

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

- ▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak 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

COPELLOR 80 mg/1 ml enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır kalem
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her kullanıma hazır kalem 1 ml içinde 80 mg ixekizumab içerir.

Ixekizumab CHO (Çin hamster ovaryumu) hücrelerinde üretilen bir rekombinant insan monoklonal antikorudur.

Yardımcı maddeler:

Sodyum sitrat dihidrat

Sodyum klorür

Yardımcı maddelerin tamamı için 6.1’e bakınız

3. FARMASÖTİK FORM

Kullanıma hazır kalem içinde enjeksiyonluk çözelti.

Çözelti berraktır ve renksiz ya da hafif sarıdır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Plak Psöriyazis

COPELLOR; siklosporin, metotreksat veya PUVA gibi sistemik tedavilere yanıt vermeyen, tolere edemeyen ya da bu tür tedavilerin kontrendike olduğu erişkin hastalardaki orta derece veya şiddetli plak psöriyazis tedavisinde endikedir.

Psöriyatik Artrit

COPELLOR; tek başına veya metotreksat ile kombinasyon halinde, bir veya birden fazla hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç (DMARD) tedavisine yetersiz yanıt veren ya da intolerans gösteren yetişkin aktif psöriyatik artrit hastalarının tedavisinde endikedir (bkz. bölüm 5.1).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

COPELLOR psöriyazis tanı ve tedavisinde deneyimli bir hekimin rehberliği ve gözetimi altında kullanılmalıdır.

Pozoloji

Plak Psöriyazis

Önerilen doz 0. haftada subkütan enjeksiyonla 160 mg (80 mg'lık iki enjeksiyon), ardından 2, 4, 6, 8, 10 ve 12. haftalarda 80 mg (tek enjeksiyon) ve sonrasında da 4 haftada bir 80 mg (tek enjeksiyon) idame dozu şeklindedir.

Psöriyatik Artrit

Önerilen doz 0. haftada subkütan enjeksiyonla 160 mg (80 mg'lık iki enjeksiyon), ardından 4 haftada bir 80 mg (tek enjeksiyon) idame dozu şeklindedir. Eş zamanlı orta ila şiddetli plak psöriyazis bulunan psöriyatik artrit hastalarında önerilen dozlama rejimi plak psöriyazise yönelik dozlama rejimiyle aynıdır.

16 ila 20 haftalık tedaviye yanıt göstermeyen hastalarda, tedavinin sonlandırılması düşünülmelidir. Başlangıçta kısmi yanıt gösteren bazı hastalar, 20 haftadan sonra tedaviye devam edildiğinde iyileşebilir.

Uygulama şekli:

Subkütan kullanım içindir.

COPELLOR subkütan enjeksiyon olarak uygulanır. Enjeksiyon yapılacak bölgeler değiştirilebilir. Mümkünse, psöriyazis görülen cilt bölgelerine enjeksiyon yapmaktan kaçınılmalıdır. Çözeltili/kalem çalkalanmamalıdır.

Subkütan enjeksiyon tekniği iyice öğretildikten sonra, sağlık mesleği mensubu uygun gördüğü takdirde hastalar kendi kendilerine COPELLOR enjeksiyonu yapabilirler. Ancak hekim hastaların takibinin yapıldığından emin olmalıdır. Uygulama için kapsamlı talimatlar Kullanma Talimatında verilmiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

COPELLOR bu hasta popülasyonlarında çalışılmamıştır. Doz önerisi yapılamamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

COPELLOR'un 6 ila 18 yaş grubu çocuklar ile adolesanlarda orta ila şiddetli plak psöriyazis tedavisindeki güvenlik ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Bu konuyla ilgili veri yoktur. COPELLOR'un 6 yaşın altındaki çocuklardaki orta ila şiddetli plak psöriyazis tedavisi ile ilgili kullanımı bulunmamaktadır.

COPELLOR'un 2 ila 18 yaşından küçük çocuklar ile adolesanlarda psöriyatik artrit (juvenil idiopatik artritin bir kategorisi) tedavisindeki güvenlik ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Bu konuyla ilgili veri yoktur. COPELLOR'un 2 yaşından küçük çocuklarda psöriyatik artrit endikasyonu için kullanımı bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

Doz ayarlamasına gerek yoktur (bkz. bölüm 5.2).

75 yaş ve üzeri hastalarla ilgili sınırlı bilgi bulunmaktadır.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya bölüm 6.1’de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı ciddi aşırı duyarlılık.

Klinik olarak önemli aktif enfeksiyonlar (örn. aktif tüberküloz, bkz. bölüm 4.4)

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Enfeksiyonlar

COPELLOR tedavisi üst solunum yolu enfeksiyonu, oral kandidiyaz, konjonktivit ve tinea gibi enfeksiyonların riskinde artışla ilişkilendirilmektedir (bkz. bölüm 4.8).

COPELLOR klinik olarak anlamlı kronik enfeksiyonu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Bu tür bir enfeksiyon gelişmesi halinde, dikkatle izlem yapılmalı ve hasta standart enfeksiyon tedavisine yanıt vermediği takdirde veya enfeksiyon ciddi hale gelirse COPELLOR kesilmelidir. Enfeksiyon düzelene kadar COPELLOR tedavisi tekrar başlatılmamalıdır.

COPELLOR aktif tüberkülozu (Tbc) olan hastalara verilmemelidir. Latent Tbc hastalarında COPELLOR tedavisine başlamadan önce anti-Tbc tedavi düşünülmelidir.

Aşırı duyarlılık

Bazı anafilaksi, anjiyoödem, ürtiker ve seyrek olarak yaygın ürtiker, dispne ve yüksek antikor titreli geç oluşan (enjeksiyonu takiben 10-14 gün) ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. Ciddi bir aşırı duyarlılık reaksiyonu oluşursa, COPELLOR uygulaması derhal kesilmeli ve uygun tedaviye başlanmalıdır.

Enflamatuvar Bağırsak Hastalığı

Crohn Hastalığı ve ülseratif kolitte yeni olgular veya alevlenme olguları bildirilmiştir. Crohn hastalığı ve ülseratif kolit gibi enflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalara COPELLOR reçetelenirken dikkatli olunmalı ve hastalar yakından izlenmelidir.

Aşılar

COPELLOR canlı aşılarla birlikte kullanılmamalıdır. Canlı aşılarla yanıtla ilgili veri yoktur, inaktif aşılarla yanıtla ilgili yeterli veri bulunmamaktadır (bkz. bölüm 5.1).

Sodyum:

Bu tıbbi ürün 80 mg doz başına 1 mmol’den az (23 mg) sodyum ihtiva eder, yani temel olarak “sodyum içermez”.

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

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Plak Psöriyazis çalışmalarında, COPELLOR ile diğer immünomodülatör ajanlar ya da fototerapi kombinasyonunun güvenliliği değerlendirilmemiştir.

Sitokrom P450 Substratları

Orta ila şiddetli psöriyazisli hastalar ile yürütülen ilaç-ilaç etkileşimi çalışmasının bulgularına göre ixekizumabın CYP3A4 (örneğin midazolam), CYP2C9 (örneğin varfarin), CYP2C19 (örneğin omeprazol), CYP1A2 (örneğin kafein) veya CYP2D6 (örneğin dekstrometorfan) tarafından metabolize edilen ilaçlar ile birlikte 12 hafta boyunca uygulanması bu ilaçların farmakokinetiği üzerinde klinik açıdan anlamlı etki göstermemektedir.

COPELLOR, psöriyatik artrit hastalarında metotreksat (MTX) ve/veya kortikosteroidlerle eş zamanlı uygulandığında herhangi bir etkileşim görülmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar/doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeline sahip olan kadınlar tedavi boyunca ve tedaviden sonra en az 10 hafta etkili bir kontrasepsiyon metodu kullanmalıdırlar.

Gebelik dönemi

Ixekizumabın gebe kadınlarda kullanımıyla ilgili yeterli klinik veri bulunmamaktadır. Hayvan çalışmalarında gebelik, embriyonik/fetal gelişim, doğum ve postnatal gelişim bakımından doğrudan veya dolaylı herhangi bir zararlı etki gösterilmemiştir (bkz. bölüm 5.3). Önleme yönelik bir tedbir olarak, gebelikte COPELLOR kullanımından kaçınılması tercih edilmektedir.

Laktasyon dönemi

Ixekizumabın insanlarda anne sütüne geçip geçmediği ya da alımdan sonra sistemik emilime uğrayıp uğramadığı bilinmemektedir. Ancak ixekizumab sinomolgus maymunlarının sütüne düşük miktarda geçmektedir. Emzirmeye ara verilmesi veya COPELLOR kullanımından kaçınılması konusu emzirmenin çocuğa sağladığı yarar ile tedavinin kadına getirdiği yarar dikkate alınarak kararlaştırılmalıdır.

Üreme yeteneği (Fertilite)

Ixekizumabın insan fertilitesi üzerindeki etkisi değerlendirilmemiştir. Hayvan çalışmalarında fertilitayla ilgili doğrudan veya dolaylı herhangi bir zararlı etki gösterilmemiştir (bkz. bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

COPELLOR araç ve makine kullanımı üzerinde etki göstermemekte veya ihmal edilebilir etki göstermektedir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

En sık bildirilen advers ilaç reaksiyonları (ADR'ler) enjeksiyon bölgesi reaksiyonları ve üst solunum yolu enfeksiyonu (en sık nazofarenjit) olmuştur.

