 160 mg'a geçmiştir

Şekil 8: BE MOBILE 2'de 52. haftaya kadar zaman içinde ASAS 40 yanıtı (NRI)



Plasebo kullanan hastalar 16. haftada Q4W bimekizumab 160 mg'a geçmiştir

BE MOBILE 1 ve BE MOBILE 2'nin entegre analizinde, bimekizumab ile tedavi edilerek 16. haftada ASAS 40 yanıtı elde eden hastaların %82,1'inin 52. haftada bu yanıtı koruduğu belirlenmiştir.

Bimekizumabın etkililiği yaş, cinsiyet, ırk, hastalık süresi, başlangıçtaki inflamasyon durumu, başlangıçtaki ASDAS ve eşlik eden cDMARD'lardan bağımsız olarak gösterilmiştir. Hastalarda ASAS 40 bakımından benzer yanıt, daha önce anti-TNFα maruziyetinden bağımsız olarak görülmüştür.

Başlangıçta entezit görülen hastalar arasında, 16. haftada Maastricht Ankilozan Spondilit Entezit (MASES) indeksi ile değerlendirilen entezit düzelmesi olanların oranı (NRI) bimekizumab ile plaseboya kıyasla daha yüksek olmuştur (BE MOBILE 1: %51,1 ve %23,9, BE MOBILE 2: %51,5 ve %32,8). Bimekizumab ile entezitin düzelmesi yanıtı iki çalışmada da 52. haftaya kadar korunmuştur (BE MOBILE 1: %54,3 ve BE MOBILE 2: %50,8).

İnflamasyonun azalması

Bimekizumab, hs-CRP ile ölçülen (bkz. Tablo 10) ve bir görüntüleme alt çalışmasında MRG ile değerlendirilen inflamasyonu azaltmıştır. İnflamasyon belirtileri başlangıçta ve 16. haftada MRG ile değerlendirilmiş ve sakroiliak eklemler için Kanada Spondiloartrit Araştırma Konsorsiyumu (SPARCC) skoru, omurga için Ankilozan Spondilit Omurga Manyetik Rezonans Görüntüleme-aktivite (Berlin modifikasyonunda ASspiMRI-a skoru) ile başlangıçtan itibaren değişiklik olarak ifade edilmiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında bimekizumab ile tedavi edilen hastalarda hem sakroiliak eklemlerde hem de omurgada inflamatuvar bulgulara azalma gözlenmiştir (bkz. Tablo 11). İnflamasyonun hs-CRP ile ölçülen ve MRG ile değerlendirilen azalması yanıtı 52. haftaya kadar korunmuştur.

Tablo 11: BE MOBILE 1 ve BE MOBILE 2'de MRG ile değerlendirildiği üzere inflamasyonun azalması

	BE MOBILE 1 (nr-axSpA)		BE MOBILE 2 (AS)	
	Plasebo	Q4W BKZ 160 mg	Plasebo	Q4W BKZ 160 mg
SPARCC skoru 16. Haftada başlangıca göre ortalama değişiklik ^{a)}	-1,56 (N=62)	-6,15 (N=78)	0,59 (N=46)	-4,51 (N=81)
52. Haftada başlangıca göre ortalama değişiklik ^{a)}		-7,57 (N=67)		-4,67 (N=78)
ASspiMRI-a (Berlin modifikasyonları) skoru 16. Haftada başlangıca göre ortalama değişiklik ^{a)}	0,03 (N=60)	-0,36 (N=74)	-0,34 (N=46)	-2,23 (N=81)
52. Haftada başlangıca göre ortalama değişiklik ^{a)}		-0,70 (N=65)		-2,38 (N=77)

^{a)} Başlangıca göre değişiklik, 52. hafta veri kümesinin merkezi okuması ile değerlendirildiği üzere gözlenen olgulara dayanmaktadır.

