

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bimzelx 160 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Bimzelx 160 mg roztwór do wstrzykiwań w wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Bimzelx 160 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Każda ampułko-strzykawka zawiera 160 mg bimekizumabu w 1 ml.

Bimzelx 160 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napelniony zawiera 160 mg bimekizumabu w 1 ml.

Bimekizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1, wytwarzanym w linii komórkowej jajnika chomika chińskiego (Chinese hamster ovary, CHO) uzyskanej metodami inżynierii genetycznej z wykorzystaniem technologii rekombinacji DNA.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie)

Roztwór jest przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny lub o barwie jasnowąbrązowawo-żółtej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Bimzelx jest wskazany do stosowania w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u osób dorosłych, które kwalifikują się do leczenia ogólnoustrojowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Bimzelx jest przeznaczony do stosowania zgodnie z zaleceniami i pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu łuszczycy plackowatej.

Dawkowanie

Zalecana dawka do stosowania u pacjentów dorosłych z łuszczycą plackowatą wynosi 320 mg (podawana w postaci dwóch wstrzyknięć podskórnych po 160 mg) w tygodniach 0, 4, 8, 12 i 16, a następnie co osiem tygodni.

W przypadku pacjentów, którzy po 16 tygodniach leczenia nie wykazują poprawy, należy rozważyć przerwanie leczenia.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z nadwagą

W przypadku niektórych pacjentów o masie ciała ≥ 120 kg, u których nie doszło do całkowitego ustąpienia zmian skórnych w tygodniu 16, lepszą odpowiedź na leczenie może zapewnić dawka 320 mg podawana co cztery tygodnie po tygodniu 16 (patrz punkt 5.1).

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Dostosowanie dawki nie jest wymagane (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Nie badano stosowania bimekizumabu w tych populacjach pacjentów. Na podstawie farmakokinetyki uważa się, że dostosowanie dawki nie jest konieczne (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności bimekizumabu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Ten produkt leczniczy podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

Odpowiednie miejsca wstrzyknięcia to uda, brzuch i ramiona. Należy zmieniać miejsca wstrzyknięcia i nie należy wykonywać wstrzyknięć w obrębie blaszek łuszczykowych ani w miejscach, w których skóra jest tkliwa, posiniaczona, zaczerwieniona albo stwardniała.

Nie wolno wstrząsać ampułko-strzykawek ani wstrzykiwaczy półautomatycznych napełnionych.

Po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie techniki wstrzyknięć podskórnych i w razie konieczności pod kontrolą medyczną pacjenci mogą samodzielnie wykonywać wstrzyknięcia produktu leczniczego Bimzelx przy użyciu ampułko-strzykawki lub wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego, jeśli lekarz uzna to za odpowiednie. Należy poinstruować pacjentów, aby wstrzykiwali pełną objętość produktu leczniczego Bimzelx zgodnie z instrukcją stosowania zamieszczoną w ulotce dołączonej do opakowania.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Klinicznie istotne czynne zakażenia (np. czynna gruźlica, patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zakażenia

Stosowanie bimekizumabu może zwiększać ryzyko zakażeń, takich jak zakażenia górnych dróg oddechowych i kandydoza jamy ustnej (patrz punkt 4.8).

Należy zachować ostrożność przy rozważaniu stosowania bimekizumabu u pacjentów z przewlekłym zakażeniem albo stwierdzonym w wywiadzie nawracającym zakażeniem. Nie wolno rozpoczynać leczenia bimekizumabem u pacjentów z jakimikolwiek klinicznie istotnymi czynnymi zakażeniami do momentu ustąpienia zakażenia albo zastosowania odpowiedniego leczenia (patrz punkt 4.3).

Pacjentów leczonych bimekizumabem należy poinstruować, aby w razie wystąpienia objawów przedmiotowych albo podmiotowych wskazujących na zakażenie skonsultowali się z lekarzem. W przypadku wystąpienia u pacjenta klinicznie istotnego zakażenia albo braku odpowiedzi na standardowe leczenie należy uważnie monitorować pacjenta i nie podawać bimekizumabu do momentu ustąpienia zakażenia.

Ocena w kierunku gruźlicy przed rozpoczęciem leczenia

Przed rozpoczęciem leczenia bimekizumabem należy ocenić czy pacjent nie jest zakażony gruźlicą. Nie należy podawać bimekizumabu pacjentom z czynną gruźlicą (patrz punkt 4.3). Należy obserwować pacjentów przyjmujących bimekizumab w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych czynnej gruźlicy. W przypadku pacjentów, u których stwierdzono w wywiadzie utajoną albo czynną gruźlicę i u których nie można potwierdzić zastosowania odpowiedniego cyklu leczenia, należy rozważyć zastosowanie leczenia przeciwgruźliczego przed rozpoczęciem stosowania bimekizumabu.

Nieswoiste zapalenie jelit

Zgłaszano przypadki nowo występującego nieswoistego zapalenia jelit albo zaostrzenia nieswoistego zapalenia jelit po zastosowaniu bimekizumabu (patrz punkt 4.8). Nie zaleca się stosowania bimekizumabu u pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit. W przypadku wystąpienia u pacjenta objawów przedmiotowych i podmiotowych nieswoistego zapalenia jelit albo zaostrzenia występującego wcześniej nieswoistego zapalenia jelit należy przerwać podawanie bimekizumabu i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Nadwrażliwość

Podczas stosowania inhibitorów IL-17 obserwowano ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne. W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości należy natychmiast przerwać podawanie bimekizumabu i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Szczepienia

Przed rozpoczęciem leczenia bimekizumabem należy rozważyć wykonanie wszystkich odpowiednich dla danego wieku szczepień zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi szczepień.

Pacjentom leczonym bimekizumabem nie należy podawać szczepionek zawierających żywe drobnoustroje.

Pacjenci leczeni bimekizumabem mogą przyjmować szczepionki inaktywowane, czyli niezawierające żywych drobnoustrojów. Zdrowe osoby, które przyjęły pojedynczą dawkę 320 mg bimekizumabu na dwa tygodnie przed szczepieniem z zastosowaniem inaktywowanej szczepionki sezonowej przeciwko grypie, wykazywały podobną odpowiedź immunologiczną jak osoby, które nie przyjmowały bimekizumabu przed szczepieniem.

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Nie ma bezpośrednich dowodów potwierdzających znaczenie IL-17A albo IL-17F w ekspresji enzymów z rodziny CYP450. Zwiększone stężenie cytokin podczas przewlekłego stanu zapalnego powoduje zahamowanie wytwarzania niektórych enzymów układu CYP450. Zatem leki przeciwzapalne, takie jak bimekizumab (inhibitor IL-17A i IL-17F), mogą powodować normalizację poziomu enzymów CYP450, której towarzyszy niższa ekspozycja na produkty lecznicze, metabolizowane przez CYP450. W związku z tym nie można wykluczyć klinicznie istotnego wpływu na substraty CYP450 o wąskim indeksie terapeutycznym, których dawkę dostosowuje się indywidualnie (np. warfarynę). W momencie rozpoczęcia leczenia bimekizumabem u pacjentów leczonych tego rodzaju produktami leczniczymi należy rozważyć kontrolę leczenia.

Nie należy podawać jednocześnie z bimekizumabem szczepionek zawierających żywe drobnoustroje (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 17 tygodni po zakończeniu leczenia.