Advers reaksiyonların tablo halindeki listesi

Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası raporlarda görülen ADR'ler (Tablo 1) MedDRA sistem organ sınıfına göre verilmiştir. Her sistem organ sınıfı içindeki ADR'ler en sıklıkla başlanarak sıklığa göre sıralanmıştır. Advers reaksiyonlar her sıklık grubunda azalan ciddiyet düzeyine göre sunulmuştur. Ayrıca, her ADR'nin sıklık kategorisi şu sisteme dayanmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Plak psöriyazis, psöriyatik artrit ve diğer otoimmün sorunlarla ilgili körlenmiş ve açık etiketli klinik çalışmalarda toplam 7.339 hasta COPELLOR tedavisi almıştır. Bu hastaların 4500'ünde en az bir yıl süreli COPELLOR maruziyeti kaydedilmiştir, bu sayı kümülatif olarak 13.645,6 hasta yılı maruziyetini temsil etmektedir.

Plak psöriyaziste, tedaviye başladıktan 12 hafta sonrasına kadar COPELLOR'un plaseboya kıyasla güvenliğini değerlendirmek amacıyla plak tipi psöriyazis ile ilgili faz III plasebo kontrollü üç çalışmanın sonuçları bir araya getirilmiştir. Toplam 3119 hasta değerlendirilmiştir (1161 hasta 4 haftada bir 80 mg (Q4W), 1167 hasta 2 haftada bir 80 mg (Q2W) ve 791 hastada plasebo).

Psöriyatik artritte, COPELLOR'un tedavi başladıktan 24 hafta sonrasına kadar plaseboya kıyasla güvenliğinin değerlendirilmesi için plasebo kontrollü iki faz III çalışma entegre edilmiştir. Toplam 678 hasta değerlendirilmiştir (4 haftada bir 80 mg alan 229 hasta (Q4W), 2 haftada bir 80 mg alan 225 hasta (Q2W) ve plasebo alan 224 hasta). COPELLOR tedavisi alan psöriyatik artrit hastalarında gözlenen güvenlik profili, influenza ve konjonktivit advers reaksiyon sıklıklarının psöriyatik artrit hastalarında daha yaygın olması haricinde plak psöriyazisteki güvenlik profil ile tutarlıdır.

Tablo 1. Klinik çalışmalardaki advers reaksiyon listesi ^a ve pazarlama sonrası raporlar

Sistem Organ Sınıfı	Sıklık	Advers Reaksiyon
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Çok yaygın	Üst solunum yolu enfeksiyonu ^b
	Yaygın	Tinea enfeksiyonu, Herpes simpleks (mukokütanöz) ^c
	Yaygın olmayan	İnfluenza ⁱ , Rinit, Oral kandidiyaz ^d , Konjonktivit ⁱ , Sellülit ^e

Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Yaygın olmayan	Nötropeni ^g , Trombositopeni ^g
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Yaygın olmayan	Anjiyoödem
	Seyrek	Anafilaksi ^h
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları	Yaygın	Orofarengeal ağrı
Gastrointestinal hastalıkları	Yaygın	Bulantı
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Yaygın olmayan	Ürtiker, Döküntü, Egzama
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları	Çok yaygın	Enjeksiyon bölgesinde reaksiyonlar ^f

- ^a 12 haftalık tedavi süresi boyunca ixekizumab 80 mg Q2W, ixekizumab 80 mg Q4W veya plaseboya maruz kalan orta ile şiddetli plak psöriyazis hastalarının ya da 24 haftaya kadar tedavi süresi boyunca ixekizumab 80 mg Q2W, ixekizumab 80 mg Q4W veya plaseboya maruz kalan psöriyatik artrit hastalarının yer aldığı plasebo kontrollü klinik çalışmalar (faz III)
- ^b Üst solunum yolu enfeksiyonu nazofarenjit ve üst solunum yolu enfeksiyonunu içermektedir.
- ^c Herpes simpleks (mukokutanöz); Oral herpes, Herpes simpleks, Genital herpes, Herpes dermatitis ve Genital herpes simpleks tercih edilen terimleriyle ilgili olaylar olarak tanımlanmıştır
- ^d Oral kandidiyaz; oral kandidiyaz ve oral fungal enfeksiyon tercih edilen terimleriyle ilgili olaylar olarak tanımlanmıştır
- ^e Sellülit; stafilakokal ve eksternal kulak sellüiti ve erizipeli içermektedir.
- ^f Plak psöriyazis çalışmalarında, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları vücut ağırlığı <60 kg olan hastalarda ≥60 kg olan hastalara kıyasla daha yaygın olmuştur (Kombine edilmiş Q2W ve Q4W grupları için %25'e karşı %14). Psöriyatik artrit çalışmalarında enjeksiyon bölgesi reaksiyonları vücut ağırlığı <100 kg olan hastalarda ≥100 kg olanlara kıyasla daha yaygın görülmüştür (kombine Q2W ve Q4W grupları için %24 ve %13). Kombine Q2W ve Q4W gruplarında artmış enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarının sıklığı, plak psöriyazis veya psöriyatik artrit çalışmalarında tedaviyi bırakmaların artmasına yol açmamıştır.
- ^g Bildirilen advers olaylara göre
- ^h Pazarlama sonrası raporlara göre
- ⁱ Plak psöriyazis ve psöriyatik artrit ile ilgili klinik çalışmalarda advers ilaç reaksiyonları plak psöriyazis klinik çalışmalarındaki influenza (yaygın) ve konjonktivit (yaygın) sıklıkları haricinde benzer olmuştur.

Seçili advers reaksiyonların tanımı

(En az 1 doz ixekizumab alan 4204 orta ile şiddetli plak psöriyazisli hastalar [4729,7 hasta yılı] ve 1117 aktif psöriyatik artritli hastalardan [1050,6 hasta yılı] elde edilen advers reaksiyon verilerine göre.)

Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları

En sık gözlenen enjeksiyon bölgesi reaksiyonları eritem ve ağrı olmuştur. Bu reaksiyonlar ağırlıklı olarak hafif ila orta şiddette olup COPELLOR'un kesilmesine neden olmamıştır.

Enfeksiyonlar

Plak tipi psöriyazis ile ilgili faz III klinik çalışmaların plasebo ayağında, 12 haftaya kadar COPELLOR ile tedavi edilen hastaların %27,2'sinde, plasebo alanların ise %22,9'unda enfeksiyonlar bildirilmiştir.

Enfeksiyonların çoğu hafif ila orta şiddette olup ciddi değildir, tedavinin kesilmesini gerektirmemiştir. Ciddi enfeksiyonlar COPELLOR alan hastaların 13'ünde (%0,6) ve plasebo alanların 3'ünde (%0,4) görülmüştür (bkz. bölüm 4.4). Tüm tedavi süresi boyunca COPELLOR tedavisi gören hastaların %52,8'inde enfeksiyon bildirilmiştir (100 hasta yılında 46,9). COPELLOR tedavisi gören hastaların %1,6'sında ciddi enfeksiyon bildirilmiştir (100 hasta yılında 1,5).

Psöriyatik artrit klinik çalışmalarında gözlenen enfeksiyon oranları psöriyazis çalışmalarındaki oranlarla tutarlıdır, istisnai olarak influenza ve konjonktivit advers reaksiyon sıklıkları psöriyatik artrit hastalarında yaygındır..

Nötropeni ve trombositopeninin laboratuvar değerlendirmesi

Plak psöriyazis çalışmalarında, COPELLOR alan hastaların %9'unda nötropeni gelişmiştir. Çoğu vakada kan nötrofil sayısı ≥ 1000 hücre/mm³'tür. Nötropeni seviyeleri kalıcı, düzensiz ya da geçici olabilir. COPELLOR alan hastaların %0,1'inde nötrofil sayısı < 1000 hücre/mm³ tür. Genel olarak, nötropeni COPELLOR tedavisinin kesilmesini gerektirmemiştir. COPELLOR alan hastaların %3'ünde normal başlangıç trombosit değerinden ≥ 75000 hücre/mm³ ila < 150000 hücre/mm³ e geçiş olmuştur. Trombositopeni devam edebilir, düzensiz veya geçici olabilir.

Psöriyatik artrit ile ilgili klinik çalışmalarda nötropeni ve trombositopeni sıklığı plak psöriyazis çalışmalarında gözlenen ile benzerdir.

İmmünojenisite

Önerilen dozda COPELLOR ile plak psöriyazis tedavisi gören hastaların yaklaşık %9–17'sinde ilaca karşı antikor gelişmiş ve bunların çoğu düşük titreli olup 60 haftaya kadar tedavide klinik yanıtta azalmayla ilişkilendirilmemiştir. Bununla birlikte, COPELLOR ile tedavi gören hastaların yaklaşık %1'inde düşük ilaç konsantrasyonu ve klinik yanıtta azalmayla ilişkili nötralizan antikor varlığı doğrulanmıştır.

Elli iki haftaya kadar önerilen dozlamada rejiminde COPELLOR tedavisi alan psöriyatik artrit hastalarının yaklaşık %11'inde büyük kısmı düşük titreli olmak üzere anti-ilac antikorları gelişirken yaklaşık %8'inde nötralizan antikorlar doğrulanmıştır. Nötralizan antikor varlığı ile ilaç konsantrasyonu veya etkililiği üzerindeki etki arasında belirgin bir ilişki gözlenmemiştir.

