

1. NÁZOV LIEKU

Bimzelx 160 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
Bimzelx 320 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
Bimzelx 160 mg injekčný roztok v naplnenom pere
Bimzelx 320 mg injekčný roztok v naplnenom pere

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Bimzelx 160 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 160 mg bimekizumabu v 1 ml.

Bimzelx 320 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 320 mg bimekizumabu v 2 ml.

Bimzelx 160 mg injekčný roztok v naplnenom pere

Každé naplnené pero obsahuje 160 mg bimekizumabu v 1 ml.

Bimzelx 320 mg injekčný roztok v naplnenom pere

Každé naplnené pero obsahuje 320 mg bimekizumabu v 2 ml.

Bimekizumab je humanizovaná monoklonálna protilátka IgG1 produkovaná v geneticky upravenej línii ovariálnych buniek čínskeho škrečka (CHO) technológiou rekombinantnej DNA.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia)

Roztok je číry až mierne opalescenčný, a bezfarebný až svetlohnedožltý.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ložisková psoriáza

Bimzelx je indikovaný na liečbu stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy u dospelých, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu.

Psoriatická artritída

Bimzelx v monoterapii alebo v kombinácii s metotrexátom je indikovaný na liečbu aktívnej psoriatickej artritídy u dospelých, ktorí neodpovedajú adekvátne alebo netolerujú liečbu najmenej jedným antireumatikom modifikujúcim ochorenie (DMARD).

Axiálna spondylartritída

Axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu (nr-axSpA)

Bimzelx je indikovaný na liečbu dospelých s aktívnou axiálnou spondylartritídou bez rádiografického dôkazu s objektívnymi prejavmi zápalu, a to zvýšenou hladinou C-reaktívneho proteínu (CRP) a/alebo podľa vyšetrenia magnetickou rezonanciou (MR), ktorí neodpovedali adekvátne na nesteroidné protizápalové lieky (NSAID) alebo ich netolerujú.

Ankylozujúca spondylitída (AS, axiálna spondylartritída s rádiografickým dôkazom)

Bimzelx je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s aktívnou ankylozujúcou spondylitídou, ktorí neodpovedali adekvátne na konvenčnú liečbu alebo ju netolerujú.

Hidradenitis suppurativa (HS)

Bimzelx je indikovaný na liečbu aktívnej stredne závažnej až závažnej hidradenitis suppurativa (acne inversa) u dospelých, ktorí neodpovedali adekvátne na konvenčnú systémovú liečbu HS (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Tento liek je určený na použitie pod vedením a dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s diagnostikou a liečbou ochorení, na ktoré je indikovaný.

Dávkovanie

Ložisková psoriáza

Odporúčaná dávka u dospelých pacientov s ložiskovou psoriázou je 320 mg (podávaná vo forme 2 subkutánnych injekcií obsahujúcich 160 mg alebo 1 subkutánnej injekcie obsahujúcej 320 mg) v 0., 4., 8., 12., 16. týždni a potom každých 8 týždňov.

Psoriatická artritída

Odporúčaná dávka u dospelých pacientov s aktívnou psoriatickou artritídou je 160 mg (podávaná vo forme 1 subkutánnej injekcie obsahujúcej 160 mg) každé 4 týždne.

U pacientov so psoriatickou artritídou a zároveň so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou je odporúčaná dávka rovnaká ako v prípade ložiskovej psoriázy [320 mg (podávaných vo forme 2 subkutánnych injekcií obsahujúcich 160 mg alebo 1 subkutánnej injekcie obsahujúcej 320 mg) v 0., 4., 8., 12., 16. týždni a potom každých 8 týždňov]. Po 16 týždňoch sa odporúča pravidelné hodnotenie účinnosti, a ak sa nedá udržať dostatočná klinická odpoveď v klboch, môže sa zvážiť prechod na dávku 160 mg každé 4 týždne.

Axiálna spondylartritída (nr-axSpA a AS)

Odporúčaná dávka pre dospelých pacientov s axiálnou spondylartritídou je 160 mg (podáva sa ako 1 subkutánna injekcia obsahujúca 160 mg) každé 4 týždne.

Hidradenitis suppurativa

Odporúčaná dávka u dospelých pacientov s hidradenitis suppurativa je 320 mg (podávaná vo forme 2 subkutánnych injekcií obsahujúcich 160 mg alebo 1 subkutánnej injekcie obsahujúcej 320 mg) každé 2 týždne až do 16. týždňa a potom každé 4 týždne.

V prípade pacientov, u ktorých sa nepreukázalo zmiernenie ochorenia po 16 týždňoch liečby, sa má v uvedených indikáciách zvážiť ukončenie liečby.

Osobitné skupiny pacientov

Pacienti s nadváhou s ložiskovou psoriázou

U niektorých pacientov s ložiskovou psoriázou (vrátane psoriatickej artritídy so súbežnou stredne závažnou až závažnou psoriázou) a s telesnou hmotnosťou ≥ 120 kg, ktorí nedosiahli úplné vyčistenie kože v 16. týždni, sa dávkou 320 mg každé 4 týždne po 16. týždni môže ešte viac zlepšiť odpoveď na liečbu (pozri časť 5.1).

Staršie osoby (vo veku ≥ 65 rokov)

Nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek alebo pečene

Bimekizumab sa neskúmal v týchto skupinách pacientov. Na základe farmakokinetických údajov sa úpravy dávok nepovažujú za nevyhnutné (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť bimekizumabu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Tento liek sa podáva subkutánnou injekciou. Dávka 320 mg sa môže podať vo forme 2 subkutánných injekcií obsahujúcich 160 mg alebo 1 subkutánnej injekcie obsahujúcej 320 mg.

Medzi vhodné oblasti na podanie injekcie patria stehno, brucho a nadlaktie. Miesta podania injekcie sa majú striedať a injekcie sa nemajú podávať do psoriatických ložísk ani v miestach, kde je koža citlivá, kde sa nachádzajú podliatiny, erytémy a indurácie. Podanie do nadlaktia smie vykonať jedine zdravotnícky pracovník alebo opatrovateľ.

Naplnená injekčná striekačka alebo naplnené pero sa nesmú pretrepávať.

Po náležitom zaškolení, ako sa podáva subkutánnou injekciou, si naplnenou injekčnou striekačkou alebo naplneným perom môžu Bimzelx injekčne podávať pacienti, ak to lekár uzná za vhodné. Lekár má však pacientov naďalej náležite sledovať. Pacientov treba poučiť, že majú podávať celú dávku Bimzelxu podľa návodu na použitie uvedenom v písomnej informácii pre používateľa.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Klinicky významné aktívne infekcie (napr. aktívna tuberkulóza, pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Infekcie

Bimekizumab môže zvýšiť riziko vzniku infekcií, ako sú infekcie horných dýchacích ciest a orálna kandidóza (pozri časť 4.8).

Pri zvažovaní použitia bimekizumabu u pacientov s chronickou infekciou alebo s recidivujúcou infekciou v anamnéze je potrebná opatrnosť. Liečba bimekizumabom sa nesmie začínať u pacientov s akoukoľvek klinicky významnou aktívnou infekciou, pokiaľ infekcia neustúpi alebo sa adekvátne nevylieči (pozri časť 4.3).

Pacienti liečení bimekizumabom majú byť poučení, že majú vyhľadať lekársku pomoc, ak sa u nich vyskytnú prejavy alebo príznaky naznačujúce infekciu. Ak sa u pacienta vyskytne infekcia, pacient má byť starostlivo sledovaný. Ak sa infekcia stane závažnou alebo nereaguje na štandardnú liečbu, liečba sa má prerušiť do vymiznutia príznakov inekčného ochorenia.

Hodnotenie pred liečbou zamerané na tuberkulózu (TBC)

Pacienti majú byť pred začatím liečby bimekizumabom vyšetrení na infekciu tuberkulózou (TBC). Bimekizumab sa nemá podávať pacientom s aktívnou TBC (pozri časť 4.3). U pacientov užívajúcich bimekizumab je potrebné monitorovať prípadný výskyt prejavov a príznakov aktívnej TBC. Pred začatím liečby bimekizumabom sa má zvážiť liečba proti TBC u pacientov s latentnou alebo aktívnou TBC v anamnéze, u ktorých nie je možné potvrdiť adekvátny cyklus liečby.

Zápalové ochorenie čriev

Pri užívaní bimekizumabu boli hlásené prípady nových prípadov alebo exacerbácií zápalového ochorenia čriev (pozri časť 4.8). Bimekizumab sa neodporúča podávať pacientom so zápalovým ochorením čriev. Ak sa u pacienta vyskytnú prejavy a príznaky zápalového ochorenia čriev alebo dôjde k exacerbácii už existujúceho zápalového ochorenia čriev, podávanie bimekizumabu sa má ukončiť a má sa začať príslušná lekárska starostlivosť.

Precitlivenosť

Pri inhibítoroch IL-17 boli pozorované závažné hypersenzitívne reakcie vrátane anafylaktických reakcií. Ak sa vyskytne závažná hypersenzitívna reakcia, podávanie bimekizumabu sa má ihneď ukončiť a má sa začať náležitá liečba.

Očkovania

Pred začatím liečby bimekizumabom sa má zvážiť absolvovanie všetkých príslušných imunizácií vo vekových skupinách podľa aktuálnych pokynov pre imunizáciu.

Živé vakcíny sa nemajú podávať pacientom liečeným bimekizumabom.

Pacientom liečeným bimekizumabom sa môžu podať inaktivované alebo neživé vakcíny. Zdraví jedinci, ktorí užívali jednu 320 mg dávku bimekizumabu dva týždne pred očkovaním inaktivovanou vakcínou proti sezónnej chrípke, mali podobné odpovede na protilátky v porovnaní s jedincami, ktorí pred očkovaním neužívali bimekizumab.

Pomocné látky so známym účinkom

Polysorbát 80

Tento liek obsahuje 0,4 mg polysorbátu 80 v každom 1 ml roztoku. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie. Neexistujú žiadne priame dôkazy o úlohe IL-17A alebo IL-17F pri expresii enzýmov CYP450. Tvorba niektorých enzýmov CYP450 je potlačená zvýšenými hladinami cytokínov počas chronického zápalu. Protizápalové liečby, napríklad bimekizumabom ako inhibítorom IL-17A a IL-17F, môžu viesť k normalizácii hladín CYP450 so sprievodnou nižšou expozíciou liekom metabolizovaným CYP450. Preto nie je možné vylúčiť klinicky významný účinok na substráty CYP450 s úzkym terapeutickým indexom, pri ktorých je dávka individuálne upravená (napr. warfarín). Na začiatku liečby bimekizumabom u pacientov liečených týmito druhmi liekov sa má zväziť monitorovanie liečby.

Analýzy populačných farmakokinetických údajov (FK) ukázali, že súbežné podávanie konvenčných antireumatik modifikujúcich ochorenie (cDMARD) vrátane metotrexátu ani predchádzajúca expozícia biologickým liekom nemá klinicky relevantný vplyv na klírens bimekizumabu.

Živé vakcíny sa nemajú podávať súbežne s bimekizumabom (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku majú používať účinnú antikoncepciu počas liečby a po dobu najmenej 17 týždňov po liečbe.

Gravidita

Je iba obmedzené množstvo údajov o použití bimekizumabu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame účinky z hľadiska gravidity, embryonálneho/fetálneho vývinu, pôrodu alebo postnatálneho vývinu (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu Bimzelxu počas gravidity.

Laktácia

Nie je známe, či sa bimekizumab vylučuje do materského mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu Bimzelxom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Účinok bimekizumabu na fertilitu u ľudí nebol hodnotený. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska fertility (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Bimzelx nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami boli infekcie horných dýchacích ciest (14,5 % pri ložiskovej psoriáze, 14,6 % pri psoriatickej artritíde, 16,3 % pri axiálnej spondylartritíde (axSpA) a 8,8 % pri hidradenitis suppurativa) a orálna kandidóza (7,3 % pri PSO, 2,3 % pri PsA, 3,7 % pri axSpA a 5,6 % pri HS).

Súhrnný zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie z klinických štúdií a hlásení po uvedení lieku na trh (Tabuľka č. 1) sú klasifikované podľa triedy orgánových systémov podľa MedDRA a frekvencie podľa nasledovnej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

V zaslepených a nezaslepených klinických štúdiách zameraných na ložiskovú psoriázu (PSO), psoriatickú artritídu (PsA), axiálnu spondylartritídu (nr-axSpA a AS) a hidradenitis suppurativa (HS) bolo liečených bimekizumabom spolu 5 862 pacientov, čo predstavuje 11 468,6 pacientorokov expozície. Z nich bolo viac ako 4 660 pacientov vystavených bimekizumabu najmenej jeden rok. Celkovo je profil bezpečnosti bimekizumabu konzistentný naprieč všetkými indikáciami.

