

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 napełnionym

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 napełnionym

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony 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 jasnowobrazowawo-żółtej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Łuszczyca plackowata

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.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Produkt leczniczy Bimzelx, w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem, jest wskazany do leczenia czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, u których odpowiedź była niewystarczająca lub wystąpiła nietolerancja jednego lub kilku leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby (ang. Disease Modifying Antirheumatic Drugs, DMARD).

Spondyloartropatia osiowa

Spondyloartropatia osiowa bez zmian radiograficznych (ang. non-radiographic axial spondyloarthritis, nr-axSpA)

Produkt leczniczy Bimzelx jest wskazany w leczeniu dorosłych z czynną spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych, z obiektywnymi objawami stanu zapalnego, wskazywanymi przez podwyższone stężenie białka C-reaktywnego (CRP) i (lub) w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego (NMR), u których odpowiedź była niewystarczająca lub wystąpiła nietolerancja niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ).

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (AS, spondyloartropatia osiowa ze zmianami radiograficznymi)

Produkt Bimzelx jest wskazany w leczeniu dorosłych z czynnym zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, u których odpowiedź była niewystarczająca lub wystąpiła nietolerancja terapii konwencjonalnej.

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 chorób, zgodnie ze wskazaniami dla produktu Bimzelx.

Dawkowanie

Łuszczycyca plackowata

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.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Zalecana dawka do stosowania u pacjentów dorosłych z czynnym łuszczycowym zapaleniem stawów wynosi 160 mg (podawana jako jedno podskórne wstrzyknięcie 160 mg) co cztery tygodnie. W przypadku pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów ze współistniejącą umiarkowaną lub ciężką łuszczycą plackowatą, zalecana dawka jest taka sama, jak w przypadku łuszczycy plackowatej [320 mg (podawanej jako dwa podskórne wstrzyknięcia po 160 mg każde) w tygodniu 0, 4, 8, 12 i 16, a następnie co osiem tygodni]. Po 16 tygodniach zaleca się przeprowadzanie regularnej oceny skuteczności, a w przypadku braku możliwości utrzymania wystarczającej odpowiedzi klinicznej w zakresie stawów można rozważyć podawanie 160 mg co cztery tygodnie.

Spondyloartropatia osiowa (nr-axSpA i AS)

Zalecana dawka dla dorosłych ze spondyloartropatią osiową wynosi 160 mg (podawana jako jedno podskórne wstrzyknięcie) co cztery tygodnie.

W przypadku powyższych wskazań, należy rozważyć odstawienie leczenia u pacjentów, u których nie wykazano poprawy, w ciągu szesnastu tygodni leczenia.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z nadwagą i z łuszczycą plackowatą

W przypadku niektórych pacjentów z łuszczycą plackowatą (w tym z łuszczycowym zapaleniem stawów i współistniejącą łuszczycą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego) i 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 łuszczycowych 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 zakażenia, należy uważnie go monitorować. Jeśli zakażenie stanie się ciężkie lub nie będzie reagować na standardową terapię, należy przerwać leczenie 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.

Analizy danych farmakokinetycznych (PK) populacji wykazały, że na klirens bimekizumabu nie ma wpływu jednoczesne podawanie konwencjonalnych leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby (ang. Conventional Disease Modifying Antirheumatic Drugs, cDMARD) w tym metotreksatu, ani wcześniejsza ekspozycja na leki biologiczne.

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

W badaniach klinicznych prowadzonych metodą ślepej próby i otwartych badaniach klinicznych bimekizumabem leczono łącznie 4821 pacjentów z łuszczycą plackowatą, łuszczycowym zapaleniem

stawów i spondyloartropatią osiową (ang. nr-axSpA i AS [nieradiograficzna postać spondyloartropatii osiowej i spondyloartropatia osiowa]), stanowiących 8733,0 pacjento-lat narażenia. Spośród nich ponad 3900 pacjentów było leczonych bimekizumabem przez co najmniej rok. Generalnie, profil bezpieczeństwa bimekizumabu jest spójny we wszystkich wskazaniach.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zakażenia górnych dróg oddechowych (14,5%, 14,6%, 16,3% - odpowiednio w łuszczycy plackowatej (PSO), łuszczycowym zapaleniu stawów (PsA) i spondyloartropatii osiowej (axSpA)) i kandydoza jamy ustnej (7,3%, 2,3%, 3,7% - odpowiednio w PSO, PsA i axSpA).

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	Wysypka, 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 \geq 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).

Odsetki zakażeń obserwowanych w badaniach klinicznych III fazy u pacjentów z PsA i axSpA (nr-axSpA i AS) były podobne do wartości obserwowanych w przypadku łuszczycy plackowatej, z wyjątkiem kandydozy jamy ustnej i części ustnej gardła u pacjentów leczonych bimekizumabem, które były niższe i wynosiły odpowiednio 2,3% i 0% w PsA i 3,7% i 0,3% w przypadku axSpA w porównaniu do 0% w grupie otrzymującej placebo.

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.

Częstość występowania neutropenii w badaniach klinicznych PsA i axSpA (nr-axSpA i AS) była podobna do obserwowanej w badaniach łuszczycy plackowatej.

Większość przypadków miała charakter przejściowy i nie wymagała przerwania leczenia. Neutropenii nie towarzyszyły żadne ciężkie zakażenia.

Nadwrażliwość

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

Immunogenność

Łuszczycyca plackowata

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 przeciwelekowych. U około 34% pacjentów, u których doszło do wytworzenia przeciwciał przeciwelekowych (16% wszystkich pacjentów leczonych bimekizumabem), występowały przeciwciała, które sklasyfikowano jako neutralizujące.

Łuszczycowe zapalenie stawów

U około 31% pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów leczonych bimekizumabem w zalecanym schemacie dawkowania (160 mg co cztery tygodnie) do 16 tygodni obecne były przeciwciała przeciwko lekowi. Spośród pacjentów z przeciwciałami przeciwko lekowi około 33% (10% wszystkich pacjentów leczonych bimekizumabem) miało przeciwciała, które zostały sklasyfikowane jako neutralizujące. Do 52. tygodnia u około 47% pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów wcześniej nieleczonych biologicznymi lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (bDMARD) w badaniu BE OPTIMAL leczonych bimekizumabem w zalecanym schemacie dawkowania (160 mg co cztery tygodnie) miało przeciwciała przeciwko lekowi. Spośród pacjentów z przeciwciałami przeciwko lekowi około 38% (18% wszystkich pacjentów w badaniu BE OPTIMAL leczonych bimekizumabem) miało przeciwciała, które zostały sklasyfikowane jako neutralizujące.

Spondyloartropatia osiowa (nr-axSpA i AS)

Do 52. tygodnia u około 57% pacjentów z nr-axSpA leczonych bimekizumabem w zalecanym schemacie dawkowania (160 mg co cztery tygodnie) pojawiły się przeciwciała przeciwko lekowi. Spośród pacjentów z przeciwciałami przeciwko lekowi około 44% (25% wszystkich pacjentów leczonych bimekizumabem) miało przeciwciała, które zostały sklasyfikowane jako neutralizujące.

Do 52. tygodnia około 44% pacjentów z AS leczonych bimekizumabem w zalecanym schemacie dawkowania (160 mg co cztery tygodnie) miało przeciwciała przeciwko lekowi. Spośród pacjentów z przeciwciałami przeciwko lekowi około 44% (20% wszystkich pacjentów leczonych bimekizumabem) miało przeciwciała, które zostały sklasyfikowane jako neutralizujące.

We wszystkich wskazaniach brak było klinicznie istotnego wpływu na odpowiedź związanego z pojawieniem się przeciwciał przeciwko bimekizumabowi, ani nie stwierdzono wyraźnego powiązania pomiędzy immunogennością a zdarzeniami niepożądanymi występującymi w trakcie leczenia.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Ekspozycja pacjentów w podeszłym wieku jest ograniczona. 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.

W badaniach klinicznych III fazy w łuszczycowym zapaleniu stawów, w okresie kontrolowanym placebo, kandydozę jamy ustnej obserwowano u 8,1% pacjentów w wieku ≥ 65 lat w porównaniu z 2,3% pacjentów w wieku < 65 lat, a zapalenie skóry i wyprysk u 4,2% pacjentów wieku ≥ 65 lat w porównaniu z 0,4% 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

PL-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 podskórnice, a następnie 320 mg podskórnice 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, łuszczycowego zapalenia stawów i spondyloartropatii osiowej. IL-17A i IL-17F współdziałają i (lub) wykazują synergię z innymi cytokinami prozapalnymi w celu wywołania stanu zapalnego. IL-17F jest produkowana w znacznej ilości przez komórki odporności wrodzonej. Produkcja ta może być niezależna od IL-23. Bimekizumab hamuje działanie tych cytokin prozapalnych, co skutkuje normalizacją stanu zapalnego skóry i znacznym spadkiem miejscowego i ogólnoustrojowego stanu zapalnego, a w efekcie złagodzeniem przedmiotowych i podmiotowych objawów klinicznych związanych z łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów i spondyloartropatią osiową. W modelach *in vitro* wykazano, że bimekizumab hamuje ekspresję genów związanych z łuszczycą, produkcję cytokin, migrację komórek zapalnych i patologiczną osteogenezę w większym stopniu, niż inhibicja wyłącznie IL-17A.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Łuszczycy plackowata

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	2 (2,4)	247 (76,9) ^{a, b}	25 (15,3)	1 (1,2)	265 (75,9) ^a	244 (76,5) ^a	50 (31,4)
Tydzień 16	6 (7,2)	296 (92,2)	119 (73,0)	2 (2,3)	333 (95,4)	295 (92,5)	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)
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.

