

UYARI: CİDDİ ENFEKSİYONLAR, MALİGNİTE VE TROMBOZ

CİDDİ ENFEKSİYONLAR

UNAMITY ile tedavi edilen hastalar, hastaneye yatışa veya ölüme yol açabilecek ciddi enfeksiyonlar geliştirme konusunda risk altındadır (bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve 4.8. İstenmeyen etkiler). Bu enfeksiyonları geliştiren hastaların çoğu, aynı zamanda metotreksat veya kortikosteroidler gibi immünosupresanlar almaktadır.

Eğer ciddi bir enfeksiyon gelişirse, enfeksiyon kontrol altına alınana kadar UNAMITY'yi kesiniz.

Bildirilen enfeksiyonlar şunları içerir:

- Pulmoner veya ekstrapulmoner hastalıklarla ortaya çıkabilen aktif tüberküloz. UNAMITY başlatılmadan önce ve tedavi sırasında hastalar latent tüberküloz açısından test edilmelidir. Latent enfeksiyon tedavisi, UNAMITY kullanımından önce düşünülmelidir.
- Kandidiyazis ve pnömositoz da dahil olmak üzere invaziv mantar enfeksiyonları. Hastalardaki invaziv mantar enfeksiyonu, lokalize hastalık yerine yayılmış olarak bulunabilir.
- Fırsatçı patojenlere bağlı bakteriyel, viral ve diğer enfeksiyonlar.

UNAMITY ile tedavinin riskleri ve yararları, kronik veya tekrarlayan enfeksiyonu olan hastalarda tedaviye başlamadan önce dikkatlice düşünülmelidir.

Tedaviye başlamadan önce latent tüberküloz enfeksiyonu için negatif olarak test edilen hastalarda olası tüberküloz gelişimi de dahil olmak üzere, UNAMITY ile tedavi sırasında ve sonrasında enfeksiyonun belirti ve bulgularının gelişimi açısından hastalar yakından izlenmelidir (bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

MALİGNİTE

UNAMITY ile tedavi edilen hastalarda lenfoma ve diğer maligniteler gözlemlenmiştir (bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

TROMBOZ

Derin venöz tromboz ve pulmoner emboli de dahil olmak üzere tromboz, UNAMITY ile tedavi edilen hastalarda plaseboya kıyasla artmış bir insidanda görülmüştür. Ayrıca, arteriyel tromboz vakaları bulunmaktadır. Bu olumsuz olayların çoğu ciddidir ve bazıları ölümle sonuçlanmıştır. Tromboz semptomları olan hastalar derhal değerlendirilmelidir (bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

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

UNAMITY 2 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Film kaplı her bir tablet 2 mg barisitinib içerir.

Yardımcı maddeler:

Lesitin (soya) 0,054 mg

Yardımcı maddeler için 6.1’e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Açık pembe, bir yüzünde “Lilly” ve diğer yüzünde “2” baskısı bulunan, 9,0 x 7,5 mm oblong tablet.

Tabletlerin her bir yanında girintili bir alan vardır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Romatoid artrit

UNAMITY bir veya birden fazla hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaca yetersiz yanıt veren ya da intoleransı olan yetişkin hastalarda orta ila şiddetli aktif romatoid artrit tedavisinde endikedir. UNAMITY monoterapi olarak veya metotreksat ile kombinasyon halinde kullanılabilir.

UNAMITY kullanımı sırasında diğer JAK inhibitörleri, biyolojik DMARD’lar veya azatiyoprin ve siklosporin gibi potent immünosüpresifler ile kombine edilmemelidir (farklı kombinasyonlarla ilgili mevcut veriler için bkz. Bölüm 4.4, 4.5 ve 5.1).

Atopik dermatit

UNAMITY sistemik tedaviye aday olan yetişkin hastalarda orta ila şiddetli atopik dermatit tedavisinde endikedir.

Alopesi areata

UNAMITY yetişkin hastalarda şiddetli alopesi areata tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi, UNAMITY'nin endike olduğu durumların, tanısında ve tedavisinde deneyimli hekimler tarafından başlatılmalıdır.

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

Romatoid artrit

UNAMITY'nin başlangıç dozu günde bir kez 4 mg'dır. 75 yaş ve üzerindeki hastalar için günde bir kez 2 mg'lık doz uygundur; bu doz, kronik veya rekürren enfeksiyon öyküsü bulunan hastalar için de uygun olabilir. Günde bir kez 4 mg'lık dozla hastalık aktivitesinde kalıcı kontrol elde eden ve doz azaltmaya uygun hastalar için de günde bir kez 2 mg'lık doz düşünülebilir (bkz. Bölüm 5.1).

Atopik dermatit

UNAMITY'nin başlangıç dozu günde bir kez 4 mg'dır. 75 yaş ve üzerindeki hastalar için günde bir kez 2 mg'lık doz uygundur; bu doz, kronik veya rekürren enfeksiyon öyküsü bulunan hastalar için de uygun olabilir. Günde bir kez 4 mg'lık dozla hastalık aktivitesinde kalıcı kontrol elde eden ve doz azaltmaya uygun hastalar için de günde bir kez 2 mg'lık doz düşünülebilir (bkz. Bölüm 5.1).

UNAMITY topikal steroidlerle ve topikal kalsinörin inhibitörleri ile birlikte veya tek başına kullanılabilir. Birlikte kullanım tedavi etkinliğini artırabilir.

8 haftalık tedavinin ardından terapötik faydaya dair kanıt göstermeyen hastalarda tedavinin kesilmesi düşünülmelidir.

Alopesi areata

Önerilen UNAMITY dozu günde bir kez 4 mg'dır. Bazı hastalar için günde bir kez 2 mg'lık bir doz uygun olabilir.

Tedavi başlangıcı

Mutlak lenfosit sayısı (ALC) 0.5×10^9 hücre/L altında, mutlak nötrofil sayısı (ANC) 1×10^9 hücre/L altında veya hemoglobin değeri 8 g/dL'den düşük olan hastalarda tedaviye başlanmamalıdır. Değerler bu sınırların üzerine çıktıktan sonra tedaviye başlanabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Uygulama şekli:

Oral yoldan kullanılır.

UNAMITY günde bir kez yemekle veya yemekten ayrı olarak alınır ve günün herhangi bir saatinde alınabilir.

Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Kreatinin klirensi 30 ile 60 mL/dak arasında olan hastalar için önerilen doz günde bir kez 2 mg'dır. UNAMITY'nin kreatinin klirensi 30 mL/dak altında olan hastalarda kullanımı önerilmez (bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif veya orta dereceli karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. UNAMITY'nin şiddetli karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda kullanımı önerilmez (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

UNAMITY'nin 0-18 yaş grubu çocuklarda ve adolesanlardaki güvenlilik ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Bu konuda veri yoktur.

Geriatrik popülasyon:

Yetmiş beş yaş ve üzeri hastalardaki klinik deneyim son derece sınırlıdır ve bu hastalarda tedaviye 2 mg'lık dozla başlanması uygundur.

Diğer

OAT3 inhibitörleriyle birlikte uygulama

Probenesid gibi güçlü inhibisyon potansiyeline sahip Organik Anyon Taşıyıcı 3 (OAT3) inhibitörleri kullanan hastalar için önerilen doz günde bir kez 2 mg'dır (bkz. Bölüm 4.5).

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya Bölüm 6.1’de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık.

Gebelik (bkz. Bölüm 4.6).

UNAMITY lesitin (soya) ihtiva eder. Fıstık ya da soya alerjisi olan hastalarda bu tıbbi ürün kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Enfeksiyonlar

Barisitinib üst solunum yolu enfeksiyonu gibi enfeksiyonlar bakımından plaseboya kıyasla daha yüksek bir riskle ilişkilidir (bkz. Bölüm 4.8). Romatoid artrit klinik çalışmalarında, önceden tedavi almamış hastalarda metotreksat ile kombinasyon, barisitinib monoterapisine kıyasla daha yüksek enfeksiyon sıklığıyla sonuçlanmıştır.

Aktif, kronik veya rekürren enfeksiyon bulunan hastalarda tedaviye başlanmadan önce UNAMITY tedavisinin riskleri ve yararları dikkatle ele alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.2). Enfeksiyon geliştiği takdirde, hasta dikkatle izlenmeli ve hastanın standart tedaviye yanıt vermemesi halinde UNAMITY tedavisine geçici olarak ara verilmelidir. Enfeksiyon geçene kadar UNAMITY tedavisine devam edilmemelidir.

Tüberküloz

Hastalar UNAMITY tedavisine başlamadan önce tüberküloz (TB) taramasından geçmelidir. Aktif TB bulunan hastalara UNAMITY verilmemelidir. Önceden tedavi uygulanmamış latent TB bulunan hastalarda UNAMITY tedavisine başlamadan önce anti-TB tedavisi düşünülmelidir.

Hematolojik anormallikler

Klinik çalışmalarda yer alan hastaların %1’inden azında mutlak nötrofil sayısı (ANC) $<1 \times 10^9$ hücre/L, mutlak lenfosit sayısı (ALC) $<0,5 \times 10^9$ hücre/L ve hemoglobin <8 g/dL bildirilmiştir.

Rutin hasta yönetimi sırasında ANC $<1 \times 10^9$ hücre/L, ALC $<0,5 \times 10^9$ hücre/L veya hemoglobin <8 g/dL saptanan hastalarda tedaviye başlanmamalı veya tedaviye geçici olarak ara verilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

Lenfositoz riski romatoid artritli yaşlı hastalarda daha yüksektir. Nadir lenfoproliferatif bozukluk vakaları bildirilmiştir.

Viral reaktivasyon

Klinik çalışmalarda herpes virüsü reaktivasyonu (örn. herpes zoster, herpes simpleks) dahil viral reaktivasyon bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Romatoid artrit klinik çalışmalarında herpes

zoster önceden hem biyolojik hem de konvansiyonel DMARD tedavisi almış olan 65 yaş ve üzeri hastalarda daha yaygın bildirilmiştir. Bir hastada herpes zoster gelişmesi halinde, epizod geçene kadar UNAMITY tedavisine geçici olarak ara verilmelidir.

UNAMITY tedavisine başlanmadan önce klinik kılavuza uygun şekilde viral hepatit taraması yapılmalıdır. Aktif hepatit B veya C enfeksiyonuna ilişkin kanıt bulunan hastalar klinik çalışmalara dahil edilmemiştir. Hepatit C antikoru pozitif ancak hepatit C virüs RNA'sı negatif olan hastaların katılmasına izin verilmiştir. Hepatit B yüzey antikoru ve hepatit B çekirdek antikoru bulunan, hepatit B yüzey antijeni bulunmayan hastaların da katılmasına izin verilmiş ancak bu hastaların hepatit B virüsü (HBV) DNA ekspresyonu bakımından izlenmeleri gerekmiştir. HBV DNA saptandığı takdirde, tedaviye ara vermenin gerekli olup olmadığı konusunda bir karaciğer uzmanına danışılmalıdır.

Aşı

Barisitinib kullanan hastalarda canlı aşılarla yanıtla ilgili veri yoktur. UNAMITY tedavisi sırasında veya tedaviden hemen önce canlı, zayıflatılmış aşılarda yapılması tavsiye edilmemektedir. UNAMITY tedavisine başlamadan önce güncel aşı uygulama rehberi doğrultusunda tüm immünizasyonların tamamlanması önerilir.

Lipidler

Barisitinib tedavisi alan hastalarda kan lipid parametrelerinde plaseboya kıyasla doza bağlı artışlar bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). LDL kolesterol yükselmeleri, statin tedavisine yanıt olarak tedavi öncesi düzeylere gerilemiştir. UNAMITY tedavisine başladıktan yaklaşık 12 hafta sonra lipid parametreleri değerlendirilmeli ve sonrasında hastalar hiperlipidemiye ilişkin uluslararası klinik kılavuzlar doğrultusunda yönetilmelidir. Lipid parametrelerindeki yükselmelerin kardiyovasküler morbidite ve mortalite üzerine etkisi belirlenmemiştir.