Tabuľka č. 1: Zoznam nežiaducich reakcií

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Infekcie a nákazy	Veľmi časté	infekcia horných dýchacích ciest
	Časté	orálna kandidóza, infekcie tinea, infekcie ucha, infekcie herpes simplex, orofaryngeálna kandidóza, gastroenteritída, folikulitída, plesňová infekcia vulvovaginálnej oblasti (vrátane vulvovaginálnej kandidózy)
	Menej časté	kandidóza sliznice a kože (vrátane kandidózy pažeráka), konjunktivitída
Poruchy krvi a lymfatického systému	Menej časté	neutropénia
Poruchy nervového systému	Časté	bolesť hlavy
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Menej časté	zápalové ochorenie čriev
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	vyrážka, dermatitída a ekzém, akné
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	reakcie v mieste podania injekcie ^a , únav

^{a)} Patria sem: erytém, reakcia, edém, bolesť, opuch, hematóm v mieste podania injekcie.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Infekcie

V placebom kontrolovanom období klinických štúdií v III. fáze zameraných na ložiskovú psoriázu boli infekcie hlásené u 36,0 % pacientov liečených bimekizumabom po dobu najviac 16 týždňov v porovnaní s 22,5 % pacientov liečených placebom. Závažné infekcie sa vyskytli u 0,3 % pacientov liečených bimekizumabom a u 0 % pacientov liečených placebom.

Väčšina infekcií pozostávala z nezávažných miernych až stredne závažných infekcií horných dýchacích ciest, ako je nazofaryngitída. U pacientov liečených bimekizumabom bola vyššia miera výskytu orálnej a orofaryngálnej kandidózy v súlade s mechanizmom účinku (7,3 % a 1,2 % v porovnaní s 0 % u pacientov liečených placebom v uvedenom poradí). Viac ako 98 % prípadov bolo nezávažných, miernych alebo stredne závažných, a nevyžadovalo sa ukončenie liečby. Mierne vyšší výskyt orálnej kandidózy bol hlásený u pacientov s telesnou hmotnosťou < 70 kg (8,5 % oproti 7,0 % u pacientov s telesnou hmotnosťou ≥ 70 kg).

Za celé liečebné obdobie klinických štúdií v III. fáze zameraných na ložiskovú psoriázu boli infekcie hlásené u 63,2 % pacientov liečených bimekizumabom (120,4 na 100 pacientorokov). Závažné infekcie boli hlásené u 1,5 % pacientov liečených bimekizumabom (1,6 na 100 pacientorokov) (pozri časť 4.4).

Miera výskytu infekcií pozorovaná v klinických štúdiách III. fázy s PsA a axSpA (nr-axSpA a AS) bola podobná tej, ktorá sa pozorovala pri ložiskovej psoriáze, okrem miery výskytu orálnej a orofaryngeálnej kandidózy u pacientov liečených bimekizumabom, ktorá bola nižšia 2,3 % a 0 % v uvedenom poradí pri PsA a 3,7 % a 0,3 % v uvedenom poradí pri axSpA v porovnaní s 0 % pri podávaní placebo.

Miera výskytu infekcií pozorovaná v klinických štúdiách III. fázy s HS bola podobná tej, ktorá sa pozorovala pri iných indikáciách. V placebom kontrolovanom období bola miera výskytu orálnej a orofaryngeálnej kandidózy u pacientov liečených bimekizumabom 7,1 % a 0 % v uvedenom poradí v porovnaní s 0 % u pacientov liečených placebom.

Neutropénia

Neutropénia bola pozorovaná pri bimekizumabe v klinických štúdiách v III. fáze zameraných na ložiskovú psoriázu. Za celé liečebné obdobie klinických štúdií v III. fáze bola neutropénia 3./4. stupňa pozorovaná u 1 % pacientov liečených bimekizumabom.

Frekvencia neutropénie v klinických štúdiách PsA, axSpA (nr-axSpA a AS) a HS bola podobná frekvencii pozorovanej v štúdiách ložiskovej psoriázy.

Viac ako 80 % prípadov bolo prechodných a nevyžadovalo sa vysadenie liečby. S neutropéniou nesúviseli žiadne závažné infekcie.

Hypersenzitivita

Pri inhibítoroch IL-17 boli pozorované závažné reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaktických reakcií (pozri časť 4.4).

Imunogenicita

Ložisková psoriáza

Približne u 45 % pacientov s ložiskovou psoriázou liečených bimekizumabom po dobu najviac 56 týždňov s odporúčanou dávkovacou schémou (320 mg každé 4 týždne po 16. týždeň a následne 320 mg každých 8 týždňov) sa vytvorili protilátky proti lieku. Spomedzi pacientov, u ktorých sa vytvorili protilátky proti lieku, malo približne 34 % (16 % zo všetkých pacientov liečených bimekizumabom) protilátky, ktoré boli klasifikované ako neutralizujúce.

Psoriatická artritída

Približne 31 % pacientov so psoriatickou artritídou liečených bimekizumabom po dobu až 16 týždňov pri odporúčanom dávkovacom režime (160 mg každé 4 týždne) malo protilátky proti lieku. Spomedzi pacientov s protilátkami proti lieku malo približne 33 % (10 % zo všetkých pacientov liečených bimekizumabom) protilátky, ktoré boli klasifikované ako neutralizujúce. V štúdiu BE OPTIMAL sa do 52. týždňa približne u 47 % pacientov bez predchádzajúcej liečby biologickými antireumatikami modifikujúcimi ochorenie (bDMARD) so psoriatickou artritídou liečených bimekizumabom pri odporúčanom dávkovacom režime (160 mg každé 4 týždne) vytvorili protilátky proti lieku. Spomedzi pacientov, u ktorých sa vytvorili protilátky proti lieku, malo približne 38 % (18 % zo všetkých pacientov liečených bimekizumabom v štúdiu BE OPTIMAL) protilátky, ktoré boli klasifikované ako neutralizujúce.

Axiálna spondylartritída (nr-axSpA a AS)

Približne 57 % pacientov s nr-axSpA liečených bimekizumabom až 52 týždňov pri odporúčanom dávkovacom režime (160 mg každé 4 týždne) malo protilátky proti lieku. Spomedzi pacientov s protilátkami proti lieku malo približne 44 % (25 % zo všetkých pacientov liečených bimekizumabom) protilátky, ktoré boli klasifikované ako neutralizujúce.

Približne 44 % pacientov s AS liečených bimekizumabom až 52 týždňov pri odporúčanom dávkovacom režime (160 mg každé 4 týždne) malo protilátky proti lieku. Spomedzi pacientov s protilátkami proti lieku malo približne 44 % (20 % zo všetkých pacientov liečených bimekizumabom) protilátky, ktoré boli klasifikované ako neutralizujúce.

Hidradenitis suppurativa

Približne u 59 % pacientov s HS liečených bimekizumabom počas najviac 48 týždňov s odporúčaným dávkovacím režimom (320 mg každé 2 týždne po 16. týždeň a následne 320 mg každé 4 týždne) sa vytvorili protilátky proti lieku. Spomedzi pacientov, u ktorých sa vytvorili protilátky proti lieku, malo približne 63 % (37 % zo všetkých pacientov liečených bimekizumabom) protilátky, ktoré boli klasifikované ako neutralizujúce.

V žiadnych indikáciách nesúvisel s tvorbou protilátok proti bimekizumabu žiadny klinicky významný vplyv na klinickú odpoveď a nebol jasne stanovený súvis medzi imunogenicitou a nežiaducimi udalosťami pri liečbe.

Staršie osoby (vo veku \geq 65 rokov)

U starších pacientov je expozícia obmedzená.

U starších pacientov môže byť pri užívaní bimekizumabu vyššia pravdepodobnosť výskytu určitých nežiaducich reakcií, ako je orálna kandidóza, dermatitída a ekzém.

V placebom kontrolovanom období klinických štúdií v III. fáze zameraných na ložiskovú psoriázu bola pozorovaná orálna kandidóza u 18,2 % pacientov vo veku \geq 65 rokov oproti 6,3 % vo veku < 65 rokov, dermatitída a ekzém u 7,3 % pacientov vo veku \geq 65 rokov oproti 2,8 % vo veku < 65 rokov.

V placebom kontrolovanom období klinických štúdií v III. fáze zameraných na psoriatickú artritídu bola pozorovaná orálna kandidóza u 7,0 % pacientov vo veku \geq 65 rokov oproti 1,6 % vo veku < 65 rokov, dermatitída a ekzém u 1,2 % pacientov vo veku \geq 65 rokov oproti 2,0 % vo veku < 65 rokov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na

Štátny ústav pre kontrolu liečiv

Sekcia vigilancie

Kvetná 11

SK-825 08 Bratislava

Tel: + 421 2 507 01 206

e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk

Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke www.sukl.sk

v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov

Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>

4.9 Predávkovanie

Jednorazové 640 mg intravenózne dávky alebo 640 mg subkutánne dávky, po ktorých nasledovala 320 mg subkutánna dávka každé dva týždne po podanie piatich dávok, boli podávané v

klinických štúdiách bez toxicity obmedzujúcej dávku. V prípade predávkovania sa odporúča sledovať u pacienta prípadný výskyt prejavov alebo príznakov nežiaducich reakcií a v prípade ich výskytu sa má ihneď zaviesť náležitá symptomatická liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresíva, inhibítory interleukínov, ATC kód: L04AC21

Mechanizmus účinku

Bimekizumab je humanizovaná IgG1/ κ monoklonálna protilátka, ktorá sa selektívne viaže s vysokou afinitou na cytokíny IL-17A, IL-17F a IL-17AF, čím blokuje ich interakciu s receptorovým komplexom IL-17RA/IL-17RC. Zvýšené koncentrácie IL-17A a IL-17F sa podieľajú na patogenéze niekoľkých imunitne sprostredkovaných zápalových ochorení vrátane ložiskovej psoriázy, psoriatickej artritídy, axiálnej spondylartritídy a hidradenitis suppurativa. IL-17A a IL-17F spolupracujú a/alebo synergicky pôsobia s inými zápalovými cytokínmi na vyvolaní zápalu. IL-17F je vo významnom množstve produkovaný bunkami vrodenej imunity. Táto produkcia môže byť nezávislá od IL-23. Bimekizumab inhibuje prozápalové cytokíny, čo vedie k normalizácii zápalu kože a výraznému zníženiu lokálneho a systémového zápalu a následne k zmierneniu klinických prejavov a príznakov súvisiacich so psoriázou, psoriatickou artritídou, axiálnou spondylartritídou a hidradenitis suppurativa. Z *in vitro* modelov sa preukázalo, že bimekizumab inhibuje expresiu génov v súvislosti so psoriázou, tvorbu cytokínov, migráciu zápalových buniek a patologickú osteogénu, a to vo väčšom rozsahu, než v prípade inhibície samotného IL-17A.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Ložisková psoriáza

Bezpečnosť a účinnosť bimekizumabu sa hodnotila u 1480 pacientov so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou v troch multicentrických, randomizovaných, placebom a/alebo aktívnou referenčnou vzorkou kontrolovaných štúdiách v 3. fáze. Pacienti boli vo veku najmenej 18 rokov, mali skóre indexu plochy a závažnosti psoriázy (PASI) ≥ 12 , skóre plochy telesného povrchu (BSA) postihnutého psoriázou (PSO) $\geq 10\%$ a skóre celkového hodnotenia skúšajúcim (IGA) ≥ 3 dosiahnuté na 5-bodovej stupnici a boli kandidátmi na systémovú liečbu psoriázy a/alebo fototerapiu. Účinnosť a bezpečnosť bimekizumabu sa hodnotili v porovnaní s placebom a ustekinumabom (BE VIVID – PS0009), v porovnaní s placebom (BE READY – PS0013) a v porovnaní s adalimumabom (BE SURE – PS0008).

Štúdia BE VIVID hodnotila 567 pacientov po dobu 52 týždňov, v ktorej boli pacienti randomizovaní pre užívanie 320 mg bimekizumabu každé 4 týždne, ustekinumabu (45 mg alebo 90 mg, v závislosti od telesnej hmotnosti pacienta, na začiatku liečby a v 4. týždni a potom každých 12 týždňov) alebo placebo počas počiatočných 16 týždňov, po ktorých užívali 320 mg bimekizumab každé 4 týždne.

Štúdia BE READY hodnotila 435 pacientov po dobu 56 týždňov. Pacienti boli randomizovaní pre užívanie 320 mg bimekizumabu každé 4 týždne alebo placebo. V 16. týždni pacienti, ktorí dosiahli odpoveď PASI 90, vstúpili do 40-týždňového randomizovaného obdobia s vysadzovaním. Pacienti pôvodne randomizovaní pre užívanie 320 mg bimekizumabu každé 4 týždne boli opätovne randomizovaní pre užívanie 320 mg bimekizumabu každé 4 týždne alebo 320 mg bimekizumabu každých 8 týždňov alebo pre užívanie placebo (t. j. vysadenie bimekizumabu). Pacienti pôvodne randomizovaní pre užívanie placebo pokračovali v užívaní placebo za predpokladu, že dosiahli odpoveď PASI 90. Pacienti, ktorí nedosiahli odpoveď PASI 90 v 16. týždni, vstúpili do nezaslepenej únikovej skupiny a užívali 320 mg bimekizumabu každé 4 týždne po dobu 12 týždňov. Pacienti s recidívou (nedosiahli odpoveď PASI 75) počas randomizovaného obdobia s vysadzovaním takisto vstúpili do 12-týždňovej únikovej skupiny.