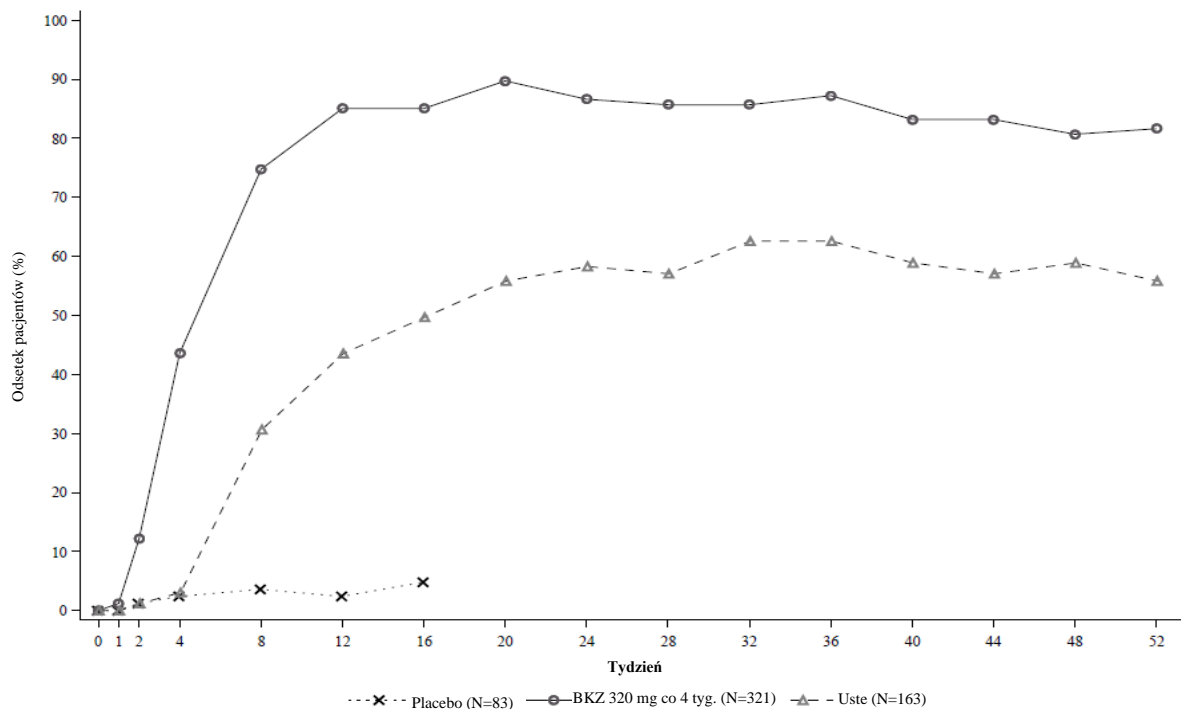
a) $p < 0,001$ w porównaniu z placebo (badania BE VIVID i BE READY), w porównaniu z adalimumabem (badanie BE SURE), z korektą uwzględniającą liczbę porównań.

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).

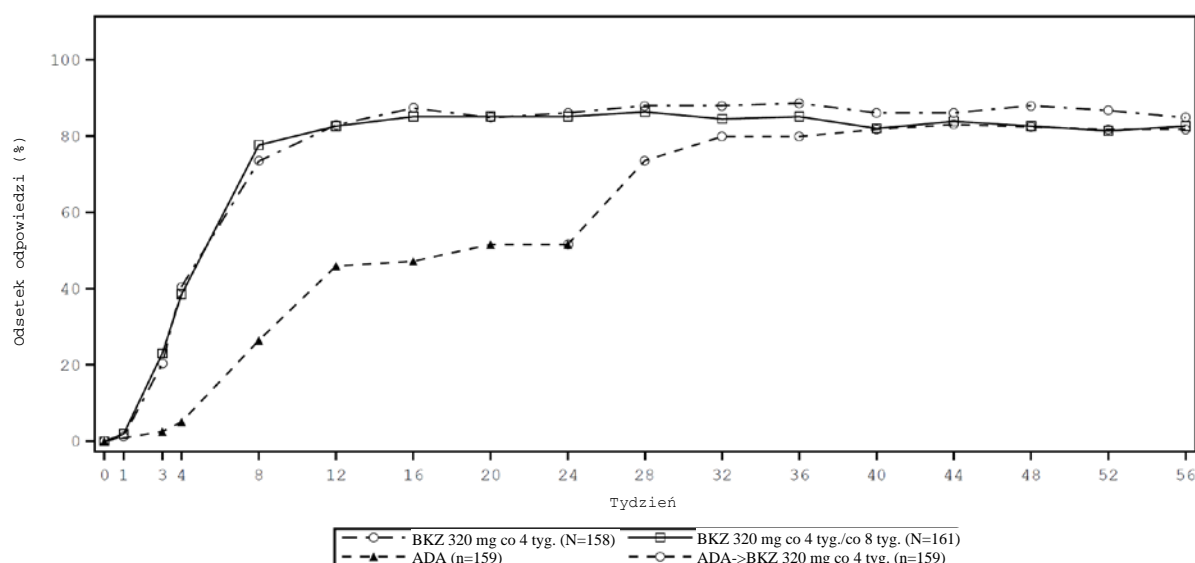
Rysunek 1: Odsetki odpowiedzi PASI 90 w zależności od czasu w badaniu BE VIVID



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

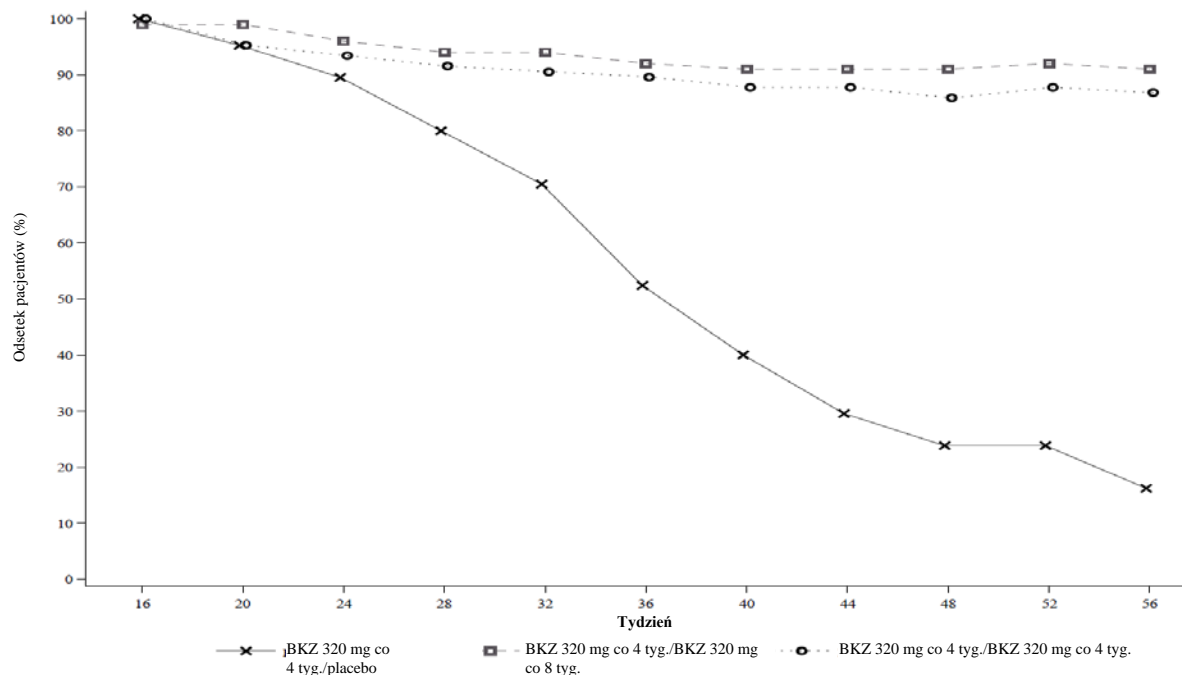
* Analiza zintegrowana badań BE VIVID, BE READY i BE SURE. Zastosowano imputację metodą NRI.

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.