Hepatik transaminazlarda yükselme

Barisitinib ile tedavi edilen hastalarda plaseboya kıyasla kan alanin transaminaz (ALT) ve aspartat transaminaz (AST) aktivitesinde doza bağlı artışlar bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Klinik çalışmalarda yer alan hastaların %1'inden azında ALT ve AST düzeylerinde normal üst sınır (ULN) $\times \geq 5$ ve ≥ 10 artış kaydedilmiştir. Romatoid artrit klinik çalışmalarında önceden tedavi almamış hastalarda; barisitinibin metotreksat ile kombine kullanımı, barisitinib monoterapisi ile karşılaştırıldığında, hepatik transaminaz yükselmelerinin sıklığında artışla sonuçlanmıştır (bkz. Bölüm 4.8).

Rutin hasta yönetimi sırasında ALT veya AST artışı gözlemlendiği ve ilaçla indüklenen karaciğer hasarından şüphelenildiği takdirde, bu tanı dışlanana kadar UNAMITY tedavisine geçici olarak ara verilmelidir.

Malignite

Romatoid artritli hastalar lenfoma dahil maligniteler bakımından daha yüksek risk altındadır. İmmünomodülatör tıbbi ürünler lenfomanın da dahil olduğu malignitelere ilişkin riski artırır.

Barisitinib maruziyetinden sonra malignitelerin potansiyel insidansını değerlendirmek için yeterli klinik veri yoktur. Uzun dönem güvenlik değerlendirmeleri devam etmektedir.

Venöz Tromboembolizm

Barisitinib uygulanan hastalarda derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner embolizm (PE) olayları bildirilmiştir. İleri yaş, obezite, DVT/PE öyküsü gibi DVT/PE risk faktörleri bulunan veya ameliyat olan ve hareketsiz kalan hastalarda UNAMITY dikkatle kullanılmalıdır. DVT/PE'nin klinik özellikleri ortaya çıktığı takdirde, UNAMITY tedavisi kesilmelidir ve hasta hemen değerlendirilerek, gereken tedavi uygulanmalıdır.

Laboratuvar izlemi

Tablo 1. Laboratuvar ölçütleri ve izlem kılavuzu

Laboratuvar Ölçütü	Etki	İzlem Kılavuzu
Lipid parametreleri	Hastalar hiperlipidemiye ilişkin uluslararası klinik kılavuzlar doğrultusunda yönetilmelidir.	Tedavi başladıktan 12 hafta sonra ve sonrasında hiperlipidemiye ilişkin uluslararası klinik kılavuzlar doğrultusunda
Mutlak Nötrofil Sayısı (ANC)	ANC $<1 \times 10^9$ hücre/L olduğu takdirde tedaviye ara verilmelidir. ANC bu değerin üzerine çıktığında tedaviye yeniden başlanabilir.	Tedaviye başlamadan önce ve sonrasında rutin hasta yönetimine göre
Mutlak Lenfosit Sayısı (ALC)	ALC $<0.5 \times 10^9$ hücre/L olduğu takdirde tedaviye ara verilmelidir. ALC bu değerin üzerine çıktığında tedaviye yeniden başlanabilir.	
Hemoglobin (Hb)	Hb <8 g/dL olduğu takdirde tedaviye ara verilmelidir. Hb bu değerin üzerine çıktığında tedaviye yeniden başlanabilir.	
Hepatik transaminazlar	İlaçla indüklenen karaciğer hasarından şüphelenilmesi halinde, tedaviye geçici olarak ara verilmelidir.	

İmmünoşüpresif tıbbi ürünler

Aditif immünoşüpresyon riski dışlanamadığı için, biyolojik DMARD'lar, biyolojik immünomodülatörler veya diğer Janus kinaz (JAK) inhibitörleriyle kombinasyon tavsiye edilmemektedir.

Romatoid artritte, barisitinibin potent immünoşüpresif tıbbi ürünlerle (örn. azatiyoprin, takrolimus, siklosporin) birlikte kullanımına ilişkin veriler sınırlıdır ve bu tip kombinasyonlar kullanılırken dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Atopik dermatitte ve alopesi areatada, siklosporin veya diğer potent immünosupresanlar ile kombinasyonu araştırılmamıştır ve önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.5).

Divertikülit

Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası kaynaklardan, divertikülit ve gastrointestinal perforasyon olayları bildirilmiştir. Barisitinib, divertiküler hastalığı olan hastalarda ve özellikle artan divertikülit riski ile ilişkilendirilmiş, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar, kortikosteroidler ve opioidler ile kronik olarak tedavi edilen hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Yeni gelişen abdominal bulguları ve semptomları olan hastalar, divertikülit ya da gastrointestinal perforasyonun erken teşhisi açısından hızlı bir şekilde değerlendirilmelidir.

Aşırı duyarlılık

Pazarlama sonrasında, barisitinib uygulamasıyla ilişkili aşırı duyarlılık vakaları bildirilmiştir. Eğer ciddi alerjik ya da anafilaktik reaksiyon meydana gelirse, barisitinib kullanımı hemen durdurulmalıdır.

UNAMITY lesitin (soya) ihtiva eder. Fıstık ya da soya alerjisi olan hastalarda bu tıbbi ürün kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Farmakodinamik etkileşimler

İmmünosüpresif tıbbi ürünler:

Biyolojik DMARD'lar, biyolojik immünomodülatörler veya diğer JAK inhibitörleriyle kombinasyon konusunda çalışma yoktur. Romatoid artrit, klinik çalışmalarda barisitinibin azatiyoprin, takrolimus, siklosporin gibi potent immünosüpresif tıbbi ürünlerle birlikte kullanımına ilişkin veriler sınırlıdır ve aditif immünosüpresyon riski dışlanamaz. Atopik dermatitte ve alopesi areatada, siklosporin veya diğer potent immünosupresanlar ile kombinasyonu araştırılmamıştır ve önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Diğer tıbbi ürünlerin barisitinibin farmakokinetik özelliklerini etkileme potansiyeli

Taşıyıcılar

Barisitinib *in vitro* koşullarda organik anyon taşıyıcı (OAT)3, P-glikoprotein (Pgp), meme kanseri direnç proteini (BCRP) ve çoklu ilaç ve toksik ekstrüzyon proteini (MATE)2-K için bir substrattır. Bir klinik farmakoloji çalışmasında, probenesid (güçlü inhibisyon potansiyeline sahip bir OAT3 inhibitörü) dozlaması barisitinibin $EAA_{(0-\infty)}$ değerinde 2 kat artışa neden olurken, t_{maks} veya C_{maks} değişmemiştir. Sonuç olarak, probenesid gibi güçlü inhibisyon potansiyeline sahip bir OAT3 inhibitörü kullanan hastalar için önerilen doz günde bir kez 2 mg'dır (bkz. Bölüm 4.2). İnhibisyon potansiyeli daha düşük OAT3 inhibitörleriyle klinik farmakoloji çalışması yapılmamıştır. Bir ön ilaç olan leflunomid, zayıf bir OAT3 inhibitörü

olan teriflunomide hızlıca dönüşür ve bu nedenle barisitinib maruziyetinin artmasına neden olabilir. Bu konuya dair özel etkileşim çalışmaları yapılmadığı için, barisitinib ile eşzamanlı olarak leflunomid veya teriflunomid kullanılırken dikkatli olunmalıdır. OAT3 inhibitörlerinden ibuprofen ve diklofenak ile eşzamanlı kullanım barisitinib maruziyetinin artmasına yol açabilir; ancak, bu ilaçların OAT3 inhibisyon potansiyeli probeneside kıyasla düşüktür ve bu nedenle, klinik açıdan anlamlı bir etkileşim beklenmez. Barisitinibin siklosporin (Pgp/BCRP inhibitörü) veya metotreksat (OATP1B1, OAT1, OAT3, BCRP, MRP2, MRP3 ve MRP4 dahil birçok taşıyıcının substratı) ile birlikte uygulanması barisitinib maruziyeti üzerinde klinik açıdan anlamlı etkiye neden olmamıştır.

Sitokrom P450 enzimleri

Dozun %10'undan azı oksidasyonla metabolize olduğu halde, barisitinib *in vitro* koşullarda bir sitokrom P450 enzimi (CYP)3A4 substratıdır. Klinik farmakoloji çalışmalarında barisitinib ile ketokonazolün (güçlü bir CYP3A inhibitörü) birlikte uygulanması barisitinibin farmakokinetiği üzerinde klinik açıdan anlamlı etki göstermemiştir. Barisitinibin flukonazol (orta dereceli CYP3A/CYP2C19/CYP2C9 inhibitörü) veya rifampisin (güçlü bir CYP3A indükleyici) ile birlikte uygulanması barisitinib maruziyeti üzerinde klinik açıdan anlamlı etkiye neden olmamıştır.

Mide pH değerini modifiye edici ajanlar

Mide pH değerinin omeprazol ile yükseltilmesi barisitinib maruziyeti üzerinde klinik açıdan anlamlı etki göstermemiştir.

Barisitinibin diğer tıbbi ürünlerin farmakokinetik özelliklerini etkileme potansiyeli

Taşıyıcılar

In vitro koşullarda barisitinib klinik açıdan anlamlı konsantrasyonlarda OAT1, OAT2, OAT3, organik katyon taşıyıcı (OCT) 2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 ve MATE2-K'nin inhibitörü değildir. Barisitinib OCT1'in klinik açıdan anlamlı bir inhibitörü olabilir; ancak, günümüzde klinik açıdan anlamlı etkileşimlerin öngörülebileceği, bilinen bir seçici OCT1 substratı yoktur. Klinik farmakoloji çalışmalarında barisitinib digoksin (Pgp substratı) veya metotreksat (birçok taşıyıcının substratı) ile birlikte uygulandığında maruziyeti üzerinde klinik açıdan anlamlı etki görülmemiştir.

Sitokrom P450 enzimleri

Klinik farmakoloji çalışmalarında barisitinib ile simvastatin, etinil östradiol veya levonorgestrel gibi CYP3A substratları birlikte uygulandığında bu tıbbi ürünlerin farmakokinetik özelliklerinde klinik açıdan anlamlı değişiklik olmamıştır.

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 bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, barisitinib alırken gebe kalmaktan kaçınmaları gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir. Hastanın UNAMITY tedavisi sırasında hamile kalması halinde, ebeveynler fetusla ilgili potansiyel risk hakkında bilgilendirilmelidir. Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlar tedavi sırasında ve tedaviden sonra en az 1 hafta süreyle etkili kontrasepsiyon kullanmalıdır.

Gebelik dönemi

UNAMITY gebelik döneminde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

İnsanlarda fetal gelişime etkisi bilinmemektedir. JAK/STAT yolağının erken embriyonik gelişimi etkileyebilecek olan hücre adezyonuna ve hücre polaritesine dahil olduğu gösterilmiştir. Etki mekanizmasına, maternal ve embriyo-fetal toksisite (insanlardaki maksimum maruziyetin geçildiği dozlarda hayvanlarda görülen iskelet anomalileri dahil) bulgularına bağlı olarak, barisitinib hamilelik sırasında ancak potansiyel yararı fetus üzerine olan potansiyel risklerinden fazla ise kullanılmalıdır.

JAK/STAT yolağının, erken embriyonik gelişimi etkileyebilen hücre adezyonu ve hücre polaritesinde rol aldığı gösterilmiştir. Gebe kadınlarda barisitinib kullanımıyla ilgili yeterli veri yoktur. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda üreme toksisitesi görülmüştür (bkz. Bölüm 5.3). Barisitinibin tavşanlarda ve sıçanlarda teratojenik olduğu bulunmuştur. Hayvanlarda yapılan çalışmalar barisitinibin *in utero* dönemde daha yüksek dozajlarla kemik gelişimi üzerinde advers etki oluşturabileceğini göstermektedir.