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania bimekizumabu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój zarodkowy/płodowy, poród ani rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Jako środek zapobiegawczy, zaleca się unikanie stosowania produktu Bimzelx w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy bimekizumab przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodka/dziecka. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu Bimzelx, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Nie oceniano wpływu bimekizumabu na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Bimzelx nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zakażenia górnych dróg oddechowych (14,5%) (najczęściej zapalenie jamy nosowo-gardłowej) i kandydoza jamy ustnej (7,3%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane zaobserwowane w badaniach klinicznych (Tabela 1) sklasyfikowano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA według częstości występowania, zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1: Wykaz działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenia górnych dróg oddechowych
	Często	Kandydoza jamy ustnej, zakażenia grzybicze, zakażenia ucha, zakażenia wirusem opryszczki pospolitej, kandydoza jamy ustnej i gardła, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie mieszków włosowych
	Niezbyt często	Kandydoza błon śluzowych i skóry (w tym kandydoza przełyku), zapalenie spojówek
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	Neutropenia
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często	Nieswoiste zapalenie jelit
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Zapalenie skóry i wyprysk, Trądzik
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia ^a , zmęczenie
^{a)} W tym: rumień, reakcja, obrzęk, ból, opuchlizna w miejscu wstrzyknięcia.		

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

W okresie kontrolowanym placebo w ramach badań klinicznych III fazy dotyczących łuszczycy plackowatej zgłaszano zakażenia u 36,0% pacjentów leczonych bimekizumabem przez maksymalnie 16 tygodni w porównaniu z 22,5% pacjentów przyjmujących placebo. Poważne zakażenia występowały u 0,3% pacjentów leczonych bimekizumabem i u 0% pacjentów przyjmujących placebo.

Większość zakażeń stanowiły inne niż poważne zakażenia górnych dróg oddechowych o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego, takie jak zapalenie jamy nosowo-gardłowej. U pacjentów leczonych bimekizumabem z wyższą częstością występowała kandydoza jamy ustnej oraz kandydoza jamy ustnej i gardła (odpowiednio 7,3% i 1,2% w porównaniu z 0% pacjentów przyjmujących placebo), co jest zgodne z mechanizmem działania bimekizumabu. Ponad 98% przypadków miało charakter inny niż poważny oraz nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i nie wymagało przerwania leczenia. U pacjentów o masie ciała < 70 kg kandydoza jamy ustnej występowała z nieznacznie wyższą częstością (8,5% w porównaniu z 7,0% u pacjentów o masie ciała ≥ 70 kg).

W trakcie badań III fazy dotyczących łuszczycy plackowatej, w całym okresie leczenia, zgłaszano zakażenia u 63,2% pacjentów leczonych bimekizumabem (120,4 na 100 pacjentolat). Poważne zakażenia zgłaszano u 1,5% pacjentów leczonych bimekizumabem (1,6 na 100 pacjentolat; patrz punkt 4.4).

Neutropenia

W badaniach III fazy dotyczących stosowania bimekizumabu w łuszczycy plackowatej obserwowano neutropenię. W całym okresie leczenia w ramach badań III fazy neutropenię stopnia 3 lub 4 zaobserwowano u 1% pacjentów leczonych bimekizumabem. Większość przypadków miała charakter przejściowy i nie wymagała przerwania leczenia. Neutropenii nie towarzyszyły żadne poważne zakażenia.

Nadwrażliwość

Podczas stosowania inhibitorów IL-17 obserwowano ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne.

Immunogenność

U około 45% pacjentów z łuszczycą plackowatą leczonych bimekizumabem przez maksymalnie 56 tygodni według zalecanego schematu dawkowania (320 mg co cztery tygodnie do tygodnia 16, a następnie 320 mg co osiem tygodni) doszło do wytworzenia przeciwciał przeciwciekowych. U około 34% pacjentów, u których doszło do wytworzenia przeciwciał przeciwciekowych (16% wszystkich pacjentów leczonych bimekizumabem), występowały przeciwciała, które sklasyfikowano jako neutralizujące. Wytworzenie przeciwciał przeciwko bimekizumabowi nie było związane z żadnymi dowodami na zmianę odpowiedzi klinicznej ani istotnie zmienionym profilem bezpieczeństwa.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Stosowanie bimekizumabu u pacjentów w podeszłym wieku może wiązać się z większym prawdopodobieństwem wystąpienia określonych działań niepożądanych, takich jak kandydoza jamy ustnej, zapalenie skóry i wyprysk. W badaniach klinicznych III fazy nad łuszczycą plackowatą, w okresie kontrolowanym placebo, kandydozę jamy ustnej obserwowano u 18,2% pacjentów w wieku ≥ 65 lat w porównaniu z 6,3 % pacjentów w wieku < 65 lat, a zapalenie skóry i wyprysk u 7,3% pacjentów wieku ≥ 65 lat w porównaniu z 2,8% pacjentów w wieku < 65 lat.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych podawano pojedyncze dawki 640 mg dożylnie albo 640 mg podskórną, a następnie 320 mg podskórną co dwa tygodnie do łącznej liczby pięciu dawek bez występowania działań toksycznych wymagających zmniejszenia dawki. W przypadku przedawkowania zaleca się monitorowanie pacjenta w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych działań niepożądanych oraz natychmiastowe rozpoczęcie właściwego leczenia objawowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin, kod ATC: L04AC21

Mechanizm działania

Bimekizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym podklasy IgG1/κ, które wiąże się wybiórczo i z wysokim powinowactwem z cytokinami IL-17A, IL-17F i IL-17AF, blokując ich oddziaływanie z kompleksem receptorowym IL-17RA/IL-17RC. Zwiększone stężenia IL-17A i IL-17F są związane z patogenezą szeregu chorób zapalnych o podłożu immunologicznym, w tym łuszczycy plackowatej. Bimekizumab hamuje działanie tych cytokin prozapalnych, co skutkuje normalizacją stanu zapalnego skóry, a w efekcie złagodzeniem objawów klinicznych związanych z łuszczycą. W modelach in vitro wykazano, że bimekizumab hamuje ekspresję genów związanych z łuszczycą i produkcję cytokin w większym stopniu, niż inhibicja wyłącznie IL-17A.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność bimekizumabu oceniano u 1480 pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego w ramach trzech wieloośrodkowych, randomizowanych badań III fazy z grupą kontrolną otrzymującą placebo lub aktywny produkt porównawczy. Pacjenci byli w wieku co najmniej 18 lat, mieli wartość wskaźnika nasilenia łuszczycy (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) ≥ 12 punktów, procent zajętej powierzchni ciała (body surface area, BSA) $\geq 10\%$, wynik oceny ogólnej przez lekarza (Physician Global Assessment, PGA) ≥ 3 w 5-punktowej skali i kwalifikowali się do terapii układowej i (lub) fototerapii. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania bimekizumabu oceniano w porównaniu z placebo i ustekinumabem (badanie BE VIVID – PS0009), w porównaniu z placebo (badanie BE READY – PS0013) oraz w porównaniu z adalimumabem (badanie BE SURE – PS0008).

W badaniu BE VIVID oceniano 567 pacjentów przez 52 tygodnie, przy czym pacjentów zrandomizowano do grupy otrzymującej bimekizumab w dawce 320 mg co cztery tygodnie, ustekinumab (zależnie od masy ciała pacjenta w dawce 45 mg albo 90 mg w punkcie początkowym, w tygodniu 4, a następnie co 12 tygodni) albo placebo przez początkowe 16 tygodni, a następnie bimekizumab w dawce 320 mg co cztery tygodnie.