Trwałość odpowiedzi (po przerwaniu przyjmowania bimekizumabu)

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

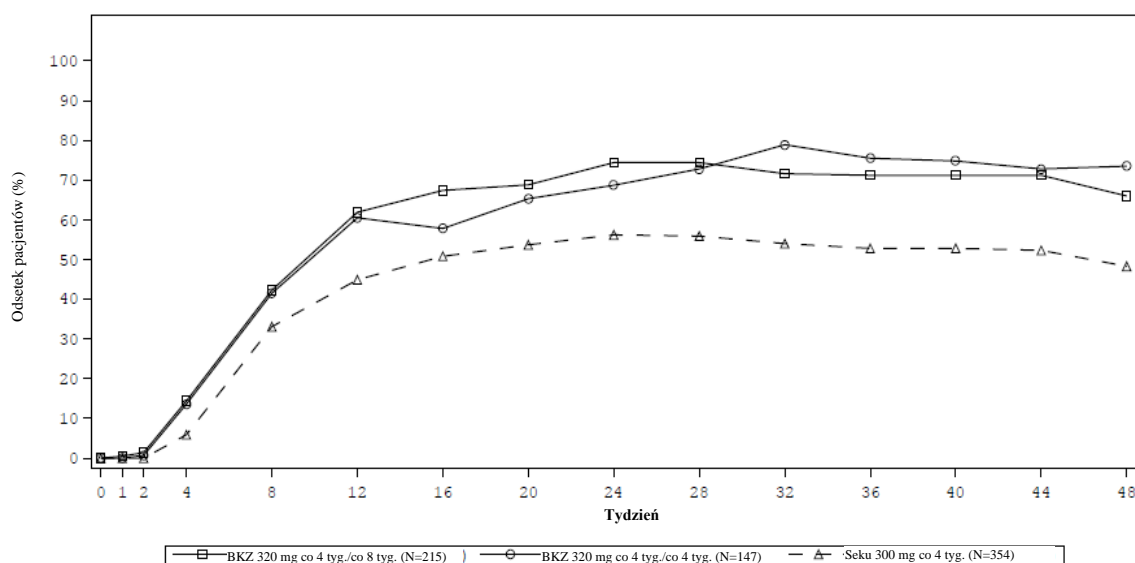
	Tydzień 4		Tydzień 16		Tydzień 48 ^{a)}		
	Bimekizumab 320 mg co 4 tyg. (N=373) n (%)	Sekukinumab (N=370) n (%)	Bimekizumab 320 mg co 4 tyg. (N=373) n (%)	Sekukinumab (N=370) n (%)	Bimekizumab 320 mg co 4 tyg./co 4 tyg. (N=147) n (%)	Bimekizumab 320 mg co 4 tyg./co 8 tyg. (N=215) n (%)	Sekukinumab (N=354) 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.

Łuszczycowe zapalenie stawów (ang. Psoriatic Arthritis, PsA)

Bezpieczeństwo i skuteczność bimekizumabu oceniano u 1112 dorosłych pacjentów (w wieku co najmniej 18 lat) z czynnym łuszczycowym zapaleniem stawów (PsA) w dwóch wieloośrodkowych badaniach randomizowanych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo (PA0010 - BE OPTIMAL i PA0011 - BE COMPLETE). Badanie BE OPTIMAL obejmowało grupę otrzymującą porównawczą substancję czynną (adalimumab) (N=140).

W przypadku obu badań u pacjentów rozpoznano czynne łuszczycowe zapalenie stawów co najmniej 6 miesięcy wcześniej na podstawie kryteriów klasyfikacji łuszczycowego zapalenia stawów (ang. Classification Criteria for Psoriatic Arthritis, CASPAR) i stwierdzono czynną chorobę z liczbą bolesności stawów (ang. tender joint count, TJC) ≥ 3 i obrzękiem stawów (ang. swollen joint count, SJC) ≥ 3 . U pacjentów rozpoznano PsA przez medianę 3,6 roku w badaniu BE OPTIMAL i 6,8 roku w badaniu BE COMPLETE. Do badań tych włączono pacjentów z każdym podtypem PsA, w tym z wielostawowym symetrycznym zapaleniem stawów, oligostawowym asymetrycznym zapaleniem stawów, przewagą zapalenia międzypaliczkowych stawów dystalnych, przewagą zapalenia stawów kręgosłupa i postacią okaleczającą zapalenia stawów. W pomiarze wyjściowym u 55,9% pacjentów stwierdzono zajęcie $\geq 3\%$ powierzchni ciała (ang. Body Surface Area, BSA) przez czynną łuszczycę plackowatą. U 10,4% pacjentów w pomiarze wyjściowym stwierdzono umiarkowaną lub ciężką łuszczycę plackowatą, a u 31,9% i 12,3% odpowiednio zapalenie przyczepów ścięgniastych i zapalenie palca. Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności w obu badaniach była odpowiedź zgodnie z kryteriami Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego (ang. American College of Rheumatology, ACR) 50 w 16. tygodniu.

W badaniu BE OPTIMAL oceniono 852 pacjentów, którzy nie byli wcześniej narażeni na działanie jakiegokolwiek biologicznego leku przeciwreumatycznego modyfikującego przebieg choroby (ang. biologic disease-modifying anti-rheumatic drug, bDMARD) w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów lub łuszczycy. Pacjenci zostali zrandomizowani (3:2:1) do grupy otrzymującej bimekizumab w dawce 160 mg co 4 tygodnie do 52 tygodni lub do grupy otrzymującej placebo do 16 tygodnia, a następnie bimekizumab w dawce 160 mg co 4 tygodnie do 52 tygodni lub do grupy otrzymującej lek porównawczy z substancją czynną (adalimumab 40 mg co 2 tygodnie) do 52 tygodni. W tym badaniu 78,3% pacjentów otrzymało wcześniejsze leczenie ≥ 1 lekiem cDMARD, a 21,7% pacjentów nie było wcześniej leczonych lekiem cDMARD. W pomiarze wyjściowym badania 58,2% pacjentów otrzymywało jednocześnie metotreksat (MTX), 11,3% pacjentów przyjmowało jednocześnie lek cDMARD inny niż MTX, a 30,5% pacjentów nie otrzymywało leków cDMARD.

W badaniu BE COMPLETE oceniono 400 pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią (brak skuteczności) lub nietolerancją na jeden lub dwa inhibitory czynnika martwicy nowotworu (anty-TNF α – IR) w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów lub łuszczycy. Pacjenci zostali zrandomizowani (2:1) do grupy otrzymującej bimekizumab 160 mg co 4 tygodnie lub do grupy otrzymującej placebo do 16 tygodnia. W pomiarze wyjściowym badania 42,5% pacjentów otrzymywało jednocześnie MTX, 8,0% otrzymywało jednocześnie lek cDMARD inny niż MTX, a 49,5% nie otrzymywało leków cDMARD. W tym badaniu 76,5% uczestników uzyskało niewystarczającą odpowiedź na jeden inhibitor TNF α , 11,3% uczestników uzyskało niewystarczającą odpowiedź na dwa inhibitory TNF α , a u 12,3% uczestników wystąpiła nietolerancja na inhibitory TNF α .

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

W 16. tygodniu badania u pacjentów nieleczonych wcześniej lekami bDMARD (BE OPTIMAL) i pacjentów leczonych inhibitorem anti-TNF α IR (BE COMPLETE) leczenie bimekizumabem spowodowało znaczne złagodzenie objawów przedmiotowych i podmiotowych oraz poprawę w zakresie pomiarów wskaźników czynnej choroby w porównaniu do uczestników z grupy placebo, przy podobnych wskaźnikach odpowiedzi obserwowanych w obu populacjach pacjentów (patrz tabela 7). Odpowiedzi kliniczne były utrzymane do 52. tygodnia w badaniu BE OPTIMAL, zgodnie z oceną za pomocą kryteriów ACR 20, ACR 50, ACR 70, MDA, PASI 90, PASI 100 i ACR 50/PASI 100.