Fiziksel fonksiyon ve sağlıkla ilgili diğer sonuçlar

Bimekizumab ile tedavi edilen hastalar, BASFI ile değerlendirilen fiziksel fonksiyonda plaseboya kıyasla başlangıç düzeyine göre anlamlı iyileşme elde etmiştir (BE MOBILE 1'de 16. haftada başlangıca göre LS ortalama değişiklik: -2,4 ve -0,9, p<0,001; BE MOBILE 2'de: -2,0 ve -1,0, p<0,001). Bimekizumab ile tedavi edilen hastalar, SF-36 PCS skorunda plasebo ile tedavi edilen hastalara kıyasla başlangıca göre anlamlı iyileşme bildirmiştir (BE MOBILE 1'de 16. haftada başlangıca göre LS ortalama değişiklik: 9,3 ve 5,4, p<0,001; BE MOBILE 2'de: 8,5 ve 5,2, p<0,001).

Bimekizumab ile tedavi edilen hastalar, AS Yaşam Kalitesi Anketi (ASQoL) ile ölçülen sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinde plaseboya kıyasla başlangıca göre anlamlı iyileşme bildirmiştir (BE MOBILE 1'de 16. haftada başlangıca göre LS ortalama değişiklik: -4,9 ve -2,3, $p<0,001$; BE MOBILE 2'de: -4,6 ve -3,0, $p<0,001$); ayrıca, FACIT-Yorgunluk skoru ile değerlendirilen yorgunlukta da anlamlı bir azalma kaydedilmiştir (BE MOBILE 1'de 16. haftada başlangıca göre ortalama değişiklik: bimekizumab ile 8,5 ve plasebo ile 3,9; BE MOBILE 2'de: bimekizumab ile 8,4 ve plasebo ile 5,0).

İki çalışmanın da 16. haftası itibarıyla tüm fiziksel fonksiyon ölçütlerinde ve yukarıda belirtilen sağlıkla ilgili diğer sonuçlarda (BASFI, SF-36 PCS, ASQoL ve FACIT-Yorgunluk skorları) elde edilen iyileşmeler 52. haftaya kadar korunmuştur.

Eklem dışı manifestasyonlar

BE MOBILE 1 (nr-axSpA) ve BE MOBILE 2'den (AS) elde edilen birleştirilmiş verilerde, 16. haftada üveit vakası gelişen hastaların oranı bimekizumab (%0,6) ile plaseboya (%4,6) kıyasla daha düşüktür. Üveit insidansı bimekizumab ile uzun dönem tedavide düşük kalmıştır (birleştirilmiş faz 2/3 çalışmalarda 1,2/100 hasta yılı).

Hidradenitis süpürativa

Bimekizumabın güvenliliği ve etkililiği, çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü iki Faz 3 çalışmada (HS0003 - BE HEARD I ve HS0004 - BE HEARD II) orta ila şiddetli hidradenitis süpürativa (HS) tanılı 1014 yetişkin (18 yaş ve üzeri) hastada değerlendirilmiştir. Hastaların en az 6 aydır HS tanısı olan, Hurley Evre II veya Hurley Evre III hastalık saptanan, ≥ 5 inflamatuvar lezyon (apse sayısı artı inflamatuvar nodül sayısı) bulunan ve HS tedavisi için bir sistemik antibiyotik kürüne yetersiz yanıt öyküsü olan hastalar olduğu kaydedilmiştir.

Her iki çalışmada da hastalar 48 hafta boyunca 2 haftada bir bimekizumab 320 mg (Q2W/Q2W 320 mg) veya 48 hafta boyunca 4 haftada bir bimekizumab 320 mg (Q4W/Q4W 320 mg) veya 16. haftaya kadar 2 haftada bir bimekizumab 320 mg ve ardından 48. haftaya kadar 4 haftada bir 320 mg (Q2W/Q4W 320 mg) veya 16. haftaya kadar plasebo ve ardından 48. haftaya kadar 2 haftada bir bimekizumab 320 mg almak üzere randomize edilmiştir (2:2:2:1). Hastaların başlangıçtan önceki 28 gün boyunca doksisisiklin, minosiklin veya eşdeğer bir sistemik tetrasiklini stabil doz rejimiyle kullanmaları durumunda eşzamanlı oral antibiyotik kullanımına izin verilmiştir.

İki çalışmada da primer etkililik sonlanım noktası 16. haftada Hidradenitis Süpürativa Klinik Yanıt 50 (HiSCR₅₀), yani başlangıca göre apse veya drenaj tüneli sayısında artış olmaksızın toplam apse ve inflamatuvar nodül sayısında en az %50 azalma olarak tanımlanmıştır.