W badaniu BE READY oceniano 435 pacjentów przez 56 tygodni. Pacjentów zrandomizowano do grupy otrzymującej bimekizumab w dawce 320 mg co cztery tygodnie albo do grupy otrzymującej placebo. W tygodniu 16 pacjenci, którzy osiągnęli odpowiedź PASI 90, przeszli do 40-tygodniowego okresu randomizowanego odstawienia. Pacjenci zrandomizowani początkowo do grupy otrzymującej bimekizumab w dawce 320 mg co cztery tygodnie zostali ponownie zrandomizowani do grupy otrzymującej bimekizumab w dawce 320 mg co cztery tygodnie, bimekizumab w dawce 320 mg co osiem tygodni albo placebo (tj. do grupy odstawienia bimekizumabu). Pacjenci zrandomizowani początkowo do grupy otrzymującej placebo w dalszym ciągu otrzymywali placebo, pod warunkiem, że osiągnęli odpowiedź PASI 90. Pacjenci, którzy nie osiągnęli odpowiedzi PASI 90 w tygodniu 16, przeszli do grupy leczenia doraźnego prowadzonego metodą otwartej próby i przyjmowali bimekizumab w dawce 320 mg co cztery tygodnie przez 12 tygodni. Do grupy leczenia doraźnego prowadzonego przez 12 tygodni przeszli również pacjenci, u których doszło do nawrotu choroby (którzy nie osiągnęli odpowiedzi PASI 75) w trakcie okresu randomizowanego odstawienia.

W badaniu BE SURE oceniano 478 pacjentów przez 56 tygodni. Pacjenci zostali zrandomizowani do grupy otrzymującej bimekizumab w dawce 320 mg co cztery tygodnie do tygodnia 56, grupy otrzymującej bimekizumab w dawce 320 mg co cztery tygodnie do tygodnia 16, a następnie bimekizumab w dawce 320 mg co osiem tygodni do tygodnia 56 albo grupy otrzymującej adalimumab zgodnie z zaleceniami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego do tygodnia 24, a następnie bimekizumab w dawce 320 mg co cztery tygodnie do tygodnia 56.

Cechy charakterystyczne określane w punkcie początkowym były podobne we wszystkich trzech badaniach: pacjenci byli głównie płci męskiej (70,7%) i rasy białej (84,1%), średnia wieku wynosiła 45,2 lat (uczestnicy w wieku od 18 do 83 lat), przy czym 8,9% pacjentów było w wieku ≥ 65 lat. Mediana wartości wyjściowej BSA wynosiła 20%, mediana wartości wyjściowych PASI wynosiła 18, a wartość wyjściowa IGA odpowiadająca ciężkiemu przebiegowi choroby występowała u 33% pacjentów. Mediana wartości wyjściowych w skali PSD (Patient Symptom Diary, w której określa się ból, świąd i łuszczenie skóry wynosiła od 6 do 7 w skali od 0 do 10 punktów, a mediana wartości wyjściowej Wskaźnika Jakości Życia w Dermatologii (Dermatology Life Quality Index, DLQI) wynosiła 9.

We wszystkich trzech badaniach 38% pacjentów przyjmowało wcześniej lek biologiczny; 23% pacjentów przyjmowało co najmniej jeden lek z grupy antagonistów IL-17 (z udziału w badaniu wyłączeni byli pacjenci, u których doszło do pierwotnego niepowodzenia leczenia antagonistą IL-17), a 13% przyjmowało co najmniej jeden lek z grupy antagonistów czynnika martwicy nowotworu (tumor necrosis factor, TNF). 22% pacjentów nie poddawano wcześniej żadnemu leczeniu ogólnoustrojowemu (w tym z zastosowaniem leków niebiologicznych i biologicznych), a 39% pacjentów poddawano wcześniej fototerapii albo fotochemioterapii.

Skuteczność bimekizumabu oceniano pod względem wpływu na chorobę skóry ogółem, poszczególne miejsca na ciele (owłosiona skóra głowy, paznokcie, dłonie i podeszwy stóp), objawów podmiotowych zgłaszanych przez pacjenta oraz wpływu na jakość życia. We wszystkich trzech badaniach dwoma równorzędnymi, głównymi punktami końcowymi były odsetki pacjentów, którzy osiągnęli 1) odpowiedź PASI 90 oraz 2) odpowiedź na leczenie w postaci wyniku oceny IGA „skóra czysta lub prawie czysta (wynik oceny IGA 0/1 i poprawa o co najmniej dwa punkty względem wartości wyjściowych) w tygodniu 16. We wszystkich trzech badaniach drugorzędowymi punktami końcowymi były odpowiedź PASI 100, odpowiedź IGA 0 w tygodniu 16 i odpowiedź PASI 75 w tygodniu 4.

Choroba skóry ogółem

Leczenie bimekizumabem powodowało istotną poprawę w tygodniu 16 w zakresie punktów końcowych dotyczących skuteczności w porównaniu z placebo, ustekinumabem albo adalimumabem. Główne wyniki oceny skuteczności przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2: Zestawienie odpowiedzi klinicznych w badaniach BE VIVID, BE READY i BE SURE

	BE VIVID			BE READY		BE SURE	
	Placebo (N=83) n (%)	Bimekizumab 320 mg co 4 tyg. (N=321) n (%)	Ustekinumab (N=163) n (%)	Placebo (N=86) n (%)	Bimekizumab 320 mg co 4 tyg. (N=349) n (%)	Bimekizumab 320 mg co 4 tyg. (N=319) n (%)	Adalimumab (N=159) n (%)
PASI 100 Tydzień 16	0 (0,0)	188 (58,6) ^a	34 (20,9)	1 (1,2)	238 (68,2) ^a	194 (60,8) ^a	38 (23,9)
PASI 90 Tydzień 16	4 (4,8)	273 (85,0) ^{a, b}	81 (49,7)	1 (1,2)	317 (90,8) ^a	275 (86,2) ^a	75 (47,2)
PASI 75 Tydzień 4 Tydzień 16	2 (2,4) 6 (7,2)	247 (76,9) ^{a, b} 296 (92,2)	25 (15,3) 119 (73,0)	1 (1,2) 2 (2,3)	265 (75,9) ^a 333 (95,4)	244 (76,5) ^a 295 (92,5)	50 (31,4) 110 (69,2)
IGA 0 Tydzień 16	0 (0,0)	188 (58,6) ^a	36 (22,1)	1 (1,2)	243 (69,6) ^a	197 (61,8)	39 (24,5)
IGA 0/1 Tydzień 16	4 (4,8)	270 (84,1) ^{a, b}	87 (53,4)	1 (1,2)	323 (92,6) ^a	272 (85,3) ^a	91 (57,2)
Całkowite PASI ≤ 2 Tydzień 16	3 (3,6)	273 (85,0)	84 (51,5)	1 (1,2)	315 (90,3)	280 (87,8)	86 (54,1)
Złagodzenie bólu ≥ 4 wg PSD (N) Tydzień 16	(N=48) 5 (10,4)	(N=190) 140 (73,7)	(N=90) 54 (60,0)	(N=49) 0 (0,0)	(N=209) 148 (70,8)	(N=222) 143 (64,4)	(N=92) 43 (46,7)

	BE VIVID			BE READY		BE SURE	
	Placebo (N=83) n (%)	Bimekizumab 320 mg co 4 tyg. (N=321) n (%)	Ustekinumab (N=163) n (%)	Placebo (N=86) n (%)	Bimekizumab 320 mg co 4 tyg. (N=349) n (%)	Bimekizumab 320 mg co 4 tyg. (N=319) n (%)	Adalimumab (N=159) n (%)
Złagodzenie świądu ≥ 4 wg PSD (N) Tydzień 16	(N=53) 6 (11,3)	(N=222) 151 (68,0)	(N=104) 57 (54,8)	(N=60) 0 (0,0)	(N=244) 161 (66,0)	(N=248) 153 (61,7)	(N=107) 42 (39,3)
Złagodzenie łuszczenia się skóry ≥ 4 wg PSD (N) Tydzień 16	(N=56) 6 (10,7)	(N=225) 171 (76,0)	(N=104) 59 (56,7)	(N=65) 1 (1,5)	(N=262) 198 (75,6)	(N=251) 170 (67,7)	(N=109) 42 (38,5)

Bimekizumab 320 mg co 4 tyg. = bimekizumab co cztery tygodnie. Zastosowano imputację NRI (Non-Responder Imputation).