Tabela 7: Odpowiedź kliniczna w badaniu BE OPTIMAL i BE COMPLETE

	BE OPTIMAL (pacjenci nieleczeni wcześniej lekiem bDMARD)				BE COMPLETE (inhibitor anty TNF α -IR)		
	Placebo (N=281) n (%)	BKZ 160 mg co 4 tyg. (N=431) n (%)	Różnica w stosunku do placebo (95% CI) ^(d)	Grupa referencyjna ^(e) (adalimumab) (N=140) n (%)	Placebo (N=133) n (%)	BKZ 160 mg co 4 tyg. (N=267) n (%)	Różnica w stosunku do placebo (95% CI) ^(d)
ACR 20							
16. tydzień	67 (23,8)	268	38,3 (31,4,	96 (68,6)	21 (15,8)	179 (67,0)	51,2 (42,1,
24. tydzień	-	(62,2)	45,3)	99 (70,7)			60,4)
52. tydzień		282 (65,4) 307 (71,2)		102 (72,9)			
ACR 50							
16. tydzień	28 (10,0)	189	33,9 (27,4,	64 (45,7)	9 (6,8)	116 (43,4)*	36,7 (27,7,
24. tydzień	-	(43,9)*	40,4)	66 (47,1)			45,7)
52. tydzień		196 (45,5) 235 (54,5)		70 (50,0)			
ACR 70							
16. tydzień	12 (4,3)	105	20,1 (14,7,	39 (27,9)	1 (0,8)	71 (26,6)	25,8 (18,2,
24. tydzień	-	(24,4)	25,5)	42 (30,0)			33,5)
52. tydzień		126 (29,2) 169 (39,2)		53 (37,9)			
MDA^(a)							
16. tydzień	37 (13,2)	194	31,8 (25,2,	63 (45,0)	8 (6,0)	118 (44,2)*	38,2 (29,2,
24. tydzień	-	(45,0)*	38,5)	67 (47,9)			47,2)
52. tydzień		209 (48,5) 237 (55,0)		74 (52,9)			
Pacjenci z zajęciem \geq 3% BSA	(N=140)	(N=217)		(N=68)	(N=88)	(N=176)	
PASI 90							
16. tydzień	4 (2,9)	133	58,4 (49,9,	28 (41,2)	6 (6,8)	121 (68,8)*	61,9 (51,5,
24. tydzień	-	(61,3)*	66,9)	32 (47,1)			72,4)
52. tydzień		158 (72,8) 155 (71,4)		41 (60,3)			
PASI 100							
16. tydzień	3 (2,1)	103	45,3 (36,7,	14 (20,6)	4 (4,5)	103 (58,5)	54,0 (43,1,
24. tydzień	-	(47,5)	54,0)	26 (38,2)			64,8)
52. tydzień		122 (56,2) 132 (60,8)		33 (48,5)			

ACR50/ PASI 100							
16. tydzień	0	60 (27,6)	NC (NC,	11 (16,2)	1 (1,1)	59 (33,5)	32,4 (22,3,
24. tydzień	-	68 (31,3)	NC)	17 (25,0)			42,5)
52. tydzień		102 (47,0)		24 (35,3)			
Pacjenci z LDI>0 (b)	(N=47)	(N=90)					
Stan bez zapalenia stawów międzypaliczko- wych (b) 16. tydzień	24 (51,1)	68 (75,6)** *	24,5 (8,4, 40,6)				
Pacjenci z LEI>0 (c)	(N=106)	(N=249)					
Stan bez zapalenia przyczepów ścięgniastych (c) 16. tydzień	37 (34,9)	124 (49,8)**	14,9 (3,7, 26,1)				

ACR50/PASI100= odpowiedź złożona zgodnie z ACR50 i PASI100. BKZ 160 mg co 4 tydz.= bimekizumab w dawce 160 mg podawany co 4 tygodnie. CI = przedział ufności. NC=nie można obliczyć

(a) Pacjent został sklasyfikowany jako osiągający minimalną aktywność choroby, (Minimal Disease Activity, MDA) jeśli spełniał 5 z 7 następujących kryteriów: liczba stawów z bolesnością ≤ 1 ; liczba stawów z obrzękiem ≤ 1 ; Czynna łuszczyca i wskaźnik nasilenia ≤ 1 lub obszar powierzchni ciała zajętej przez chorobę ≤ 3 ; wizualna skala analogowa (VAS) bólu u pacjenta ≤ 15 ; globalna ocena aktywności choroby pacjenta na skali VAS ≤ 20 ; wskaźnik niepełnosprawności Kwestionariusza Oceny Stanu Zdrowia $\leq 0,5$; liczba punktów w ocenie bolesności przyczepów ścięgniastych ≤ 1

(b) Na podstawie połączonych danych z badania BE OPTIMAL i z badania BE COMPLETE w przypadku pacjentów z pomiarem wyjściowym w Skali Zapalenia Palca z Leeds (Leeds Dactylitis Index, LDI) >0 . Stan bez zapalenia palca wynosi w skali LDI=0

(c) Na podstawie połączonych danych z badania BE OPTIMAL i z badania BE COMPLETE w przypadku pacjentów z pomiarem wyjściowym w Skali Zapalenia Przyczepów Ścięgniastych (Leeds Enthesitis Index, LEI) >0 . Stan bez zapalenia przyczepów ścięgniastych w skali LEI = 0

(d) Przedstawiono nieskorygowane różnice

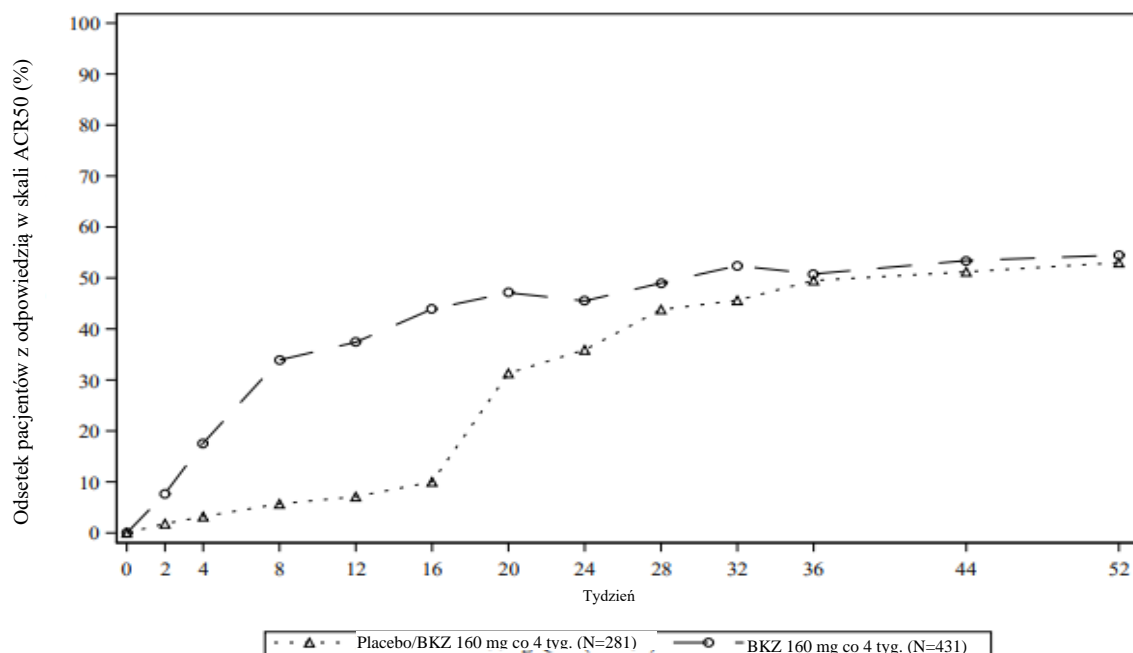
(e) Nie przeprowadzono porównania statystycznego do bimekizumabu lub placebo

* $p < 0,001$ w porównaniu do placebo dostosowana w zakresie liczebności. ** $p = 0,008$ w porównaniu do placebo dostosowana do liczebności. *** $p = 0,002$ w porównaniu do placebo dostosowana do liczebności. Zastosowany został NRI. Inne punkty końcowe w 16. tygodniu i wszystkie punkty końcowe w 24. i 52. tygodniu nie były częścią hierarchii testów sekwencyjnych, a wszelkie porównania są nominalne.

W badaniu BE OPTIMAL u pacjentów leczonych bimekizumabem w 16 tygodniu wykazano poprawę w zakresie wszystkich poszczególnych składników ACR w porównaniu do pomiaru wyjściowego i utrzymano ją do 52 tygodnia.

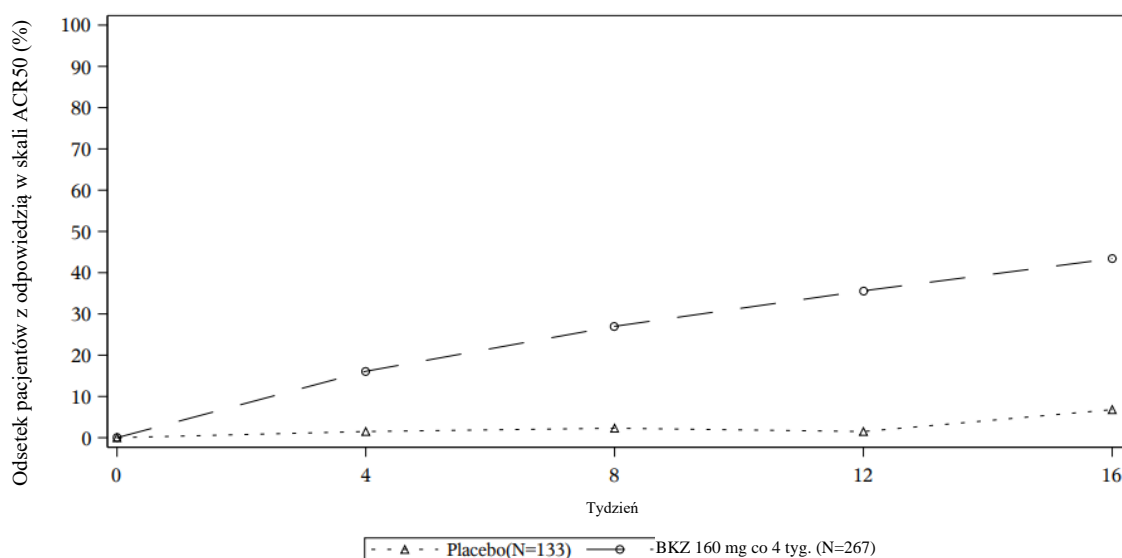
Odpowiedź na leczenie u pacjentów przyjmujących bimekizumab była istotnie większa niż u pacjentów otrzymujących placebo już w 2. tygodniu dla ACR 20 (badanie BE OPTIMAL, 27,1% w porównaniu z 7,8%, nominalna wartość $p < 0,001$) i 4. Tygodniu dla ACR 50 (badanie BE OPTIMAL, 17,6% w porównaniu z 3,2%, nominalna wartość $p < 0,001$ oraz badanie BE COMPLETE, 16,1% w porównaniu z 1,5%, nominalna wartość $p < 0,001$).