Başlangıç özelliklerinin iki çalışma genelinde tutarlı olduğu ve orta ila şiddetli HS tanılı bir popülasyonu yansıttığı görülmüştür. Hastaların medyan hastalık süresi 5,3 yıl olarak kaydedilmiştir (ortalama 8,0 yıl). Hurley Evre II ve Evre III hastaların oranı sırasıyla %55,7 (HS0003'te %50,3 ve HS0004'te %61,1) ve %44,3 (HS0003'te %49,7 ve HS0004'te %38,9) olup, %8,5'inin HS için eşzamanlı antibiyotik tedavisi aldığı saptanmıştır. Başlangıçta ortalama Dermatoloji Yaşam Kalitesi İndeksi (DLQI) toplam skorunun 11,4 olduğu tespit edilmiştir. Hastaların %56,8'inin kadın ve tüm hastaların yaş ortalamasının 36,6 olduğu görülmüştür. Hastaların %79,7'sinin Beyaz, %10,8'inin Siyah veya Afrikalı Amerikalı olduğu kaydedilmiştir. Hastaların %45,6'sı halen sigara içtiği anlaşılmıştır.

Klinik yanıt

Bimekizumab ile tedavi, 16. haftada plaseboya kıyasla hastalık aktivitesinde klinik açıdan anlamlı iyileşmeyle sonuçlanmıştır. Temel etkililik bulguları Tablo 12 ve 13'te gösterilmektedir. Tablo 12'deki bulgular, 16. haftadan önceki herhangi bir sistemik antibiyotik kullanımının yanıt vermeme impütasyonu ile sonuçlandığı, önceden tanımlanmış primer analizi yansıtmaktadır. Tablo 13'te, yalnızca Araştırmacı tarafından HS için kurtarma tedavisi olarak kabul edilen sistemik antibiyotik kullanımı yanıt vermeme impütasyonu ile sonuçlanmıştır.

Tablo 12: BE HEARD I ve BE HEARD II'de 16. haftada yanıt - primer analiz^a

	BE HEARD I			BE HEARD II		
	Plasebo (N=72)	Q4W BKZ 320 mg (N=144)	Q2W BKZ 320 mg (N=289)	Plasebo (N=74)	Q4W BKZ 320 mg (N=144)	Q2W BKZ 320 mg (N=291)
HiSCR₅₀, % (%95 GA)	28,7 (18,1, 39,3)	45,3 (36,8, 53,8)	47,8* (41,8, 53,7)	32,2 (21,4, 42,9)	53,8* (45,4, 62,1)	52,0* (46,1, 57,8)
HiSCR₇₅, % (%95 GA)	18,4 (9,3, 27,5)	24,7 (17,3, 32,1)	33,4* (27,8, 39,1)	15,6 (7,2, 24,0)	33,7* (25,7, 41,7)	35,7* (30,1, 41,3)
HSSDD deride en kötü ağrı yanıtı ^b % (%95 GA)	15,0 (3,6, 26,5)	22,1 (12,7, 31,4)	32,3 (25,1, 39,5)	10,9 (1,7, 20,1)	28,6 (19,5, 37,8)	31,8 (25,1, 38,4)

^a) Herhangi bir nedenle sistemik antibiyotik kullanan ya da advers olay veya etkisizlik nedeniyle tedaviyi bırakan hastalar, sonraki tüm vizitlerde yanıt veren değişkenleri için yanıt vermeyen hasta olarak değerlendirilir (veya sürekli değişkenler için çoklu impütasyona tabi tutulur). Diğer eksik veriler için çoklu impütasyon yapılmıştır.

^b) Başlangıçta skoru ≥ 3 olarak kaydedilen çalışma katılımcıları arasında 16. haftada hasta içi klinik açıdan anlamlı değişiklik eşikine dayalı deride ağrı yanıtı (eşik Hidradenitis Süpürativa Günlük Semptom Günlüğü (HSSDD) haftalık deride en kötü ağrı skorunda başlangıca göre en az 3 puanlık bir azalma olarak tanımlanır). BE HEARD I'de: Plasebo için N=46, Q4W BKZ için N=103 ve Q2W BKZ için N=190; BE HEARD II'de: Plasebo için N=49, Q4W BKZ için N=108 ve Q2W BKZ için N=209.