İmmünojenisite ve acil tedavi edilmesi gereken advers olaylar arasında açıkça bir ilişki kurulmamıştır.

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 (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 180 mg'a varan dozlar subkütan olarak uygulanmıştır. Subkütan yoldan, klinik çalışmalarda tek bir uygulama olarak 240 mg'ı bulan doz aşımalarında ciddi advers olay olmadığı bildirilmiştir. Doz aşımı durumunda, hastanın advers reaksiyon belirti ve bulguları yönünden izlenmesi ve uygun semptomatik tedaviye derhal başlanması önerilmektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik Özellikler

Farmakoterapötik grup: İmmünoşüpresanlar, interlökin inhibitörleri /Antipsöriyatik ilaçlar (sistemik dermatolojik)

ATC kodu: L04AC13

Etki mekanizması

Ixekizumab, interlökin 17A'ya (IL-17A ve IL-17A/F) yüksek afinite (< 3 pM) ve özgüllükle bağlanan bir IgG4 monoklonal antikorudur. IL-17A'nın yüksek konsantrasyonları keratinosit proliferasyonu ve aktivasyonunu uyarak psöriyazis patogenezinin olduğu gibi psöriyatik artrit patogenezinin de sorumlu tutulmuştur. Ixekizumabın IL-17A'yı nötralize etmesi bu etkileri inhibe etmektedir. Ixekizumab IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E ya da IL-17F ligandlarına bağlanmaz.

İn vitro bağlanma testleri ixekizumabın insan Fcγ reseptörleri I, IIa ve IIIa'ya veya kompleman bileşeni C1q'ya bağlanmadığını doğrulamıştır.

Farmakodinamik etkiler

Ixekizumab, IL-17A ile indüklenen ya da düzenlenen biyolojik yanıtları modüle eder. Yapılan bir faz I çalışmasından elde edilen psöriyatik deri biyopsisi verilerine dayanarak, başlangıçtan 43. güne kadar epidermis kalınlığında ve proliferen olan keratinosit sayısında, T hücreleri ve dendritik hücre sayısında azalmanın yanı sıra lokal enflamatuvar belirteçlerde azalma yönünde doza bağımlı bir eğilim bulunmuştur. Doğrudan sonuç olarak ixekizumab tedavisi psöriyazis plak lezyonlarında bulunan eritem, endurasyon ve deskuamasyonu azaltmaktadır.

COPELLOR'un inflamasyon belirteçlerinden C reaktif protein düzeylerini düşürdüğü (tedavinin 1 haftası içinde) gösterilmiştir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Plak psöriyazis

COPELLOR'un etkililik ve güvenliliği fototerapi ya da sistemik tedavi önerilen orta ila ağır plak tipi psöriyazisli yetişkin hastaların yer aldığı randomize, çift kör, plasebo kontrollü üç faz III çalışmada değerlendirilmiştir (UNCOVER-1, UNCOVER-2 ve UNCOVER-3). COPELLOR'un etkililik ve güvenliliği etanerseptle karşılaştırılarak da değerlendirilmiştir (UNCOVER-2 ve UNCOVER-3). COPELLOR almak üzere randomize edilen ve 12. haftada sPGA (static Physician Global Assessment) (0,1) yanıtı olan hastalar 48 haftalık ekstra bir süre boyunca plasebo ya da COPELLOR almak üzere tekrar randomize edilmiş (UNCOVER-1 ve UNCOVER-2); plasebo, etanersept ya da COPELLOR almak üzere randomize edilmiş olup sPGA (0,1) yanıtı görülmeyen hastalara ise 48 hafta daha COPELLOR uygulanmıştır.

Plasebo kontrollü bu çalışmalara katılan 3866 hastanın %64'ünün psöriyazis tedavisi için daha önce sistemik tedavi (biyolojik, konvansiyonel sistemik ya da psoralen ve ultaviyole A (PUVA)), %43,5'inin fototerapi, %49,3'ünün konvansiyonel sistemik tedavi ve %26,4'ünün biyolojik tedavi almış olduğu kaydedilmiştir. Tüm hastaların %14,9'unun en az bir anti-TNF alfa ajan ve %8,7'sinin bir anti-IL-12/IL-23 almış olduğu belirlenmiştir. Hastaların %23,4'ünde başlangıçta psoriatik artrit öyküsü kaydedilmiştir.

Üç çalışmada da bileşik primer sonlanım noktaları 12. haftada plaseboya kıyasla PASI (Psöriyazis Alan Şiddet İndeksi) 75 yanıtına ve 0 ("temiz") ya da 1 ("minimal") sPGA yanıtına ulaşan hasta oranı olarak belirlenmiştir. Tüm tedavi gruplarındaki hastaların medyan başlangıç PASI skoru 17,4 ile 18,3 arasında değişmiş; hastaların %48,3 ila %51,2'sinde başlangıç sPGA skorunun şiddetli ila çok şiddetli olup ortalama başlangıç kaşıntı Sayısal Derecelendirme Ölçeğinin (kaşıntı NRS) 6,3 ile 7,1 arasında olduğu kaydedilmiştir.

12. haftada Klinik Yanıt

UNCOVER-1 çalışmasında 1296 hasta yer almıştır. Hastalar 12 hafta süresince plasebo ya da COPELLOR (160 mg başlangıç dozunun ardından iki ya da dört haftada bir 80 mg [Q2W ya da Q4W]) almak üzere randomize (1:1:1) edilmiştir.

Tablo 2. UNCOVER-1 Çalışmasında 12. Haftadaki Etkililik Sonuçları

Sonlanım noktaları	Hasta Sayısı (%)			Yanıt Oranındaki Plasebodan Farkı (%95 GA)	
	Plasebo (N = 431)	COPELLOR 80 mg Q4W (N = 432)	COPELLOR 80 mg Q2W (N = 433)	COPELLOR 80 mg Q4W	COPELLOR 80 mg Q2W
sPGA "0" (temiz) ya da "1" (minimal)	14 (3,2)	330 (76,4) ^a	354 (81,8) ^a	73,1 (68,8 ; 77,5)	78,5 (74,5 ; 82,5)
sPGA "0" (temiz)	0	149 (34,5) ^a	160 (37,0) ^a	34,5 (30,0 ; 39,0)	37,0 (32,4 ; 41,5)
PASI 75	17 (3,9)	357 (82,6) ^a	386 (89,1) ^a	78,7 (74,7 ; 82,7)	85,2 (81,7 ; 88,7)
PASI 90	2 (0,5)	279 (64,6) ^a	307 (70,9) ^a	64,1 (59,6 ; 68,7)	70,4 (66,1 ; 74,8)

PASI 100	0	145 (33,6) ^a	153 (35,3) ^a	33,6 (29,1 ; 38,0)	35,3 (30,8 ; 39,8)
Kaşıntı NRS azalması $\geq 4^b$	58 (15,5)	305 (80,5) ^a	336 (85,9) ^a	65,0 (59,5 ; 70,4)	70,4 (65,4 ; 75,5)

Kısaltmalar: N = Tedavi yönelimli popülasyondaki hasta sayısı

Not: Eksik veriye sahip olan hastalar cevap vermeyen olarak sayılmıştır.

^a Plaseboya kıyasla $p < 0,001$

^b Başlangıçta Kaşıntı NRS ≥ 4 olan hastalar: plasebo N = 374, COPELLOR 80 mg Q4W N = 379, COPELLOR 80 mg Q2W N = 391

UNCOVER-2 çalışmasında 1224 hasta yer almıştır. Hastalar 12 hafta süresince plasebo, COPELLOR (160 mg başlangıç dozunun ardından iki veya dört haftada bir 80 mg [Q2W ya da Q4W]) veya haftada iki kez etanersept 50 mg almak üzere randomize (1:2:2:2) edilmiştir.

Tablo 3. UNCOVER-2 Çalışmasında 12. Haftadaki Etkililik Sonuçları

Sonlanım noktaları	Hasta Sayısı (%)				Yanıt Oranındaki Plasebodan Farkı (%95 GA)	
	Plasebo (N = 168)	COPELLOR 80 mg Q4W (N = 347)	COPELLOR 80 mg Q2W (N = 351)	Etanersept 50 mg, haftada iki kez (N = 358)	COPELLOR 80 mg Q4W	COPELLOR 80 mg Q2W
sPGA "0" (temiz) ya da "1" (minimal)	4 (2,4)	253 (72,9) ^a	292 (83,2) ^a	129 (36,0)	70,5 (65,3 ; 75,7)	80,8 (76,3 ; 85,4)
sPGA "0" (temiz)	1 (0,6)	112 (32,3) ^{a,b}	147 (41,9) ^{a,b}	21 (5,9) ^c	31,7 (26,6 ; 36,7)	41,3 (36,0 ; 46,6)
PASI 75	4 (2,4)	269 (77,5) ^{a,b}	315 (89,7) ^{a,b}	149 (41,6) ^a	75,1 (70,2 ; 80,1)	87,4 (83,4 ; 91,3)
PASI 90	1 (0,6)	207 (59,7) ^{a,b}	248 (70,7) ^{a,b}	67 (18,7) ^a	59,1 (53,8 ; 64,4)	70,1 (65,2 ; 75,0)
PASI 100	1 (0,6)	107 (30,8) ^{a,b}	142 (40,5) ^{a,b}	19 (5,3) ^c	30,2 (25,2 ; 35,2)	39,9 (34,6 ; 45,1)
Kaşıntı NRS azalması $\geq 4^d$	19 (14,1)	225 (76,8) ^{a,b}	258 (85,1) ^{a,b}	177 (57,8) ^a	62,5 (55,1 ; 70,3)	71,1 (64,0 ; 78,2)

Kısaltmalar: N = tedavi yönelimli popülasyondaki hasta sayısı

Not: Eksik veriye sahip olan hastalar cevap vermeyen olarak sayılmıştır.