Rysunek 5: Odpowiedź ACR 50 w czasie do 52. tygodnia w badaniu BE OPTIMAL (NRI)



W 16. tygodniu badania pacjentom otrzymującym dotąd placebo zmieniono lek na bimekizumab w dawce 160 mg podawany co cztery tygodnie.

Rysunek 6: Odpowiedź ACR 50 w czasie do 16 tygodnia w badaniu BE COMPLETE (NRI)



W przypadku pacjentów leczonych bimekizumabem w badaniu BE OPTIMAL, u których uzyskano odpowiedź ACR 50 w 16 tygodniu, u 87,2% spośród nich odpowiedź utrzymywała się w 52 tygodniu.

Wykazano skuteczność i bezpieczeństwo bimekizumabu niezależnie od wieku, płci, rasy, wyjściowej masy ciała, wyjściowego zajęcia przez łuszczycę, wyjściowego stężenia białka C-reaktywnego, czasu trwania choroby i wcześniejszego przyjmowania leków cDMARD. W obu badaniach obserwowano podobne odpowiedzi w związku z leczeniem bimekizumabem, niezależnie od tego, czy pacjenci stosowali jednocześnie leki cDMARD, w tym MTX, czy nie.

Zmodyfikowane kryteria odpowiedzi w łuszczykowym zapaleniu stawów (ang. Psoriatic Arthritis Response Criteria, PsARC) to specyficzny indeks odpowiedzi złożonych obejmujący liczbę stawów z

bolesnością, liczbę stawów z obrzękiem, ocenę globalną przez pacjenta i przez lekarza. Odsetek pacjentów osiągających zmodyfikowane kryteria PsARC w 16 tygodniu, był wyższy w przypadku pacjentów leczonych bimekizumabem w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (odpowiednio 80,3% w porównaniu do 40,2% w badaniu BE OPTIMAL i 85,4% w porównaniu do 30,8% w badaniu BE COMPLETE). Odpowiedź PsARC była utrzymana do 52 tygodnia w badaniu BE OPTIMAL.

Odpowiedź radiograficzna

W badaniu BE OPTIMAL oceniano radiograficznie zahamowanie postępu uszkodzeń strukturalnych i wyrażono je jako zmianę od pomiaru wyjściowego w łącznym wyniku w zmodyfikowanej skali Sharpa Van der Heijde (ang. van der Heijde modified Total Sharp Score, vdHmTSS) i jej składnikach, skali nadżerek (ES) i skali zwężenia szpary stawowej (JSN) w 16 tygodniu (patrz tabela 8).

Tabela 8: Zmiana w vdHmTSS w badaniu BE OPTIMAL w 16 tygodniu

	Placebo	BKZ 160 mg co 4 tyg.	Różnica w stosunku do placebo (95% CI) ^{a)}
Populacja z podwyższonym stężeniem białka C-reaktywnego w teście ultraczułym i (lub) z co najmniej 1 nadżerką kości w pomiarze wyjściowym	(N=227)	(N=361)	
Średnie zmiana od pomiaru wyjściowego (SE)	0,36 (0,10)	0,04 (0,05)*	-0,32 (-0,35, -0,30)
Ogólna populacja	(N=269)	(N=420)	
Średnie zmiana od pomiaru wyjściowego (SE)	0,32 (0,09)	0,04 (0,04)*	-0,26 (-0,29, -0,23)

*p = 0,001 w porównaniu do placebo. Wartości p opierają się na imputacji opartej na danych referencyjnych, z wykorzystaniem różnicy w średniej LS przy użyciu modelu ANCOVA z leczeniem, nadżerką kości w pomiarze wyjściowym i regionie jako działaniami stałymi i wynikiem w pomiarze wyjściowym jako zmienną towarzyszącą.

Dane sumaryczne dla 16 tygodnia opierają się na pierwszym zestawie odczytów dla analizy głównej.

^{a)} Pokazane są nieskorygowane różnice

Bimekizumab hamował znacząco progresję uszkodzeń stawów w 16 tygodniu zarówno w populacji z podwyższonym stężeniem białka C-reaktywnego w teście ultraczułym i (lub) co najmniej 1 nadżerką kości w pomiarze wyjściowym, jak i w populacji ogólnej w porównaniu do placebo. W procedurze testowania statystycznego porównującej bimekizumab z placebo wskazano imputację na podstawie danych referencyjnych jako metodę postępowania z brakującymi danymi, lecz zmiany względem punktu wyjściowego zostały również obliczone przy zastosowaniu standardowej imputacji wielokrotnej zarówno w populacji z podwyższonym stężeniem białka C-reaktywnego w teście ultraczułym i (lub) co najmniej 1 nadżerką kości w punkcie wyjściowym oraz w ogólnej populacji w 16 tygodniu i w grupie otrzymującej bimekizumab (średnia zmiana względem punktu wyjściowego odpowiednio 0,01 i 0,01) i w grupie otrzymującej adalimumab (średnia zmiana względem punktu wyjściowego odpowiednio -0,05 i -0,03). Zahamowanie progresji uszkodzenia stawów utrzymywało się zarówno w populacji z podwyższonym stężeniem białka C-reaktywnego w teście ultraczułym i (lub) co najmniej 1 nadżerką kości w punkcie wyjściowym oraz w ogólnej populacji w 52 tygodniu, w grupie otrzymującej bimekizumab (średnia zmiana względem punktu wyjściowego odpowiednio 0,10 i 0,10) i w grupie otrzymującej adalimumab (średnia zmiana względem punktu wyjściowego odpowiednio -0,17 i -0,12).

Obserwowany odsetek pacjentów bez progresji uszkodzenia stawów w badaniu radiograficznym (zdefiniowana jako zmiana od pomiaru wyjściowego w zakresie mTSS wynosząca $\leq 0,5$) od randomizacji do 52 tygodnia wynosił 87,9% (N=276/314) w przypadku bimekizumabu i 84,8% (N=168/198) w przypadku placebo oraz 94,1% (N=96/102) w przypadku adalimumabu w populacji z podwyższonym stężeniem białka C-reaktywnego w teście ultraczułym i (lub) z co najmniej 1 nadżerką kości. Podobne odsetki obserwowano w całej populacji (89,3% (N=326/365) dla bimekizumabu i 87,3% (N=207/237) w przypadku uczestników otrzymujących placebo przechodzących na bimekizumab i 94,1% (N=111/118) w przypadku uczestników otrzymujących placebo przechodzących na adalimumab.

Funkcja fizyczna i inne wyniki leczenia związane ze stanem zdrowia

W 16 tygodniu pacjenci otrzymujący bimekizumab, zarówno wcześniej nieleczeni lekami bDMARD (BE OPTIMAL), jak i leczeni inhibitorem anty-TNF α -IR (BE COMPLETE), wykazywali znaczną poprawę w porównaniu do pomiaru wyjściowego w zakresie funkcji fizycznych w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo ($p < 0,001$) na podstawie kwestionariusza oceny stanu zdrowia – wskaźnika niepełnosprawności (HAQ-DI) (średnia zmiana LS od pomiaru wyjściowego: - odpowiednio 0,3 w porównaniu do - 0,1 w badaniu BE OPTIMAL i - 0,3 w porównaniu do 0 w badaniu BE COMPLETE). W tygodniu 16 w obu badaniach większa część pacjentów uzyskała istotne klinicznie zmniejszenie co najmniej o 0,35 w zakresie wyniku HAQ-DI od pomiaru wyjściowego w grupie bimekizumabu w porównaniu do grupy placebo.