Laktasyon dönemi

Barisitinibin/metabolitlerinin insanlarda anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvanlardan elde edilen mevcut farmakodinamik/toksikolojik veriler barisitinibin anne sütüne geçtiğini göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Yeni doğan/bebek ile ilgili riskin dışlanması mümkün değildir ve UNAMITY emzirme döneminde kullanılmamalıdır. Emzirmenin çocuğa getireceği yararlar ve tedavinin kadına sağlayacağı yararlar dikkate alınarak, emzirmeye veya barisitinib tedavisine devam etmeme konusunda bir karar verilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilité

Hayvanlarda yapılan çalışmalar barisitinibin, tedavi süresince kadınlarda fertilitéyi azaltma potansiyeline sahip olduğunu düşündürmektedir ancak erkeklerde spermatogenez üzerinde etki gözlenmemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerine etkiler

UNAMITY araç ve makine kullanımı üzerinde etki göstermez veya ihmal edilebilir etki gösterir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

UNAMITY ile ortaya çıktığı bildirilen en yaygın advers reaksiyonlar, LDL kolesterol düzeyinde yükselme, üst solunum yolu enfeksiyonları, baş ağrısı, herpes simplex ve idrar yolu enfeksiyonudur. Romatoid artritli hastalarda ciddi pnömoni ve ciddi herpes zoster yaygın olmayan olarak ortaya çıkmıştır.

Advers reaksiyonların tablo halindeki listesi

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ve $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ve $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ve $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Tablo 2'deki sıklıklar, aksi belirtilmedikçe, romatoid artrit, atopik dermatit ve alopesi areata endikasyonlarındaki klinik araştırmalardan ve/veya pazarlama sonrası elde edilen entegre verilere dayanmaktadır; endikasyonlar arasında sıklıklarda dikkate değer farklılıklar mevcutsa, bunlar tablonun altındaki dipnotlarda sunulmuştur.

Tablo 2. Advers Reaksiyonlar

Sistem Organ Sınıfı	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Üst solunum yolu enfeksiyonları	Herpes zoster ^b Herpes simpleks Gastroenterit İdrar yolu enfeksiyonu Pnömoni ^d	

Kan ve lenf sistemi hastalıkları		Trombositoz > 600 x 10 ⁹ hücre/L ^{a, d}	Nötropeni < 1 x 10 ⁹ hücre/L ^a
Bağışıklık sistemi hastalıkları			Yüzün şişmesi Ürtiker
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Hiperkolesterolemi ^a		Hipertrigliseridemi ^a
Sinir sistemi hastalıkları		Baş ağrısı	
Vasküler hastalıklar			Derin ven trombozu ^b
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar			Pulmoner emboli ^f
Gastrointestinal hastalıklar		Bulantı ^d Karın ağrısı ^d	Divertikülit
Hepato-bilier hastalıklar		ALT artışı ≥ 3 x ULN ^{a, d}	AST artışı ≥ 3 x ULN ^{a, e}
Deri ve deri altı doku hastalıkları		Döküntü Akne ^c	
Araştırmalar		Kreatin fosfokinaz düzeyinde >5 x ULN artış ^{a, c}	Kilo alma

a. Laboratuvar izlemi sırasında saptanan değişiklikleri içermektedir (bkz. aşağıdaki metin).

b. Herpes zoster ve derin ven trombozu sıklığı, romatoid artrit klinik çalışmalarına dayanmaktadır.

c. Romatoid artrit klinik çalışmalarında, akne ve kreatin fosfokinaz düzeyinde >5 x ULN artış sıklığı yaygın olmayan olmuştur.

d. Atopik dermatit klinik çalışmalarında, bulantı ve ALT artışı ≥ 3 x ULN sıklığı yaygın olmayan olmuştur. Alopesi areata klinik çalışmalarında, karın ağrısı sıklığı yaygın olmayan olmuştur. Atopik dermatit ve alopesi areata klinik çalışmalarında, pnömoni ve trombositoz > 600 x 10⁹ hücre/L sıklığı yaygın olmayan olmuştur.

e. Alopesi areata klinik çalışmalarında, AST ≥ 3 x ULN sıklığı yaygın olmuştur.

f. Pulmoner emboli sıklığı, romatoid artrit ve atopik dermatit klinik çalışmalarına dayanmaktadır.

Seçili advers reaksiyonların tanımı

Gastrointestinal hastalıklar

Romatoid artrit klinik çalışmalarında, önceden tedavi almamış hastalarda 52 haftalık süredeki bulantı sıklığının metotreksat ve UNAMITY kombinasyon tedavisinin (%9,3), tek başına metotreksat (%6,2) veya tek başına UNAMITY (%4,4) tedavisinden daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Romatoid artrit (RA), atopik dermatit (AD) ve alopesi areata (AA) klinik

çalışmalarından elde edilen entegre verilerde, bulantı en sık olarak tedavinin ilk 2 haftası içinde ortaya çıkmıştır.

Karın ağrısı vakaları genellikle hafif, geçici, enfeksiyöz veya enflamatuvar gastrointestinal hastalıklarla ilişkili değildir ve tedavinin kesilmesine neden olmamıştır.

Enfeksiyonlar

RA, AD ve AA klinik çalışmalarından elde edilen entegre verilerde, enfeksiyonların çoğu hafif ila orta şiddette olmuştur. Herpes zoster sıklığı RA'da yaygın, AD'de çok seyrek ve AA'da yaygın olmayan olmuştur. Atopik dermatit klinik çalışmalarında, UNAMITY ile plaseboya kıyasla antibiyotik tedavisi gerektiren daha az cilt enfeksiyonu olmuştur.

Ciddi enfeksiyon insidansının UNAMITY ve plasebo için benzer olduğu görülmüştür. Uzun süreli maruz kalma sırasında ciddi enfeksiyonların insidansı sabit kalmıştır. Klinik çalışma programında ciddi enfeksiyonlara ilişkin genel insidans oranı 100 hasta yılı için, RA'da 3,2; AD'de 2,1 ve AA'da 0,6 olarak kaydedilmiştir. Romatoid artritli hastalarda ciddi pnömoni ve ciddi herpes zoster yaygın olmayan olarak ortaya çıkmıştır.

Hepatik transaminazlarda yükselme

16 haftayı aşan çalışmalarda kan ALT ve AST aktivitesinde doza bağlı artışlar bildirilmiştir. Ortalama ALT/AST'deki yükselmeler zamanla sabit kalmıştır. Çoğu hepatik transaminaz yükselmesi $\geq 3 \times$ ULN vakası asemptomatik ve geçici olmuştur.

RA hastalarında UNAMITY ile metotreksat gibi potansiyel hepatotoksik tıbbi ürünlerin kombinasyonu bu yükselmelerin sıklığında artışla sonuçlanmıştır.

Lipid düzeylerinde yükselme

RA, AD ve AA klinik çalışmalarından elde edilen entegre verilerde, barisitinib tedavisi trigliseridlerde artışlarla ve total kolesterol, LDL kolesterol ve HDL kolesterolünde doza bağlı artışlarla ilişkilendirilmiştir. LDL/HDL oranında değişiklik olmamıştır. Yükselmeler 12. haftada gözlemlenmiş ve sonrasında RA'da uzun dönem uzatma çalışması dahil olmak üzere başlangıca göre daha yüksek değerlerde stabil kalmıştır. AD ve AA'lı hastalarda ortalama toplam ve LDL kolesterol 52 hafta boyunca artmıştır.

LDL kolesterol yükselmeleri, statin tedavisine yanıt olarak tedavi öncesi düzeylere gerilemiştir.

Kreatin fosfokinaz (CPK)

Barisitinib tedavisi, doza bağlı CPK artışları ile ilişkilendirilmiştir. Ortalama CPK yükselmeleri 4 haftada gözlemlenmiştir ve daha sonra başlangıçtan daha yüksek bir değerde sabit kalmıştır. Endikasyonlar arasında, çoğu vakada CPK yükselmeleri $> 5 \times$ ULN geçici olup,

tedaviyi bırakmaya neden olmamıştır. Klinik çalışmalarda, doğrulanmış rabdomiyoliz vakası olmamıştır.

Nötropeni

Ortalama nötrofil sayısı 4 haftada azalmıştır ve zaman içinde başlangıçtan daha düşük bir değerde sabit kalmıştır. Nötropeni ile ciddi enfeksiyonların ortaya çıkışı arasında net bir ilişki belirlenmemesine rağmen, çalışmalarda ANC $<1 \times 10^9$ hücre/L olduğunda tedaviye ara verilmiştir.

Trombositoz

Ortalama platelet sayısındaki artışlar başlangıca göre daha yüksek değerlerde gözlemlenmiştir ve stabil kalmıştır.

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 10 gün süreyle günlük en fazla 20 mg şeklindeki çoklu dozlar ve maksimum 40 mg tek dozlar doz sınırlayıcı toksisite olmaksızın uygulanmıştır. Advers olayların daha düşük dozlarda görülen olaylara benzer olduğu ve spesifik toksisite gözlenmediği belirlenmiştir. Sağlıklı gönüllülerde tek doz 40 mg’lık tek doza ilişkin farmakokinetik veriler, uygulanan dozun %90’ından büyük bir kısmının 24 saat içinde eliminasyona uğramasının bekleneceğini göstermiştir. Doz aşımı olması halinde, hastanın advers reaksiyonlarla ilgili bulgu ve semptomlar bakımından izlenmesi önerilir. Advers reaksiyon gelişen hastalara uygun tedavi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ve immünomodülatör ajanlar, immünosupresanlar, selektif immünosüpresanlar

ATC kodu: L04AA37

Etki mekanizması

Barisitinib Janus kinaz (JAK)1 ve JAK2’nin seçici ve geri dönüşümlü bir inhibitörüdür. İzole

enzim çalışmalarında barisitinib; JAK1, JAK2, Tirozin Kinaz 2 ve JAK3 aktivitesini sırasıyla 5,9, 5,7, 53 ve >400 nM'lik IC₅₀ değerleriyle inhibe etmiştir.

JAK'lar; hematopoezde, inflamasyonda ve immün fonksiyonda rol alan çeşitli sitokinler ve büyüme faktörlerinin hücre yüzeyi reseptörlerinden gelen intraselüler sinyalleri dönüştüren enzimlerdir. İntraselüler sinyal yolağında JAK'lar, sinyal ileticisi ve transkripsiyon aktivatörlerini (STAT'lar) fosforiller ve aktifleştirir, STAT'lar da hücre içi gen ekspresyonunu aktive eder.

Barisitinib JAK1 ve JAK2 enzimatik aktivitesini kısmen inhibe ederek bu sinyal yollarını modüle eder, böylece STAT'ların fosforillemesini ve aktivasyonunu azaltır.

Farmakodinamik etkiler

IL-6 ile indüklenen STAT3 fosforilasyonunun inhibisyonu

Barisitinib uygulaması sağlıklı bireylerin tam kanında IL-6 ile indüklenen STAT3 fosforilasyonunda doza bağlı inhibisyonla sonuçlanmış, maksimum inhibisyon dozlamadan 2 saat sonra gözlemlenmiş ve 24 saat içinde başlangıca yakın değerlere dönüş kaydedilmiştir.

İmmünoglobulinler

Ortalama serum IgG, IgM ve IgA değerleri UNAMITY tedavisine başlandıktan 12 hafta sonra azalmış ve en az 104 hafta süresince başlangıçtan düşük değerlerde stabil kalmıştır. Çoğu hastada, immünoglobulinlerdeki değişiklikler normal referans aralık dahilinde gerçekleşmiştir.

Lenfositler

Ortalama mutlak lenfosit sayısı UNAMITY tedavisi başlandıktan sonra 1 hafta içinde artmış, 24 hafta içinde başlangıç değerine dönmüş ve sonrasında en az 104 hafta süreyle stabil kalmıştır. Çoğu hastada, lenfosit sayısındaki değişiklikler normal referans aralık dahilinde gerçekleşmiştir.