^a Plaseboya kıyasla $p < 0,001$.

^b Etanerseptle kıyasla $p < 0,001$

^c Plaseboya kıyasla $p < 0,01$

^d Başlangıçta Kaşıntı NRS ≥ 4 olan hastalar: plasebo N = 135, COPELLOR 80 mg Q4W N = 293, COPELLOR 80 mg Q2W N = 303, Etanersept N = 306

UNCOVER-3 çalışmasında 1346 hasta yer almıştır. Hastalar 12 hafta süresince plasebo, COPELLOR (160 mg başlangıç dozunun ardından iki veya dört haftada bir 80 mg [Q2W ya da Q4W]) veya haftada iki kez etanersept 50 mg almak üzere randomize (1:2:2:2) edilmiştir.

Tablo 4. UNCOVER-3 Çalışmasında 12. Haftadaki Etkililik Sonuçları

Sonlanım noktaları	Hasta Sayısı (%)				Yanıt Oranındaki Plasebodan Farkı (%95 GA)	
	Plasebo (N = 193)	COPELLOR 80 mg Q4W (N = 386)	COPELLOR 80 mg Q2W (N = 385)	Etanersept 50 mg haftada iki kez (N = 382)	COPELLOR 80 mg Q4W	COPELLOR 80 mg Q2W
sPGA "0" (temiz) ya da "1" (minimal)	13 (6,7)	291 (75,4) ^{a,b}	310 (80,5) ^{a,b}	159 (41,6) ^a	68,7 (63,1 ; 74,2)	73,8 (68,5 ; 79,1)
sPGA "0" (temiz)	0	139 (36,0) ^{a,b}	155 (40,3) ^{a,b}	33 (8,6) ^a	36,0 (31,2 ; 40,8)	40,3 (35,4 ; 45,2)
PASI 75	14 (7,3)	325 (84,2) ^{a,b}	336 (87,3) ^{a,b}	204 (53,4) ^a	76,9 (71,8 ; 82,1)	80,0 (75,1 ; 85,0)
PASI 90	6 (3,1)	252 (65,3) ^{a,b}	262 (68,1) ^{a,b}	98 (25,7) ^a	62,2 (56,8 ; 67,5)	64,9 (59,7 ; 70,2)
PASI 100	0	135 (35,0) ^{a,b}	145 (37,7) ^{a,b}	28 (7,3) ^a	35 (30,2 ; 39,7)	37,7 (32,8 ; 42,5)
Kaşıntı NRS Azalması $\geq 4^c$	33 (20,9)	250 (79,9) ^{a,b}	264 (82,5) ^{a,b}	200 (64,1) ^a	59,0 (51,2 ; 66,7)	61,6 (54,0 ; 69,2)

Kısaltmalar: N = tedavi yönelimli popülasyondaki hasta sayısı

Not: Eksik veriye sahip olan hastalar cevap vermeyen olarak sayılmıştır.

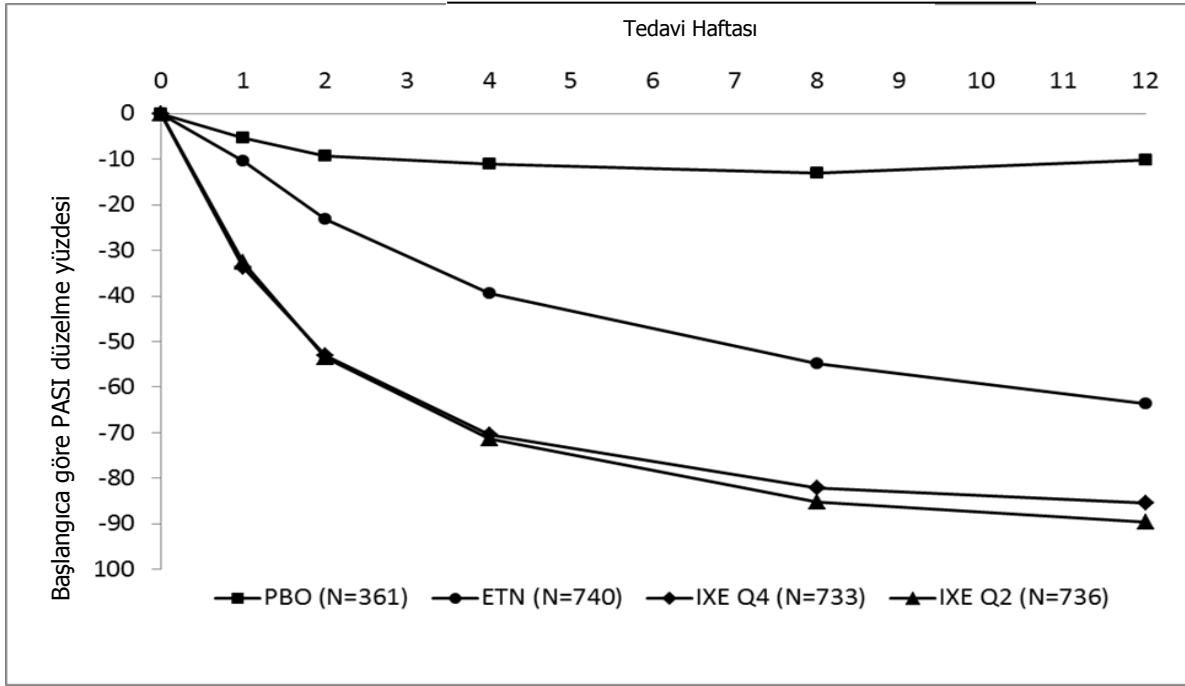
^a Plaseboya kıyasla $p < 0,001$

^b Etanerseptte kıyasla $p < 0,001$

^c Başlangıçta kaşıntı NRS ≥ 4 olan hastalar: plasebo N = 158, COPELLOR 80 mg Q4W N = 313, COPELLOR 80 mg Q2W N = 320, Etanersept N = 312

COPELLOR 2. haftada ortalama PASI'de $>50\%$ azalmayla hızlı başlangıçlı etkililik göstermiştir (Şekil 1). COPELLOR ile PASI 75'e ulaşan hasta yüzdesi daha 1. haftada plasebo ve etanerseptte kıyasla anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. COPELLOR ile tedavi edilen hastaların yaklaşık 25% 'inde 2. haftada <5 PASI skoruna ulaşılmış, 4. haftada 55% 'ten fazlasında <5 PASI skoruna ulaşılmış ve 12. haftada bu oran 85% 'e çıkmıştır (etanersept için 3% , 14% ve 50%). COPELLOR ile tedavi edilen hastalarda 1. haftada kaşıntıda anlamlı düzelmeler görülmüştür.

Şekil 1. İndüksiyon Dozlama Döneminde Tedavi Yönelimli Popülasyonda başlangıç sonrası her vizitte (mBOCF) PASI skoru, düzelme yüzdesi - UNCOVER-2 ve UNCOVER-3



COPELLOR'un etkililik ve güvenliliği yaş, cinsiyet, ırk, vücut ağırlığı, başlangıçtaki PASI şiddet derecesi, plak bölgesi, eş zamanlı psöriyatik artrit ve önceden uygulanan biyolojik tedaviden bağımsız olarak ortaya konmuştur. COPELLOR sistemik tedavi görmemiş, biyolojik ürün kullanmamış, biyolojik/anti-TNF'ye maruz kalmış ve biyolojik/anti-TNF'yle başarısız olunmuş hastalarda etkili olmuştur.

Etanerseptte Yanıt Vermeyen Hastalarda Etkililik: UNCOVER-2 çalışmasında 12. haftada sPGA (0,1) etanerseptte yanıtı olmadığı belirlenen (N = 200) ve 4 haftalık arınma döneminden sonra COPELLOR 80 mg Q4W'ye geçen hastaların sırasıyla %73 ve %83,5'inde 12 haftalık COPELLOR tedavisinden sonra sPGA (0,1) ve PASI 75 elde edilmiştir.

Aktif komparatörün yer aldığı 2 klinik çalışmada (UNCOVER-2 ve UNCOVER-3), ciddi advers olayların oranı etanersept ve COPELLOR için %1,9 olup advers olaylara bağlı ilacı bırakma oranı etanersept için %1,2 ve COPELLOR için %2,0 bulunmuştur. Enfeksiyon oranı etanersept için %21,5 ve COPELLOR için %26,0 olup olayların çoğu hafif ila orta şiddette seyretmiştir. Ciddi enfeksiyon oranı etanersept için %0,4 ve COPELLOR için %0,5 olmuştur.

Yanıtın 60. Haftada Korunması

UNCOVER-1 ve UNCOVER-2'de normalde COPELLOR için randomize edilen ve 12. haftada yanıt veren hastalar (sPGA skoru 0,1) 48 hafta daha aşağıdaki tedavi rejimlerinden birini almak üzere tekrar randomize edilmiştir: plasebo ya da COPELLOR (dört ila on iki haftada bir 80 mg [Q4W ya da Q12W]).