Pacjenci leczeni bimekizumabem zgłaszali znaczną poprawę (średnia zmiana LS od pomiaru wyjściowego) w zakresie formularza skróconego 36-punktowego kwestionariusza oceny fizycznego stanu zdrowia (ang. Short Form-36 item Health Survey Physical Component Summary, SF-36 PCS) w 16 tygodniu w porównaniu do placebo (średnia zmiana LS od pomiaru wyjściowego: 6,3 w porównaniu do 1,9, $p < 0,001$ w badaniu BE OPTIMAL i 6,2 w porównaniu do 0,1, $p < 0,001$ w badaniu BE COMPLETE).

W 16 tygodniu w obu badaniach pacjenci leczeni bimekizumabem zgłaszali znaczące zmniejszenie zmęczenia w porównaniu do pomiaru wyjściowego w wyniku mierzonym za pomocą skali oceny zmęczenia, w ocenie czynnościowej leczenia chorób przewlekłych (ang. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy, FACIT), w porównaniu do placebo. W 16 tygodniu zaobserwowano również znaczącą poprawę w stosunku do pomiaru wyjściowego w skali wpływu choroby łuszczycowego zapalenia stawów-12 (ang. Psoriatic Arthritis Impact of Disease-12, PsAID-12) w grupie leczonej bimekizumabem w porównaniu do grupy otrzymującej placebo.

W 16 tygodniu pacjenci z udziałem osiowym w pomiarze wyjściowym, w przybliżeniu 74% pacjentów (udział osiowy definiowany jako wskaźnik oceny Bath zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Assessment Index, BASDAI) ≥ 4) wykazywali większą poprawę od pomiaru wyjściowego w zakresie BASDAI w porównaniu do pacjentów z grupy placebo.

Poprawa osiągnięta w 16. tygodniu we wszystkich pomiarach funkcji fizycznej i w zakresie innych wyników mających wpływ na stan zdrowia, o których mowa powyżej (skale HAQ-DI, SF-36 PCS, FACIT-Fatigue i PsAID-12) była utrzymana do 52. tygodnia w badaniu BE OPTIMAL.

W badaniu BE OPTIMAL, w 52 tygodniu, 65,5% pacjentów leczonych bimekizumabem uzyskało całkowite ustąpienie objawów paznokciowych (ustąpienie mNAPSI u pacjentów z mNAPSI wyższym niż 0 w pomiarze wyjściowym).

Spondyloartropatia osiowa (nr-axSpA i AS)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność bimekizumabu oceniono u 586 dorosłych pacjentów (w wieku co najmniej 18 lat) z czynną osiową spondyloartropatią (axSpA) w dwóch wieloośrodkowych, randomizowanych badaniach, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, z których jedno prowadzono u pacjentów z spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych (nr-axSpA), a drugie u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (AS), nazywanym również osiową spondyloartropatią ze zmianami radiograficznymi. Pierwszorzędowym punktem końcowym w obu badaniach był odsetek pacjentów, którzy uzyskali spełniającą kryteria Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) odpowiedź 40 w szesnastym tygodniu badania. W obu populacjach pacjentów obserwowano spójne wyniki.

W badaniu BE MOBILE 1 (AS0010) oceniano 254 pacjentów z czynną nr-axSpA. Pacjenci z axSpA (wiek wystąpienia objawów < 45 lat) spełniali kryteria klasyfikacji ASAS i występowała u nich czynna choroba, zgodnie z wskaźnikiem oceny BASDAI (ang. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Assessment Index, BASDAI) jako ≥ 4 punkty i ból kręgosłupa oceniany jako ≥ 4 punkty w

numerycznej skali oceny (NRS) z zakresem od 0 do 10 punktów (na podstawie pozycji 2 BASDAI) oraz nie było u nich dowodów na zmiany radiograficzne w stawach krzyżowo-biodrowych, które spełniałyby zmodyfikowane kryteria nowojorskie dla AS. Pacjenci mieli również obiektywne objawy stanu zapalnego wskazane przez podwyższenie stężenia białka C-reaktywnego (CRP) i (lub) dowody na istnienie stanu zapalnego stawów krzyżowo-biodrowych w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego (NMR), a także niewystarczającą odpowiedź na leczenie dwoma różnymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) w wywiadzie lub nietolerancję lub przeciwwskazanie do leczenia NLPZ. Pacjenci zostali zrandomizowani (1:1) do grupy otrzymującej bimekizumab w dawce 160 mg co 4 tygodnie do 52. tygodnia badania lub do grupy otrzymującej placebo do 16. tygodnia badania, a następnie bimekizumab w dawce 160 mg co 4 tygodnie do 52. tygodnia badania. Pacjenci w punkcie wyjściowym mieli objawy nr-axSpA średnio przez 9 lat (mediana 5,5 roku). 10,6% pacjentów było wcześniej leczonych czynnikiem anty-TNF α .

W badaniu BE MOBILE 2 (AS0011) oceniano 332 pacjentów z czynną postacią AS określoną w udokumentowanym badaniu radiologicznym (rtg), spełniającym zmienione kryteria nowojorskie dla AS. U pacjentów występowała czynna choroba określona zgodnie ze wskaźnikiem oceny BASDAI jako ≥ 4 punkty i ból kręgosłupa oceniany jako ≥ 4 punkty w skali liczbowej (NRS) od 0 do 10 (na podstawie pozycji 2 BASDAI). W wywiadzie pacjenci musieli mieć nieodpowiednią odpowiedź na leczenie dwoma różnymi NLPZ w wywiadzie, nietolerancję lub przeciwwskazanie do leczenia NLPZ. Pacjenci zostali zrandomizowani (2:1) do grupy otrzymującej bimekizumab w dawce 160 mg co 4 tygodnie do 52. tygodnia badania lub do grupy otrzymującej placebo do 16. tygodnia badania, a następnie bimekizumab w dawce 160 mg co 4 tygodnie do 52. tygodnia badania. Pacjenci w punkcie wyjściowym mieli objawy AS średnio przez 13,5 roku (mediana 11 lat). 16,3% pacjentów było wcześniej leczonych czynnikiem anty-TNF α .

Odpowiedź kliniczna

Leczenie bimekizumabem powodowało istotne złagodzenie objawów podmiotowych i przedmiotowych oraz poprawę pomiarów aktywności choroby w porównaniu do placebo w 16. tygodniu badania zarówno w grupie pacjentów z nr-axSpA, jak i w grupie pacjentów z AS (patrz Tabela 9). Odpowiedzi kliniczne utrzymywały się do 52. tygodnia badania w obu grupach pacjentów w ocenie za pomocą wszystkich punktów końcowych przedstawionych w Tabeli 9.

Tabela 9: Odpowiedź kliniczna w badaniu BE MOBILE 1 i w badaniu BE MOBILE 2

	BE MOBILE 1 (nr-axSpA)			BE MOBILE 2 (AS)		
	Placebo (N=126) n (%)	BKZ 160 mg co 4 tyg. (N=128) n (%)	Różnica w stosunku do placebo (95% CI) ^{a)}	Placebo (N=111) n (%)	BKZ 160 mg co 4 tyg. (N=221) n (%)	Różnica w stosunku do placebo (95% CI) ^{a)}
ASAS 40						
16. tydzień	27 (21,4)	61 (47,7)*	26,2 (14,9, 37,5)	25 (22,5)	99 (44,8)*	22,3 (11,5, 33,0)
52. tydzień		78 (60,9)			129 (58,4)	
ASAS 40 u pacjentów nie leczonych wcześniej anty-TNFα						
16. tydzień	(N=109) 25 (22,9)	(N=118) 55 (46,6)	24,8 (12,4, 37,1)	(N=94) 22 (23,4)	(N=184) 84 (45,7)*	22,3 (10,5, 34,0)
52. tydzień		73 (61,9)			108 (58,7)	
ASAS 20						
16. tydzień	48 (38,1)	88 (68,8)*	30,7 (19,0, 42,3)	48 (43,2)	146 (66,1)*	22,8 (11,8, 33,8)
52. tydzień		94 (73,4)			158 (71,5)	
ASAS-częściowa remisja						
16. tydzień	9 (7,1)	33 (25,8)*	18,6 (9,7, 27,6)	8 (7,2)	53 (24,0)*	16,8 (8,1, 25,5)
52. tydzień		38 (29,7)			66 (29,9)	
ASDAS-znaczna poprawa						
16. tydzień	9 (7,1)	35 (27,3)*	20,2 (11,2, 29,3)	6 (5,4)	57 (25,8)*	20,4 (11,7, 29,1)
52. tydzień		47 (36,7)			71 (32,1)	
BASDAI-50						
16. tydzień	27 (21,4)	60 (46,9)	25,3 (14,0, 36,6)	29 (26,1)	103 (46,6)	20,5 (9,6, 31,4)
52. tydzień		69 (53,9)			119 (53,8)	

BKZ 160 mg co 4 tydz.= bimekizumab w dawce 160 mg podawany co 4 tygodnie. ASDAS = Indeks oceny aktywności zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa.

Zastosowany został NRI.

^{a)} Pokazane są nieskorygowane różnice.