Odpowiedź IGA 0/1 zdefiniowano jako skóra czysta (0) lub prawie czysta (1) i poprawa wyniku oceny w tygodniu 16 o co najmniej dwie kategorie względem wartości wyjściowych. Odpowiedź IGA 0 zdefiniowano jako skóra czysta i poprawa wyniku oceny w tygodniu 16 o co najmniej dwie kategorie względem wartości wyjściowych.

PSD oznacza Patient Symptoms Diary, zwany jest także skalą P-SIM (Psoriasis Symptoms and Impacts Measure), która mierzy nasilenie objawów łuszczyca na skali od 0 (brak objawów) do 10 (bardzo ciężkie nasilenie objawów). Odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako zmniejszenie wyniku oceny bólu, świądu i łuszczenia się skóry na skali od 0 do 10 o ≥ 4 punkty w tygodniu 16 względem wartości początkowych.

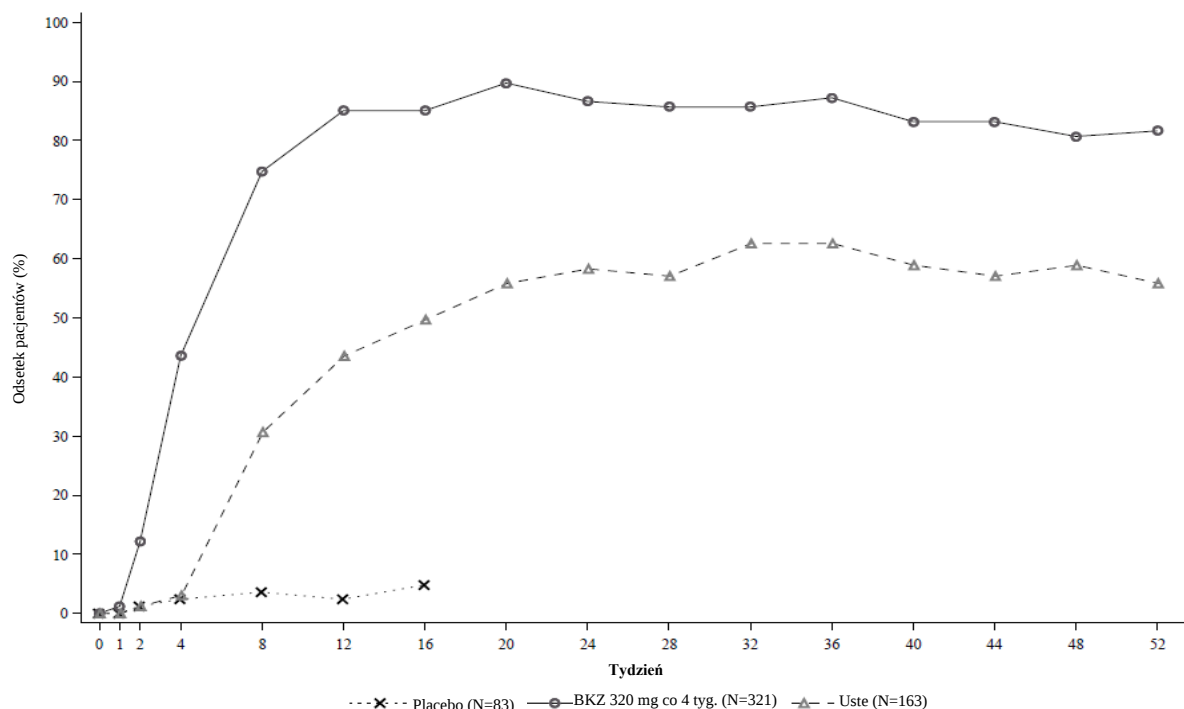
a) $p < 0,001$ w porównaniu z placebo (badania BE VIVID i BE READY), w porównaniu z adalimumabem (badanie BE SURE), z korektą uwzględniającą liczbę porównań.

b) $p < 0,001$ w porównaniu z ustekinumabem (badanie BE VIVID), z korektą uwzględniającą liczbę porównań.

Bimekizumab wykazywał szybki początek działania. W badaniu BE VIVID odsetki odpowiedzi PASI 90 w tygodniu 2 i tygodniu 4 były znacznie wyższe wśród pacjentów leczonych bimekizumabem (odpowiednio 12,1% i 43,6%) w porównaniu z placebo (odpowiednio 1,2% i 2,4%) i ustekinumabem (odpowiednio 1,2% i 3,1%).

W badaniu BE VIVID w tygodniu 52 pacjenci leczeni bimekizumabem (podawanym co cztery tygodnie) osiągnęli istotnie wyższe odsetki odpowiedzi niż pacjenci leczeni ustekinumabem w zakresie punktów końcowych dotyczących odpowiedzi PASI 90 (81,9% w przypadku bimekizumabu w porównaniu z 55,8% w przypadku ustekinumabu, $p < 0,001$), IGA 0/1 (78,2% w przypadku bimekizumabu w porównaniu z 60,7% w przypadku ustekinumabu, $p < 0,001$) i PASI 100 (64,5% w przypadku bimekizumabu w porównaniu z 38,0% w przypadku ustekinumabu).

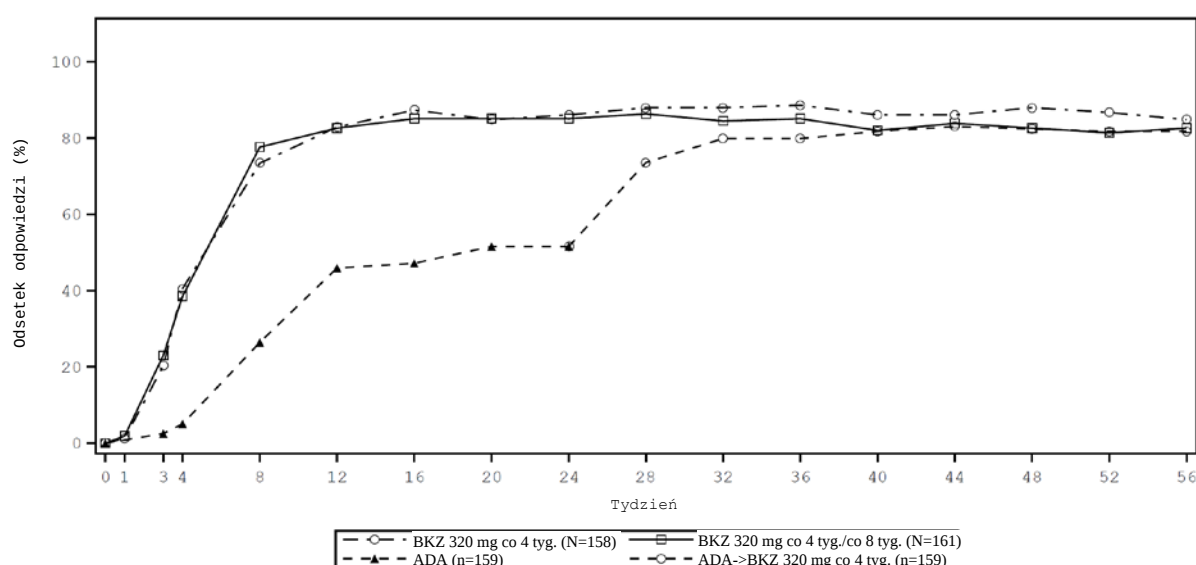
Rysunek 1: Odsetki odpowiedzi PASI 90 w zależności od czasu w badaniu BE VIVID



BKZ 320 mg co 4 tyg. = bimekizumab co cztery tygodnie; Uste = ustekinumab. Zastosowano imputację metodą NRI.