Štúdiá BE SURE hodnotila 478 pacientov počas 56 týždňov. Pacienti boli randomizovaní pre užívanie 320 mg bimekizumabu každé 4 týždne po 56. týždeň, pre užívanie 320 mg bimekizumabu každé 4 týždne po 16. týždeň, po ktorom užívali 320 mg bimekizumabu každých 8 týždňov po 56. týždeň alebo adalimumab podľa odporúčaní v označení po 24. týždeň, po ktorom užívali 320 mg bimekizumabu každé 4 týždne po 56. týždeň.

Východiskové charakteristiky boli konzistentné v rámci všetkých 3 štúdií: pacientmi boli prevažne muži (70,7 %) a belosi (84,1 %), pričom priemerný vek bol 45,2 rokov (18 až 83 rokov) a 8,9 % bolo vo veku ≥ 65 rokov. Medián východiskovej hodnoty BSA bol 20 %, medián východiskového skóre PASI bol 18 a východiskové skóre IGA predstavovalo „závažné ochorenie“ u 33 % pacientov. Medián východiskových skóre dosiahnutých v položkách bolesť, svrbenie a tvorba šupín v pacientovom denníku na zaznamenávanie príznakov (PSD) bol v rozmedzí od 6 do 7 na stupnici od 0-10 bodov a medián celkového východiskového skóre dosiahnutého v indexe dermatologickej kvality života (DLQI) bol 9.

Vo všetkých 3 štúdiách 38 % pacientov predtým užívalo liečbu biologikom, 23 % predtým užívalo najmenej jednu anti-IL17 látku (primárne neúspešné anti-IL17 boli vylúčené) a 13 % predtým užívalo najmenej jedného antagonistu TNF. Dvadsaťdva percent dovtedy neužívalo žiadnu systémovú liečbu (vrátane nebiologických a biologických látok) a 39 % pacientov predtým užívalo fototerapiu alebo fotochemoterapiu.

Účinnosť bimekizumabu bola hodnotená z hľadiska celkového kožného ochorenia, špecifického miesta na tele (koža hlavy, nechty, dlane a spodok chodidiel), príznakov hlásených pacientmi a dopadu na kvalitu života. Dvoma súbežne primárnymi ukazovateľmi vo všetkých 3 štúdiách boli podiel pacientov, ktorí dosiahli 1) odpoveď PASI 90 a 2) odpoveď IGA klasifikovanú ako „bez nálezov alebo takmer bez nálezov“ (IGA 0/1 najmenej s dvojbodovým zmiernením ochorenia oproti východiskovému stavu) v 16. týždni. Odpoveď PASI 100, IGA 0 v 16. týždni a odpoveď PASI 75 vo 4. týždni boli sekundárnymi ukazovateľmi vo všetkých 3 štúdiách.

Celkové kožné ochorenie

Liečba bimekizumabom viedla k výraznému zlepšeniu v rámci ukazovateľov účinnosti v porovnaní s placebom, ustekinumabom alebo adalimumabom v 16. týždni. Hlavné výsledky účinnosti sú uvedené v Tabuľke č. 2.

Tabuľka č. 2: Súhrn klinických odpovedí v štúdiách BE VIVID, BE READY a BE SURE

	BE VIVID			BE READY		BE SURE	
	Placebo (N = 83) n (%)	Bimekizuma b 320 mg Q4W (N = 321) n (%)	Ustekinum ab (N = 163) n (%)	Placebo (N = 86) n (%)	Bimekizuma b 320 mg Q4W (N = 349) n (%)	Bimekizuma b 320 mg Q4W (N = 319) n (%)	Adalimumab (N = 159) n (%)
PASI 100 16. týždeň	0 (0,0)	188 (58,6) ^a	34 (20,9)	1 (1,2)	238 (68,2) ^a	194 (60,8) ^a	38 (23,9)
PASI 90 16. týždeň	4 (4,8)	273 (85,0) ^{a, b}	81 (49,7)	1 (1,2)	317 (90,8) ^a	275 (86,2) ^a	75 (47,2)
PASI 75 4. týždeň 16. týždeň	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 16. týždeň	0 (0,0)	188 (58,6) ^a	36 (22,1)	1 (1,2)	243 (69,6) ^a	197 (61,8)	39 (24,5)
IGA 0/1 16. týždeň	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)
Absolútna hodnota PASI \leq 2 16. týždeň	3 (3,6)	273 (85,0)	84 (51,5)	1 (1,2)	315 (90,3)	280 (87,8)	86 (54,1)

	BE VIVID			BE READY		BE SURE	
	Placebo (N = 83) n (%)	Bimekizumab 320 mg Q4W (N = 321) n (%)	Ustekinumab (N = 163) n (%)	Placebo (N = 86) n (%)	Bimekizumab 320 mg Q4W (N = 349) n (%)	Bimekizumab 320 mg Q4W (N = 319) n (%)	Adalimumab (N = 159) n (%)
Zmiernenie bolesti podľa PSD ≥ 4 (N) 16. týždeň	(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)
Zmiernenie svrbenia podľa PSD ≥ 4 (N) 16. týždeň	(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)
Zmiernenie tvorby šupín podľa PSD ≥ 4 (N) 16. týždeň	(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 Q4W = bimekizumab každé 4 týždne. Používa sa imputácia účastníkov bez odpovede (NRI). Odpoveď IGA 0/1 bola definovaná ako „bez nálezov“ (0) alebo „takmer bez nálezov“ (1) so zlepšením oproti východiskovému stavu v 16. týždni najmenej o 2 kategórie. Odpoveď IGA 0 bola definovaná ako „bez nálezov“ (0) so zlepšením oproti východiskovému stavu v 16. týždni najmenej o 2 kategórie. PSD je pacientov denník na zaznamenávanie príznakov, takisto označovaný ako meradlo príznakov a vplyvov psoriázy (Psoriasis Symptoms and Impacts Measure, P-SIM), na meranie závažnosti príznakov psoriázy na stupnici od 0 (žiadne príznaky) do 10 (veľmi závažné príznaky). Odpoveď je definovaná ako pokles oproti východiskovému stavu v 16. týždni o ≥ 4 pri bolesti, svrbení a tvorbe šupín na stupnici od 0 do 10.

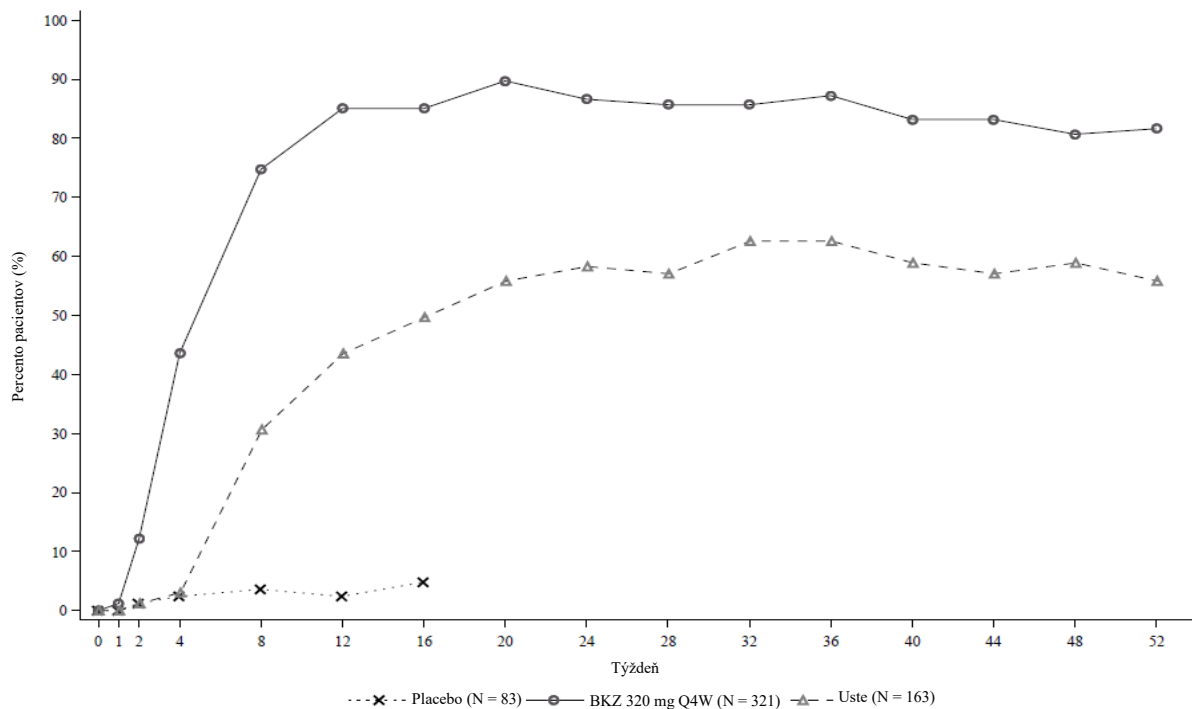
a) $p < 0,001$ v porovnaní s placebom (BE VIVID a BE READY), v porovnaní s adalimumabom (BE SURE), s úpravou pre multiplicitu.

b) $p < 0,001$ v porovnaní s ustekinumabom (BE VIVID), s úpravou pre multiplicitu.

Bimekizumab súvisel s rýchlym nástupom účinnosti. V prípade štúdie BE VIVID boli miery odpovede PASI 90 v 2. a 4. týždni výrazne vyššie u pacientov liečených bimekizumabom (12,1 % a 43,6 % v uvedenom poradí) v porovnaní s placebom (1,2 % a 2,4 % v uvedenom poradí) a ustekinumabom (1,2 % a 3,1 % v uvedenom poradí).

V štúdiu BE VIVID pacienti liečení bimekizumabom dosiahli v 52. týždni (každé 4 týždne) výrazne vyššie miery odpovede, než pacienti liečení ustekinumabom v ukazovateľoch PASI 90 (81,9 % pri bimekizumabe v porovnaní s 55,8 % pri ustekinumabe, $p < 0,001$), IGA 0/1 (78,2 % pri bimekizumabe v porovnaní so 60,7 % pri ustekinumabe, $p < 0,001$) a PASI 100 (64,5 % pri bimekizumabe v porovnaní s 38,0 % pri ustekinumabe).

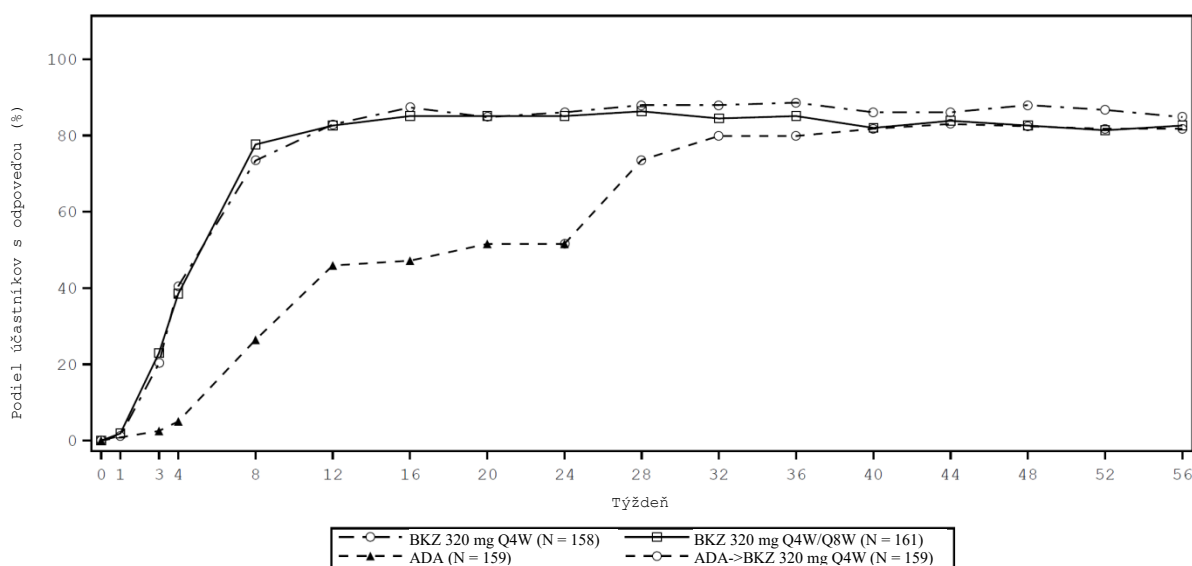
Graf č. 1: Podiel účastníkov s odpoveďou PASI 90 na liečbu v priebehu času v štúdiu BE VIVID



BKZ 320 mg Q4W = bimekizumab každé 4 týždne; Uste = ustekinumab. Používa sa NRI.

V štúdiu BE SURE v 24. týždni výrazne vyššie percento pacientov liečených bimekizumabom (skupiny s kombinovanou schémou dávkovania Q4W/Q4W a Q4W/Q8W) dosiahlo odpovede PASI 90 a IGA 0/1 v porovnaní s adalimumabom (85,6 % a 86,5 % v uvedenom poradí v porovnaní s 51,6 % a 57,9 % v uvedenom poradí, $p < 0,001$). V 56. týždni 70,2 % pacientov liečených bimekizumabom Q8W dosiahlo odpoveď PASI 100. Spomedzi 65 účastníkov bez odpovede na adalimumab v 24. týždni ($< \text{PASI } 90$) 78,5 % dosiahlo odpoveď PASI 90 po 16 týždňoch liečby bimekizumabom. Profil bezpečnosti pozorovaný u pacientov, ktorí prešli z adalimumabu na bimekizumab bez obdobia bez liečby („wash-out“ obdobie), bol podobný profilu bezpečnosti u pacientov, ktorí začali užívať bimekizumab po období bez liečby predchádzajúcimi systémovými liečbami.