Tablo 5. 60. Haftada Yanıt ve Etkililiğin Korunması (UNCOVER-1 ve UNCOVER-2 çalışmaları)

Sonlanım noktaları	Hasta Sayısı (%)				Yanıt Oranındaki Plaseboda Farkı (%95 GA)	
	80 mg Q4W (indüksiyon) / Plasebo (idame) (N=191)	80 mg Q2W (indüksiyon) / Plasebo (idame) (N=211)	80 mg Q4W (indüksiyon) / 80 mg Q4W (idame) (N=195)	80 mg Q2W (indüksiyon) / 80 mg Q4W (idame) (N=221)	80 mg Q4W (indüksiyon) / 80 mg Q4W (idame)	80 mg Q2W (indüksiyon) / 80 mg Q4W (idame)
İdame Ettirilen sPGA "0" (temiz) ya da "1" (minimal)	12 (6,3)	16 (7,6)	134 (68,7) ^a	173 (78,3) ^a	62,4 (55,1 ; 69,8)	70,7 (64,2 ; 77,2)
İdame Ettirilen ya da Ulaşılan sPGA 0 (temiz)	3 (1,6)	6 (2,8)	96 (49,2) ^a	130 (58,8) ^a	47,7 (40,4 ; 54,9)	56,0 (49,1 ; 62,8)
İdame Ettirilen ya da Ulaşılan PASI 75	15 (7,9)	19 (9,0)	145 (74,4) ^a	184 (83,3) ^a	66,5 (59,3 ; 73,7)	74,3 (68,0 ; 80,5)
İdame Ettirilen ya da Ulaşılan PASI 90	9 (4,7)	10 (4,7)	130 (66,7) ^a	169 (76,5) ^a	62,0 (54,7 ; 69,2)	71,7 (65,4 ; 78,0)
İdame Ettirilen ya da Ulaşılan PASI 100	3 (1,6)	6 (2,8)	97 (49,7) ^a	127 (57,5) ^a	48,2 (40,9 ; 55,4)	54,6 (47,7 ; 61,5)

Kısaltmalar: N = analiz popülasyonundaki hasta sayısı

Not: Eksik veriye sahip olan hastalar cevap vermeyen olarak sayılmıştır

^a Plaseboya kıyasla $p < 0,001$

COPELLOR'un sistemik tedavi görmemiş, biyolojik ajan kullanmamış, biyolojik/anti-TNF'ye maruz kalmış ve biyolojik/anti-TNF'yle başarısız olunmuş hastalardaki etkililiği korunmuştur.

12. haftada sPGA (0,1) yanıtı veren ve tedaviden çekilmek üzere yeniden randomize edilenlerde relapsa kadar geçen medyan süre UNCOVER-1 ve UNCOVER-2 çalışmaları entegre edildiğinde (sPGA ≥ 3) 164 gün olarak belirlenmiştir. Bu hastaların %71,5'i COPELLOR 80 mg Q4W ile tekrar tedaviye başlandıktan sonra 12 hafta içinde en az sPGA (0,1) yanıtını geri kazanmıştır.

Tırnak psöriyazisinde (Tırnak Psöriyazis Şiddet İndeksi [NAPSI] ile değerlendirilen), kafa derisi psöriyazisinde (Psöriyazis Kafa Derisi Şiddet İndeksi [PSSI] ile değerlendirilen) ve palmoplantar psöriyaziste (Psöriyazis Palmoplantar Şiddet İndeksi [PPASI] ile değerlendirilen) plaseboya ve etanersepte kıyasla 12. haftada başlangıca göre anlamlı derecede yüksek düzelmeler olduğu ortaya konmuştur. Tırnak, kafa derisi psöriyazisi ve palmoplantar psöriyazisteki bu düzelmeler COPELLOR ile tedavi edilip 12. haftada sPGA (0,1) yanıtı veren hastalarda 60. haftada korunmuştur.

Yaşam Kalitesi/Hasta Tarafından Bildirilen Sonuçlar

12. haftada ve çalışmaların tamamında COPELLOR, Dermatoloji Yaşam Kalitesi İndeksinde (DLQI) başlangıca göre ortalama azalma aralıklarıyla değerlendirilen Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesinde istatistiksel olarak anlamlı düzelmeler ile ilişkili bulunmuştur (COPELLOR 80 mg Q2W -10,2'den -11,1'e, COPELLOR 80 mg Q4W -9,4'ten - 10,7'ye, etanersept -7,7'den -8,0'a ve plasebo -1,0'dan -2,0'a). COPELLOR ile tedavi edilen hastaların anlamlı ölçüde yüksek bir bölümünde DLQI 0 veya 1 elde edilmiştir. Çalışmalar genelinde, COPELLOR kaşıntı NRS skoru ile hesaplanan kaşıntı şiddetinin istatistiksel olarak anlamlı iyileşmesiyle ilişkilidir. COPELLOR ile tedavi edilen hastaların anlamlı ölçüde yüksek bir bölümünde 12. Haftada Kaşıntı NRS $\geq$ 4 noktalarında azalma elde edilmiş (COPELLOR Q2W için %84,6, COPELLOR Q4W için %79,2 ve plasebo için %16,5) ve COPELLOR ile tedavi edilen 12. haftada sPGA (0 veya 1) yanıtı olan hastalarda 60. haftaya kadar yarar sürdürülmüştür. Hızlı Depresif Belirti Envanteri Özbildirim Formu ile değerlendirilen 60. haftaya kadar COPELLOR ile tedavide depresyonun kötüleştiğine dair bir kanıt bulunamamıştır.

Psöriyatik artrit

COPELLOR'un güvenlilik ve etkililiği aktif psöriyatik artrit ($\geq$ 3 şiş eklem ve $\geq$ 3 hassas eklem) bulunan 780 hastanın yer aldığı randomize, çift kör, plasebo kontrollü iki faz III çalışmada değerlendirilmiştir. Bu çalışmalarda yer alan hastalarda medyan 5,33 yıldır psöriyatik artrit tanısı (Psöriyatik Artrit Sınıflandırma Kriterleri [CASPAR]) olduğu kaydedilmiştir. Randomize edilen hastalarda mevcut plak psöriyazis deri lezyonları (%94,0) veya belgelenmiş plak psöriyazis öyküsü olduğu, hastaların %12,1'inde başlangıçta orta ila şiddetli plak psöriyazis bulunduğu belirlenmiştir. Psöriyatik artrit hastalarının sırasıyla %58,9 ve %22,3'ünden fazlasında başlangıçta entezit ve daktilit olduğu saptanmıştır. Her iki çalışmada da primer sonlanım noktası olarak 24. haftadaki Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) 20 yanıtı değerlendirilmiştir.

Psöriyatik Artrit Çalışması 1'de (SPIRIT-P1), aktif psöriyatik artrit bulunan ve biyolojik tedavi almamış hastalar; subkütan enjeksiyon olarak plasebo, 2 haftada bir 40 mg adalimumab (aktif kontrol referans kolu), 2 haftada bir (Q2W) 80 mg COPELLOR veya 4 haftada bir (Q4W) 80 mg COPELLOR almak üzere randomize edilmiştir. Her iki COPELLOR rejimine 160 mg'lık bir başlangıç dozu dahil edilmiştir. Bu çalışmada hastaların %85,3'ü önceden $\geq$ 1 cDMARD tedavisi almıştır. Eş zamanlı MTX, hastaların %53'ünde haftalık ortalama 15,8 mg dozda kullanılmıştır. Eş zamanlı MTX kullanan hastaların %67'sinde dozun 15 mg ya da daha fazla olduğu görülmüştür. 16. haftada tüm tedavi gruplarında yetersiz yanıt alınan hastalar kurtarma tedavisi almıştır (arka plan tedavisinde modifikasyon). COPELLOR Q2W veya Q4W alan hastalar orijinal olarak atandıkları COPELLOR dozuna devam etmişlerdir. Adalimumab veya plasebo alan hastalar, yanıt verme durumlarına göre 16. ya da 24. haftada COPELLOR Q2W veya Q4W almak üzere 1:1 oranında yeniden randomize edilmiştir.

Psöriyatik Artrit Çalışması 2'ye (SPIRIT-P2) önceden bir anti-TNF ajanıyla tedavi alan ve etkisizlik ya da intolerans sebebiyle anti-TNF ajanı kullanımına devam etmeyen hastalar (anti-TNF-IR hastalar) alınmıştır. Hastalar subkütan enjeksiyon olarak plasebo, 2 haftada bir (Q2W) 80 mg COPELLOR veya 4 haftada bir (Q4W) 80 mg COPELLOR almak üzere randomize edilmiştir. Her iki COPELLOR rejimine 160 mg'lık bir başlangıç dozu dahil edilmiştir. Hastaların sırasıyla %56 ve %35'i 1 anti-TNF'ye veya 2 anti-TNF'ye yetersiz yanıt almıştır. SPIRIT-P2 çalışmasında 363 hasta değerlendirilmiş; hastaların %41'inde haftalık ortalama doz 16,1 mg olmak üzere eş zamanlı MTX kullanımı kaydedilmiştir. Eş zamanlı MTX, hastaların %73,2'sinde 15 mg ya da daha fazla dozda kullanılmıştır. 16. haftada tüm tedavi gruplarında yetersiz yanıt alınan hastalar kurtarma tedavisi almıştır (arka plan tedavisinde modifikasyon). COPELLOR Q2W ya da Q4W alan hastalar orijinal olarak atandıkları COPELLOR dozuna devam etmişlerdir. Plasebo alan hastalar, yanıt verme durumlarına göre 16. ya da 24. haftada COPELLOR Q2W veya Q4W almak üzere 1:1 oranında yeniden randomize edilmiştir.