*Çokluluğa göre ayarlanmış olarak, plaseboya kıyasla $p < 0,025$.

Tablo 13: BE HEARD I ve BE HEARD II'de 16. haftada yanıt - destekleyici analiz^a

	BE HEARD I			BE HEARD II		
	Plasebo (N=72)	Q4W BKZ 320 mg (N=144)	Q2W BKZ 320 mg (N=289)	Plasebo (N=74)	Q4W BKZ 320 mg (N=144)	Q2W BKZ 320 mg (N=291)
HiSCR₅₀, % (%95 GA)	34,0 (23,0, 45,1)	53,5 (45,0, 62,0)	55,2 (49,2, 61,1)	32,3 (21,5, 43,1)	58,5 (50,2, 66,8)	58,7 (53,0, 64,5)
HiSCR₇₅, % (%95 GA)	18,3 (9,3, 27,3)	31,4 (23,5, 39,4)	38,7 (32,9, 44,5)	15,7 (7,2, 24,1)	36,4 (28,3, 44,5)	39,7 (34,0, 45,5)
HSSDD deride en kötü ağrı yanıtı ^b % (%95 GA)	16,1 (4,5, 27,8)	25,3 (16,0, 34,7)	36,7 (29,4, 44,1)	11,1 (1,8, 20,4)	32,9 (23,5, 42,4)	36,7 (29,8, 43,6)

^a) Post hoc analiz (modifiye yanıt vermeyen impütasyonu [mNRI]): Araştırmacı tarafından tanımlandığı şekilde HS için kurtarma tedavisi olarak sistemik antibiyotik kullanan ya da advers olay veya etkisizlik nedeniyle tedaviyi bırakan hastalar, sonraki tüm vizitlerde yanıt veren değişkenleri için yanıt vermeyen hasta olarak değerlendirilir (veya sürekli değişkenler için çoklu impütasyona tabi tutulur). Diğer eksik veriler için çoklu impütasyon yapılmıştır.

^b) Başlangıçta skoru ≥ 3 olarak kaydedilen çalışma katılımcıları arasında 16. haftada hasta içi klinik açıdan anlamlı değişiklik eşğine dayalı deride ağrı yanıtı (eşik Hidradenitis Süpürativa Günlük Symptom Günlüğü (HSSDD) haftalık deride en kötü ağrı skorunda başlangıca göre en az 3 puanlık bir azalma olarak tanımlanır). BE HEARD I'de: Plasebo için N=46, Q4W BKZ için N=103 ve Q2W BKZ için N=190; BE HEARD II'de: Plasebo için N=49, Q4W BKZ için N=108 ve Q2W BKZ için N=209.

Her iki çalışmada da bimekizumabın etki başlangıcı 2. hafta gibi erken bir zamanda gerçekleşmiştir.

Bimekizumabın etkililiği, daha önce biyolojik tedavi kullanımından ve başlangıçta sistemik antibiyotik kullanımından bağımsız olarak gösterilmiştir.

İki çalışmada da klinik yanıtlar 48. hafta boyunca korunmuştur (bkz. Tablo 14).

Tablo 14: BE HEARD I ve BE HEARD II'de 48. haftada yanıt (mNRI*)

	BE HEARD I			BE HEARD II		
	Q4W/Q4W BKZ 320 mg (N=144)	Q2W/Q4W BKZ 320 mg (N=146)	Q2W/Q2W BKZ 320 mg (N=143)	Q4W/Q4W BKZ 320 mg (N=144)	Q2W/Q4W BKZ 320 mg (N=146)	Q2W/Q2W BKZ 320 mg (N=145)
HiSCR₅₀, %	52,7	61,4	60,6	63,2	63,8	60,6
HiSCR₇₅, %	40,5	44,7	47,6	53,9	48,8	47,3

* mNRI (modifiye yanıt vermeyen impütasyonu): Araştırmacı tarafından tanımlandığı şekilde HS için kurtarma tedavisi olarak sistemik antibiyotik kullanan ya da advers olay veya etkisizlik nedeniyle tedaviyi bırakan hastalar, sonraki tüm vizitlerde yanıt veren değişkenleri için yanıt vermeyen hasta olarak değerlendirilir (veya sürekli değişkenler için çoklu impütasyona tabi tutulur). Diğer eksik veriler için çoklu impütasyon yapılmıştır. Eksik verilerin ele alınmasına yönelik bu araştırma amaçlı yaklaşım post hoc olarak gerçekleştirilmiştir.

Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi

İki çalışmada da, bimekizumab ile tedavi edilen hastalar, standart deriye spesifik DLQI ile ölçülen sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinde plaseboya kıyasla daha anlamlı iyileşme elde etmiştir (Tablo 15).

Tablo 15: BE HEARD I ve BE HEARD II'de 16. haftada sağlıkla ilgili yaşam kalitesi

	BE HEARD I			BE HEARD II		
	Plasebo (N=72)	Q4W BKZ 320 mg (N=144)	Q2W BKZ 320 mg (N=289)	Plasebo (N=74)	Q4W BKZ 320 mg (N=144)	Q2W BKZ 320 mg (N=291)
DLQI toplam skoru Ortalama BGD ^a (SH)	-2.9 (0,8)	-5,4 (0,6)	-5,0 (0,4)	-3,2 (0,6)	-4,5 (0,5)	-4,6 (0,3)

DLQI toplam skoru 0 ile 30 arasında değişir ve daha yüksek skorlar daha düşük HRQoL anlamına gelir. Araştırmacı tarafından tanımlandığı şekilde HS için kurtarma tedavisi olarak sistemik antibiyotik kullanan ya da advers olay veya etkisizlik nedeniyle tedaviyi bırakan hastalar, çoklu impütasyona tabi tutulur. Diğer eksik veriler için çoklu impütasyon yapılmıştır.

^{a)} BGD: başlangıca göre değişiklik

Bimekizumab ile sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi ölçütlerinde 16. haftada elde edilen iyileşme 48. haftaya kadar korunmuştur.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Bimekizumabın farmakokinetik (FK) özelliklerinin plak psoriasis, psoriatik artrit ve aksiyel spondiloartrit (nr-axSpA ve AS) hastalarında benzer olduğu görülmüştür.

Popülasyon FK analizlerine dayanarak ve 90 kg referans vücut ağırlığı kullanılarak, hidradenitis süpürativa hastalarında bimekizumabın görünür klirensinin ve dağılım hacminin, yukarıda belirtilen endikasyonlara kıyasla sırasıyla yaklaşık %31 ve %18 daha yüksek olduğu ve HS'de tahmini yarılanma ömrünün 20 gün olduğu hesaplanmıştır. Sonuç olarak, 4 haftada bir 320 mg dozuyla ulaşılan medyan kararlı durum taban konsantrasyonu HS'de diğer endikasyonlarda olduğundan yaklaşık %40 daha düşüktür.

Emilim:

Popülasyon farmakokinetiği analizine dayalı olarak, plak psoriasis hastalarında 320 mg'lık tek bir subkütan doz sonrasında bimekizumab, dozdan 3 ila 4 gün sonra 25 (12 -50) mcg/mL'lik bir medyan (2,5'lik ve 97,5'lik persentil) pik plazma konsantrasyonuna ulaşmıştır.

Popülasyon farmakokinetiği analizi, bimekizumabın sağlıklı gönüllülerde ortalama %70,1'lik bir mutlak biyoyararlanım ile emilime uğradığını göstermiştir.

Simüle edilen verilere dayalı olarak, 4 haftada bir 320 mg'ın subkütan yoldan uygulamayı takiben kararlı durumda medyan (2,5'lik ve 97,5'lik persentil) pik ve taban konsantrasyon sırasıyla 43 (20-91) mcg/mL ve 20 (7-50) mcg/mL'dir ve 4 haftada bir dozlama rejimiyle kararlı duruma yaklaşık 16 hafta sonunda ulaşılır. Popülasyon farmakokinetiği analizi, tekrarlı dört haftada bir dozlamadan sonra hastaların pik plazma konsantrasyonu ve eğri altında kalan alanda

(EAA) tek doz sonrası maruziyete kıyasla 1,74 kat artış sergilediğini göstermiştir.