Graf č. 2: Podiel účastníkov s odpoveďou PASI 90 na liečbu v priebehu času v štúdiu BE SURE



BKZ 320 mg Q4W = bimekizumab každé 4 týždne; BKZ 320 mg Q8W = bimekizumab každých 8 týždňov; ADA = adalimumab.

Pacienti v skupine užívajúcej BKZ Q4W/Q8W prešli z dávkovania Q4W na Q8W v 16. týždni. Pacienti v skupine užívajúcej 320 mg ADA/BKZ Q4W prešli z ADA na BKZ Q4W v 24. týždni. Používa sa NRI.

Účinnosť bimekizumabu bola preukázaná bez ohľadu na vek, pohlavie, rasu, trvanie ochorenia, telesnú hmotnosť, východiskovú závažnosť podľa PASI a predchádzajúcu liečbu biologikom. Bimekizumab bol účinný u pacientov, ktorí predtým užívali biologikum vrátane anti-TNF/anti-IL-17, a u pacientov bez systémovej liečby v minulosti. Účinnosť u pacientov s primárnou neúspešnou liečbou anti-IL17 nebola skúmaná.

Na základe populačnej analýzy FK/FD doloženej klinickými údajmi pacienti s vyššou telesnou hmotnosťou (≥ 120 kg), ktorí nedosiahli úplné vyčistenie kože v 16. týždni, vykazovali prínos z pokračovania v liečbe 320 mg bimekizumabom každé štyri týždne (Q4W) po prvých 16 týždňoch liečby. V štúdiu BE SURE pacienti užívali 320 mg bimekizumab Q4W po 16. týždeň, po ktorom nasledovalo dávkovanie Q4W alebo každých osem týždňov (Q8W) po 56. týždeň bez ohľadu na stav odpovede v 16. týždni. Pacienti v skupine s telesnou hmotnosťou ≥ 120 kg (N = 37) s udržiavacou dávkovacou schémou Q4W preukázali väčšie zlepšenie v PASI 100 medzi 16. týždňom (23,5 %) a 56. týždňom (70,6 %) v porovnaní s pacientmi s udržiavacou dávkovacou schémou Q8W (16. týždeň: 45,0 % v porovnaní s 56. týždňom: 60,0 %).

U pacientov liečených bimekizumabom bolo v 16. týždni pozorované zlepšenie psoriázy postihujúcej kožu hlavy, nechty, dlane a spodná časť chodidiel (pozri Tabuľku č. 3).

Tabuľka č. 3: Odpovede na liečbu na koži hlavy, v palmoplantárnej oblasti a na nechtoch v štúdiu BE VIVID, BE READY a BE SURE v 16. týždni

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

Bimekizumab 320 mg Q4W = bimekizumab každé 4 týždne. Používa sa imputácia účastníkov bez odpovede (NRI).

Odpovede na liečbu na koži hlavy podľa IGA 0/1 a pp-IGA 0/1 boli definované ako „bez nálezov“ (0) alebo „takmer bez nálezov“ (1) so zlepšením oproti východiskovej hodnote ≥ 2 kategórie.

^{a)} Zahŕňa iba pacientov s celkovým hodnotením kože hlavy skúšajúcim (IGA) s hodnotou najmenej 2, s palmoplantárnou hodnotou podľa IGA najmenej 2 a so skóre podľa modifikovaného indexu závažnosti psoriázy nechtov (mNAPSI) > 0 pri východiskovom stave.

^{b)} $p < 0,001$ v porovnaní s placebom, s úpravou pre multiplicitu

Odpovede na liečbu na koži hlavy podľa IGA a palmoplantárne odpovede podľa IGA u pacientov liečených bimekizumabom sa zachovali po 52. týždeň/56. týždeň. Psoriáza na nechtoch sa naďalej zmiernovala aj po 16. týždni. V štúdiu BE VIVID v 52. týždni 60,3 % pacientov liečených bimekizumabom 320 mg každé 4 týždne dosiahol úplné vyliečenie nechtov (mNAPSI 100). V štúdiu BE READY v 56. týždni 67,7 % a 69,8 % pacientov s odpoveďou PASI 90 v 16. týždni dosiahlo úplné vyliečenie nechtov pri užívaní 320 mg bimekizumabu každých 8 týždňov a 320 mg bimekizumabu každé 4 týždne v uvedenom poradí.

Udržiavanie odpovede

Tabuľka č. 4: Udržiavanie odpovede PASI 100, PASI 90, IGA 0/1 v 52. týždni a absolútnej hodnoty PASI ≤ 2 u účastníkov s odpoveďou v 16. týždni pri bimekizumabe *

PASI 100		PASI 90		IGA 0/1		Absolútna hodnota PASI ≤ 2	
320 mg Q4W (N = 355) n (%)	320 mg Q8W (N = 182) n (%)	320 mg Q4W (N = 516) n (%)	320 mg Q8W (N = 237) n (%)	320 mg Q4W (N = 511) n (%)	320 mg Q8W (N = 234) n (%)	320 mg Q4W (N = 511) n (%)	320 mg Q8W (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)

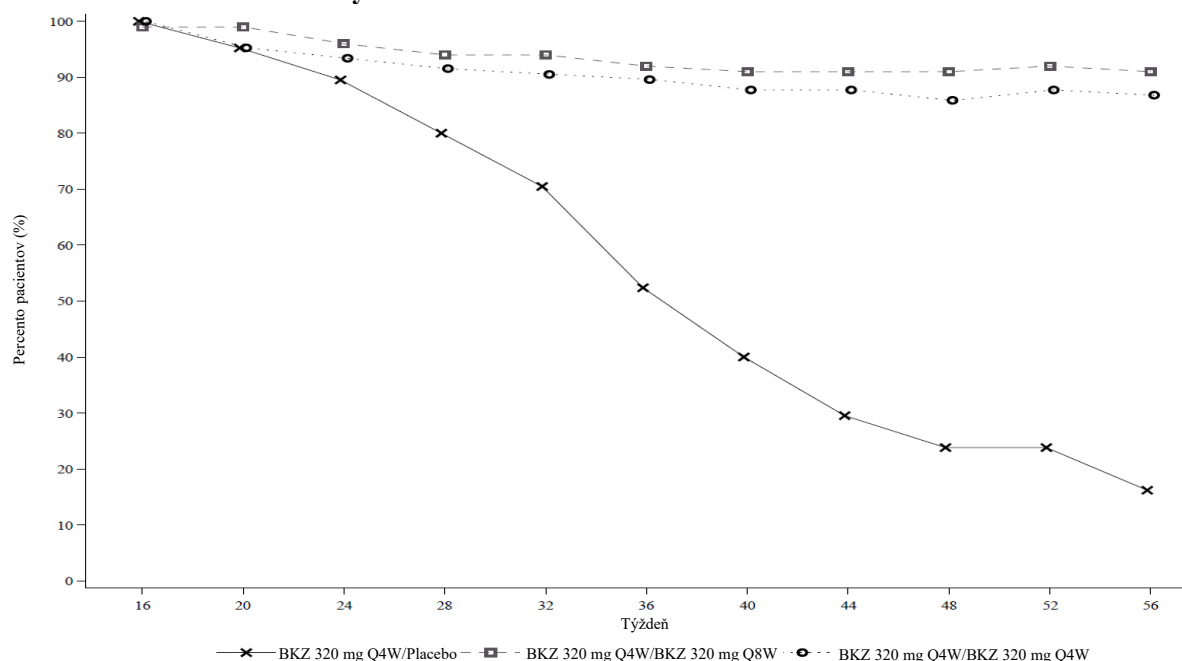
* Integrovaná analýza štúdií BE VIVID, BE READY a BE SURE. Používa sa NRI.

320 mg Q4W: 320 mg bimekizumabu každé 4 týždne, po ktorom nasledovalo 320 mg bimekizumabu každé 4 týždne od 16. týždňa.

320 mg Q8W: 320 mg bimekizumabu každé 4 týždne, po ktorom nasledovalo 320 mg bimekizumabu každých 8 týždňov od 16. týždňa.

Trvanlivosť odpovede (po prerušení liečby bimekizumabom)

Graf č. 3: Podiely účastníkov s odpoveďou PASI 90 na liečbu v priebehu času v 16. týždni – Randomizované obdobie s vysadzovaním v štúdiu BE READY



Používa sa NRI.

V 16. týždni 105 účastníkov štúdie začalo randomizované obdobie s vysadzovaním v skupine s 320 mg bimekizumabom Q4W/placebom, 100 v skupine s 320 mg bimekizumabom Q4W/Q8W a 106 v skupine s 320 mg bimekizumabom Q4W/Q4W.

V štúdiu BE READY u účastníkov s odpoveďou PASI 90 v 16. týždni, ktorí boli opätovne randomizovaní pre užívanie placebo a prestali užívať bimekizumab, bol medián dĺžky času po recidívu, definovaný ako strata PASI 75, približne 28 týždňov (32 týždňov od užitia poslednej dávky bimekizumabu). Spomedzi týchto pacientov 88,1 % opäť dosiahol odpoveď PASI 90 do 12 týždňov od opätovného začatia liečby 320 mg bimekizumabu každé 4 týždne.

Kvalita života vzhľadom na zdravotný stav/Výsledky hlásené pacientmi

V rámci všetkých 3 štúdií u väčšieho podielu pacientov liečených bimekizumabom nedošlo k žiadnemu vplyvu psoriázy na kvalitu ich života na základe merania indexu dermatologickej kvality života (DLQI) v porovnaní s pacientmi liečenými placebom a aktívnou referenčnou vzorkou v 16. týždni (Tabuľka č. 5).

Tabuľka č. 5: Kvalita života v štúdiách BE VIVID, BE READY a BE SURE

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

^{a)} Absolútne skóre DLQI 0 alebo 1 naznačuje žiaden vplyv ochorenia na kvalitu života súvisiacu so zdravím. Používa sa NRI.

Odpovede DLQI 0/1 sa naďalej zvyšovali aj po 16. týždni a potom sa udržali po 52./56. týždeň. V štúdiu BE VIVID bola miera odpovede DLQI 0/1 v 52. týždni 74,8 % u pacientov liečených bimekizumabom v dávke 320 mg každé 4 týždne. V štúdiu BE SURE v 56.

týždni 78,9 % a 74,1 % pacientov malo DLQI 0/1 pri bimekizumabe v dávke 320 mg každých 8 týždňov a pri bimekizumabe v dávke 320 mg každé 4 týždne v uvedenom poradí.

Nezaslepená predĺžená štúdia fázy 3

Pacienti, ktorí dokončili jednu z hlavných štúdií fázy 3 („zdrojové štúdie“), mohli prejsť do 144-týždňovej nezaslepenej predĺzenej štúdie (PS0014) s cieľom posúdiť dlhodobú bezpečnosť a účinnosť bimekizumabu.

344 pacientov, ktorí boli liečení bimekizumabom 320 mg každých 8 týždňov (BKZ 320 mg Q8W) alebo každé 4 týždne (BKZ 320 mg Q4W) počas zdrojovej štúdie, a ktorí dosiahli PASI 90 na konci zdrojovej štúdie, užívalo bimekizumab 320 mg Q8W počas štúdie PS0014. Z nich 293 (85,2 %) pacientov dokončilo 144 týždňov liečby bimekizumabom 320 mg Q8W. 48 pacientov (14,0 %) prerušilo štúdiu počas obdobia liečby, z ktorých 21 (6,1 %) prerušilo štúdiu pre nežiaducu udalosť a 4 (1,2 %) ukončili štúdiu z dôvodu nedostatočnej účinnosti.

Spomedzi pacientov, ktorí zostali v štúdiu, sa zlepšenia dosiahnuté s bimekizumabom pri ukazovateľoch účinnosti PASI 90 a IGA 0/1 v zdrojovej štúdiu udržali počas ďalších 144 týždňov nezaslepenej liečby.

Priama porovnávacia štúdia fázy 3b oproti sekukinumabu

Účinnosť a bezpečnosť bimekizumabu sa hodnotila aj v dvojito zaslepenej štúdiu v porovnaní so sekukinumabom, inhibítorom IL-17A (BE RADIANT – PS0015). Pacienti boli randomizovaní, aby dostávali bimekizumab (N = 373, 320 mg v 0., 4., 8., 12. a 16. týždni (Q4W), po ktorých nasledovalo 320 mg každé 4 týždne (Q4W/Q4W) alebo 320 mg každých 8 týždňov (Q4W/Q8W)), alebo sekukinumab (N = 370, 300 mg v 0., 1., 2., 3., 4. týždni, po ktorých nasledovalo 300 mg každé 4 týždne). Základné charakteristiky zodpovedali populácii pacientov so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou s mediánom BSA 19 % a mediánom skóre PASI 18.