C reaktif protein

Romatoid artritli hastaların serum C reaktif protein (CRP) düzeylerinde azalma UNAMITY tedavisine başlandıktan sonra 1 hafta gibi erken bir dönemde görülmüş ve dozlama süresince korunmuştur.

Kreatinin

Romatoid artritte barisitinib, 2 haftalık tedaviden sonra kreatinin düzeyinde plaseboya kıyasla 3,8 mikromol/L artışa sebep olmuştur, bu artış tedavinin 104 haftası boyunca stabil kalmıştır. Bu durum, barisitinibin renal tübüllerdeki kreatinin sekresyonunu inhibe etmesinden kaynaklanıyor olabilir. Sonuç olarak, böbrek fonksiyonunda gerçek bir kayıp ya da renal advers olaylar olmaksızın serum kreatinin değerine dayanan glomerüler filtrasyon hızı

tahminlerinde hafif azalma olabilir. Atopik dermatitte de benzer gözlemler yapılmıştır. Alopesi areatada, ortalama serum kreatinini zamanla artmaya devam etmiştir. Atopik dermatitte ve alopesi areatada barisitinib, 4. haftada sistatin C (glomerüler filtrasyon hızını tahmin etmek için de kullanılır) düşüşü ile ilişkilendirilmiştir, daha sonra daha fazla düşüş kaydedilmemiştir.

In vitro deri modelleri

Pro-enflamatuar sitokinler (örneğin IL-4, IL-13, IL-31) ile tedavi edilen bir *in vitro* insan deri modelinde, barisitinib, epidermal keratinosit pSTAT3 ekspresyonunu azaltmıştır ve derinin bariyer fonksiyonunda ve atopik dermatitin patogeneğinde rol oynayan bir protein olan filaggrin ekspresyonunu arttırmıştır.

Aşı çalışması

Barisitinibin cansız aşılarla karşı hümmoral yanıt üzerindeki etkisi 2 veya 4 mg stabil barisitinib tedavisi alan ve inaktifleştirilmiş pnömokok ya da tetanoz aşısı olan RA tanılı 106 hastada değerlendirilmiştir. Bu hastaların büyük bölümünde (n = 94) eşzamanlı metotreksat tedavisi almıştır. Toplam popülasyon için, pnömokok aşısı hastaların %68'inde tatmin edici bir IgG immün yanıtıyla sonuçlanmıştır (%95 GA: %58,4, %76,2). Hastaların %43,1'inde (%95 GA: %34,0, %52,8) tetanoz aşısına karşı tatmin edici bir IgG immün yanıtı elde edilmiştir.

Klinik etkililik

Romatoid artrit

Günde bir kez UNAMITY'nin etkililik ve güvenliliği, ACR/EULAR 2010 kriterlerine göre orta ila şiddetli aktif romatoid artrit tanısı bulunan hastaların yer aldığı 4 faz III, randomize, çift kör, çok merkezli çalışmada değerlendirilmiştir (bkz. Tablo 3). 18 yaş ve üzeri hastalar katılım için uygun bulunmuştur. Başlangıçta en az 6 hassas ve 6 şiş eklem bulunması şartı aranmıştır. Bu çalışmaları tamamlayan tüm hastalar 4 yıla kadar sürekli tedaviye ilişkin uzun süreli uzatma çalışmasına alınmak için uygun olarak değerlendirilmiştir.

MTX kullanmamış hastaların yer aldığı RA-BEGIN çalışması, diğer DMARD'lara yetersiz yanıt veren veya intolerans gösteren hedef hasta popülasyonunu destekler niteliktedir (bkz. Bölüm 4.1)

Tablo 3. Klinik Çalışma Özeti

Çalışmanın adı (Süre)	Popülasyon (Sayı)	Tedavi kolları	Önemli sonuç ölçütlerinin özeti
--------------------------	----------------------	----------------	---------------------------------

RA-BEGIN (52 hafta)	MTX kullanmamış ¹ (584)	• UNAMITY 4 mg QD • UNAMITY 4 mg QD + MTX • MTX	• Primer sonlanım noktası: 24. Haftada ACR20 • Fiziksel Fonksiyon (HAQ-DI) • Radyografik progresyon (mTSS) • Düşük hastalık aktivitesi ve Remisyon (SDAI)
RA-BEAM (52 hafta)	MTX-IR ² (1305)	• UNAMITY 4 mg QD • Adalimumab 40 mg SK Q2W • Plasebo Tüm hastalarda arka planda MTX tedavisi	• Primer sonlanım noktası: 12. haftada ACR20 • Fiziksel Fonksiyon (HAQ-DI) • Radyografik progresyon (mTSS) • Düşük hastalık aktivitesi ve Remisyon (SDAI) • Sabah Eklem Sertliği
RA-BUILD (24 hafta)	cDMARD-IR ³ (684)	• UNAMITY 4 mg QD • UNAMITY 2 mg QD • Plasebo Çalışmaya girişte stabil cDMARD kullanılıyorsa arka planda cDMARD'lar⁵	• Primer sonlanım noktası: 12. Haftada ACR20 • Fiziksel Fonksiyon (HAQ-DI) • Düşük hastalık aktivitesi ve remisyon (SDAI) • Radyografik progresyon (mTSS) • Sabah Eklem Sertliği
RA-BEACON (24 hafta)	TNF-IR ⁴ (527)	• UNAMITY 4 mg QD • UNAMITY 2 mg QD • Plasebo Arka planda cDMARD'lar⁵	• Primer sonlanım noktası: 12. Haftada ACR20 • Fiziksel Fonksiyon (HAQ-DI) • Düşük hastalık aktivitesi ve Remisyon (SDAI)

Kısaltmalar: QD = günde bir kez; Q2W = 2 haftada bir; SK = subkütan yoldan; ACR = Amerikan Romatoloji Derneği; SDAI = Basitleştirilmiş Hastalık Aktivitesi İndeksi; HAQ-DI = Sağlık Değerlendirmesi

Anketi-Engellilik İndeksi; mTSS = modifiye Toplam Sharp Skoru

¹ 3 dozdan az metotreksat (MTX) kullanmış; diğer konvansiyonel veya biyolojik DMARD tedavisi almamış hastalar

² MTX (+/- diğer cDMARD'lar) tedavisine yeterli yanıt vermemiş; biyolojik tedavi almamış hastalar

³ ≥1 cDMARD tedavisine yeterli yanıt vermemiş veya intolerans göstermiş; biyolojik tedavi almamış hastalar

⁴ En az bir TNF inhibitörü dahil ≥1 bDMARD tedavisine yeterli yanıt vermemiş veya intolerans göstermiş olan hastalar

⁵ En yaygın eşzamanlı cDMARD'lar arasında MTX, hidroksiklorokin, leflunomid ve sülfasalazin yer almaktadır

Klinik Yanıt:

Yapılan çalışmalarda, günde bir kez 4 mg UNAMITY tedavisi alan hastalarda 12 hafta itibarıyla, ACR20, ACR50 ve ACR70 yanıtlarının plasebo, MTX veya adalimumab alanlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir (bkz. Tablo 4). Etkililik başlangıcına kadar geçen sürenin ölçütleri genelinde hızlı olduğu, 1. hafta gibi erken bir dönemde anlamlı derecede daha büyük yanıtlar alındığı görülmüştür. Sürekli, kalıcı yanıt oranları gözlemlenmiş, ACR20/50/70 yanıtlarının uzun dönem uzatma çalışması dahil olmak üzere en az 2 yıl korunduğu kaydedilmiştir.

Tek başına veya cDMARD'lar ile kombinasyon halinde 4 mg UNAMITY tedavisi, hassas ve şiş eklem sayısı, hasta ve hekimin genel değerlendirmeleri, HAQ-DI, ağrı değerlendirmesi ve CRP dahil olmak üzere ayrı ACR bileşenlerinin tamamında plasebo veya MTX monoterapisine kıyasla anlamlı iyileşmelerle sonuçlanmıştır. RA-BEAM çalışmasında, UNAMITY tedavisi 12, 24 ve 52. haftalarda hasta ve hekimin genel değerlendirmeleri, HAQ-DI, ağrı değerlendirmesi ve CRP bakımından adalimumaba kıyasla anlamlı iyileşme sağlamıştır.

MTX kullanımının gerekmediği plasebo kontrollü çalışmalarda, 2 mg veya 4 mg barisitinib almak üzere randomize edilen 501 hasta arka plan tedavisi olarak MTX almış ve 303 hasta MTX dışındaki konvansiyonel DMARD'larla tedavi almıştır (yaklaşık olarak yarısında MTX kullanılmış, yarısında kullanılmamıştır). Bu hastalarda en yaygın kullanılan eşzamanlı DMARD'lar MTX (hastaların %79'u), hidroksiklorokin (%19), leflunomid (%11) ve sülfasalazin (%9) olmuştur. Barisitinib ile kombinasyon halinde kullanılan eşzamanlı DMARD tipine göre tanımlanan alt gruplarda etkililik ve güvenlik bakımından anlamlı fark saptanmamıştır.

Remisyon ve düşük hastalık aktivitesi

UNAMITY 4 mg tedavisi alan hastalarda 12. ve 24. haftalarda SDAI $\leq$ 3,3 ve CDAI $\leq$ 2,8 olarak tanımlanan remisyonla ulaşan hastaların oranı, plasebo veya MTX alanlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (bkz. Tablo 4).

Bu 4 çalışmanın tamamında, plasebo veya MTX alanlara kıyasla UNAMITY 4 mg tedavisi alan hastaların anlamlı derecede yüksek bir oranında 12. ve 24. haftalarda düşük hastalık aktivitesi ya da remisyon elde edilmiştir (DAS28-ESR veya DAS28-hsCRP $\leq$ 3,2 ve DAS28-ESR veya DAS28-hsCRP $<$ 2,6).

Plaseboya kıyasla daha yüksek remisyon oranları 4. hafta gibi erken bir dönemde gözlemlenmiştir. Uzun dönem bir uzatma çalışmasında elde edilen veriler dahil olmak üzere, remisyon ve düşük hastalık aktivitesi oranlarının en az 2 yıl korunduğu belirlenmiştir.