Bulgu ve semptomlar

COPELLOR tedavisi 24. haftada hastalık aktivitesi ölçütlerinde plaseboya kıyasla anlamlı iyileşmeyle sonuçlanmıştır (bkz. Tablo 8).

Tablo 8. 24. haftada SPIRIT-P1 ve SPIRIT-P2 etkililik bulguları

Sonlanım noktaları	SPIRIT-P1						SPIRIT-P2					
					Yanıt Oranında Plaseboya Kıyasla Fark (%95 GA)					Yanıt Oranında Plaseboya Kıyasla Fark (%95 GA)		
	PBO (n = 106)	COPELLOR OR Q4W (N = 107)	COPELLOR OR Q2W (N = 103)	ADA (N = 101)	COPELLOR Q4W	COPELLOR Q2W	PBO (N = 118)	COPELLOR OR Q4W (N = 122)	COPELLOR OR Q2W (N = 123)	COPELLOR Q4W	COPELLOR Q2W	
ACR 20 yanıtı, n (%)												
24. Hafta	32 (30,2)	62 (57,9)	64 (62,1)	58 (57,4)	27,8 (15,0, 40,6) ^c	31,9 (19,1, 44,8) ^c	23 (19,5)	65 (53,3)	59 (48,0)	33,8 (22,4, 45,2) ^c	28,5 (17,1, 39,8) ^c	
ACR 50 yanıtı, n (%)												
24. Hafta	16 (15,1)	43 (40,2)	48 (46,6)	39 (38,6)	25,1 (13,6, 36,6) ^c	31,5 (19,7, 43,3) ^c	6 (5,1)	43 (35,2)	41 (33,3)	30,2 (20,8, 39,5) ^c	28,3 (19,0, 37,5) ^c	
ACR 70 yanıtı, n (%)												
24. Hafta	6 (5,7)	25 (23,4)	35 (34,0)	26 (25,7)	17,7 (8,6, 26,8) ^c	28,3 (18,2, 38,5) ^c	0	27 (22,1)	15 (12,2)	22,1 (14,8, 29,5) ^c	12,2 (6,4, 18,0) ^c	
Minimal Hastalık Aktivitesi (MHA) n (%)												
24. Hafta	16 (15,1)	32 (29,9)	42 (40,8)	32 (31,7)	14,8 (3,8, 25,8) ^a	25,7 (14,0, 37,4) ^c	4 (3,4)	34 (27,9)	29 (23,6)	24,5 (15,9, 33,1) ^c	20,2 (12,0, 28,4) ^c	
Başlangıçta psöriyazis deri tutulumu VYA ≥%3 olan hastalarda ACR 50 ve PASI 100, n (%)												
24. Hafta	1 (1,5)	21 (28,8)	19 (32,2)	9 (13,2)	27,3 (16,5, 38,1) ^c	30,7 (18,4, 43,0) ^b	0 (0,0)	12 (17,6)	10 (14,7)	17,6 (8,6, 26,7) ^c	14,7 (6,3, 23,1) ^c	

Kısaltmalar: ACR 20/50/70 = Amerikan Romatoloji Derneği %20/%50/%70 yanıt oranı; ADA = adalimumab; VYA = vücut yüzey alanı; GA = güven aralığı; Q4W = 4 haftada bir COPELLOR 80 mg; Q2W = 2 haftada bir COPELLOR 80 mg; N = analiz popülasyonundaki hasta sayısı; n = belirlenen kategorideki hasta sayısı; NRI = yanıt vermeyen imputasyonu; PASI 100 = psöriyazis alan şiddet indeksinde %100 iyileşme; PBO = plasebo.

Not: 16. haftada kurtarma tedavisi uygulanan, tedaviyi bırakan ya da verileri eksik olan

hastalar için 24. hafta analizlerinde yanıt vermeyenler olarak impütasyon yapılmıştır.

Eş zamanlı cDMARD'lar arasında MTX, leflunomid ve sülfasalazin yer almıştır.

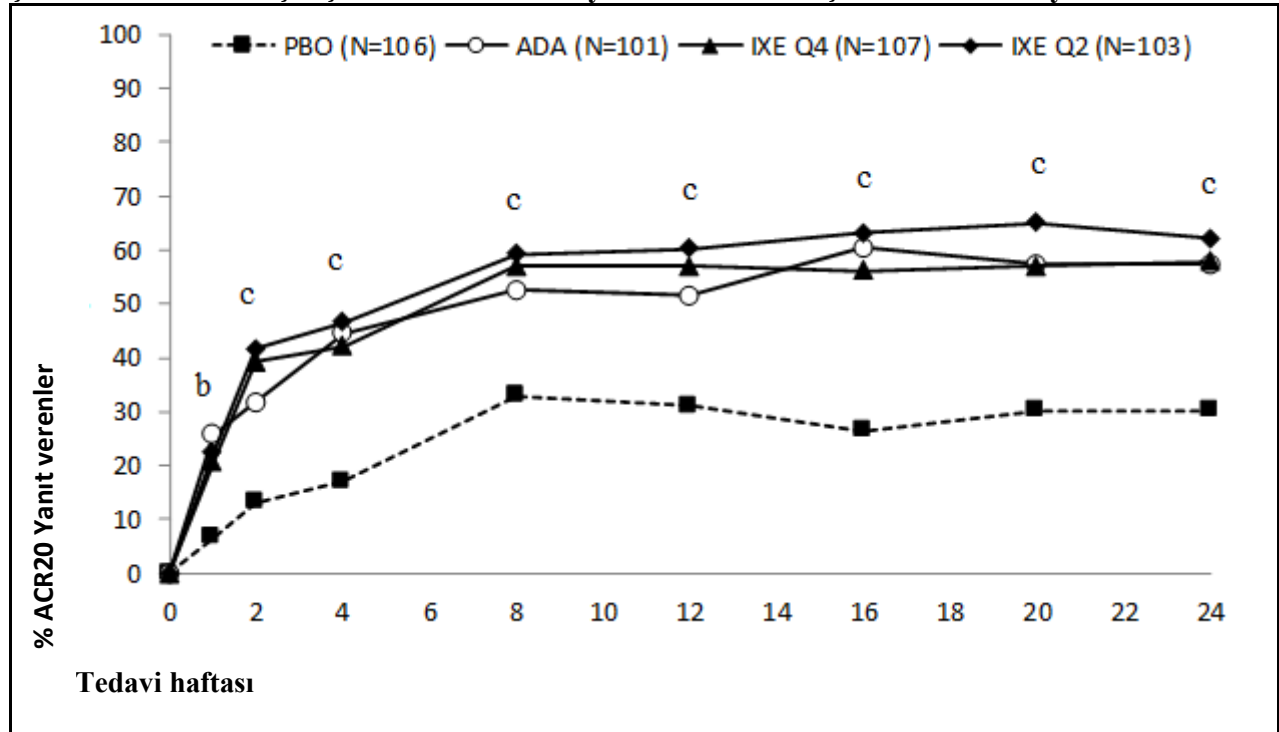
^a plaseboya kıyasla $p<0,05$; ^b $p<0,01$; ^c $p<0,001$.

Önceden var olan daktilit veya entezit bulunan hastalarda, COPELLOR Q4W tedavisi plaseboya kıyasla 24. haftada daktilit ve entezitte iyileşmeyle sonuçlanmıştır (düzelme: sırasıyla %78'e %24; $p<0,001$ ve %39'a %21; $p<0,01$).

VYA $\geq$ %3 olan hastalarda 12. hafta PASI 75 ölçümüne göre, derinin temizlenmesindeki iyileşmenin Q4W rejimi ile tedavi edilenler için %67 (94/141), plasebo ile tedavi edilenler için %9 (12/134) olmuştur ($p<0,001$). 24. haftada PASI 75, PASI 90 ve PASI 100 yanıtı elde eden hastaların oranı, COPELLOR Q4W ile plaseboya kıyasla daha yüksek olmuştur ($p<0,001$). Eş zamanlı orta ila şiddetli psöriyazis ve psöriyatik artrit bulunan hastalarda COPELLOR Q2W, plaseboya kıyasla PASI 75, PASI 90 ve PASI 100 için anlamlı derecede daha yüksek yanıt oranı sergilemiş ($p<0,001$) ve Q4W rejimine kıyasla klinik açıdan anlamlı yarar sağlamıştır.

COPELLOR tedavisi sırasındaki tedavi yanıtları plaseboya kıyasla, ACR 20 için 1. hafta gibi erken bir zamanda, ACR 50 için 4. haftada ve ACR 70 için 8. haftada anlamlı derecede yüksek olmuş ve 24 hafta süresince korunmuştur.

Şekil 2. SPIRIT-P1 çalışmasında 24. Haftaya kadar zaman içindeki ACR 20 yanıtları



COPELLOR Q2W ve Q4W için: ^b plaseboya kıyasla $p<0,01$ ve ^c $p<0,001$.

SPIRIT-P1 ve SPIRIT-P2 çalışmalarında psöriyatik artrit hastalarında MTX tedavisi dahil eş zamanlı cDMARD kullanımı olup olmamasından bağımsız şekilde ACR 20/50/70 yanıtları benzerdir.