Pacienti liečení bimekizumabom dosiahli v porovnaní so sekukinumabom významne vyššiu mieru odpovede pre primárny koncový ukazovateľ PASI 100 (úplné vyčistenie kože) v 16. týždni. Významne vyššia miera odpovede sa dosiahla aj pri bimekizumabe pre sekundárny koncový ukazovateľ PASI 100 v 48. týždni (pre režimy Q4W/Q4W aj Q4W/Q8W). Porovnávacie miery odpovede PASI sú uvedené v tabuľke 6.

Rozdiely v miere odpovede medzi pacientmi liečenými bimekizumabom a sekukinumabom boli zaznamenané už v 1. týždni pre PASI 75 (7,2 % a 1,4 % v uvedenom poradí) a už v 2. týždni pre PASI 90 (7,5 % a 2,4 % v uvedenom poradí).

Tabuľka č. 6: Miera odpovede PASI zo skúšania BE RADIANT – bimekizumab v porovnaní so sekukinumabom

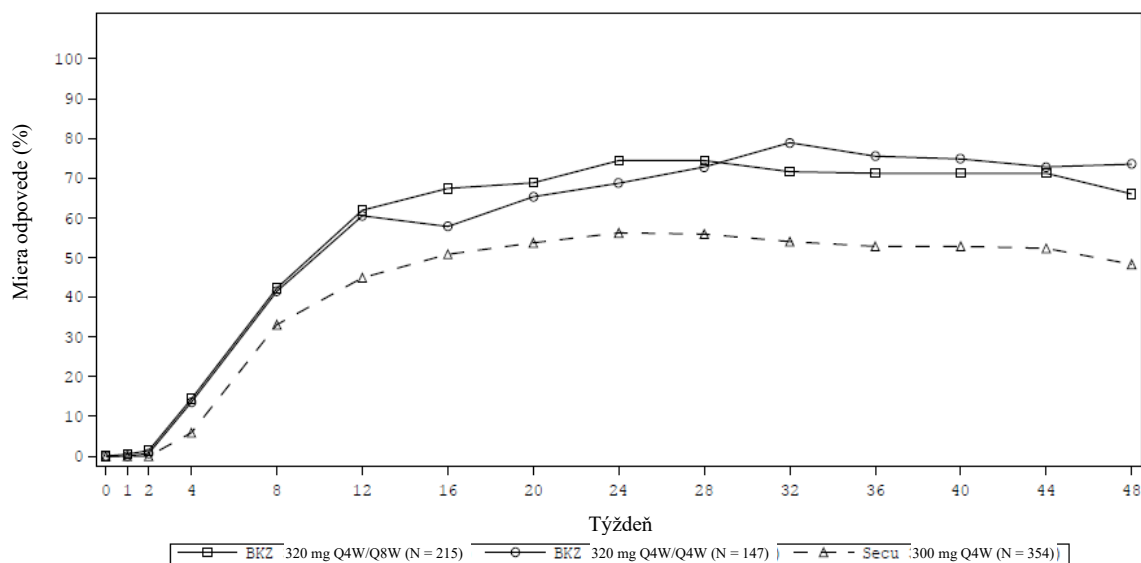
	4. týždeň		16. týždeň		48. týždeň ^{a)}		
	Bimekizumab 320 mg Q4W	Sekukinumab	Bimekizumab 320 mg Q4W	Sekukinumab	Bimekizumab 320 mg Q4W/Q4W	Bimekizumab 320 mg Q4W/Q8W	Sekukinumab
	(N = 373) n (%)	(N = 370) n (%)	(N = 373) n (%)	(N = 370) n (%)	(N = 147) n (%)	(N = 215) n (%)	(N = 354) n (%)
PASI 100	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)
Absolútna hodnota PASI < 2	151 (40,5)	75 (20,3)	318 (85,3)	283 (76,5)	127 (86,4)	186 (86,5)	269 (76,0)

^{a)} Údaje pochádzajú z udržiavacieho súboru pozostávajúceho z pacientov, ktorí dostali aspoň jednu dávku skúšanej liečby v 16. týždni alebo neskôr.

* p < 0,001 oproti sekukinumabu, upravené podľa početnosti. Používa sa NRI.

Miery odpovede PASI 100 pre bimekizumab a sekukinumab do 48. týždňa sú uvedené na obrázku č. 4.

Graf č. 4: Miera odpovede PASI 100 v priebehu času v skúšaní BE RADIANT



Používa sa NRI. Udržiavací súbor pozostávajúci z pacientov, ktorí dostali aspoň jednu dávku skúšanej liečby v 16. týždni alebo neskôr.

Účinnosť bimekizumabu v skúšaní BE RADIANT bola v súlade so skúšaniami BE VIVID, BE READY a BE SURE.

Nezaslepené predĺžené obdobie fázy 3b

V 48. týždni mohli pacienti vstúpiť do 96-týždňového nezaslepeného predĺženého obdobia (OLE), v ktorom začali s užívaním alebo pokračovali v užívaní bimekizumabu 320 mg každé 4 týždne (Q4W) alebo 320 mg každých 8 týždňov (Q8W) v závislosti od stavu odpovede PASI 90 v 48. týždni. Účastníci štúdie, ktorí najprv v priebehu OLE dostávali bimekizumab 320 mg Q4W, prešli v 72. týždni alebo neskôr na bimekizumab 320 mg Q8W.

231 pacientov, ktorých bolo liečených bimekizumabom 320 mg Q8W alebo bimekizumabom 320 mg Q4W a dosiahli PASI 90 v 48. týždni, dostávalo počas OLE bimekizumab 320 mg Q8W. Spomedzi týchto pacientov 31 (13,4 %) predčasne ukončilo štúdiu počas OLE, pričom 10 (4,3 %) z nich predčasne ukončilo štúdiu z dôvodu nežiaducej udalosti a 1 (0,4 %) z dôvodu nedostatočnej účinnosti.

116 pacientov, ktorých bolo liečených sekukinumabom a dosiahli PASI 90 v 48. týždni, dostávalo počas OLE bimekizumab 320 mg Q8W. Spomedzi týchto pacientov 16 (13,8 %) predčasne ukončilo štúdiu počas OLE, pričom 6 (5,2 %) z nich predčasne ukončilo štúdiu z dôvodu nežiaducej udalosti a 1 (0,9 %) z dôvodu nedostatočnej účinnosti.

Spomedzi pacientov, ktorí zostali v štúdiu, boli zlepšenia dosiahnuté s bimekizumabom alebo sekukinumabom pre ukazovatele účinnosti PASI 100, PASI 90, PASI 75 a PASI \leq 2 účastníci s odpoveďou v 48. týždni zachované aj pri liečbe bimekizumabom 320 mg Q8W počas ďalších 96 týždňov nezaslepenej liečby.

Profil bezpečnosti bimekizumabu do 144. týždňa je v súlade s profilom bezpečnosti pozorovaným do 48. týždňa.

Psoriatická artritída (PsA)

Bezpečnosť a účinnosť bimekizumabu sa hodnotili u 1112 dospelých pacientov (vo veku najmenej 18 rokov) s aktívnou psoriatickou artritídou (PsA) v dvoch multicentrických, randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách (PA0010 - BE OPTIMAL a PA0011 - BE COMPLETE). Štúdia BE OPTIMAL zahŕňala liečebné rameno užívajúce aktívnu referenčnú vzorku (adalimumab) (N = 140).

V oboch štúdiách mali pacienti diagnózu aktívnej psoriatickej artritídy počas najmenej 6 mesiacov na základe klasifikačných kritérií pre psoriatickú artritídu (CASPAR) a mali aktívne ochorenie s počtom bolestivých kĺbov (TJC) ≥ 3 a počtom opuchnutých kĺbov (SJC) ≥ 3 . Pacienti mali diagnózu PsA s mediánom 3,6 roka v štúdiu BE OPTIMAL a 6,8 roka v štúdiu BE COMPLETE. Do týchto štúdií boli zaradení pacienti s každým podtypom PsA vrátane polyartikulárnej symetrickej artritídy, oligoartrikulárnej asymetrickej artritídy, prevládajúceho distálneho interfalangeálneho kĺbu, prevládajúcej spondylitídy a artritídy mutilans. Vo východiskovom stave malo 55,9 % pacientov ≥ 3 % plochy telesného povrchu (BSA) postihnuté aktívnou ložiskovou psoriázou. 10,4 % pacientov malo stredne závažnú až závažnú ložiskovú psoriázu a 31,9 % a 12,3 % malo entezitídu a daktylitídu vo východiskovom stave v uvedenom poradí. Primárnym ukazovateľom účinnosti v oboch štúdiách bola odpoveď podľa ACR 50 (American College of Rheumatology) v 16. týždni.

V štúdiu BE OPTIMAL bolo hodnotených 852 pacientov, ktorí v minulosti neužívali žiadne biologické antireumatiká modifikujúce ochorenie (bDMARD) na liečbu psoriatickej artritídy alebo psoriázy. Pacienti boli randomizovaní (v pomere 3:2:1) na užívanie bimekizumabu v dávke 160 mg každé 4 týždne po 52. týždeň alebo placebo až po 16. týždeň, po ktorom nasledoval bimekizumab v dávke 160 mg každé 4 týždne po 52. týždeň alebo rameno užívajúce liečbu aktívnou referenčnou vzorkou (adalimumab v dávke 40 mg každé 2 týždne) až po 52. týždeň. V tejto štúdiu 78,3 % pacientov užívalo predchádzajúcu liečbu ≥ 1 cDMARD a 21,7 % pacientov neužívalo žiadnu predchádzajúcu liečbu cDMARD. Vo východiskovom stave užívalo 58,2 % pacientov súbežne podávaný metotrexát (MTX), 11,3 % užívalo súbežne podávané cDMARD iné než MTX a 30,5 % neužívalo žiadne cDMARD.

V štúdiu BE COMPLETE bolo hodnotených 400 pacientov s nedostatočnou odpoveďou (nedostatočná účinnosť) alebo s intoleranciou na liečbu psoriatickej artritídy alebo psoriázy 1 alebo 2 inhibítormi tumor nekrotizujúceho faktora alfa (anti-TNF α – IR). Pacienti boli randomizovaní (v pomere 2:1) na užívanie bimekizumabu v dávke 160 mg každé 4 týždne alebo placebo až po 16. týždeň. Vo východiskovom stave užívalo 42,5 % pacientov súbežne podávaný MTX, 8,0 % užívalo súbežne podávané cDMARD iné než MTX a 49,5 % neužívalo žiadne cDMARD. V tejto štúdiu malo 76,5 % účastníkov nedostatočnú odpoveď na 1 inhibítor TNF α , 11,3 % malo nedostatočnú odpoveď na 2 inhibítory TNF α a 12,3 % netolerovalo inhibítory TNF α .

Prejavy a príznaky

U pacientov bez predchádzajúcich bDMARD (BE OPTIMAL) a u pacientov užívajúcich anti-TNF α IR (BE COMPLETE) liečba bimekizumabom viedla k významnému zmierneniu prejavov a príznakov a parametrov aktivity ochorenia v porovnaní s placebom v 16. týždni, pričom podobné miery odpovede sa pozorovali v oboch skupinách pacientov (pozri tabuľku č. 7). Klinické odpovede sa udržali až do 52. týždňa v štúdiu BE OPTIMAL podľa hodnotení ACR 20, ACR 50, ACR 70, MDA, PASI 90, PASI 100 a ACR 50/PASI 100.