Tablo 4: Yanıt, Remisyon ve Fiziksel Fonksiyon

Çalışma	RA-BEGIN MTX kullanmamış hastalar			RA-BEAM MTX-IR hastalar			RA-BUILD cDMARD-IR hastalar			RA-BEACON TNF-IR hastalar		
Tedavi grubu	MTX	UNA 4 mg	UNA 4 mg + MTX	PBO	UNA 4 mg	ADA 40 mg Q2W	PBO	UNA 2 mg	UNA 4 mg	PBO	UNA 2 mg	UNA 4 mg
N	210	159	215	488	487	330	228	229	227	176	174	177
ACR20:												
12. Hafta	%59	%79***	%77***	%40	%70***†	%61***	%39	%66***	%62***	%27	%49**	%55***
24. Hafta	%62	%77**	%78***	%37	%74***†	%66***	%42	%61***	%65***	%27	%45**	%46***
52. Hafta	%56	%73***	%73***		%71††	%62						
ACR50:												
12. Hafta	%33	%55***	%60***	%17	%45***††	%35***	%13	%33***	%34***	%8	%20**	%28***
24. Hafta	%43	%60**	%63***	%19	%51***	%45***	%21	%41***	%44***	%13	%23*	%29***
52. Hafta	%38	%57***	%62***		%56†	%47						
ACR70:												
12. Hafta	%16	%31***	%34***	%5	%19***†	%13***	%3	%18***	%18***	%2	%13**	%11**
24. Hafta	%21	%42***	%40***	%8	%30***†	%22***	%8	%25***	%24***	%3	%13**	%17***
52. Hafta	%25	%42***	%46***		%37	%31						
DAS28-hsCRP ≤3,2:												
12. Hafta	%30	%47***	%56***	%14	%44***††	%35***	%17	%36***	%39***	%9	%24**	%32***
24. Hafta	%38	%57***	%60***	%19	%52***	%48***	%24	%46***	%52***	%11	%20*	%33***
52. Hafta	%38	%57***	%63***		%56†	%48						
DAS28-ESR ≤3,2:												

12. Hafta	%15	%21	%34***	%7	%24***	%21***	%7	%21***	%22***	%4	%13**	%12**
24. Hafta	%23	%36**	%39***	%10	%32***	%34***	%10	%29***	%32***	%7	%11	%17**
52. Hafta	%27	%36	%45***		%39	%36						
SDAI $\leq$3,3:												
12. Hafta	%6	%14*	%20***	%2	%8***	%7***	%1	%9***	%9***	%2	%2	%5
24. Hafta	%10	%22**	%23***	%3	%16***	%14***	%4	%17***	%15***	%2	%5	%9**
52. Hafta	%13	%25**	%30***		%23	%18						
CDAI $\leq$2,8:												
12. Hafta	%7	%14*	%19***	%2	%8***	%7**	%2	%10***	%9***	%2	%3	%6
24. Hafta	%11	%21**	%22**	%4	%16***	%12***	%4	%15***	%15***	%3	%5	%9*
52. Hafta	%16	%25*	%28**		%22	%18						
HAQ-DI Klinik Açından Minimum Önemli Fark (HAQ-DI skorunda $\geq$0,30 azalma):												
12. Hafta	%60	%81***	%77***	%46	%68***	%64***	%44	%60***	%56**	%35	%48*	%54***
24. Hafta	%66	%77*	%74	%37	%67***†	%60***	%37	%58***	%55***	%24	%41**	%44***
52. Hafta	%53	%65*	%67**		%61	%55						

Not: Her bir zaman noktasında yanıt verenlerin oranı, başlangıçta tedaviye randomize edilenlere (N) dayalıdır. Tedaviyi bırakan veya kurtarma tedavisi alan hastalar, o noktadan itibaren yanıt vermeyenler olarak değerlendirilmiştir.

Kısaltmalar: ADA = adalimumab; MTX = metotreksat; UNA = UNAMITY; PBO = Plasebo

* Plaseboya kıyasla $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ (RA-BEGIN çalışmasında MTX'e kıyasla)

† Adalimumaba kıyasla $p \leq 0,05$; †† $p \leq 0,01$; ††† $p \leq 0,001$

Radyografik yanıt

UNAMITY'nin yapısal eklem hasarının progresyonu üzerindeki etkisi RA-BEGIN, RA-BEAM ve RA-BUILD çalışmalarında radyografik olarak incelenmiş ve modifiye Toplam Sharp Skoru (mTSS) ile bileşenleri, erozyon skoru ve eklem boşluğu daralma skoru kullanılarak değerlendirilmiştir.

UNAMITY 4 mg tedavisi, yapısal eklem hasarının progresyonu üzerinde istatistiksel olarak anlamlı inhibisyonla sonuçlanmıştır (Tablo 5). Erozyon ve eklem boşluğu daralma skorlarının analizleri genel skorlarla tutarlı bulunmuştur. UNAMITY 4 mg tedavisinin 24. ve 52. haftalarında radyografik progresyon olmayan hastaların (mTSS değişikliği ≤ 0) oranı, plaseboya kıyasla anlamlı derecede yüksek olmuştur.

Tablo 5. Radyografik Değişiklikler

Çalışma	RA-BEGIN MTX kullanmamış hastalar			RA-BEAM MTX-IR hastalar			RA-BUILD cDMARD-IR hastalar		
Tedavi grubu	MTX	UNA 4 mg	UNA 4 mg + MTX	PBO ^a	UNA 4 mg	ADA 40 mg Q2W	PBO	UNA 2 mg	UNA 4 mg
Modifiye Toplam Sharp Skoru, başlangıca göre ortalama değişiklik:									
24. Hafta	0,61	0,39	0,29*	0,90	0,41***	0,33***	0,70	0,33*	0,15**
52. Hafta	1,02	0,80	0,40**	1,80	0,71***	0,60***			
Erozyon Skoru, başlangıca göre ortalama değişiklik:									
24. Hafta	0,47	0,33	0,26*	0,61	0,29***	0,24***	0,47	0,30	0,11**
52. Hafta	0,81	0,55	0,34**	1,23	0,51***	0,42***			
Eklem Boşluğu Daralma Skoru, başlangıca göre ortalama değişiklik:									
24. Hafta	0,14	0,06	0,03	0,29	0,12**	0,10**	0,23	0,03*	0,04*
52. Hafta	0,21	0,25	0,06	0,58	0,21***	0,19**			
Radyografik progresyon olmayan hastaların oranı^b:									
24. Hafta	%68	%76	%81**	%70	%81***	%83***	%74	%72	%80
52. Hafta	%66	%69	%80**	%70	%79**	%81**			

Kısaltmalar: ADA = adalimumab; MTX = metotreksat; UNA = UNAMITY; PBO = Plasebo

^a Doğrusal ekstrapolasyon kullanılarak elde edilen 52. haftaya ait plasebo verileri

^b Progresyon olmaması, mTSS değişikliği ≤ 0 olarak tanımlanmıştır.

* Plaseboya kıyasla $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ (RA-BEGIN çalışmasında MTX'e kıyasla)

Fiziksel fonksiyon yanıtı ve sağlıkla ilgili sonuçlar

Tek başına veya cDMARD'lar ile kombinasyon halinde 4 mg UNAMITY tedavisi 12, 24 ve 52. haftalarda HAQ-DI ile ölçülen fiziksel fonksiyon bakımından tüm komparatörlere (plasebo, MTX, adalimumab) kıyasla anlamlı iyileşme sağlamıştır. UNAMITY tedavisi ile 12. hafta itibarıyla klinik açıdan anlamlı iyileşme ($HAQ-DI \geq 0.30$) elde eden hastaların oranı da, plasebo veya MTX tedavisine kıyasla yüksek bulunmuştur (Tablo 4). İyileşmeler RA-BEGIN ve RA-BEAM çalışmalarında 1. hafta gibi erken bir dönemde görülmüş ve 52 haftaya kadar korunmuştur.

Tek başına veya cDMARD'lar ile kombinasyon halinde 4 mg UNAMITY tedavisi, 12. haftada 0-100 aralığındaki görsel analog ölçeğiyle ölçülen ağrı bakımından tüm komparatörlere (plasebo, MTX, adalimumab) kıyasla anlamlı iyileşme sağlamıştır. Ağrıda istatistiksel olarak anlamlı iyileşme RA-BEGIN ve RA-BEAM çalışmalarında 1. hafta gibi erken bir dönemde görülmüş ve 52 haftaya kadar korunmuştur.

RA-BEAM ve RA-BUILD çalışmalarında UNAMITY 4 mg tedavisi, 12 hafta süreyle elektronik hasta günlükleriyle değerlendirilen sabah eklem sertliğinin ortalama süresi ve şiddeti bakımından plasebo veya adalimumaba kıyasla anlamlı iyileşmeyle sonuçlanmıştır.

Tüm çalışmalarda, UNAMITY tedavisi alan hastalarda Kısa Form (36) Sağlık Anketi (SF-36) Fiziksel Bileşen Skoruyla ölçülen hasta tarafından bildirilen yaşam kalitesi ve Kronik Hastalık Tedavisinin Fonksiyonel Değerlendirilmesi-Yorgunluk (FACIT-F) skoru ile ölçülen yorgunluk bakımından iyileşme bildirilmiştir.

UNAMITY 4 mg ve 2 mg karşılaştırması

UNAMITY'nin 4 mg ve 2 mg dozları arasındaki farkların en belirgin olduğu bDMARD-IR popülasyonunda (RA-BEACON), ACR'nin şiş eklem sayısı, hassas eklem sayısı ve ESR bileşenlerinde, 24. hafta itibarıyla UNAMITY 4 mg için plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme görülmüştür ancak UNAMITY 2 mg dozu için plaseboya kıyasla böyle bir iyileşme görülmemiştir. Ayrıca, RA-BEACON ve RA-BUILD çalışmalarında, 2 mg dozuna kıyasla 4 mg için etkililik başlangıcına kadar geçen süre daha kısa olmuş ve etki boyutunun da genellikle daha büyük olduğu kaydedilmiştir.

RA-BEAM, RA-BUILD ve RA-BEACON çalışmalarında yer alan ve günde bir kez 4 mg UNAMITY ile en az 15 aylık tedavi sonunda kalıcı düşük hastalık aktivitesini veya remisyona ulaşan (CDAI ≤ 10) hastalar, uzun dönem uzatma çalışmasında günde bir kez 4 mg dozunda devam etmek ya da günde bir kez 2 mg dozuna azaltma yapılmak üzere çift kör olacak şekilde ve 1:1 oranında yeniden randomize edilmiştir. Hastaların büyük bölümünde aşağıdaki CDAI skorlarına dayalı düşük hastalık aktivitesi veya remisyon sürdürülmüştür:

- 12. haftada: 4 mg ile devam edenlerde 234/251 (%93), 2 mg'a düşürülenlerde 207/251 (%82) ($p \leq 0,001$)
- 24. haftada: 4 mg ile devam edenlerde 163/191 (%85), 2 mg'a düşürülenlerde 144/189 (%76) ($p \leq 0,05$)
- 48. haftada: 4 mg ile devam edenlerde 57/73 (%78), 2 mg'a düşürülenlerde 51/86 (%59) ($p \leq 0,05$)

Doz azaltımından sonra düşük hastalık aktivitesi veya remisyonun sürdürülemediği hastaların büyük bölümünde, tekrar 4 mg doza dönüldüğünde, yeniden hastalık kontrolü elde edilmiştir.

Atopik dermatit

Barisitinibin monoterapi olarak veya topikal kortikosteroidlerle (TKS) kombinasyon halinde etkililiği ve güvenliliği, 3 adet randomize, çift kör, plasebo kontrollü, 16 haftalık faz III çalışmalarda (BREEZE AD1, AD2 ve AD7) değerlendirilmiştir. Çalışmalar, Investigator's Global Assessment (Araştırmacı Global Değerlendirme - IGA) skoru ≥ 3 ; Eczema Area and Severity Index (Egzama Alanı ve Şiddet İndeksi - EASI) skoru ≥ 16 ve Vücut Yüzey Alanı (VYA) tutulumu $\geq \%10$ ile tanımlanmış orta ila şiddetli atopik dermatiti olan 1.568 hastayı

içermektedir. Uygun bulunan hastalar 18 yaşın üzerindedir ve önceden topikal ilaçlara yetersiz yanıt vermişlerdir ya da intoleransları olmuştur. Hastaların (topikal veya sistemik tedaviyi içeren) kurtarma tedavisi almalarına izin verilmiştir ve bu sırada yanıt vermedikleri kabul edilmiştir.

BREEZE-AD7 çalışmasının başlangıcında, tüm hastalar eşzamanlı topikal kortikosteroid tedavisi almaktaydı ve hastaların topikal kalsinörin inhibitörlerini kullanmalarına izin verilmiştir. Bu çalışmaları tamamlayan tüm hastalar, 2 yıla kadar devam eden tedavi için uzun vadeli bir uzatma çalışmasına (BREEZE AD 3) katılım için uygun bulunmuşlardır.

Randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz III BREEZE AD4 çalışmasında, barisitinibin topikal kortikosteroidlerle kombinasyon halinde, orta ila şiddetli AD'li tedavisi başarısız olmuş, intoleransı olan veya oral siklosporin tedavisinin kontrendike olduğu 463 hastada 52 hafta boyunca etkililiği değerlendirilmiştir.