SPIRIT-P1 ve SPIRIT-P2 çalışmalarında hastanın ağrı değerlendirmesi dahil ACR yanıtlarının tüm bileşenlerinde iyileşmeler gösterilmiştir. 24. haftada modifiye Psöriyatik Artrit Yanıt Kriterleri (PsARC) yanıtı elde eden hastaların oranı, COPELLOR tedavisi alan hastalarda plasebo alanlara kıyasla daha yüksek olmuştur.

SPIRIT-P1 çalışmasında ACR 20/50/70, MDA, entezitin giderilmesi, daktillitin giderilmesi ve PASI 75/90/100 yanıt oranlarıyla değerlendirilen etkililik 52. haftaya kadar korunmuştur.

COPELLOR'un etkililik ve güvenliliği yaş, cinsiyet, ırk, hastalık süresi, başlangıçtaki vücut ağırlığı, başlangıçtaki psöriyazis tutulumu, başlangıçtaki CRP, başlangıçtaki DAS28-CRP; eş zamanlı kortikosteroid kullanımı ve önceden uygulanan biyolojik tedaviden bağımsız olarak ortaya konmuştur. COPELLOR; biyolojik kullanmamış, biyolojik maruziyeti bulunan ve biyolojik tedavinin başarısız olduğu hastalarda etkili bulunmuştur.

Radyografik yanıt

SPIRIT-P1 çalışmasında, yapısal hasar progresyonunun inhibisyonu radyografik olarak değerlendirilmiş ve modifiye toplam Sharp Skorunda (mTSS) ve skorun bileşenleri, Erozyon Skoru (ES) ve Eklem Boşluğu Daralması (JSN) skoru bakımından 24. ve 52. haftada başlangıca göre görülen değişiklik olarak ifade edilmiştir. 24. hafta verileri Tablo 9'da sunulmuştur.

Tablo 9. SPIRIT-P1'de modifiye Toplam Sharp Skorundaki Değişiklik

					Plaseboya kıyasla fark (%95 GA)	
	PBO (n = 106)	COPELLOR Q4W (N = 107)	COPELLOR Q2W (N = 103)	ADA (N = 101)	COPELLOR Q4W	COPELLOR Q2W
Başlangıç skoru, ortalama (SS)	17,6 (28,62)	19,2 (32,68)	15,2 (28,86)	15,9 (27,37)	NA	NA
24. Haftada başlangıca göre değişiklik, LSM (SH)	0,51 (0,092)	0,18 (0,090)	0,09 (0,091)	0,13 (0,093)	-0,33 (-0,57,-0,09) ^b	-0,42 (-0,66,-0,19) ^c

Kısaltmalar: ADA = adalimumab; GA = güven aralığı; Q4W = 4 haftada bir COPELLOR 80 mg; Q2W = 2 haftada bir COPELLOR 80 mg; LSM = en küçük kareler ortalaması; N = analiz popülasyonundaki hasta sayısı; PBO = plasebo; SH = standart hata; SS = standart sapma. b plaseboya kıyasla $p < 0,01$; c $p < 0,001$.

COPELLOR, radyografik eklem hasarı progresyonunu 24.haftada inhibe etmiş (Tablo 9) ve randomizasyondan 24.haftaya kadar radyografik eklem hasarı progresyonu (başlangıca göre $\leq 0,5$ mTSS değişikliği olarak tanımlanmıştır) bulunmayan hastaların oranı, COPELLOR Q2W için %94,8 ($p < 0,001$), COPELLOR Q4W için %89,0 ($p = 0,026$), adalimumab için %95,8 ($p < 0,001$) olurken, bunlara kıyasla plasebo için %77,4'tür. 52. haftada mTSS'de başlangıca göre ortalama değişiklik plasebo/COPELLOR için 0,27, COPELLOR Q2W/COPELLOR Q4W için 0,54, adalimumab/COPELLOR Q4W için 0,32 olmuştur. Randomizasyondan 52. haftaya kadar radyografik eklem hasarı progresyonu olmayan hastaların oranı, plasebo/COPELLOR Q4W için %90,9, COPELLOR Q2W/COPELLOR Q4W için %85,6, adalimumab/COPELLOR Q4W için %89,4'tür.

Fiziksel fonksiyon ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesi

SPIRIT-P1 ve SPIRIT-P2 çalışmalarında COPELLOR Q2W ($p < 0,001$) ve Q4W ($p < 0,001$) tedavisi alan ve Sağlık Değerlendirme Anketi-Engellilik İndeksi (HAQ-DI) ile fiziksel fonksiyon bakımından değerlendirilen hastalar 24. haftada, plasebo tedavisi alanlara kıyasla anlamlı iyileşme göstermiş ve bu iyileşmeler SPIRIT-P1 çalışmasında 52. haftaya kadar korunmuştur.

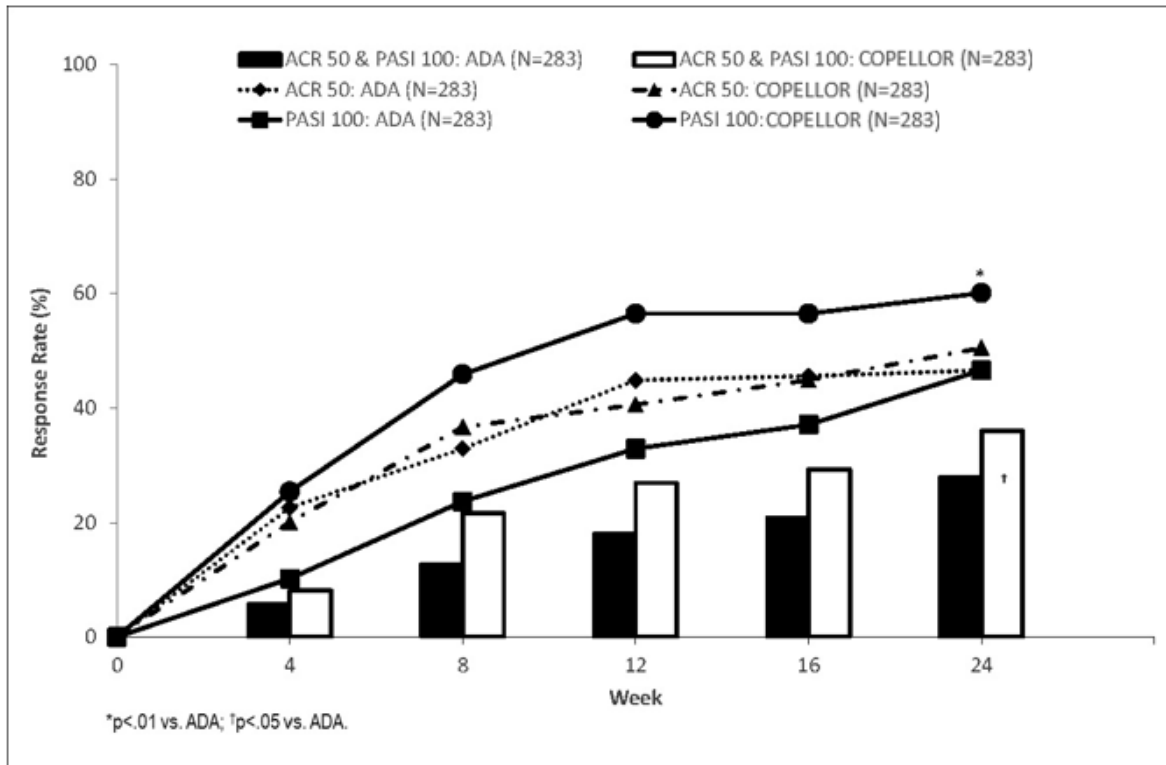
COPELLOR tedavisi alan hastalarda Kısa Form-36 Sağlık Anketi'nin (SF-36 PCS) Fiziksel Bileşenler Özeti skoruyla ölçülen sağlıkla ilgili yaşam kalitesinde iyileşmeler bildirilmiştir ($p<0,001$). Ayrıca Yorgunluk şiddeti NRS skorlarıyla değerlendirilen yorgunluk bakımından da iyileşmeler olduğu görülmüştür ($p<0,001$).

Pazarlama sonrası Faz 4, doğrudan karşılaştırmalı çalışma

COPELLOR'un etkililik ve güvenliliği daha önce biyolojik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç (bDMARD) almamış PsA'lı 566 hastada adalimumaba (ADA) kıyasla yürütülen çok merkezli, randomize, açık etiketli, kör değerlendiricili, paralel grup çalışmasında (SPIRIT-H2H) araştırılmıştır. Hastalar başlangıçta eşzamanlı cDMARD kullanımı ve orta dereceli ile şiddetli psöriyazis varlığına ($PASI\geq 12$, $BSA\geq 10$ ve $sPGA\geq 3$) göre gruplandırılmıştır.

COPELLOR çalışmanın primer sonlanım noktasında ADA'ya üstünlük göstermiştir: 24. haftada aynı anda ACR 50 ve PASI 100 yanıtının elde edilmesi (COPELLOR %36,0 ve ADA %27,9; $p=0,036$; %95 güven aralığı [%0,5, %15,8]). COPELLOR aynı zamanda ADA'ya kıyasla 24. haftada çalışmadaki temel sekonder sonlanım noktaları olan ACR 50'de benzer etkililik (önceden belirlenmiş sınır -%12) (ITT analiz: COPELLOR %50,5 ve ADA %46,6; ADA'ya göre %3,9 fark; %95 güven aralığı [-%4,3; %12,1]; PPS analiz COPELLOR: %52,3, ADA: %53,1, fark: -%0,8 [GA: -%10,3; %8,7]) ve PASI 100'de üstünlük (COPELLOR: %60,1 ve ADA: %46,6, $p=0,001$) göstermiştir.