Tabuľka č. 7: Klinická odpoveď v štúdiách BE OPTIMAL a BE COMPLETE

	BE OPTIMAL (bez predchádzajúceho bDMARD)				BE COMPLETE (anti TNF α -IR)		
	Placebo (N = 281) n (%)	BKZ 160 mg Q4W (N = 431) n (%)	Rozdiel oproti placebu (95 % IS) ^(d)	Referenčné rameno ^(e) (adalimumab) (N = 140) n (%)	Placebo (N = 133) n (%)	BKZ 160 mg Q4W (N = 267) n (%)	Rozdiel oproti placebu (95 % IS) ^(d)
ACR 20							
16. týždeň	67 (23,8)	268 (62,2)	38,3 (31,4; 45,3)	96 (68,6)	21 (15,8)	179 (67,0)	51,2 (42,1; 60,4)
24. týždeň	-	282 (65,4)		99 (70,7)			
52. týždeň		307 (71,2)		102 (72,9)			
ACR 50							
16. týždeň	28 (10,0)	189 (43,9)*	33,9 (27,4; 40,4)	64 (45,7)	9 (6,8)	116 (43,4)*	36,7 (27,7; 45,7)
24. týždeň	-	196 (45,5)		66 (47,1)			
52. týždeň		235 (54,5)		70 (50,0)			
ACR 70							
16. týždeň	12 (4,3)	105 (24,4)	20,1 (14,7; 25,5)	39 (27,9)	1 (0,8)	71 (26,6)	25,8 (18,2; 33,5)
24. týždeň	-	126 (29,2)		42 (30,0)			
52. týždeň		169 (39,2)		53 (37,9)			
MDA^(a)							
16. týždeň	37 (13,2)	194 (45,0)*	31,8 (25,2; 38,5)	63 (45,0)	8 (6,0)	118 (44,2)*	38,2 (29,2; 47,2)
24. týždeň	-	209 (48,5)		67 (47,9)			
52. týždeň		237 (55,0)		74 (52,9)			
Pacienti s ≥ 3 % BSA	(N = 140)	(N = 217)		(N = 68)	(N = 88)	(N = 176)	
PASI 90							
16. týždeň	4 (2,9)	133 (61,3)*	58,4 (49,9; 66,9)	28 (41,2)	6 (6,8)	121 (68,8)*	61,9 (51,5; 72,4)
24. týždeň	-	158 (72,8)		32 (47,1)			
52. týždeň		155 (71,4)		41 (60,3)			
PASI 100							
16. týždeň	3 (2,1)	103 (47,5)	45,3 (36,7; 54,0)	14 (20,6)	4 (4,5)	103 (58,5)	54,0 (43,1; 64,8)
24. týždeň	-	122 (56,2)		26 (38,2)			
52. týždeň		132 (60,8)		33 (48,5)			
ACR50/ PASI 100							
16. týždeň	0	60 (27,6)	NC (NC, NC)	11 (16,2)	1 (1,1)	59 (33,5)	32,4 (22,3; 42,5)
24. týždeň	-	68 (31,3)		17 (25,0)			
52. týždeň		102 (47,0)		24 (35,3)			
Pacienti s LDI > 0^(b)	(N = 47)	(N = 90)					
Stav bez daktylitídy^(b)							
16. týždeň	24 (51,1)	68 (75,6)***	24,5 (8,4; 40,6)				
Pacienti s LEI > 0^(c)	(N = 106)	(N = 249)					
Stav bez entezipitídy^(c)							
16. týždeň	37 (34,9)	124 (49,8)**	14,9 (3,7; 26,1)				

ACR50/PASI 100 = kompozitná odpoveď ACR50 a PASI 100. BKZ 160 mg Q4W = bimekizumab 160 mg každé 4 týždne.

IS = interval spoľahlivosti. NC = nedá sa vypočítať

(a) Pacient bol klasifikovaný ako dosahujúci minimálnu aktivitu ochorenia (MDA), ak splnil 5 zo 7 nasledujúcich kritérií: počet bolestivých kĺbov ≤ 1 ; počet opuchnutých kĺbov ≤ 1 ; index aktivity a závažnosti psoriázy ≤ 1 alebo postihnutie plochy telesného povrchu ≤ 3 ; vizuálna analógová stupnica na hodnotenie bolesti pacientom (VAS) ≤ 15 ; hodnotenie globálnej aktivity ochorenia pacientom podľa stupnice VAS ≤ 20 ; index postihnutia podľa dotazníka na hodnotenie zdravotného stavu $\leq 0,5$; počet bodov bolestivej entezipitídy ≤ 1 .

(b) Na základe zozbieraných údajov zo štúdií BE OPTIMAL a BE COMPLETE od pacientov s východiskovým indexom daktylitídy Leeds (LDI) > 0. Stav bez daktylitídy je LDI = 0.

(c) Na základe zozbieraných údajov zo štúdií BE OPTIMAL a BE COMPLETE od pacientov s východiskovým indexom entezipitídy Leeds (LEI) > 0. Stav bez entezipitídy je LEI = 0.

(d) Uvádzajú sa neupravené rozdiely.

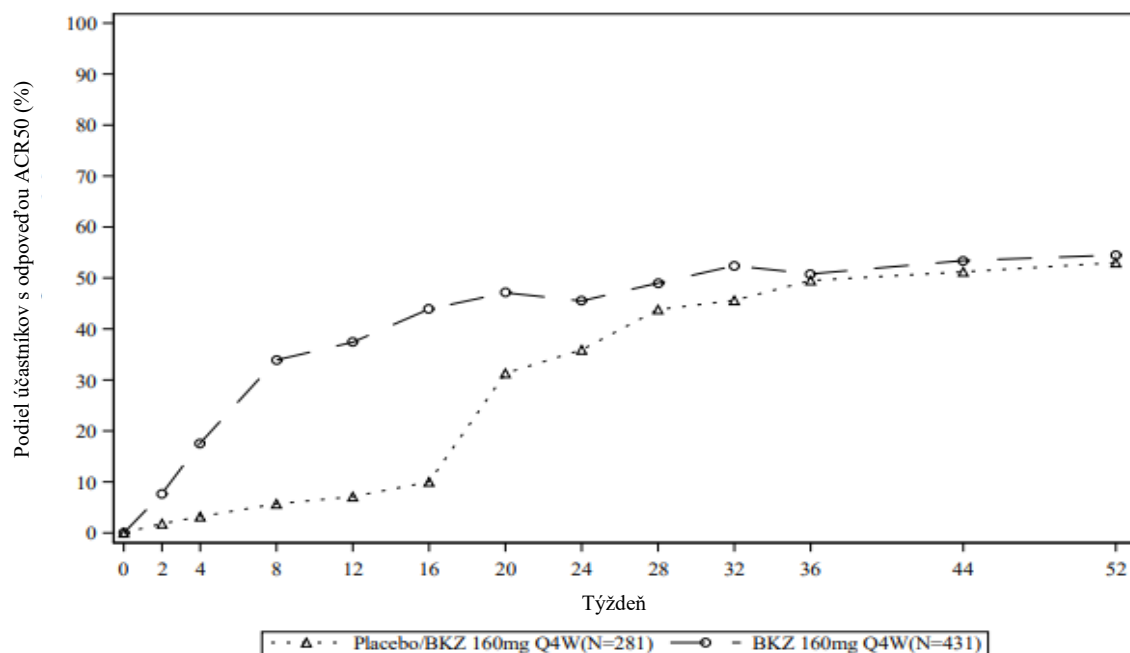
(e) Nevykonalo sa žiadne štatistické porovnanie oproti bimekizumabu alebo placebo.

* $p < 0,001$ verus placebo upravené o multiplicitu. ** $p = 0,008$ verus placebo upravené pre multiplicitu. *** $p = 0,002$ verus placebo upravené o multiplicitu. Je použitá NRI. Iné ukazovatele v 16. týždni a žiadne ukazovatele v 24. a 52. týždni neboli súčasťou sekvenčnej testovacej hierarchie a akékoľvek porovnania sú nominálne.

Zlepšenia oproti východiskovému stavu boli preukázané vo všetkých jednotlivých zložkách ACR pri bimekizumabe v 16. týždni a udržali sa až do 52. týždňa v štúdiu BE OPTIMAL.

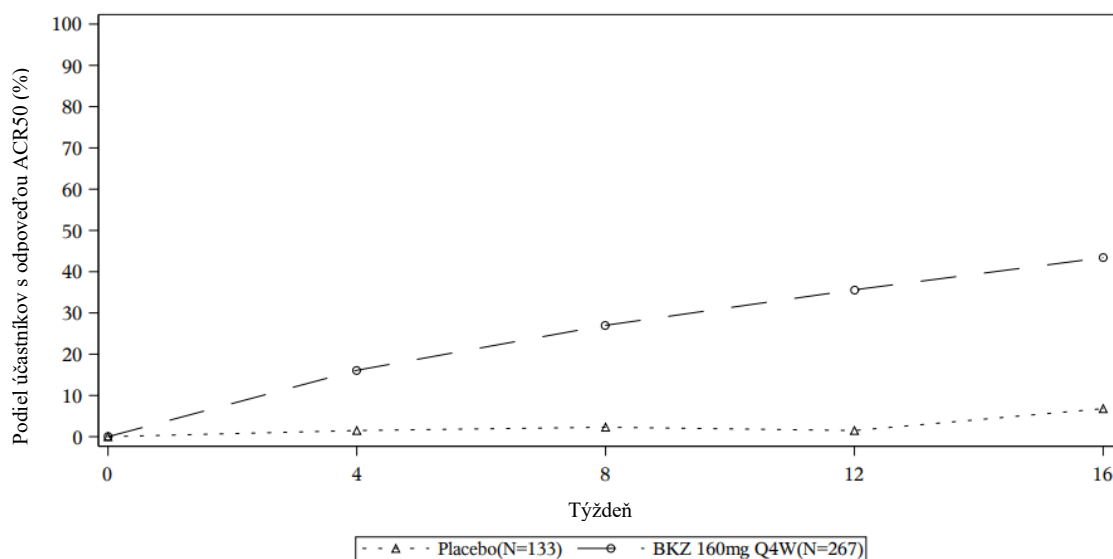
Odpovede na liečbu bimekizumabom boli výrazne vyššie než pri placebe už v 2. týždni pre ACR 20 (BE OPTIMAL, 27,1 % verus 7,8 %, nominálna hodnota $p < 0,001$) a vo 4. týždni pre ACR 50 (BE OPTIMAL, 17,6 % verus 3,2 %, nominálna hodnota $p < 0,001$ a BE COMPLETE, 16,1 % verus 1,5 %, nominálna hodnota $p < 0,001$).

Graf č. 5: Odpoveď ACR 50 v priebehu času až po 52. týždeň v štúdiu BE OPTIMAL (NRI)



Pacienti užívajúci placebo prešli na bimekizumab v dávke 160 mg Q4W v 16. týždni.

Graf č. 6: Odpoveď ACR 50 v priebehu času až po 16. týždeň v štúdiu BE COMPLETE (NRI)



U pacientov liečených bimekizumabom, ktorí dosiahli odpoveď ACR 50 v 16. týždni v štúdiu BE OPTIMAL, si 87,2 % udržalo túto odpoveď v 52. týždni.

Účinnosť a bezpečnosť bimekizumabu sa preukázali bez ohľadu na vek, pohlavie, rasu, východiskovú telesnú hmotnosť, východiskové postihnutie psoriázou, východiskovú hodnotu CRP, trvanie ochorenia a predchádzajúce užívanie cDMARD. V oboch štúdiách sa podobné odpovede pozorovali pri bimekizumabe bez ohľadu na to, či pacienti súbežne užívali cDMARD vrátane MTX.

Modifikované kritériá pre odpovede na psoriatickú artritídu (PsARC) sú špecifickým kompozitným indexom odpovedajúcich, ktorý pozostáva z počtu bolestivých kĺbov, počtu opuchnutých kĺbov, globálneho hodnotenia pacientom a lekárom. Podiel pacientov, ktorí dosiahli modifikované PsARC v 16. týždni bol vyšší u pacientov liečených bimekizumabom v porovnaní s placebom (80,3 % oproti

40,2 % v štúdiu BE OPTIMAL a 85,4 % oproti 30,8 % v štúdiu BE COMPLETE). Odpoveď PsARC sa udržala až do 52. týždňa v štúdiu BE OPTIMAL.

Rádiografická odpoveď

V štúdiu BE OPTIMAL sa inhibícia progresie štruktúrného poškodenia hodnotila rádiograficky a vyjadriť sa ako zmena oproti východiskovej hodnote vo Van der Heijdem modifikovanom celkovom Sharpovom skóre (vdHmTSS) a v jeho komponentoch: skóre erózie (ES) a skóre zúženia kĺbovej štrbiny (JSN) v 16. týždni (pozri tabuľku č. 8).

Table č. 8: Zmena vo vdHmTSS v štúdiu BE OPTIMAL v 16. týždni

	Placebo	BKZ 160 mg Q4W	Rozdiel oproti placebo (95 % IS) ^{a)}
Populácia so zvýšenou hodnotou hs-CRP a/alebo s najmenej 1 eróziou kostí vo východiskovom stave	(N = 227)	(N = 361)	
Stredná hodnota zmeny oproti východiskovému stavu (SE)	0,36 (0,10)	0,04 (0,05)*	-0,32 (-0,35; -0,30)
Celková populácia	(N = 269)	(N = 420)	
Stredná hodnota zmeny oproti východiskovému stavu (SE)	0,32 (0,09)	0,04 (0,04)*	-0,26 (-0,29; -0,23)

*p = 0,001 verzus placebo. Hodnoty p vychádzajú z imputácie na základe referenčných hodnôt s použitím rozdielu v strednej hodnote LS na základe modelu ANCOVA s liečbou, eróziou kostí vo východiskovom stave a oblasťou ako fixnými účinkami a s východiskovým skóre ako kovariátom.

Súhrnné údaje zo 16. týždňa vychádzajú z prvého súboru hodnôt nameraných pre primárnu analýzu.

^{a)} Uvádzajú sa neupravené rozdiely.

Bimekizumab významne inhiboval progresiu poškodenia kĺbov v 16. týždni v populácii so zvýšenou hodnotou hs-CRP a/alebo najmenej 1 eróziou kostí vo východiskovom stave aj v celkovej populácii v porovnaní s placebom. Zatiaľ čo imputácia na základe referenčných hodnôt bola špecifikovaná ako metóda zaobchádzania s chýbajúcimi údajmi v procedúre štatistického testovania na porovnanie bimekizumabu s placebom, zmeny oproti východiskovému stavu sa vypočítali aj s použitím štandardnej viacnásobnej imputácie v populácii so zvýšenou hodnotou hs-CRP a/alebo najmenej 1 eróziou kostí vo východiskovom stave aj v celkovej populácii v 16. týždni v ramene užívajúcom bimekizumab (stredná hodnota zmeny oproti východiskovému stavu 0,01 a 0,01 v uvedenom poradí) aj v ramene užívajúcom adalimumab (stredná hodnota zmeny oproti východiskovému stavu -0,05 a -0,03 v uvedenom poradí). Inhibícia progresie poškodenia kĺbov pretrvávala v populácii so zvýšenou hodnotou hs-CRP a/alebo najmenej 1 eróziou kostí vo východiskovom stave aj v celkovej populácii v 52. týždni v ramene užívajúcom bimekizumab (stredná hodnota zmeny oproti východiskovému stavu 0,10 a 0,10 v uvedenom poradí) aj v ramene užívajúcom adalimumab (stredná hodnota zmeny oproti východiskovému stavu -0,17 a -0,12 v uvedenom poradí).