W badaniu BE SURE w tygodniu 24 odpowiedzi PASI 90 i IGA 0/1 osiągał istotnie wyższy odsetek pacjentów leczonych bimekizumabem (grupy dawkowania co 4 tyg./co 4 tyg. i co 4 tyg./co 8 tyg. łącznie) w porównaniu z adalimumabem (odpowiednio 85,6% i 86,5% w porównaniu z odpowiednio 51,6% i 57,9%, $p < 0,001$). W tygodniu 56 70,2% pacjentów leczonych bimekizumabem podawanym co 8 tyg. osiągnęło odpowiedź PASI 100. Spośród 65 pacjentów, u których w tygodniu 24 nie wystąpiła odpowiedź na adalimumab ($< \text{PASI } 90$), 78,5% osiągnęło odpowiedź PASI 90 po 16 tygodniach leczenia bimekizumabem. Profil bezpieczeństwa obserwowany u pacjentów, którzy zmienili lek z adalimumabu na bimekizumab, bez zachowania okresu wypłukiwania, był podobny do profilu u pacjentów, którym podawanie bimekizumabu rozpoczęto po wypłukaniu z organizmu wcześniejszych leków ogólnoustrojowych.

Rysunek 2: Odsetki odpowiedzi PASI 90 w zależności od czasu w badaniu BE SURE



BKZ 320 mg co 4 tyg. = bimekizumab co cztery tygodnie; BKZ 320 mg co 8 tyg. = bimekizumab co cztery tygodnie; ADA = adalimumab.

Pacjenci w grupie BKZ co 4 tyg./co 8 tyg. przeszli z dawkowania co 4 tyg. na dawkowanie co 8 tyg. w tygodniu 16. Pacjenci w grupie otrzymującej ADA/BKZ 320 mg co 4 tyg. przeszli z ADA na BKZ co 4 tyg. w tygodniu 24. Zastosowano imputację metodą NRI.

Wykazano skuteczność bimekizumabu niezależnie od wieku, płci, rasy, czasu trwania choroby, masy ciała, początkowego stopnia nasilenia choroby ocenianego według wskaźnika PASI i wcześniejszego leczenia z zastosowaniem leku biologicznego. Bimekizumab był skuteczny u pacjentów leczonych wcześniej lekami biologicznymi, w tym antagonistami TNF/antagonistami IL-17, oraz u pacjentów niepoddawanych wcześniej leczeniu ogólnoustrojowemu. Nie badano skuteczności u pacjentów, u których doszło do pierwotnego niepowodzenia leczenia antagonistą IL-17.

Na podstawie populacyjnej analizy PK/PD, której wyniki zostały potwierdzone przez dane kliniczne, pacjenci o wyższej masie ciała (≥ 120 kg), u których nie doszło do całkowitego ustąpienia zmian skórnych w tygodniu 16, odnosili korzyści z kontynuacji przyjmowania bimekizumabu w dawce 320 mg co cztery tygodnie (co 4 tyg.) po początkowych 16 tygodniach leczenia. W badaniu BE SURE pacjenci przyjmowali bimekizumab w dawce 320 mg co 4 tyg. do tygodnia 16, a następnie co 4 tyg. albo co osiem tygodni (co 8 tyg.) do tygodnia 56, niezależnie od statusu odpowiedzi na leczenie w tygodniu 16. Pacjenci w grupie ≥ 120 kg (N=37), którzy stosowali schemat leczenia podtrzymującego co 4 tyg., wykazywali większą poprawę w zakresie odpowiedzi PASI 100 w okresie od tygodnia 16 (23,5%) do tygodnia 56 (70,6%) w porównaniu z pacjentami, którzy stosowali schemat leczenia podtrzymującego co 8 tyg. (tydzień 16: 45,0% w porównaniu z tygodniem 56: 60,0%).

U pacjentów leczonych bimekizumabem zaobserwowano złagodzenie łuszczycy w obrębie owłosionej skóry głowy, paznokci, dłoni i podeszew stóp w tygodniu 16 (patrz Tabela 3).

Tabela 3: Odpowiedzi w obrębie owłosionej skóry głowy, dłoni i podeszew stóp oraz paznokci w tygodniu 16 w badaniach BE VIVID, BE READY i BE SURE

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

Bimekizumab 320 mg co 4 tyg. = bimekizumab co cztery tygodnie. Zastosowano imputację NR (Non responders imputation).

Odpowiedzi IGA 0/1 w obrębie owłosionej skóry głowy oraz IGA 0/1 w obrębie dłoni i podeszew stóp zdefiniowano jako skóra czysta lub prawie czysta (1) i poprawę wyniku oceny o ≥ 2 kategorie względem wartości początkowych.

^{a)} Uwzględniono wyłącznie pacjentów z punktacją w skali IGA w obrębie owłosionej skóry głowy wynoszącą 2 lub więcej, z punktacją IGA w obrębie dłoni i podeszew stóp wynoszącą 2 lub więcej oraz z punktacją w skali mNAPSI (modified Nail Psoriasis and Severity Index >0 w punkcie początkowym).

^{b)} $p < 0,001$ w porównaniu z placebo, z korektą uwzględniającą liczbę porównań.

U pacjentów przyjmujących bimekizumab odpowiedzi wg IGA w obrębie owłosionej skóry głowy i w obrębie dłoni i podeszew stóp utrzymywały się do tygodnia 52/56. Łuszczyca paznokci ulegała dalszemu złagodzeniu po tygodniu 16. W badaniu BE VIVID w tygodniu 52 zmiany w obrębie paznokci ustąpiły całkowicie (mNAPSI 100) u 60,3% pacjentów leczonych bimekizumabem w dawce 320 mg co 4 tygodnie. W badaniu BE READY w tygodniu 56 zmiany w obrębie paznokci ustąpiły całkowicie odpowiednio u 67,7% i 69,8% pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź PASI 90 w tygodniu 16 i którzy przyjmowali bimekizumab w dawce 320 mg co osiem tygodni i bimekizumab w dawce 320 mg co cztery tygodnie.