Temel karakteristikler

Plasebo kontrollü faz III çalışmalarda (BREEZE-AD1, -AD2, -AD7 ve -AD4), tüm tedavi gruplarının, %37'si kadın, %64'ü beyaz ırk, %31'i asyalı ve %0,6'sı siyahidir ve ortalama yaş 35,6'dır. Bu çalışmalarda, hastaların %42 ila %51'inde başlangıç IGA'sı 4'tür (şiddetli atopik dermatit) ve hastaların %54 ila %79'u atopik dermatit için önceden sistemik tedavi almıştır. Başlangıçtaki ortalama EASI skoru 29,6 ile 33,5 arasında; başlangıçtaki haftalık ortalama Kaşıntı Sayısal Değerlendirme Ölçeği (Itch Numerical Rating Scale - Itch NRS) 6,5 ile 7,1 arasında; başlangıçtaki ortalama Dermatology Life Quality Index (Dermatolojik Yaşam Kalitesi İndeksi - DLQI) 13,6 ile 14,9 arasında ve başlangıçtaki ortalama Hospital Anxiety and Depression Scale (Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği - HADS) toplam skoru 10,9 ile 12,1 arasında değişmektedir.

Klinik yanıt

16 haftalık monoterapi (BREEZE-AD1, -AD2) ve TKS kombinasyonu (BREEZE-AD7) çalışmaları

4 mg barisitinibe randomize edilen hastaların anlamlı olarak daha büyük bir oranı, 16. haftada plaseboya kıyasla IGA 0 veya 1 yanıtı (birincil sonlanım), EASI75 veya Itch NRS'de ≥ 4 puanlık bir iyileşme elde etti (Tablo 6). Şekil 1, EASI'de başlangıça göre 16. haftaya kadar ortalama yüzde değişimini göstermektedir.

4 mg barisitinibe randomize edilen hastaların anlamlı olarak daha büyük bir oranı, plaseboya kıyasla Itch NRS'de ≥ 4 puanlık bir iyileşme elde etti (BREEZE-AD1 ve AD2 için tedavinin ilk haftasında ve BREEZE-AD7 için 2. hafta gibi erken bir zamanda; $p < 0,002$).

Alt gruplardaki (ağırlık, yaş, cinsiyet, ırk, hastalık şiddeti ve immünosupresanlar dahil önceki tedavi) tedavi etkileri genel çalışma popülasyonundaki sonuçlarla tutarlıdır.

Tablo 6. 16. haftada barisitinibin etkililiği (FAS^a)

	Monoterapi						TKS kombinasyonu		
Çalışma	BREEZE- AD1			BREEZE-AD2			BREEZE- AD7		
Tedavi grubu	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO + TKS	BARI 2 mg + TKS	BARI 4 mg + TKS
N	249	123	125	244	123	123	109	109	111
IGA 0 veya 1, % yanıt verenler ^{b, c}	4,8	11,4**	16,8**	4,5	10,6**	13,8**	14,7	23,9	30,6**
EASI-75, % yanıt verenler ^c	8,8	18,7**	24,8**	6,1	17,9**	21,1**	22,9	43,1*	47,7**
Itch NRS (≥ 4 puan iyileşme), % yanıt verenler ^{c, d}	7,2	12	21,5**	4,7	15,1**	18,7**	20,2	38,1*	44**

BARI = Barisitinib; PBO = Plasebo

* multiplisite için ayarlama yapılmadan plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı; ** multiplisite için ayarlama ile plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı.

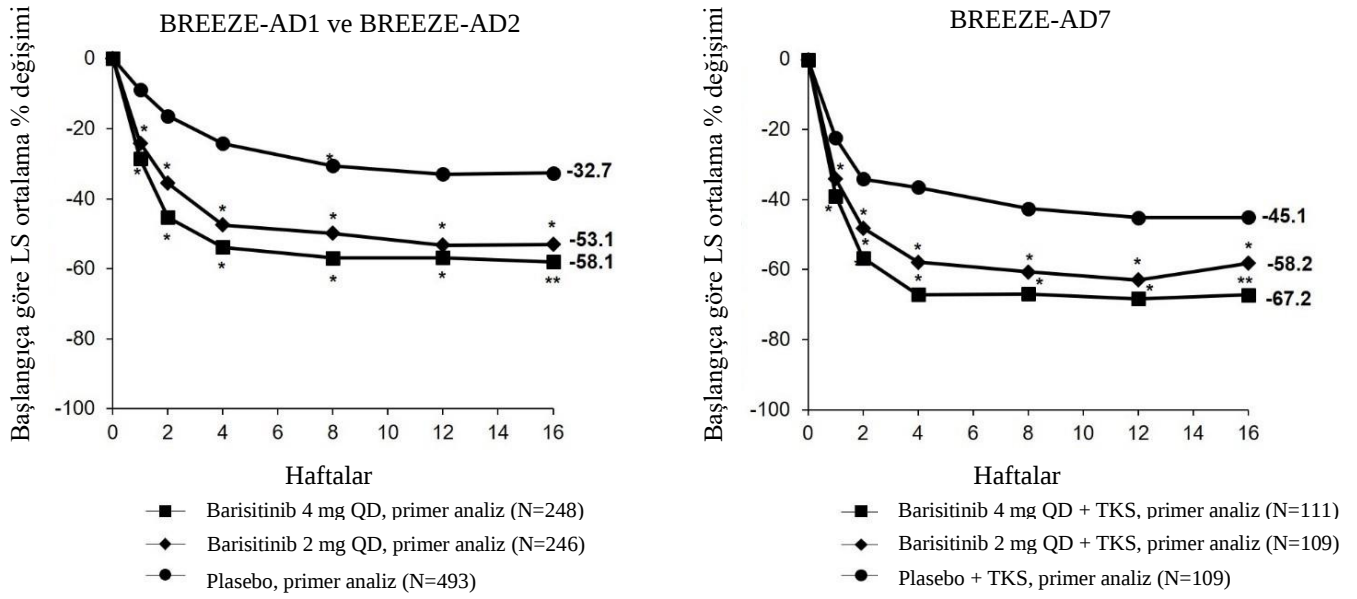
^a Tüm randomize hastaları içeren tam analiz seti (FAS).

^b Yanıt veren, 0-4 IGA ölçeğinde ≥ 2 puanlık bir azalma ile IGA 0 veya 1 (“net” veya “neredeyse net”) olan bir hasta olarak tanımlanmıştır.

^c Non-Responder Imputation: Kurtarma tedavisi alan veya eksik verileri olan hastalar, yanıt vermeyenler olarak kabul edilmiştir.

^d Değerlendirme için uygun bulunan hasta alt grubunda (başlangıçta Itch NRS ≥ 4 olan hastalar) gösterilen sonuçlar.

Şekil 1. EASI (FAS)^ada başlangıca göre ortalama yüzde değişimi



LS = En küçük kareler; * multiplisite için ayarlama yapılmadan plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı; ** multiplisite için ayarlama ile plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı.

^a Tüm randomize hastaları içeren tam analiz seti (FAS). Kurtarma tedavisinden sonra veya çalışma ilacının kalıcı olarak kesilmesinden sonra toplanan veriler eksik kabul edilmiştir. LS ortalamaları, Karışık-etki Modeli Tekrarlanan Ölçümler (MMRM) analizlerinden alınmıştır.

Yanıtın sürdürülmesi

Yanıtın sürdürülmesini değerlendirmek için, BREEZE AD1 (N = 541), BREEZE AD2 (N = 540) ve BREEZE AD7'de (N = 292) çalışmalarında, 16 hafta süreyle barisitinib ile tedavi edilen 1.373 hasta, uzun dönem uzatma çalışması olan BREEZE AD3'e katılım için uygun bulunmuştur. BREEZE AD1 ve BREEZE AD2 çalışmalarındaki hastalardan, 68 haftaya kadar kümülatif tedavi verisi ve BREEZE AD7 çalışmasındaki hastalardan, 32 haftaya kadar kümülatif tedavi verileri mevcuttur. Barisitinib başlatıldıktan sonra en az bir miktar yanıt (IGA 0, 1 veya 2) olan hastalarda devam eden yanıt gözlemlenmiştir.

Atopik dermatitte yaşam kalitesi / hasta tarafından bildirilen sonuçlar

Her iki monoterapi çalışmasında (BREEZE AD1 ve BREEZE AD2) ve eşzamanlı TKS çalışmasında (BREEZE AD7), barisitinib 4 mg, hasta tarafından bildirilen, Itch NRS, uyku (ADSS), deri ağrısı (deri ağrısı NRS), yaşam kalitesi (DLQI) ve multiplisite için düzeltilmemiş anksiyete ve depresyon semptomları (HADS) içeren sonuçları 16. haftada plaseboya kıyasla önemli ölçüde iyileştirmiştir (bkz. Tablo 7).

Tablo 7. 16. Haftada (FAS)^a barisitinin monoterapisi ve barisitinin ile kombine TKS tedavisi sonuçları yaşam kalitesi / hasta tarafından bildirilen sonuçlar

Çalışma	Monoterapi						TKS kombinasyonu		
	BREEZE-AD1			BREEZE-AD2			BREEZE-AD7		
Tedavi grubu	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO + TKS	BARI 2 mg + TKS	BARI 4 mg + TKS
N	249	123	125	244	123	123	109	109	111
ADSS Item 2 $\geq$ 2-puan iyileşme, % yanıt verenler ^{c,d}	12,8	11,4	32,7*	8,0	19,6	24,4*	30,6	61,5*	66,7*
Deri ağrısı NRS'deki değişiklik, ortalama(SE) ^b	-0,84 (0,24)	-1,58 (0,29)	-1,93** (0,26)	-0,86 (0,26)	-2,61** (0,30)	-2,49** (0,28)	-2,06 (0,23)	-3,22* (0,22)	-3,73* (0,23)
DLQI'deki değişiklik, ortalama(SE) ^b	-2,46 (0,57)	-4,30* (0,68)	-6,76* (0,60)	-3,35 (0,62)	-7,44* (0,71)	-7,56* (0,66)	-5,58 (0,61)	-7,50* (0,58)	-8,89* (0,58)
HADS'daki değişiklik, ortalama(SE) ^b	-1,22 (0,48)	-3,22* (0,58)	-3,56* (0,52)	-1,25 (0,57)	-2,82 (0,66)	-3,71* (0,62)	-3,18 (0,56)	-4,75* (0,54)	-5,12* (0,54)

BARI = Barisitinin; PBO = Plasebo

* multiplisite için ayarlama yapılmadan plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı; ** multiplisite için ayarlama ile plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı.

^a Tüm randomize hastaları içeren tam analiz seti (FAS).

^b Gösterilen sonuçlar, başlangıça göre LS ortalama değişimidir (SE). Kurtarma tedavisinden sonra veya çalışma ilacının kalıcı olarak kesilmesinden sonra toplanan veriler eksik kabul edilmiştir. LS ortalamaları, Karışık-etki Modeli Tekrarlanan Ölçümler (MMRM) analizlerinden alınmıştır.

^c ADSS Item 2: Kaşıntı nedeniyle gece uyanma sayısı.

^d Non-Responder Imputation: Kurtarma tedavisi alan veya eksik verileri olan hastalar, yanıt vermeyenler olarak kabul edilmiştir. Değerlendirme için uygun bulunan hasta alt grubunda (başlangıçta ADSS Item 2 $\geq$ 2 olan hastalar) gösterilen sonuçlar.

Siklosporin tedavisinin kontrendike olduğu veya deneyim olan hastalarda klinik yanıt (BREEZE-AD4 çalışması)

Oral siklosporine karşı tedavisi başarısız (n=173) veya intoleransı olan (n=75) veya kontrendikasyonu olan (n = 126) toplam 463 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Primer sonlanım noktası, 16. haftada EASI-75'e ulaşan hastaların oranıdır. 16. haftadaki primer ve en önemli sekonder sonlanım noktalarından bazıları Tablo 8'de özetlenmiştir.