* $p < 0,001$ w porównaniu do placebo, korekta wielokrotności.

W badaniu BE MOBILE 1 odsetek pacjentów, którzy osiągnęli kryteria ASDAS $< 2,1$ (łącznie kryteria ASDAS-brak czynnej choroby [ang. inactive disease, ID] i ASDAS-choroba o małym nasileniu [ang. low disease, LD]) w 16 tygodniu badania, wynosił 46,1% w grupie otrzymującej bimekizumab w porównaniu do 21,1% w grupie otrzymującej placebo (wielokrotne imputacja). W 52 tygodniu 61,6% pacjentów z grupy bimekizumabu osiągnęło kryteria ASDAS $< 2,1$, w tym 25,2% pacjentów osiągnęło kryterium braku czynnej choroby (ASDAS $< 1,3$).

W badaniu BE MOBILE 2 odsetek pacjentów, którzy osiągnęli kryteria ASDAS $< 2,1$ (łącznie kryteria ASDAS-ID i ASDAS-LD) w 16 tygodniu badania, wynosił 44,8% w grupie otrzymującej bimekizumab w porównaniu do 17,4% w grupie otrzymującej placebo (wielokrotne imputacja). W 52 tygodniu 57,1% pacjentów z grupy bimekizumabu osiągnęło kryterium ASDAS $< 2,1$, w tym 23,4% pacjentów osiągnęło kryterium braku czynnej choroby (ASDAS $< 1,3$).

Wszystkie cztery składniki oceny ASAS 40 (całkowity ból kręgosłupa, sztywność poranna, indeks oceny czynnościowej zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa Bath [ang. Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, BASFI] i ogólna ocena czynnej choroby przez pacjenta [PGADA]) uległy poprawie u pacjentów leczonych bimekizumabem i przyczyniły się do ogólnej odpowiedzi ASAS 40 w 16. tygodniu badania oraz ta poprawa była utrzymana do 52. tygodnia w obu grupach pacjentów.

W Tabeli 10 przedstawiono poprawę w zakresie innych pomiarów skuteczności.

Tabela 10: Inne pomiary skuteczności w badaniu BE MOBILE 1 i badaniu BE MOBILE 2

	BE MOBILE 1 (nr-axSpA)		BE MOBILE 2 (AS)	
	Placebo (N=126)	BKZ 160 mg co 4 tyg. (N=128)	Placebo (N=111)	BKZ 160 mg co 4 tyg. (N=221)
Ból kręgosłupa odczuwany w nocy				
Pomiar wyjściowy	6,7	6,9	6,8	6,6
Średnia zmiana od pomiaru wyjściowego do 16 tygodnia	-1,7	-3,6*	-1,9	-3,3*
Średnia zmiana od pomiaru wyjściowego do 52 tygodnia		-4,3		-4,1
BASDAI				
Pomiar wyjściowy	6,7	6,9	6,5	6,5
Średnie zmiana od pomiaru wyjściowego do 16 tygodnia	-1,5	-3,1*	-1,9	-2,9*
Średnie zmiana od pomiaru wyjściowego do 52 tygodnia		-3,9		-3,6
BASMI				
Pomiar wyjściowy	3,0	2,9	3,8	3,9
Średnie zmiana od pomiaru wyjściowego do 16 tygodnia	-0,1	-0,4	-0,2	-0,5**
Średnie zmiana od pomiaru wyjściowego do 52 tygodnia		-0,6		-0,7
hs-CRP (mg/l)				
Pomiar wyjściowy (średnia geometryczna)	5,0	4,6	6,7	6,5
	0,8	0,4	0,9	0,4
Odsetek do pomiaru wyjściowego w 16 tyg.		0,4		0,3
Odsetek do pomiaru wyjściowego w 52 tyg.				

BASMI = Indeks oceny ruchomości kręgosłupa w AS (ang. Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index). hs-CRP = stężenie białka C-reaktywnego oznaczanego testem wysokiej czułości

Zastosowany został MI.

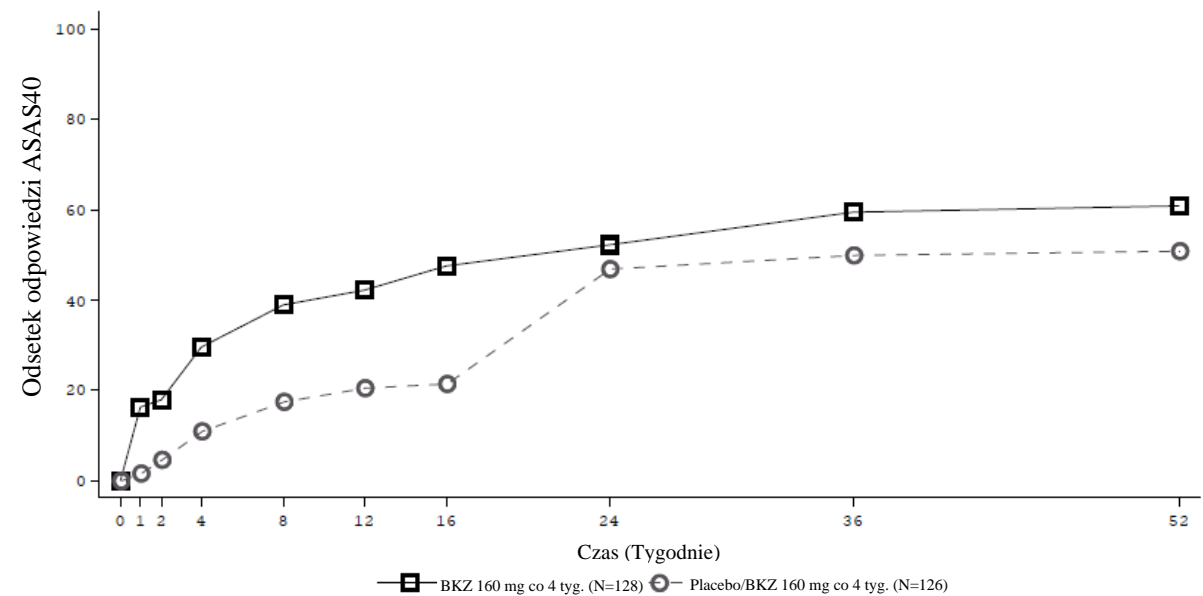
* $p < 0,001$ imputacja oparta na danych referencyjnych, w porównaniu do placebo, z korektą wielokrotności. ** $p < 0,01$ imputacja oparta na danych referencyjnych, w porównaniu do placebo, z korektą wielokrotności.

Leczenie bimekizumabem wiązało się z szybkim początkiem osiągnięcia skuteczności zarówno w populacji pacjentów z nr-axSpA, jak i z AS.

Odpowiedzi na leczenie u pacjentów leczonych bimekizumabem w ocenie ASAS 40 były wyższe niż w grupie otrzymującej placebo już w 1. tygodniu w badaniu BE MOBILE 1 (16,4% w porównaniu do 1,6%, nominalna wartość $p < 0,001$) i w 2. tygodniu w badaniu BE MOBILE 2 (16,7% w porównaniu do 7,2%, nominalna wartość $p = 0,019$).

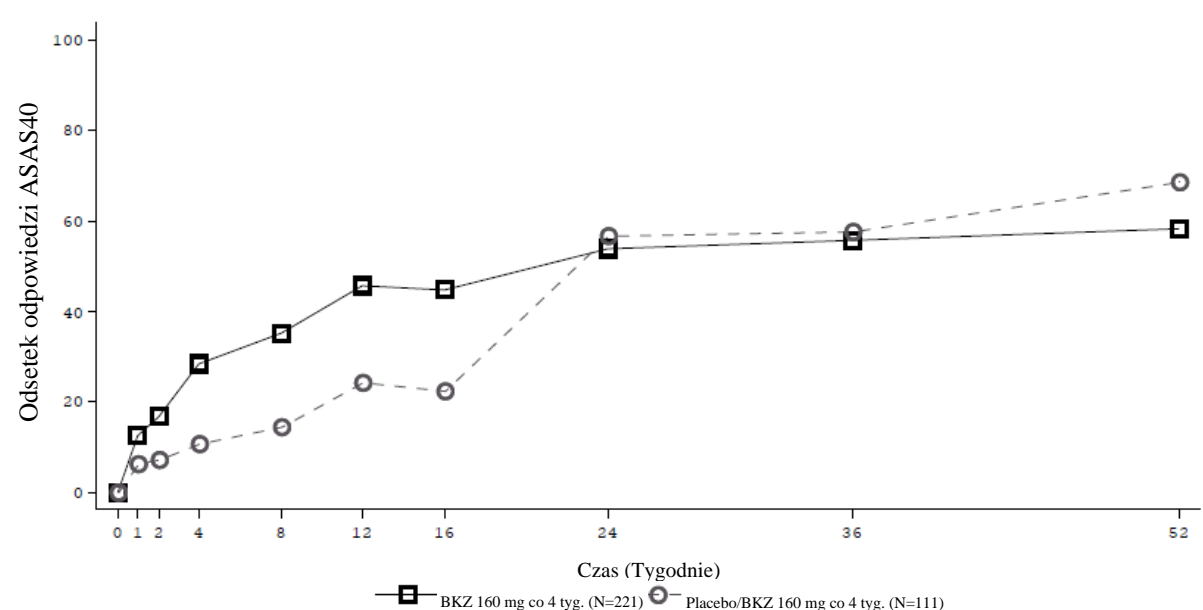
Leczenie bimekizumabem wiązało się również z szybkim spadkiem ogólnoustrojowego stanu zapalnego mierzonego za pomocą stężenia białka C-reaktywnego oznaczanego testem o wysokiej czułości już w 2. tygodniu badania zarówno w grupie pacjentów z nr-axSpA, jak i AS z nominalnymi wartościami $p < 0,001$ w obu badaniach.