Utrzymanie odpowiedzi

Tabela 4: Utrzymanie odpowiedzi na leczenie bimekizumabem w tygodniu 52 u pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedzi PASI 100, PASI 90, IGA 0/1 i Całkowite PASI ≤ 2 w tygodniu 16*

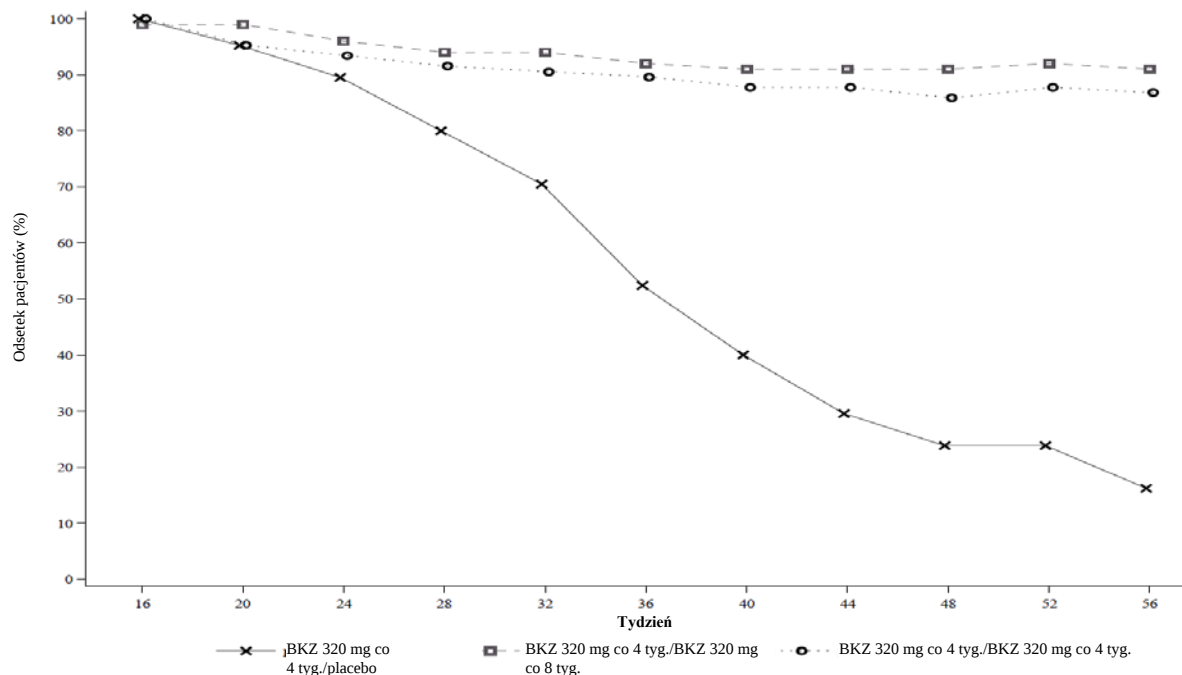
PASI 100		PASI 90		IGA 0/1		Całkowite PASI ≤ 2	
320 mg co 4 tyg. (N=355) n (%)	320 mg co 8 tyg. (N=182) n (%)	320 mg co 4 tyg. (N=516) n (%)	320 mg co 8 tyg. (N=237) n (%)	320 mg co 4 tyg. (N=511) n (%)	320 mg co 8 tyg. (N=234) n (%)	320 mg co 4 tyg. (N=511) n (%)	320 mg co 8 tyg. (N=238) n (%)
295 (83,1)	161 (88,5)	464 (89,9)	214 (90,3)	447 (87,5)	214 (91,5)	460 (90,0)	215 (90,3)

* Analiza zintegrowana badań BE VIVID, BE READY i BE SURE. Zastosowano imputację metodą NRI.

320 mg co 4 tyg.: bimekizumab w dawce 320 mg co cztery tygodnie, a następnie, od tygodnia 16, bimekizumab w dawce 320 mg co cztery tygodnie.

320 mg co 8 tyg.: bimekizumab w dawce 320 mg co cztery tygodnie, a następnie, od tygodnia 16, bimekizumab w dawce 320 mg co osiem tygodni.

Rysunek 3: Odsetki odpowiedzi PASI 90 wśród pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź PASI 90 w tygodniu 16, w zależności od czasu – okres randomizowanego odstawienia w badaniu BE READY



Zastosowano imputację metodą NRI.

W tygodniu 16 okres randomizowanego odstawienia rozpoczęło 105 uczestników badania należących do grupy otrzymującej bimekizumab w dawce 320 mg co 4 tyg./grupa placebo, 100 uczestników należących do grupy otrzymującej bimekizumab w dawce 320 mg co 4 tyg./co 8 tyg. i 106 uczestników należących do grupy otrzymującej bimekizumab w dawce 320 mg co 4 tyg./co 4 tyg.

W badaniu BE READY w przypadku pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź

PASI 90 w tygodniu 16 oraz zostali ponownie zrandomizowani do grupy otrzymującej placebo i przegrali przyjmowanie bimekizumabu, mediana czasu do nawrotu choroby, definiowanego jako utrata odpowiedzi PASI 75, wynosiła około 28 tygodni (32 tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki bimekizumabu). 88,1% tych pacjentów ponownie osiągnęło odpowiedź PASI 90 w ciągu 12 tygodni po wznowieniu leczenia bimekizumabem w dawce 320 mg co cztery tygodnie.

Jakość życia związana ze zdrowiem/wyniki leczenia zgłaszane przez pacjenta

We wszystkich trzech badaniach większy odsetek pacjentów leczonych bimekizumabem w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo i aktywny produkt porównawczy nie odczuwał wpływu łuszczycy na ich jakość życia mierzoną wskaźnikiem DLQI (Dermatology Life Quality Index) dolegliwości skórnych na jakość życia (DLQI) w tygodniu 16 (Tabela 5).

Tabela 5: Jakość życia w badaniach BE VIVID, BE READY i BE SURE

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

^{a)} Wynik bezwzględny oceny według wskaźnika DLQI równy 0 albo 1 wskazuje na brak wpływu choroby na jakość życia związaną ze zdrowiem. Zastosowano imputację metodą NRI.

Odsetki odpowiedzi DLQI 0/1 wzrastały w dalszym ciągu po tygodniu 16, a następnie utrzymywały się do tygodnia 52/56. W badaniu BE VIVID odsetek odpowiedzi DLQI 0/1 w tygodniu 52 wynosił 74,8% u pacjentów leczonych bimekizumabem w dawce 320 mg co 4 tygodnie. W badaniu BE SURE odsetek odpowiedzi DLQI 0/1 w tygodniu 56 wynosił 78,9% i 74,1% u pacjentów leczonych bimekizumabem w dawce 320 mg odpowiednio co 8 i co 4 tygodnie.

Badanie fazy 3b bezpośrednio porównujące bimekizumab z sekukinumabem

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania bimekizumabu oceniano również w badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w porównaniu z sekukinumabem, inhibitorem IL-17A (BE RADIANT - PS0015). Pacjenci zostali zrandomizowani do grupy otrzymującej bimekizumab (N=373, 320 mg w tygodniu 0, 4, 8, 12 i 16 (co 4 tyg.), a następnie 320 mg co 4 tygodnie (co 4 tyg./co 4 tyg.) lub 320 mg co 8 tygodni (co 4 tyg./co 8 tyg.)) albo sekukinumab (N=370, 300 mg w tygodniu 0, 1, 2, 3, 4, a następnie 300 mg co 4 tygodnie). Dane wyjściowe były zgodne z danymi populacji pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, mediana BSA wynosiła 19%, a mediana wskaźnika PASI była równa 18.

Pacjenci leczeni bimekizumabem osiągnęli istotnie wyższe odsetki odpowiedzi w porównaniu z sekukinumabem w zakresie głównego punktu końcowego, tj. PASI 100 (całkowite ustąpienie zmian skórnych) w tygodniu 16. Istotnie wyższy odsetek odpowiedzi uzyskano również podczas stosowania bimekizumabu w odniesieniu do drugorzędowego punktu końcowego, tj. PASI 100 w tygodniu 48 (zarówno w schemacie co 4 tyg./co 4 tyg., jak i co 4 tyg./co 8 tyg.). Zestawienie odsetków odpowiedzi PASI przedstawiono w Tabeli 6.