Şekil 3: 0-24. Hafta Primer Sonlanım Noktası (Aynı anda ACR 50 ve PASI 100) ve Başlıca Sekonder Sonlanım Noktaları (ACR 50; PASI 100) Yanıt Oranları [ITT popülasyon, NRI]**



**** COPELLOR:** Orta ila şiddetli plak psöriyazisli hastalarda 0. haftada 160 mg ve sonrasında 12. haftaya kadar 2 haftada bir, daha sonra 4 haftada bir 80 mg ya da diğer hastalarda 0. haftada 160 mg, sonra 4 haftada bir 80 mg; ADA: orta ila şiddetli plak psöriyazisli hastalarda 0. haftada 80 mg, sonra 1. haftadan itibaren 2 haftada bir 40 mg ya da diğer hastalarda 0. haftada 40 mg, sonra 2 haftada bir 40 mg.

Yalnızca önceden tanımlanmış ve çoklu aralığa göre test edilmiş sonlanım noktası için anlamlılık düzeyi verilmiştir.

İmmünizasyon

Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada, iki doz ixekizumab sonrasında alınan (160 mg'ı takiben ikinci doz olarak 2 hafta sonra 80 mg) iki inaktif aşıda (tetanoz ve pnömokok) herhangi bir güvenlik endişesi belirlenmemiştir. Ancak, COPELLOR uygulandıktan sonra bu aşılarla karşı yeterli immün yanıt hakkında karar vermek için immünizasyon ile ilgili veriler yeterli değildir.

5.2 Farmakokinetik Özellikler

Genel özellikler:

Emilim:

Psöriyazis hastalarında tek subkütan ixekizumab dozunun ardından ortalama en yüksek konsantrasyonlara 5 ila 160 mg doz aralığında 4 ila 7. günlerde ulaşılmıştır. 160 mg başlangıç dozundan sonra ixekizumabın ortalama (SS) maksimum plazma konsantrasyonu (C_{maks}) 19,9 (8,15) µg/ml olarak bulunmuştur.

160 mg başlama dozundan sonra 80 mg Q2W doz rejimiyle kararlı durum (kd) 8. haftada elde edilmiştir. Ortalama (SS) $C_{maks,kd}$ ve $C_{dip,kd}$ tahminleri, 21,5 (9,16) µg/ml ve 5,23 (3,19) µg/ml'dir.

12. haftada 80 mg Q2W doz rejiminden 80 mg Q4W doz rejimine geçildikten sonra kararlı duruma yaklaşık 10 haftadan sonra ulaşılabacaktır. Ortalama (SS) $C_{maks,kd}$ ve $C_{dip,kd}$ tahminleri 14,6 (6,04) µg/ml ve 1,87 (1,30) µg/ml'dir.

Subkütan uygulama sonrası ixekizumabın ortalama biyoyararlanım analizlerde %54 ile %90 arasında hesaplanmıştır.

Dağılım:

Popülasyon farmakokinetiği analizlerine göre, kararlı durumdaki ortalama total dağılım hacmi 7,11 l'dir.

Biyotransformasyon:

Ixekizumab bir monoklonal antikordur ve aynı endojen immünoglobulinler gibi katabolik yollarla küçük peptitlere ve aminoasitlere degrade olması beklenir.

Eliminasyon:

Popülasyon farmakokinetik analizinde, ortalama serum klerensi 0,0161 l/sa olmuştur. Klerens dozdaki bağımsızdır. Popülasyon farmakokinetiği analizlerinden hesaplanan ortalama eliminasyon yarılanma ömrü, plak tipi psöriyazisi olanlarda 13 gündür.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Subkütan enjeksiyonla uygulanan 5 ila 160 mg doz aralığında maruziyet (EAA) orantılı olarak artmıştır.

Psöriyatik artrit

COPELLOR'un psöriyatik artrit hastalarında gözlenen farmakokinetik özellikleri, plak psöriyazis hastalarında görülen özelliklere benzer bulunmuştur. Popülasyon farmakokinetik modeline göre Psöriyatik artrit hastalarında COPELLOR'un biyoyararlanımı %61-84 aralığındadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriatrik popülasyon:

Klinik geliştirme çalışmalarında COPELLOR'a maruz kalmış 4204 plak tipi psöriyazis hastasından toplam 301'inin 65 yaş veya üstü ve 36'sının 75 yaş veya üzerinde olduğu kaydedilmiştir. Yaşlı hasta sayısının sınırlı olduğu (≥ 65 yaş için $n = 94$ ve ≥ 75 yaş için $n = 12$) popülasyon farmakokinetiği analizlerine dayanılarak, ileri yaştaki hastalar ile 65 yaşın altındakilerde klerens aynı bulunmuştur.

Sınırlı sayıda yaşlı hastanın yer aldığı bir popülasyon farmakokinetiği analizine göre (≥ 65 yaş için $n = 94$, ≥ 75 yaş için $n = 12$), yaşlı hastalardaki ve 65 yaş altındakilerdeki klirens benzer bulunmuştur. **Böbrek yetmezliği:**

Böbrek yetmezliğinin ixekizumabın farmakokinetiği üzerindeki etkilerini değerlendirmeye yönelik spesifik klinik farmakoloji çalışması yapılmamıştır. Bir IgG MAb olan bozulmamış ixekizumabın renal eliminasyonunun düşük ve önemsiz olması beklenir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliğinin ixekizumabın farmakokinetiği üzerindeki etkilerini değerlendirmeye yönelik spesifik klinik farmakoloji çalışması yapılmamıştır. IgG MAb'ler başlıca intraselüler katabolizmayla elimine olur ve karaciğer yetmezliğinin ixekizumab klerensini etkilemesi beklenmez.

5.3 Klinik Öncesi Güvenlilik Verileri

Tekrarlanan doz çalışmaları, güvenlik farmakoloji değerlendirmeleri ve üremeye ilgili ve gelişimsel toksisite çalışmalarına göre sinomolgus maymunlarından elde edilen klinik dışı veriler insanlar için spesifik bir risk göstermemiştir.

Sinomolgus maymunlarına 39 hafta süresince subkütan dozlarda 50 mg/kg'a kadar ixekizumab uygulaması organ toksisitesi ya da immün fonksiyon üzerinde istenmeyen etki (örn. T hücrelerine bağlı antikor yanıtı ve NK hücre aktivitesi) oluşturmamıştır. Maymunlara uygulanan haftalık 50 mg/kg subkütan doz 160 mg olan COPELLOR başlangıç dozunun yaklaşık 19 katıdır ve maymunlarda, önerilen doz rejimiyle insanlar için öngörülen kararlı durum maruziyetinin yaklaşık 61 katı maruziyet (EAA) oluşturmıştır.

Ixekizumabın karsinogenik veya mutajenik potansiyeline yönelik klinik dışı çalışma yapılmamıştır.

13 hafta boyunca haftada 50 mg/kg subkütan dozda ixekizumab verilen cinsel olgunluğa sahip sinomolgus maymunlarında üreme organları, menstrüel döngüler ya da sperm üzerinde herhangi bir etki görülmemiştir.

Gelişimsel toksisite çalışmalarında, ixekizumabın plasentayı geçtiği ve yavrunun kanında 6 aya kadar bulunduğu gösterilmiştir. Yüksek postnatal mortalite insidansı eş zamanlı kontrollere kıyasla ixekizumab verilen yavru maymunlarda görülmüştür. Bu öncelikle erken doğum veya yavruların anne tarafından ihmali, insan olmayan primat çalışmalarındaki yaygın bulgular ile ilişkilidir ve klinik olarak konu dışı olarak değerlendirilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum sitrat dihidrat
Sitrik asit, anhidr
Sodyum klorür
Polisorbat 80
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında (2 °C – 8 °C’de) saklayınız. COPELLOR 30°C’yi aşmayan sıcaklıklarda buzdolabı dışında 5 güne kadar saklanabilir. Dondurmayınız. Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Tip I berrak cam enjektör içinde 1 ml çözelti. Enjektör tek kullanımlık, tek dozluk kalem içerisine yerleştirilir. 1, 2 ya da 3 kullanıma hazır kalem içeren ambalajlar. Tüm ambalaj boyutları pazarlanmayabilir.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmedir.

Kullanma Kılavuzlar

Ambalaj içinde yer alan kalemlerle ilgili kullanma kılavuzlarına dikkatlice uyulmalıdır.

Kullanıma hazır kalem yalnızca tek kullanımlıktır.

Partiküller görülmesi halinde ya da çözelti bulanıksa ve/veya kahverengi renk almışsa COPELLOR kullanılmamalıdır. Dondurulmuş COPELLOR kullanılmamalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Lilly İlaç Ticaret Ltd Şti
Acıbadem Mah. Çeçen Sokak
Akasya Acıbadem Kent Etabı
A Blok Kat: 3
34660 Üsküdar / İstanbul

Tel: 0 216 554 00 00
Faks: 0 216 474 71 99

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

2018/174

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 02.04.2018
Ruhsat yenileme tarihi:-

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

../.../....