Tablo 8: BREEZE-AD4 çalışmasında 16. haftada barisitinibin TKS^a ile kombinasyon halinde etkinliği (FAS)^b

Çalışma	BREEZE- AD4		
	PBO ^a	BARI 2 mg ^a	BARI 4 mg ^a
Tedavi grubu			
N	93	185	92
EASI-75, % yanıt verenler ^c	17,2	27,6	31,5**
IGA 0 veya 1, % yanıt verenler ^{c, e}	9,7	15,1	21,7*
Itch NRS (≥ 4 puan iyileşme), % yanıt verenler ^{c, f}	8,2	22,9*	38,2**
DLQI ortalamasında değişim (SE) ^d	-4,95 (0,752)	-6,57 (0,494)	-7,95* (0,705)

BARI = Barisitinib; PBO = Plasebo

* multiplisite için ayarlama yapılmadan plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı; ** multiplisite için ayarlama ile plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı.

^a Tüm hastalar eş zamanlı topikal kortikosteroid tedavisi almıştır ve hastaların topikal kalsinörin inhibitörleri kullanma izni verilmiştir.

^b Tüm randomize hastaları içeren tam analiz seti (FAS).

^c Non-Responder Imputation: Kurtarma tedavisi alan veya eksik verileri olan hastalar, yanıt vermeyenler olarak kabul edilmiştir.

^d Kurtarma tedavisinden sonra veya çalışma ilacının kalıcı olarak kesilmesinden sonra toplanan veriler eksik kabul edilmiştir. LS ortalamaları, Karışık-etki Modeli Tekrarlanan Ölçümler (MMRM) analizlerinden alınmıştır.

^e Yanıt veren, 0-4 IGA ölçeğinde ≥ 2 puanlık bir azalma ile IGA 0 veya 1 (“net” veya “neredeyse net”) olan bir hasta olarak tanımlanmıştır.

^f Değerlendirme için uygun bulunan hasta alt grubunda (başlangıçta Itch NRS ≥ 4 olan hastalar) gösterilen sonuçlar.

Alopesi areata

Günde bir kez barisitinibin etkililiği ve güvenliliği, bir adaptif faz II/III çalışma (BRAVE-AA1) ve bir faz III çalışmada (BRAVE-AA2) değerlendirilmiştir. Her iki çalışma da, uzatma fazları 200 haftaya kadar süren randomize, çift kör, plasebo kontrollü, 36 haftalık çalışmalardır. İki çalışmada da, hastalar 2:2:3 oranında plasebo, 2 mg veya 4 mg barisitinibe randomize edilmiştir. Erkek hastalarda ≤ 60 yaş, kadın hastalarda ≤ 70 yaş olmak üzere, sırasıyla 50-94 (kafa derisinde %50-94 saç dökülmesi) ve 95-100 (kafa derisinde %95-100 saç dökülmesi) düzeyinde Alopesi Şiddet Aracı (Severity of Alopecia Tool - SALT) skoru olarak tanımlanan şiddetli veya çok şiddetli alopesi areata ile ilgili mevcut epizod süresi en az 6 ay olan ve 8 yıldan kısa süren (son 8 yılda kafa derisinin etkilenen bölgelerinde tekrar uzama epizodları gözlemlenmediği sürece) ≥ 18 yaş grubu hastalar uygun kabul edilmiştir. Onaylı eşzamanlı AA tedavisi olarak yalnızca finasterid (veya diğer 5 alfa redüktaz inhibitörleri), oral veya topikal minoksidil ve kirpikler için bimatoprost oftalmik çözelti kullanılmıştır.

Her iki çalışmada da primer sonuç olarak 36. haftada ≤ 20 düzeyinde SALT skoruna (kafa derisindeki saç alanının en az %80'i) ulaşan hasta oranı değerlendirilmiştir. Ayrıca iki çalışmada da 5 puanlık ölçek (Scalp Hair Assessment PRO™) kullanılarak kafa derisinde saç dökülmesine ilişkin hasta değerlendirmesi ve 4 puanlık ölçek (ClinRO Measure for Eyebrow Hair Loss™, ClinRO Measure for Eyelash Hair Loss™) kullanılarak kaş ve kirpik dökülmesine ilişkin klinisyen değerlendirmesi incelenmiştir.

Temel karakteristikler

BRAVE-AA1 çalışmasının faz III bölümü ve faz III BRAVE-AA2 çalışması 1.200 yetişkin hasta içermiştir. Tüm tedavi gruplarında ortalama yaş 37,5, hastaların %61'i kadındır. Başlangıçtan itibaren ortalama AA süresi ve mevcut saç dökülmesi epizodunun ortalama süresi sırasıyla 12,2 ve 3,9 yıl olarak kaydedilmiştir. Çalışmalardaki medyan SALT skoru 96 olarak belirlenirken, hastaların yaklaşık %44'ünde AA üniversalis bildirilmiştir. Kaş ve kirpik için 2 veya 3 düzeyindeki ClinRO Ölçüm skorlarıyla belirlendiği üzere, çalışmalardaki hastaların %69'unda başlangıçta anlamlı veya tam kaş kaybı ve %58'inde anlamlı veya tam kirpik kaybı saptanmıştır. Hastaların yaklaşık %90'ı çalışmalara katılmadan önce bir noktada AA için en az bir tedavi alırken, %50'si en az bir sistemik immünoşüpresan kullanmıştır. Çalışmalar sırasında onaylı eşzamanlı AA tedavilerinin kullanımı hastaların yalnızca %4,3'ü tarafından bildirilmiştir.

Klinik yanıt

BRAVE-AA1 çalışmasında 8. hafta, BRAVE-AA2 çalışmasında 12. hafta gibi erken bir dönemden başlayarak, her iki çalışmada da 36. haftada SALT ≤ 20 elde eden hasta oranı günde bir kez barisitinib 4 mg'a randomize edilen grupta plasebo grubuna kıyasla anlamlı ölçüde daha yüksek bulunmuştur. En önemli sekonder sonlanım noktalarının bazılarında tutarlı etkililik görülmüştür (Tablo 9). Başlangıçtan 36. haftaya kadar SALT ≤ 20 elde eden hasta oranı Şekil 2'de gösterilmiştir.

36. haftada alt gruplardaki (cinsiyet, yaş, vücut ağırlığı, eGFR, ırk, coğrafi bölge, hastalık şiddeti, mevcut AA epizodunun süresi) tedavi etkileri genel çalışma popülasyonundaki bulgularla tutarlılık göstermiştir.

Tablo 9. 36. haftaya kadar barisitinibin etkililiği (FAS^a)

	BRAVE-AA1			BRAVE-AA2		
	PBO N=189	BARI 2 mg N=184	BARI 4 mg N=281	PBO N=156	BARI 2 mg N=156	BARI 4 mg N=234
36. haftada SALT ≤ 20	%5,3	%21,7**	%35,2**	%2,6	%17,3**	%32,5**
24. haftada SALT ≤ 20	%4,8	%11,4**	%26,7**	%1,3	%10,9**	%28,2**
Başlangıca göre ≥ 2 puan iyileşmeyle birlikte 36. haftada Scalp Hair Assessment PRO 0 veya 1 ^b	%5,0	%16,0**	%33,1**	%4,0	%16,1**	%34,4**
Başlangıca göre ≥ 2 puan iyileşmeyle	%3,2	%19,1**	%31,4**	%4,5	%11,5*	%34,8**

birlikte 36. haftada ClinRO Measure for Eyebrow Hair Loss 0 veya 1 ^c						
Başlangıca göre ≥ 2 puan iyileşmeyle birlikte 36. haftada ClinRO Measure for Eyelash Hair Loss 0 veya 1 ^d	%3,1	%13,5*	%33,5**	%5,6	%10,1	%34,3**

BARI = Barisitinib; PBO = Plasebo

* Multiplisite için ayarlama yapılmadan plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı; ** multiplisite için ayarlama ile plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı.

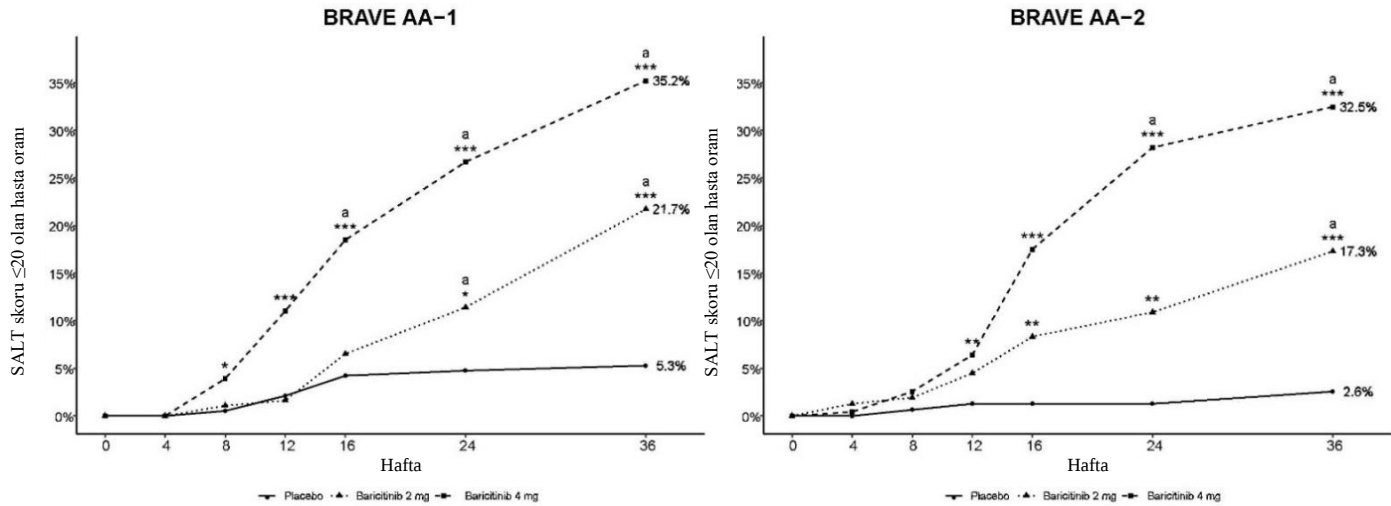
^a Tüm randomize hastaları içeren tam analiz seti (FAS).

^b 0 = Saç dökülmesi yok, 1 = Kafa derisinde sınırlı alanda (%1-20) saç dökülmesi. Başlangıçta Scalp Hair Assessment PRO skoru ≥ 3 olan hastalarda (BRAVE-AA1 için sırasıyla n=181, 175 ve 275, BRAVE-AA2 için sırasıyla n=151, 149 ve 215)

^c 0 = Tüm kaş alanı korunur ve dökülme bölgesi yoktur, 1 = Kaşlarda minimal boşluklar vardır ve dağılım eşittir. Başlangıçta ClinRO Measure for Eyebrow Hair loss skoru ≥ 2 olan hastalarda (BRAVE-AA1 için sırasıyla n=124, 136 ve 188, BRAVE-AA2 için sırasıyla n=112, 104 ve 161)

^d 0 = Kirpikler her iki gözdeki göz kapakları boyunca kesintisiz bir hat oluşturur, 1 = Minimal boşluklar vardır ve kirpikler her iki gözdeki göz kapakları boyunca eşit aralıklarla dağılmıştır. Başlangıçta ClinRO Measure for Eyelash Hair loss skoru ≥ 2 olan hastalarda (BRAVE-AA1 için sırasıyla n=96, 111 ve 167, BRAVE-AA2 için sırasıyla n=90, 89 ve 140)

Şekil 2: SALT skoru ≤ 20 olan hasta oranı



^a Multiplisiteye göre ayarlama olmadan sonra istatistiksel olarak anlamlı.

* Plaseboya kıyasla barisitinib için p değeri $\leq 0,05$; **Plaseboya kıyasla barisitinib için p değeri $\leq 0,01$; ***Plaseboya kıyasla barisitinib için p değeri $\leq 0,001$.