Różnice w odsetku odpowiedzi między pacjentami leczonymi bimekizumabem a pacjentami przyjmującymi sekukinumab odnotowano już w tygodniu 1 w przypadku PASI 75 (odpowiednio 7,2% i 1,4%) i w tygodniu 2 w przypadku PASI 90 (odpowiednio 7,5% i 2,4%).

Tabela 6: Odsetki odpowiedzi PASI w badaniu BE RADIANT – bimekizumab w porównaniu z sekukinumabem

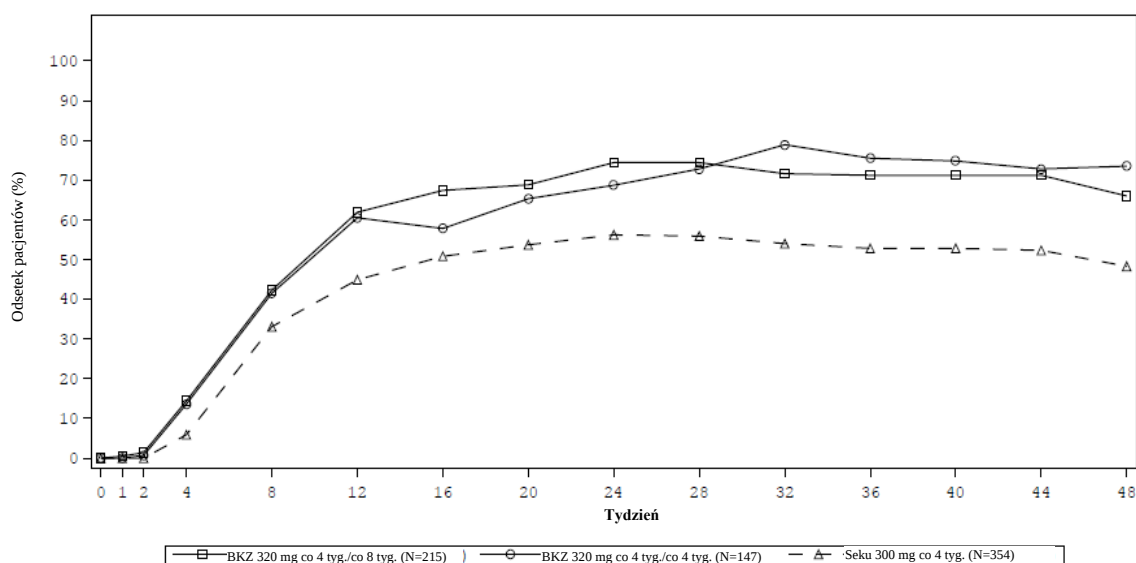
	Tydzień 4		Tydzień 16		Tydzień 48 ^{a)}		
	Bimekizumab 320 mg co 4 tyg. (N=373) n (%)	Sekukinumab (N=370) n (%)	Bimekizumab 320 mg co 4 tyg. (N=373) n (%)	Sekukinumab (N=370) n (%)	Bimekizumab 320 mg co 4 tyg./co 4 tyg. (N=147) n (%)	Bimekizumab 320 mg co 4 tyg./co 8 tyg. (N=215) n (%)	Sekukinumab (N=354) n (%)
PASI 100	52 (13,9)	23 (6,2)	230 (61,7)*	181 (48,9)	108 (73,5)*	142 (66,0)*	171 (48,3)
PASI 90	134 (35,9)	65 (17,6)	319 (85,5)	275 (74,3)	126 (85,7)	186 (86,5)	261 (73,7)
PASI 75	265 (71,0)*	175 (47,3)	348 (93,3)	337 (91,1)	134 (91,2)	196 (91,2)	301 (85,0)
Całkowite PASI <2	151 (40,5)	75 (20,3)	318 (85,3)	283 (76,5)	127 (86,4)	186 (86,5)	269 (76,0)

^{a)} Dane pochodzą z populacji poddawanej leczeniu podtrzymującemu, składającej się z pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku stosowanego w ramach badania w tygodniu 16 lub później.

*p<0,001 w porównaniu z sekukinumabem, z korektą uwzględniającą liczbę porównań. Zastosowano imputację metodą NRI.

Odsetki odpowiedzi PASI 100 na leczenie bimekizumabem i sekukinumabem do tygodnia 48 przedstawiono na Rysunku 4.

Rysunek 4: Odsetki odpowiedzi PASI 100 w zależności od czasu w badaniu BE RADIANT



Zastosowano imputację metodą NRI. Populacja poddawana leczeniu podtrzymującemu składa się z pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku stosowanego w ramach badania w tygodniu 16 lub później.

Skuteczność bimekizumabu w badaniu BE RADIANT odpowiadała skuteczności wykazanej w badaniach BE VIVID, BE READY i BE SURE.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Bimzelx w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu łuszczycy (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej po podaniu podskórnym pojedynczej dawki 320 mg pacjentom z łuszczycą plackowatą, bimekizumab osiągał medianę (2,5 ty i 97,5 ty percentyl) maksymalnego stężenia w osoczu wynoszącą 25 (12-50) $\mu\text{g/ml}$, po upływie 3–4 dni od podania dawki.

Populacyjna analiza farmakokinetyczna wykazała, że u zdrowych ochotników bimekizumab ulegał wchłanianiu ze średnią całkowitą biodostępnością równą 70,1%.

Na podstawie danych pochodzących z symulacji mediana (2,5 i 97,5 percentyl) stężenia maksymalnego i minimalnego w stanie stacjonarnym po podaniu podskórnym dawek 320 mg co cztery tygodnie wynosi odpowiednio 43 (20–91) $\mu\text{g/ml}$ i 20 (7–50) $\mu\text{g/ml}$, a stan stacjonarny w przypadku schematu dawkowania co cztery tygodnie jest osiągany po upływie około 16 tygodni. W porównaniu z ekspozycją po podaniu pojedynczej dawki populacyjna analiza farmakokinetyczna wykazała, że po podaniu dawek wielokrotnych co cztery tygodnie u pacjentów następował 1,74-krotny wzrost stężenia maksymalnego w osoczu i pola powierzchni pod krzywą AUC.

Po zmianie schematu dawkowania z 320 mg co cztery tygodnie na schemat dawkowania 320 mg co osiem tygodni w tygodniu 16 stan stacjonarny jest osiągany po upływie około 16 tygodni od zmiany. Mediana (2,5 i 97,5 percentyl) stężenia maksymalnego i minimalnego w osoczu wynosi odpowiednio 30 (14–60) $\mu\text{g/ml}$ i 5 (1–16) $\mu\text{g/ml}$.

Dystrybucja

Na podstawie populacyjnych analiz farmakokinetycznych mediana (procentowy współczynnik zmienności) objętości dystrybucji (V/F) w stanie stacjonarnym u pacjentów z łuszczycą plackowatą wynosiła 11,2 l (30,5%).

Metabolizm

Bimekizumab jest przeciwciałem monoklonalnym i przewiduje się, że będzie on rozkładany do niewielkich peptydów i aminokwasów na szlakach katabolicznych w taki sam sposób, jak endogenne immunoglobuliny.

Eliminacja

Na podstawie populacyjnych analiz farmakokinetycznych w ramach badań klinicznych z udziałem pacjentów z łuszczycą plackowatą mediana (procentowy współczynnik zmienności) klirensu pozornego (CL/F) bimekizumabu wynosiła 0,337 l/dobę (32,7%), a średni okres półtrwania bimekizumabu w końcowej fazie eliminacji wynosił 23 dni.