On altıncı haftada, 4 haftada bir 320 mg dozlama rejiminden 8 haftada bir 320 mg dozlama rejimine geçiş yapılmasından yaklaşık 16 hafta sonra kararlı duruma ulaşılır. Medyan (2,5'lik ve 97,5'lik persentil) pik ve taban plazma konsantrasyonları sırasıyla 30 (14-60) mcg/mL ve 5 (1-16) mcg/mL'dir.

Dağılım:

Popülasyon farmakokinetiği analizlerine dayalı olarak, plak psoriasis hastalarında kararlı durumda medyan (% varyasyon katsayısı) dağılım hacmi (V/F) 11,2 (%30,5) L olarak saptanmıştır.

Biyotransformasyon:

Monoklonal bir antikor olan bimekizumabın endojen immünoglobulinlerle aynı şekilde katabolik yollar aracılığıyla küçük peptidlere ve amino asitlere parçalanması beklenir.

Eliminasyon:

Popülasyon farmakokinetiği analizlerine dayalı olarak, plak psoriasis hastalarının yer aldığı klinik çalışmalarda bimekizumabın medyan (% varyasyon katsayısı) belirgin klirensi (CL/F) 0,337 L/gün (%32,7) ve ortalama terminal eliminasyon yarılanma ömrü 23 gündür.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Bimekizumab, plak psoriasis tanımlı hastalarda birden fazla subkütan uygulamayı takiben 64 mg ila 480 mg doz aralığında dozla orantılı farmakokinetik özellikler sergilemiş ve belirgin klirensin (CL/F) dozdan bağımsız olduğu görülmüştür.

Farmakokinetik/Farmakodinamik ilişkisi:

Orta ile şiddetli plak psoriasis hastalarıyla ilgili mevcut tüm veriler kullanılarak bir popülasyon farmakokinetiği/farmakodinamiği modeli geliştirilmiştir. Yapılan analiz, daha yüksek bimekizumab konsantrasyonlarının daha iyi Psoriasis Alan ve Şiddet İndeksi (PASI) ve Araştırmacının Genel Değerlendirmesi (IGA) yanıtı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Orta ile şiddetli plak psoriasis hastalarının çoğu için 4 haftada bir 320 mg'lık dozun başlangıç tedavisi dönemine uygun bir doz olduğu ve daha sonra 8 haftada bir 320 mg'ın idame dönemine uygun bir doz olduğu gösterilmiştir (bkz. Özel Popülasyonlar, Vücut ağırlığı).

Hastalardaki karakteristik özellikler

Vücut ağırlığı:

Popülasyon farmakokinetiği modellemesi, vücut ağırlığı arttıkça maruziyetin azaldığını göstermiştir. Vücut ağırlığı ≥ 120 kg olan yetişkin hastalarda 320 mg'lık subkütan enjeksiyonun ardından ortalama plazma konsantrasyonunun, 90 kg ağırlığındaki yetişkin hastalardan en az %30 daha düşük olduğu tahmin edilmiştir. Bazı hastalarda doz ayarlaması uygun olabilir (bkz. Bölüm 4.2).

Yaşlı popülasyon:

Yaşlı hasta sayısının sınırlı olduğu (≥ 65 yaş için $n=355$ ve ≥ 75 yaş için $n=47$) popülasyon farmakokinetiği analizine dayalı olarak, belirgin klirensin (CL/F) ileri yaştaki hastalar ile 65

yaşın altındaki hastalarda benzer olduğu kaydedilmiştir. Doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 4.2).

Karaciğer/böbrek yetmezliği:

Böbrek veya karaciğer yetmezliğinin bimekizumabın farmakokinetik özellikleri üzerindeki etkisini belirlemek için özel bir çalışma yapılmamıştır. Bir IgG monoklonal antikoru olan intakt bimekizumabın renal eliminasyonunun düşük oranda olması ve minör derecede önem taşıması beklenir. Benzer şekilde, IgG'ler ağırlıklı olarak intraselüler katabolizma yoluyla elimine edildiğinden, karaciğer yetmezliğinin bimekizumab klirensini etkilemesi beklenmemektedir. Popülasyon farmakokinetiği analizlerine dayalı olarak, karaciğer fonksiyonu belirteçlerinin (ALT/bilirubin), plak psoriasis hastalarında bimekizumab klirensi üzerinde herhangi bir etkisi olmamıştır.