52. haftada etkililik

52. haftaya kadar barisitinib tedavisi alan hastalarda devam eden yanıt gözlemlenmiş ve barisitinib 4 mg kullanan hastaların %40,5'i SALT ≤ 20 elde etmiştir (bu analize hastaların %74'ü dahil edilmiştir). Başlangıçtaki hastalık şiddeti ve epizod süresi alt popülasyonlarının 52. haftadaki bulguları 36. haftada gözlemlenen bulgularla tutarlılık göstermiştir.

Alopesi areata da yaşam kalitesi/hasta tarafından bildirilen sonuçlar

Her iki çalışmada da, barisitinib 4 mg tedavisi alan hastalar alopesi areata duygu ve fonksiyon alanları için adapte edilen Skindex-16 ve HADS Anksiyete araçlarıyla ölçülen hasta bildirimli yaşam kalitesinde 36. haftada plasebo alan hastalara kıyasla multiplisiteye göre ayarlanmamış iyileşmeler bildirmiştir (bkz. Tablo 10).

Çalışma	BRAVE-AA1			BRAVE-AA2		
Tedavi grubu	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg
N ^a	189	184	281	156	156	234
Alopesi areata duygu alanı için adapte edilen Skindex-16'daki değişiklik, ortalama (SH) ^b	-11,96 (2,38)	-23,46 (2,48)*	-22,97 (1,99)*	-11,98 (2,15)	-18,73 (2,17)*	-25,40 (1,73)*
Alopesi areata fonksiyon alanı için adapte edilen Skindex-16'daki değişiklik, ortalama (SH) ^b	-10,12 (2,25)	-15,19 (2,34)	-17,16 (1,87)*	-9,67 (1,91)	-14,05 (1,93)	-18,00 (1,54)*
HADS-A'daki değişiklik, ortalama (SH) ^c	-0,40 (0,23)	-1,22 (0,24)*	-0,93 (0,20)*	-0,47 (0,23)	-0,67 (0,23)	-1,19 (0,18)*

BARI = Barisitinib; PBO = Plasebo

* Multiplisiteye göre ayarlama yapılmadan plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı.

^a N, tam analiz seti (FAS) popülasyonunun örneklem büyüklüğüdür.

^b Alopesi areata için adapte edilen Skindex-16 analizindeki örneklem büyüklükleri BRAVE-AA1 için sırasıyla n=119, 108 ve 171, BRAVE-AA2 için sırasıyla n=156, 156 ve 234'tür.

^c HADS-A analizindeki örneklem büyüklükleri BRAVE-AA1 için sırasıyla n=189, 184 ve 281, BRAVE-AA2 için sırasıyla n=156, 156 ve 234'tür.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Oral barisitinib uygulamasını takiben, terapötik doz aralığında olmak üzere, sistemik maruziyette dozla orantılı bir artış olduğu gözlemlenmiştir. Barisitinibin farmakokinetiği zaman bakımından doğrusaldır.

Emilim:

Oral uygulama sonrasında barisitinib hızla emilime uğrar, medyan t_{maks} yaklaşık 1 saat (aralık: 0.5-3 sa) ve mutlak biyoyararlanım da yaklaşık %79'dur ($CV = \%3,94$). Yiyecek alımı maruziyette %14'e kadar azalmaya, C_{maks} değerinde %18'e kadar düşüşe ve t_{maks} süresinin 0,5 saat uzamasına yol açmıştır. Yemeklerle birlikte uygulama maruziyet üzerinde klinik açıdan önemli bir etkiyle ilişkilendirilmemiştir.

Dağılım:

İntravenöz infüzyon uygulamasını takiben ortalama dağılım hacmi 76 L olup barisitinibin dokulara dağıldığını göstermektedir. Barisitinibin plazma proteinlerine bağlanma oranı yaklaşık %50'dir.

Biyotransformasyon:

Barisitinib metabolizması CYP3A4 aracılığı ile gerçekleşir dozun %10'undan azının biyotransformasyona uğradığı belirlenmiştir. Plazmada metabolit saptanmamıştır. Bir klinik farmakoloji çalışmasında, barisitinib idrarda (%69) ve feçeste (%15) ağırlıklı olarak değişmemiş etkin madde şeklinde atılmış, dozun sırasıyla yaklaşık %5'ini ve %1'ini oluşturan 4 minör oksidatif metaboliti (3'i idrarda, 1'i feçeste) tespit edilmiştir. Barisitinib *in vitro* koşullarda CYP3A4, OAT3, Pgp, BCRP ve MATE2-K için substrattır ve OCT1'in klinik açıdan anlamlı bir inhibitörü olabilir (bkz. Bölüm 4.5). Barisitinib klinik açıdan anlamlı konsantrasyonlarda OAT1, OAT2, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 ve MATE2-K taşıyıcıları için inhibitör değildir.

Eliminasyon:

Barisitinibin temel klirens mekanizması; OAT3, Pgp, BCRP ve MATE2-K üzerinden aktif sekresyon ve glomerüler filtrasyonla gerçekleşen renal eliminasyondur. Bir klinik farmakoloji çalışmasında, uygulanan dozun yaklaşık %75'i idrarla eliminasyona uğrarken, dozun %20 kadarı feçesle elimine olmuştur.

Romatoid artritli hastalarda ortalama görünür klirens (CL/F) ve yarılanma ömrü sırasıyla 9,42 L/saat ($CV = \%34,3$) ve 12,5 saat ($CV = \%27,4$) şeklindedir. Romatoid artritli hastalarda kararlı durumdaki C_{maks} ve EAA, sağlıklı bireylere kıyasla sırasıyla 1,4 ve 2 kat daha yüksektir.

Atopik dermatiti olan hastalarda ortalama görünür klirens (CL/F) ve yarılanma ömrü sırasıyla 11,2 litre/saat (CV = %33,0) ve 12,9 saattir (CV = %36,0). Atopik dermatitli hastalarda kararlı durumda C_{maks} ve EAA, romatoid artritte görülenlerin 0,8 katıdır.

Alopesi areata hastalarında ortalama görünür klirens (CL/F) ve yarı ömür sırasıyla 11,0 L/saat (CV = %36,0) ve 15,8 saattir (CV = %35,0). Alopesi areatalı hastalarda kararlı durumda C_{maks} ve EAA, romatoid artritte görülenlerin 0,9 katıdır.

Doğrusallık / doğrusal olmayan durum:

Terapötik doz aralığında barisitinibin oral olarak kullanımı sonrası sistemik maruziyetinde doz-orantılı artış gözlemlenmiştir. Barisitinibin farmakokinetiği zamana göre lineerdir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek Yetmezliği:

Böbrek fonksiyonunun barisitinib maruziyetini anlamlı derecede etkilediği saptanmıştır. Hafif ve orta dereceli böbrek yetmezliği bulunan hastalardaki EAA'nın böbrek fonksiyonu normal olanlara ortalama oranları sırasıyla 1,41 (%90 GA: 1,15-1,74) ve 2,22'dir (%90 GA: 1,81-2,73). Hafif ve orta dereceli böbrek yetmezliği bulunan hastalardaki C_{maks} 'ın böbrek fonksiyonu normal olanlara ortalama oranları sırasıyla 1,16 (%90 GA: 0,92-1,45) ve 1,46'dır (%90 GA: 1,17-1,83). Doz önerileri için bkz. Bölüm 4.2.

Karaciğer Yetmezliği:

Hafif veya orta dereceli karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda barisitinibin farmakokinetiği açısından klinik olarak anlamlı bir etki görülmemiştir. Barisitinibin şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalardaki kullanımına ilişkin çalışma yapılmamıştır.

Yaşlılar:

Yaşın ≥ 65 veya ≥ 75 olması barisitinib maruziyetini (C_{maks} ve EAA) etkilememiştir.

Pediyatrik popülasyon

Barisitinibin pediyatrik popülasyondaki güvenlilik, etkililik ve farmakokinetik özellikleri henüz belirlenmemiştir (bkz. Bölüm 4.2).

Farmakokinetik / farmakodinamik ilişkiler

Diğer intrinsik faktörler

Vücut ağırlığı, cinsiyet, ırk ve etnik köken barisitinibin farmakokinetiği üzerinde klinik açıdan anlamlı etki göstermemiştir. İntrinsik faktörlerin farmakokinetik parametreler (EAA ve C_{maks}) üzerindeki ortalama etkileri genellikle barisitinib ile ilgili kişiler arası farmakokinetik

değişkenliği kapsamında kalmıştır. Bu nedenle, bu tip hasta faktörleri için dozda ayarlama yapılması gerekli değildir.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Güvenlilik, farmakoloji, genotoksisite ve karsinojenik potansiyel için yapılan konvansiyonel çalışmalardan elde edilen klinik dışı veriler insanlar için özel bir tehlike riski göstermemektedir.

Fare, sıçan ve köpeklerde lenfosit, eozinofil ve bazofil sayılarında azalmaların yanı sıra immün sistem organlarında/dokularında lenfoid deplesyonu gözlemlenmiştir. Köpeklerde, insanlardaki maruziyetin yaklaşık 7 katına denk gelen maruziyet demodikoz (uyuz) ile ilgili fırsatçı enfeksiyonlarla ilişkilendirilmiştir. Fare, sıçan ve köpeklerde gözlenen alyuvar parametrelerindeki düşüş düzeyi, insanlardaki maruziyetin yaklaşık 6 ila 36 katına denk gelmektedir. Sternal büyüme plağında dejenerasyon, bazı köpeklerde düşük insidansta ve ayrıca kontrol hayvanlarında saptanmıştır ama şiddetinin doz-etki ilişkisi gösterdiği belirlenmiştir. Bu bulgunun klinik açıdan anlamlı olup olmadığı henüz bilinmemektedir.

Sıçan ve tavşanlarda yapılan üreme toksikolojisi çalışmalarında, barisitinibin fetal büyümeyi/ağırlığı azalttığı ve iskelet malformasyonlarına yol açtığı gösterilmiştir (sırasıyla insanlardaki maruziyetin yaklaşık 10 ve 39 katına denk gelen düzeyde). EAA'ya göre, insanlardaki maruziyetin 2 katına denk gelen maruziyette advers fetal etki gözlenmemiştir.

Kombine bir erkek/dişi sıçan fertilité çalışmasında barisitinib, genel çiftleşme performansının azalmasına sebep olmuştur (fertilité ve konsepsiyon indislerinde azalma). Dişi sıçanlarda korpus luteum ve implantasyon bölgelerinin sayısı azalmış, implantasyon öncesi kayıplar artmış ve/veya embriyoların intrauterin sağ kalımında advers etki görülmüştür. Erkek sıçanlarda spermatogenez (histopatolojik değerlendirmeye göre) veya semen/sperm sonlanım noktaları üzerinde etki görülmediği için, genel çiftleşme performansındaki azalma dişilerdeki etkilerden kaynaklanmış olabilir.

Barisitinib emziren sıçanların sütünde saptanmıştır. Bir prenatal ve postnatal gelişim çalışmasında, insanlardaki maruziyetin 4 ve 21 katına denk gelen maruziyetlerde sırasıyla yavru ağırlığının ve postnatal sağ kalımın azaldığı gözlemlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği

Mikrokristalin selüloz

Kroskarmelloz sodyum

Magnezyum stearat

Mannitol

Film kaplama

Kırmızı demir oksit (E172)

Lesitin (soya) (E322)

Makrogol

Polivinil alkol

Talk

Titanyum dioksit

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

7, 14, 28, 56, 84 veya 98 film kaplı tablet içeren kutularda polivinilklorür (PVC) /polietilen (PE) /poliklorotrifloroetilen (PCTFE) - alüminyum blister.

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.

İmha etmeye yönelik özel tedbirler

İmha etmeyle ilgili özel bir koşul yoktur.

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)

2019/657

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 05.12.2019

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

.....