Liniowość/ nieliniowość

U pacjentów z łuszczycą plackowatą po wielokrotnym podaniu podskórnym, bimekizumab wykazywał farmakokinetykę proporcjonalną do dawki w zakresie dawek od 64 mg do 480 mg, a klirens pozorny (CL/F) był niezależny od dawki.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Opracowano populacyjny model farmakokinetyczno-farmakodynamiczny z wykorzystaniem wszystkich dostępnych danych pochodzących od pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Analiza wykazała, że wyższe stężenia bimekizumabu są związane z lepszymi odpowiedziami na leczenie ocenianymi według wskaźnika PASI (Psoriasis Area and Severity Index)) i i wskaźnika IGA (Investigators Global Assessment).

Wykazano również, że dawka 320 mg podawana co cztery tygodnie jest odpowiednią dawką w okresie początkowym leczenia, a dawka 320 mg podawana co osiem tygodni jest odpowiednia w okresie leczenia podtrzymującego u większości pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (patrz Szczególne grupy pacjentów, Masa ciała).

Szczególne grupy pacjentów

Masa ciała

Populacyjne modelowanie farmakokinetyki wskazywało, że ekspozycja zmniejsza się wraz ze wzrostem masy ciała. Przewidywano, że średnie stężenie w osoczu u pacjentów dorosłych o masie ciała ≥ 120 kg po podaniu dawki 320 mg we wstrzyknięciu podskórnym będzie o co najmniej 30% niższe niż u pacjentów dorosłych o masie ciała 90 kg. U niektórych pacjentów stosowne może być dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej z uwzględnieniem ograniczonej liczby pacjentów w podeszłym wieku ($n=110$ w wieku ≥ 65 lat i $n=14$ w wieku ≥ 75 lat) wykazano, że klirens pozorny (CL/F) był podobny u pacjentów w podeszłym wieku i u pacjentów w wieku poniżej 65 lat. Dostosowanie dawki nie jest konieczne (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Nie przeprowadzono żadnych ukierunkowanych badań oceniających wpływ zaburzeń czynności nerek lub wątroby na farmakokinetykę bimekizumabu. Przewiduje się, że bimekizumab – przeciwciało monoklonalne klasy IgG – jest wydalany w postaci niezmienionej drogą nerkową w niewielkim stopniu i że ta droga wydalania ma niewielkie znaczenie. Analogicznie, przeciwciała IgG są eliminowane głównie na drodze katabolizmu wewnątrzkomórkowego i nie przewiduje się, aby zaburzenia czynności wątroby wywierały wpływ na klirens bimekizumabu. Z populacyjnych analiz farmakokinetycznych wynika, że markery czynności wątroby (AlAT/bilirubina) nie miały żadnego wpływu na klirens bimekizumabu u pacjentów z łuszczycą plackowatą.

Rasa

W badaniu klinicznym dotyczącym farmakokinetyki nie zaobserwowano żadnych klinicznie znaczących różnic w ekspozycji na bimekizumab u uczestników pochodzenia japońskiego w porównaniu z uczestnikami rasy kaukaskiej. Nie jest wymagana zmiana dawki.

Płeć

Populacyjne modelowanie farmakokinetyki wskazywało, że klirens pozorny (CL/F) u kobiet może być o 10% szybszy w porównaniu z mężczyznami, przy czym różnica ta nie ma znaczenia klinicznego. Nie jest wymagana zmiana dawki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z badań reaktywności krzyżowej z tkankami, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym (z uwzględnieniem punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa farmakologicznego i oceny punktów końcowych związanych z płodnością) oraz oceny rozwoju prenatalnego i pourodzeniowego u małp cynomolgus, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

U małp cynomolgus działania związane z bimekizumabem były ograniczone do zmian w obrębie błon śluzowych i skóry odpowiadających modulacji farmakologicznej mikroflory komensalnej.

Nie przeprowadzono badań dotyczących mutagenności ani rakotwórczości bimekizumabu. Nie przewiduje się jednak, aby przeciwciała monoklonalne powodowały uszkodzenia DNA lub chromosomów. W 26-tygodniowym badaniu na małpach cynomolgus, dotyczącym toksyczności przewlekłej, nie zaobserwowano żadnych zmian przednowotworowych ani nowotworowych po podaniu dawki powodującej ekspozycję 109-krotnie wyższą niż ekspozycja u ludzi w przypadku dawki 320 mg podawanej co cztery tygodnie.

W badaniu na małpach cynomolgus dotyczącym rozwoju okołoporodowego i pourodzeniowego bimekizumab podawany w okresie organogenezy aż do porodu w dawce powodującej ekspozycję 27-krotnie wyższą niż ekspozycja u ludzi w przypadku dawki 320 mg podawanej co cztery tygodnie w oparciu o AUC nie wykazywał żadnego wpływu na ciążę, poród, przeżywalność niemowląt, rozwój płodowy i pourodzeniowy. Stężenia bimekizumabu w surowicy młodych małp po urodzeniu były porównywalne ze stężeniami w surowicy u matek.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Glicyna
Sodu octan trójwodny
Kwas octowy lodowaty
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Bimzelx 160 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).
Nie zamrażać.

Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Ampułko-strzykawkę można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) maksymalnie jednorazowo przez 25 dni, chroniąc ją przed światłem. Po wyjęciu produktu z lodówki i przechowywaniu w tych warunkach należy wyrzucić go po upływie 25 dni albo po upływie terminu ważności nadrukowanego na pojemniku, w zależności od tego, który termin jest wcześniejszy. Na opakowaniu przewidziano miejsce na datę, w którym należy odnotować datę wyjęcia produktu z lodówki.

Bimzelx 160 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).
Nie zamrażać.

Przechowywać wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) maksymalnie jednorazowo przez 25 dni, chroniąc go przed światłem. Po wyjęciu produktu z lodówki i przechowywaniu w tych warunkach należy wyrzucić go po upływie 25 dni albo po upływie terminu ważności nadrukowanego na pojemniku, w zależności od tego, który termin jest wcześniejszy. Na pudełku tekturowym przewidziano miejsce, w którym należy odnotować datę wyjęcia produktu z lodówki.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Bimzelx 160 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Ampułko-strzykawka (ze szkła typu I) o pojemności 1 ml z korkiem z gumy bromobutyłowej powlekanej fluoropolimerem, z zamocowaną igłą o rozmiarze 27 G i długości ½ cala oraz polipropylenową sztywną osłoną igły, złożona w wyrób z zabezpieczeniem biernym.

Opakowanie zawierające 1 ampułko-strzykawkę.

Opakowanie zawierające 2 ampułko-strzykawki.

Opakowanie zbiorcze zawierające 3 (3 opakowania po 1) ampułko-strzykawki.

Opakowanie zbiorcze zawierające 4 (2 opakowania po 2) ampułko-strzykawki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Bimzelx 160 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym

Wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony o pojemności 1 ml, zawierający ampułko-strzykawkę (ze szkła typu I), z korkiem z gumy bromobutyłowej powlekanej fluoropolimerem, z zamocowaną igłą o rozmiarze 27 G i długości ½ cala oraz polipropylenową sztywną osłoną igły.

Opakowanie zawierające 1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony.

Opakowanie zawierające 2 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione.

Opakowanie zbiorcze zawierające 3 (3 opakowania po 1) wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione.

Opakowanie zbiorcze zawierające 4 (2 opakowania po 2) wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgia

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bimzelx 160 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

EU/1/21/1575/001

EU/1/21/1575/002

EU/1/21/1575/003

EU/1/21/1575/004

Bimzelx 160 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym

EU/1/21/1575/005

EU/1/21/1575/006

EU/1/21/1575/007

EU/1/21/1575/008

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 sierpnia 2021 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

12/2022

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.