İrk:

Bir klinik farmakokinetik çalışmada, Japon veya Çinli gönüllülerdeki bimekizumab maruziyetinin Beyaz ırktan gönüllülere kıyasla klinik açıdan anlamlı olarak farklı olmadığı gözlemlenmiştir. Doz ayarlaması gerekli değildir.

Cinsiyet:

Popülasyon farmakokinetiği modellemesi, kadınlarda belirgin klirensin (CL/F) erkeklere kıyasla %10 daha hızlı olabileceğini göstermiştir ve bu fark, klinik açıdan anlamlı değildir. Doz ayarlaması gerekli değildir.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Doku çapraz reaktivite testi, tekrarlı doz toksisitesi çalışmaları (güvenlilik farmakolojisi sonlanım noktaları ve fertilitateyle ilgili sonlanım noktalarının değerlendirilmesi dahil) ve Sinomolgus maymununda prenatal ve postnatal gelişimin değerlendirilmesine dayalı olarak, klinik dışı veriler insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamıştır.

Sinomolgus maymunlarında, bimekizumab ile ilgili etkiler kommensal mikrofloranın farmakolojik modülasyonu ile uyumlu mukokutanöz değişikliklerle sınırlı kalmıştır.

Bimekizumab ile mutajenite veya karsinojenite çalışması yapılmamıştır. Bununla birlikte, monoklonal antikorların DNA'ya veya kromozomlara zarar vermesi beklenmemektedir. Sinomolgus maymunlarında yürütülen 26 haftalık bir kronik toksikoloji çalışmada, 4 haftada bir 320 mg dozla insanlardaki maruziyetin 109 katı maruziyet ile sonuçlanan bir dozda herhangi bir preneoplastik veya neoplastik lezyon gözlemlenmemiştir.

Sinomolgus maymunlarında yapılan bir perinatal ve postnatal gelişim çalışmada, organogenez boyunca ve doğuma kadar EAA'ya göre 4 haftada bir 320 mg dozla insanlardaki maruziyetin 27 katı maruziyet ile sonuçlanan bir dozda uygulandığında bimekizumab gestasyon, doğum, yavru sağkalımı, fetal ve postnatal gelişim üzerinde hiçbir etki göstermemiştir. Doğumda, yavru maymunlardaki serum bimekizumab konsantrasyonları, annelerinkiyle karşılaştırılabilir bulunmuştur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Glisin
Sodyum asetat trihidrat
Glasiyel asetik asit
Polisorbat 80
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Geçimsizlik çalışması yapılmamış olduğundan, bu tıbbi ürün başka tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°C – 8°C arasında buzdolabında saklayınız.
Dondurmayınız.

Kullanıma hazır kalemı ışıktan korumak için orijinal ambalaj kutusunda saklayınız.

Kullanıma hazır kalem, ışıktan korunarak 25°C'ye kadar olan oda sıcaklığında en fazla 30 güne kadar tek bir zaman periyodu için saklanabilir. Buzdolabından çıkarılıp bu koşullar altında saklandıktan sonra, 30 günlük zaman periyodunun sonunda veya kutunun üzerinde yazılı olan son kullanma tarihinde (hangisi önce gerçekleşmişse) atılmalıdır. Buzdolabından çıkarıldığı tarihin kaydedilmesi için, kutu üzerinde tarihin yazılabileceği bir alan bırakılmıştır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Floropolimer lamine bromobütil kauçuk tıpası bulunan, 27G, ½" ince çeperli iğnesi takılı ve polipropilen sert iğne kapaklı kullanıma hazır şırınga (tip I cam) içeren 2 adet bir mL'lik kullanıma hazır kalem.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

Bu tıbbi ürün sadece tek bir kullanım içindir.

Kullanıma hazır kalem içinde BİMZELX'in hazırlanması ve uygulanması için ayrıntılı bilgiler kullanma talimatında yer almaktadır.

7. RUHSAT SAHİBİ

UCB Pharma A.Ş.
Palladium Tower, Barbaros Mah. Kardelen Sok. No:2 Kat:24/80
34746 Ataşehir, İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2024/81

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 21.03.2024

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