Pozorované percento pacientov bez rádiograficky potvrdenej progresie poškodenia kĺbov (definované ako zmena oproti východiskovej hodnote v mTSS \leq 0,5) od randomizácie po 52. týždeň bolo 87,9 % (N = 276/314) v prípade bimekizumabu a 84,8 % (N = 168/198) v prípade účastníkov štúdie užívajúcich placebo, ktorí prešli na bimekizumab, a 94,1 % (N = 96/102) v prípade adalimumabu v populácii so zvýšenou hodnotou hs-CRP a/alebo najmenej 1 eróziou kostí. Podobné miery sa pozorovali v celkovej populácii (89,3 % (N = 326/365) v prípade bimekizumabu a 87,3 % (N = 207/237) v prípade účastníkov štúdie užívajúcich placebo, ktorí prešli na bimekizumab, a 94,1 % (N = 111/118) v prípade adalimumabu).

Fyzická funkcia a ďalšie výsledky súvisiace so zdravotným stavom

U pacientov bez predchádzajúceho užívania bDMARD (BE OPTIMAL) aj u pacientov užívajúcich anti-TNF α -IR (BE COMPLETE), ktorí užívali bimekizumab, sa preukázalo významné zlepšenie fyzického fungovania oproti východiskovému stavu v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo v 16. týždni (p < 0,001) na základe hodnotenia podľa HAQ-DI (zmena oproti východiskovému stavu v strednej hodnote LS: -0,3 verzus -0,1 v štúdiu BE OPTIMAL a -0,3 verzus 0 v štúdiu BE COMPLETE). V oboch štúdiách dosiahol väčší podiel pacientov klinicky významné zníženie skóre

HAQ-DI najmenej o 0,35 oproti východiskovej hodnote v skupine užívajúcej bimekizumab v porovnaní s placebom v 16. týždni.

Pacienti liečení bimekizumabom hlásili významné zlepšenie oproti východiskovému stavu v skóre dosiahnutom v stručnom formulári prieskumu zdravotného stavu prostredníctvom 36-položkového súhrnu fyzických komponentov (SF-36 PCS) v 16. týždni v porovnaní s placebom (zmena oproti východiskovému stavu v strednej hodnote LS: 6,3 verzus 1,9 s $p < 0,001$ v štúdií BE OPTIMAL a 6,2 verzus 0,1 s $p < 0,001$ v štúdií BE COMPLETE).

V oboch štúdiách pacienti liečení bimekizumabom hlásili významné zníženie únavy oproti východiskovému stavu podľa skóre dosiahnutého na stupnici na funkčné zhodnotenie liečby chronického ochorenia (FACIT) – únavy v 16. týždni v porovnaní s placebom. Významné zlepšenie oproti východiskovému stavu sa pozorovalo aj v skóre hodnotenia vplyvu psoriatickej artritídy (PsAID-12) v skupine liečenej bimekizumabom v porovnaní so skupinou užívajúcou placebo v 16. týždni.

Spomedzi pacientov s axiálnym postihnutím vo východiskovom stave sa približne u 74 % pacientov (definované ako skóre podľa Bathského indexu aktivity ankylozujúcej spondylitídy (BASDAI) ≥ 4) preukázalo väčšie zlepšenie oproti východiskovej hodnote v BASDAI v porovnaní s placebom v 16. týždni.

Zlepšenia dosiahnuté v 16. týždni vo všetkých parametroch fyzickej funkcie a v iných výsledkoch súvisiacich so zdravotným stavom uvedených vyššie (skóre HAQ-DI, SF-36 PCS, FACIT – únava, PsAID-12 a BASDAI) sa udržali až do 52. týždňa v štúdií BE OPTIMAL.

V štúdií BE OPTIMAL 65,5 % pacientov liečených bimekizumabom dosiahlo v 52. týždni úplné vyličenie nechtov (zmiernenie mNAPSI u pacientov s mNAPSI vyšším ako 0 vo východiskovom stave).

Axiálna spondylartritída (nr-axSpA a AS)

Účinnosť a bezpečnosť bimekizumabu sa hodnotili u 586 dospelých pacientov (vo veku najmenej 18 rokov) s aktívnou axiálnou spondylartritídou (axSpA) v dvoch multicentrických, randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách, jednej zameranej na axiálnu spondylartritídu bez rádiografického dôkazu (nr-axSpA) a jednej zameranej na ankylozujúcu spondylitídu (AS) známu aj ako axSpA s rádiografickým dôkazom. Primárnym ukazovateľom v oboch štúdiách bolo percento pacientov, ktorí v 16. týždni dosiahli odpoveď podľa hodnotenia Medzinárodnej spoločnosti pre spondylartritídu (Assessment of SpondyloArthritis International Society) ASAS 40. V oboch populáciách pacientov boli pozorované konzistentné výsledky.

V štúdií BE MOBILE 1 (AS0010) bolo hodnotených 254 pacientov s aktívnou nr-axSpA. Pacienti mali axSpA (vek nástupu príznakov < 45 rokov) spĺňajúcu kritériá klasifikácie ASAS a mali aktívne ochorenie definované podľa Bathského indexu aktivity, tzv. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) ≥ 4 a bolesť chrbtice ≥ 4 na číselnej hodnotiacej stupnici (NRS) od 0 do 10 (z položky 2 BASDAI) a nemali dôkaz rádiografických zmien v sakroiliakálnych kĺboch, ktoré by spĺňali modifikované newyorské kritériá pre AS. Pacienti mali aj objektívne príznaky zápalu, ako je zvýšená hladina C-reaktívneho proteínu (CRP) a/alebo dôkaz sakroiliitídy na magnetickej rezonancii (MR), ako aj anamnézu nedostatočnej odpovede na 2 rôzne nesteroidné protizápalové lieky (NSAID) alebo intoleranciu či kontraindikáciu NSAID. Pacienti boli randomizovaní (v pomere 1 : 1), aby dostávali bimekizumab 160 mg každé 4 týždne do 52. týždňa alebo placebo do 16. týždňa, po ktorom nasledovalo podávanie bimekizumabu 160 mg každé 4 týždne do 52. týždňa. Na začiatku mali pacienti príznaky nr-axSpA v priemere 9 rokov (medián 5,5 roka). 10,6 % pacientov bolo predtým liečených anti-TNF α látkou.

V štúdií BE MOBILE 2 (AS0011) sa hodnotilo 332 pacientov s aktívnou AS stanovenou na základe zdokumentovaných rádiologických dôkazov (röntgen), ktorí spĺňali modifikované newyorské kritériá pre AS. Pacienti mali aktívne ochorenie definované podľa BASDAI ≥ 4 a bolesť chrbtice ≥ 4 na

čísľnej hodnotiacej stupnici (NRS) od 0 do 10 (z položky 2 BASDAI). Pacienti museli mať v anamnéze nedostatočnú odpoveď na 2 rôzne NSAID alebo intoleranciu či kontraindikáciu NSAID. Pacienti boli randomizovaní (v pomere 2 : 1), aby dostávali bimekizumab 160 mg každé 4 týždne do 52. týždňa alebo placebo do 16. týždňa, po ktorom nasledovalo podávanie bimekizumabu 160 mg každé 4 týždne do 52. týždňa. Na začiatku mali pacienti príznaky AS v priemere 13,5 roka (medián 11 rokov). 16,3 % pacientov bolo predtým liečených anti-TNF α látkou.

Klinická odpoveď

Liečba bimekizumabom viedla k významnému zlepšeniu prejavov, príznakov a ukazovateľov aktivity ochorenia v porovnaní s placebom v 16. týždni v populáciách pacientov s nr-axSpA aj s AS (pozri tabuľku č. 9). Klinické odpovede pretrvávali až do 52. týždňa v oboch populáciách pacientov podľa všetkých ukazovateľov uvedených v tabuľke č. 9.

Tabuľka č. 9: Klinické odpovede v štúdiách BE MOBILE 1 a BE MOBILE 2

	BE MOBILE 1 (nr-axSpA)			BE MOBILE 2 (AS)		
	Placebo (N = 126) n (%)	BKZ 160 mg Q4W (N = 128) n (%)	Rozdiel oproti placebu (95 % IS) ^{a)}	Placebo (N = 111) n (%)	BKZ 160 mg Q4W (N = 221) n (%)	Rozdiel oproti placebu (95 % IS) ^{a)}
ASAS 40 16. týždeň 52. týždeň	27 (21,4)	61 (47,7)* 78 (60,9)	26,2 (14,9; 37,5)	25 (22,5)	99 (44,8)* 129 (58,4)	22,3 (11,5; 33,0)
ASAS 40 u pacientov, ktorí predtým nedostávali anti-TNFα 16. týždeň 52. týždeň	(N = 109) 25 (22,9)	(N = 118) 55 (46,6) 73 (61,9)	24,8 (12,4; 37,1)	(N = 94) 22 (23,4)	(N = 184) 84 (45,7)* 108 (58,7)	22,3 (10,5; 34,0)
ASAS 20 16. týždeň 52. týždeň	48 (38,1)	88 (68,8)* 94 (73,4)	30,7 (19,0; 42,3)	48 (43,2)	146 (66,1)* 158 (71,5)	22,8 (11,8; 33,8)
Čiastočná remisia podľa ASAS 16. týždeň 52. týždeň	9 (7,1)	33 (25,8)* 38 (29,7)	18,6 (9,7; 27,6)	8 (7,2)	53 (24,0)* 66 (29,9)	16,8 (8,1; 25,5)
Výrazné zlepšenie podľa ASDAS 16. týždeň 52. týždeň	9 (7,1)	35 (27,3)* 47 (36,7)	20,2 (11,2; 29,3)	6 (5,4)	57 (25,8)* 71 (32,1)	20,4 (11,7; 29,1)
BASDAI-50 16. týždeň 52. týždeň	27 (21,4)	60 (46,9) 69 (53,9)	25,3 (14,0; 36,6)	29 (26,1)	103 (46,6) 119 (53,8)	20,5 (9,6; 31,4)

BKZ 160 mg Q4W = bimekizumab 160 mg každé 4 týždne. ASDAS = skóre aktivity ankylozujúcej spondylitídy (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)

Používa sa NRI.

^{a)} Uvádzajú sa neupravené rozdiely.

* p < 0,001 v porovnaní s placebom, s úpravou pre multiplicitu.

Podiel pacientov v štúdiu BE MOBILE 1, ktorí dosiahli ASDAS < 2,1 (kombinácia ASDAS – neaktívne ochorenie (ID) a ASDAS – nízka aktivita ochorenia (LD)) v 16. týždni, bol 46,1 % v skupine s bimekizumabom oproti 21,1 % v skupine s placebom (viacnásobná imputácia). V 52. týždni 61,6 % pacientov v skupine s bimekizumabom dosiahlo ASDAS < 2,1, z toho 25,2 % v neaktívnom stave ochorenia (ASDAS < 1,3).

Podiel pacientov v štúdiu BE MOBILE 2, ktorí dosiahli ASDAS < 2,1 (kombinácia ASDAS – ID a ASDAS – LD) v 16. týždni, bol 44,8 % v skupine s bimekizumabom oproti 17,4 % v skupine s placebom (viacnásobná imputácia). V 52. týždni 57,1 % pacientov v skupine s bimekizumabom dosiahlo ASDAS < 2,1, z toho 23,4 % v neaktívnom stave ochorenia (ASDAS < 1,3).

Všetky štyri zložky ASAS 40 (celková bolesť chrbtice, ranná stuhnutosť, Bathský funkčný index pri ankylozujúcej spondylitíde [Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, BASFI] a celkové

hodnotenie aktivity ochorenia pacientom [Patient's Global Assessment of Disease Activity, PGADA]) sa pri liečbe bimekizumabom zlepšili a prispeli k celkovej odpovedi ASAS 40 v 16. týždni a toto zlepšenie sa udržalo až do 52. týždňa v oboch populáciách pacientov.

Zlepšenia v ostatných ukazovateľoch účinnosti sú uvedené v tabuľke č. 10.