Rysunek 7: Odpowiedź ASAS 40 w czasie do 52 tygodnia w badaniu BE MOBILE 1 (NRI)



W 16 tygodniu badania pacjentom otrzymującym dotąd placebo zmieniono lek na bimekizumab w dawce 160 mg podawany co 4 tygodnie

Rysunek 8: Odpowiedź ASAS 40 w czasie do 52 tygodnia w badaniu BE MOBILE 2 (NRI)



W 16. tygodniu badania pacjentom otrzymującym dotąd placebo zmieniono lek na bimekizumab w dawce 160 mg podawany co 4 tygodnie

W połączonej analizie badania BE MOBILE 1 i BE MOBILE 2 u pacjentów leczonych bimekizumabem, którzy w 16. tygodniu osiągnęli odpowiedź ASAS 40, 82,1% pacjentów utrzymało tę odpowiedź w 52. tygodniu.

Wykazano skuteczność bimekizumabu niezależnie od wieku, płci, rasy, czasu trwania choroby, wyjściowego stanu zapalnego, wyjściowego wyniku ASDAS i jednocześnie stosowanych leków cDMARD.

Podobną odpowiedź w zakresie oceny ASAS 40 obserwowano u pacjentów bez względu na wcześniejsze narażenie na lek anty-TNF α .

W 16. tygodniu, u pacjentów z zapaleniem przyczepów ścięgniętych w pomiarze wyjściowym, odsetek pacjentów (NRI) z ustąpieniem zapalenia przyczepów ścięgniętych ocenianym za pomocą indeksu MASES (ang. Maastricht Ankylosing Spondylitis Entesitis, MASES) był większy w grupie otrzymującej bimekizumab w porównaniu do grupy placebo (BE MOBILE 1: 51,1% w porównaniu do 23,9% i BE MOBILE 2: 51,5% w porównaniu do 32,8%). Ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgniętych w grupie pacjentów leczonych bimekizumabem zostało utrzymane do 52. tygodnia w obu badaniach (BE MOBILE 1: 54,3% i BE MOBILE 2: 50,8%).

Zmniejszenie stanu zapalnego

Bimekizumab zmniejszał stan zapalny mierzony za pomocą stężenia białka C-reaktywnego oznaczanego testem o wysokiej czułości (hs-CRP) (patrz Tabela 10) i oceniany w badaniu NMR w badaniu cząstkowym obrazowania. Objawy zapalenia były oceniane za pomocą badania NMR w punkcie wyjściowym i w 16. tygodniu i przedstawione jako zmiana w stosunku do pomiaru początkowego w zakresie oceny kwestionariusza Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) dla stawów krzyżowo-biodrowych i oceny kręgosłupa w zakresie aktywności AS w obrazowaniu NMR (ocena ASspiMRI-a z modyfikacją berlińską). U pacjentów leczonych bimekizumabem w porównaniu do placebo obserwowano zmniejszenie objawów stanu zapalnego zarówno w stawach krzyżowo-biodrowych, jak i w kręgosłupie (patrz Tabela 11). Zmniejszenie stanu zapalnego, mierzonego za pomocą stężenia białka C-reaktywnego oznaczanego testem o wysokiej czułości (hs-CRP) i ocenianego w badaniu NMR, zostało utrzymane do 52. tygodnia.

Tabela 11: Zmniejszenie stanu zapalnego ocenianego w badaniu NMR w badaniu BE MOBILE 1 i BE MOBILE 2

	BE MOBILE 1 (nr-axSpA)		BE MOBILE 2 (AS)	
	Placebo	BKZ 160 mg co 4 tyg.	Placebo	BKZ 160 mg co 4 tyg.
Ocena wg indeksu SPARCC				
Średnia zmiana od pomiaru wyjściowego ^{a)} do 16 tygodnia	-1,56 (N=62)	-6,15 (N=78)	0,59 (N=46)	-4,51 (N=81)
Średnia zmiana od pomiaru wyjściowego ^{a)} do 52 tygodnia		-7,57 (N=67)		-4,67 (N=78)
Wynik ASspiMRI-a(modyfikacje berlińskie)				
Średnia zmiana od pomiaru wyjściowego ^{a)} do 16 tygodnia	0,03 (N=60)	-0,36 (N=74)	-0,34 (N=46)	-2,23 (N=81)
Średnia zmiana od pomiaru wyjściowego ^{a)} do 52 tygodnia		-0,70 (N=65)		-2,38 (N=77)

a) Zmiany w porównaniu do wartości wyjściowych są oparte na obserwowanych przypadkach ocenionych na podstawie centralnego odczytu zbioru danych w 52 tygodniu.

Funkcja fizyczna i inne wyniki leczenia związane ze stanem zdrowia

Pacjenci leczeni bimekizumabem wykazywali znaczną poprawę w stosunku do poziomu wyjściowego w zakresie funkcji fizycznej ocenianej za pomocą BASFI w porównaniu do placebo (średnia zmiana wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów (LS) od poziomu wyjściowego w 16 tygodniu w badaniu BE MOBILE 1: -2,4 w porównaniu do -0,9, $p < 0,001$ i w badaniu BE MOBILE 2: -2,0 w porównaniu do -1,0, $p < 0,001$). Pacjenci leczeni bimekizumabem wykazywali znaczną poprawę w porównaniu do poziomu wyjściowego w porównaniu do grupy pacjentów otrzymujących placebo w zakresie oceny SF-36 PCS (średnia zmiana LS od poziomu wyjściowego w 16 tygodniu w BE MOBILE 1: 9,3 w porównaniu do 5,4, $p < 0,001$ i w badaniu BE MOBILE 2: 8,5 w porównaniu do 5,2 $p = 0,001$).

Pacjenci leczeni bimekizumabem wykazywali znaczną poprawę w stosunku do poziomu wyjściowego w zakresie jakości życia związanej ze stanem zdrowia ocenianą za pomocą Kwestionariusze jakości życia z AS (ang. AS Quality of Life Questionnaire (ASQoL) porównaniu do placebo (średnia zmiana LS od poziomu wyjściowego w 16. tygodniu w badaniu BE MOBILE 1: -4,9 w porównaniu do -2,3, $p < 0,001$ i w badaniu BE MOBILE 2: -4,6 w porównaniu do -3,0, $p < 0,001$), jak również znaczące zmniejszenie zmęczenia ocenianego za pomocą kwestionariusza zmęczenia FACIT-Fatigue (średnia zmiana w stosunku do poziomu wyjściowego w 16. tygodniu w badaniu BE MOBILE 1: 8,5 w grupie bimekizumabu w porównaniu do 3,9 w grupie placebo i w badaniu BE MOBILE 2: 8,4 w grupie bimekizumabu w porównaniu do 5,0 w grupie placebo).

Poprawa osiągnięta w 16. tygodniu we wszystkich pomiarach funkcji fizycznych i w zakresie innych wyników mających wpływ na stan zdrowia, o których mowa powyżej (oceny BASFI, SF-36 PCS, ASQoL i FACIT-Fatigue) była utrzymana do 52 tygodnia w obu badaniach.

Objawy pozastawowe

W zbiorczych danych z badania BE MOBILE 1 (nr-axSpA) i BE MOBILE 2 (AS) w 16. tygodniu odsetek pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie zapalenia błony naczyniowej oka był mniejszy w grupie bimekizumabu (0,6%) w porównaniu do placebo (4,6%). Częstość występowania zapalenia błony naczyniowej oka pozostawała niska w przypadku długoterminowego leczenia bimekizumabem (1,2/100 pacjento-lat w połączonych badaniach II/III fazy).

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 łuszczyca i przewlekłego idiopatycznego zapalenia stawów (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne (PK) bimekizumabu były podobne u pacjentów z łuszczycą plackowatą, łuszczycowym zapaleniem stawów i spondyloartropatią osiową (nr-axSpA i AS).

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 osiągnięty 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 osiągnięty 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=337 w wieku ≥ 65 lat i n=45 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 lub chińskiego 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 bromobutylowej 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 bromobutylovej powlekaną 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**

06/2023

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