Tabuľka č. 10: Ďalšie miery účinnosti v štúdiách BE MOBILE 1 a BE MOBILE 2

	BE MOBILE 1 (nr-axSpA)		BE MOBILE 2 (AS)	
	Placebo (N = 126)	BKZ 160 mg Q4W (N = 128)	Placebo (N = 111)	BKZ 160 mg Q4W (N = 221)
Nočná bolesť chrbtice				
Východiskový stav	6,7	6,9	6,8	6,6
Zmena oproti východiskovému stavu v 16. týždni	-1,7	-3,6*	-1,9	-3,3*
Zmena oproti východiskovému stavu v 52. týždni		-4,3		-4,1
BASDAI				
Východiskový stav	6,7	6,9	6,5	6,5
Zmena oproti východiskovému stavu v 16. týždni	-1,5	-3,1*	-1,9	-2,9*
Zmena oproti východiskovému stavu v 52. týždni		-3,9		-3,6
BASMI				
Východiskový stav	3,0	2,9	3,8	3,9
Zmena oproti východiskovému stavu v 16. týždni	-0,1	-0,4	-0,2	-0,5**
Zmena oproti východiskovému stavu v 52. týždni		-0,6		-0,7
hs-CRP (mg/l)				
Východiskový stav (geometrický priemer)	5,0	4,6	6,7	6,5
Pomer voči východiskovej hodnote v 16. týždni	0,8	0,4	0,9	0,4
Pomer voči východiskovej hodnote v 52. týždni		0,4		0,3

BASMI = Bathský metrologický index ankylozujúcej spondylitídy (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index); Hs-CRP = vysoko citlivý C-reaktívny proteín

Používa sa MI.

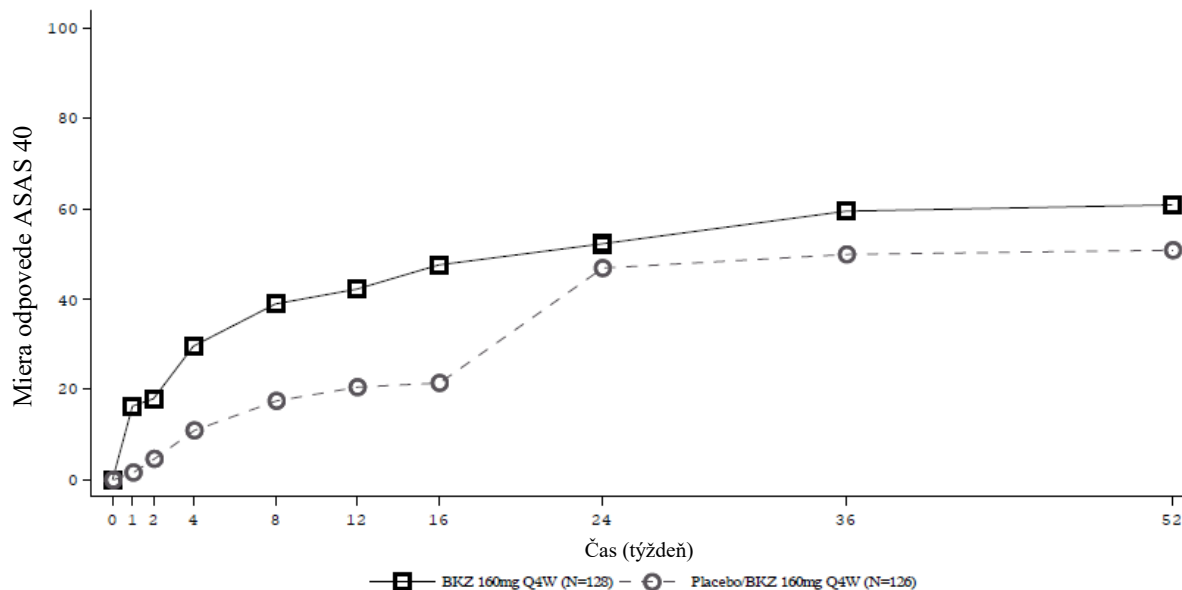
* $p < 0,001$, imputácia na základe referencie v porovnaní s placebom, upravené pre multiplicitu; ** $p < 0,01$, imputácia na základe referencie v porovnaní s placebom, upravené pre multiplicitu.

Bimekizumab bol spojený s rýchlym nástupom účinnosti v populácii pacientov s nr-axSpA aj AS.

Odpovede na liečbu ASAS 40 u pacientov liečených bimekizumabom boli väčšie ako u pacientov dostávajúcich placebo už v 1. týždni v štúdiu BE MOBILE 1 (16,4 % oproti 1,6 %, nominálna hodnota $p < 0,001$) a v 2. týždni v štúdiu BE MOBILE 2 (16,7 % oproti 7,2 %, nominálna hodnota $p = 0,019$).

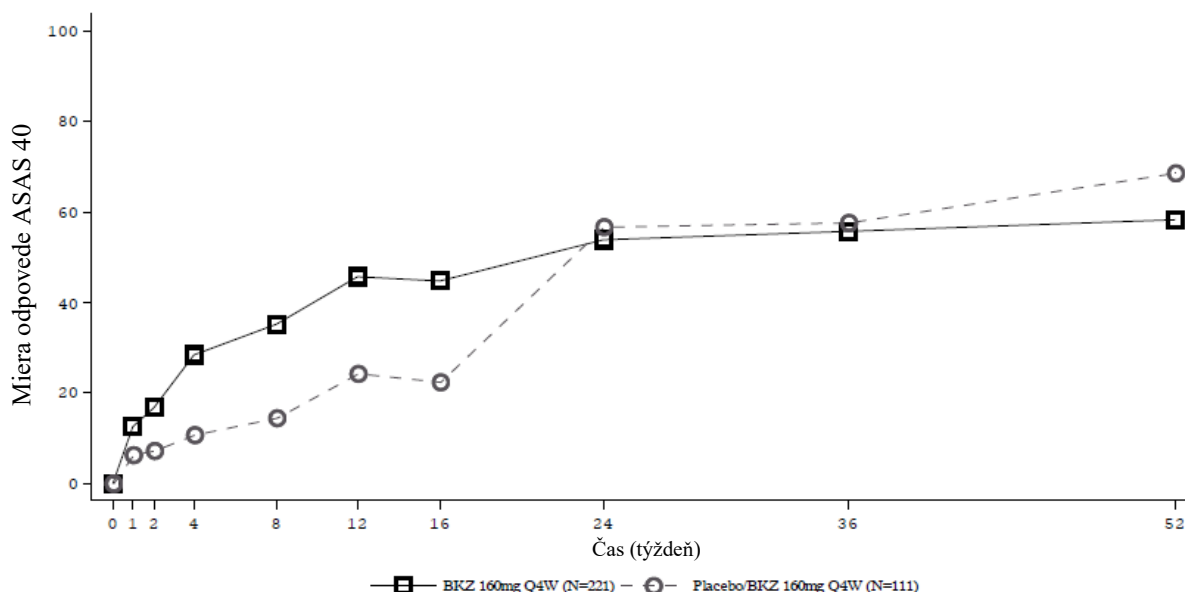
Bimekizumab bol tiež spojený s rýchlym poklesom systémového zápalu meraného hladinami hs-CRP už v 2. týždni v populáciách pacientov s nr-axSpA aj AS pri nominálnych hodnotách $p < 0,001$ v oboch štúdiách.

Graf č. 7: Odpoveď ASAS 40 v priebehu času do 52. týždňa v štúdiu BE MOBILE 1 (NRI)



Pacienti užívajúci placebo prešli na bimekizumab 160 mg Q4W v 16. týždni

Graf č. 8: Odpoveď ASAS 40 v priebehu času do 52. týždňa v štúdiu BE MOBILE 2 (NRI)



Pacienti užívajúci placebo prešli na bimekizumab 160 mg Q4W v 16. týždni

V integrovanej analýze v štúdiách BE MOBILE 1 a BE MOBILE 2 si 82,1 % pacientov liečených bimekizumabom, ktorí dosiahli odpoveď ASAS 40 v 16. týždni, udržalo túto odpoveď v 52. týždni.

Účinnosť bimekizumabu sa preukázala bez ohľadu na vek, pohlavie, rasu, trvanie ochorenia, východiskový stav zápalu, východiskový ASDAS a súbežne podávané cDMARD.

Podobná odpoveď v ASAS 40 sa pozorovala u pacientov bez ohľadu na predchádzajúcu expozíciu anti-TNF α .

V 16. týždni bol medzi pacientmi s entezitídou vo východiskovom stave podiel pacientov (NRI) s ustúpením entezitídy hodnoteným podľa Maastrichtského indexu ankylozujúcej spondylitídy (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis, MASES) vyšší pri bimekizumabe v porovnaní s placebom (BE MOBILE 1: 51,1 % oproti 23,9 % a BE MOBILE 2: 51,5 % oproti 32,8 %). Ústup entezitídy pri bimekizumabe sa udržal až do 52. týždňa v oboch štúdiách (BE MOBILE 1: 54,3 % a BE MOBILE 2: 50,8 %).

Redukcia zápalu

Bimekizumab znížil zápal meraný pomocou hs-CRP (pozri tabuľku č. 10) a hodnotený pomocou MR v zobrazovacej vedľajšej štúdií. Príznaky zápalu sa hodnotili pomocou MR vo východiskovom stave a v 16. týždni a vyjadrili sa ako zmena oproti východiskovej hodnote v skóre Kanadského konzorcia pre výskum spondylartritídy (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada, SPARCC) pre sakroiliakálne kĺby a v aktivite chrbtice meranej magnetickou rezonanciou pri ankylozujúcej spondylitíde (skóre ASSpiMRI-a v berlínskej modifikácii) pre chrbticu. U pacientov liečených bimekizumabom sa v porovnaní s placebom pozorovalo zníženie zápalových príznakov v sakroiliakálnych kĺboch aj v chrbtici (pozri tabuľku č. 11). Zníženie zápalu meraného pomocou hs-CRP a hodnoteného pomocou MR pretrvávalo do 52. týždňa.

Tabuľka č. 11: Zníženie zápalu hodnotené pomocou MR v štúdiách BE MOBILE 1 a BE MOBILE 2

	BE MOBILE 1 (nr-axSpA)		BE MOBILE 2 (AS)	
	Placebo	BKZ 160 mg Q4W	Placebo	BKZ 160 mg Q4W
Skóre SPARCC				
Zmena oproti východiskovému stavu ^{a)} v 16. týždni	-1,56 (N = 62)	-6,15 (N = 78)	0,59 (N = 46)	-4,51 (N = 81)
Zmena oproti východiskovému stavu ^{a)} v 52. týždni		-7,57 (N = 67)		-4,67 (N = 78)
Skóre ASSpiMRI-a (berlínske modifikácie)				
Zmena oproti východiskovému stavu ^{a)} v 16. týždni	0,03 (N = 60)	-0,36 (N = 74)	-0,34 (N = 46)	-2,23 (N = 81)
Zmena oproti východiskovému stavu ^{a)} v 52. týždni		-0,70 (N = 65)		-2,38 (N = 77)

^{a)} Zmeny oproti východiskovým hodnotám sú založené na pozorovaných prípadoch, ktoré boli vyhodnotené na základe centrálného čítania súboru údajov v 52. týždni.

Výsledky týkajúce sa fyzického fungovania a zdravotného stavu

U pacientov liečených bimekizumabom sa v porovnaní s placebom preukázalo významné zlepšenie fyzickej funkčnosti oproti východiskovej hodnote podľa BASFI (zmena priemeru LS oproti východiskovej hodnote v 16. týždni v štúdií BE MOBILE 1: -2,4 oproti -0,9, $p < 0,001$ a v štúdií BE MOBILE 2: -2,0 oproti -1,0, $p < 0,001$). Pacienti liečení bimekizumabom zaznamenali v porovnaní s pacientmi liečenými placebom významné zlepšenie oproti východiskovému stavu v skóre SF-36 PCS (zmena priemeru LS oproti východiskovému stavu v 16. týždni v štúdií BE MOBILE 1: 9,3 oproti 5,4, $p < 0,001$ a v štúdií BE MOBILE 2: 8,5 oproti 5,2, $p < 0,001$).

Pacienti liečení bimekizumabom zaznamenali oproti východiskovej hodnote významné zlepšenie kvality života súvisiacej so zdravím meranej dotazníkom kvality života AS (ASQoL) v porovnaní s placebom (zmena priemeru LS oproti východiskovej hodnote v 16. týždni v štúdií BE MOBILE 1: -4,9 oproti -2,3, $p < 0,001$ a v štúdií BE MOBILE 2: -4,6 oproti -3,0, $p < 0,001$), ako aj významné zníženie únavy hodnotené pomocou skóre FACIT – únava (zmena priemeru oproti východiskovej hodnote v 16. týždni v štúdií BE MOBILE 1: 8,5 pre bimekizumab oproti 3,9 pre placebo a v štúdií BE MOBILE 2: 8,4 pre bimekizumab oproti 5,0 pre placebo).

Zlepšenia dosiahnuté v 16. týždni vo všetkých vyššie uvedených mierach fyzickej funkčnosti a ďalších výsledkov súvisiacich so zdravím (skóre BASFI, SF-36 PCS, ASQoL a FACIT – únava) sa v oboch štúdiách udržali až do 52. týždňa.

Extraartikulárne prejavy

V súhrnných údajoch zo štúdií BE MOBILE 1 (nr-axSpA) a BE MOBILE 2 (AS) bol v 16. týždni podiel pacientov, u ktorých sa vyvinula uveitída, nižší pri bimekizumabe (0,6 %) v porovnaní s placebom (4,6 %). Výskyt uveitídy zostal pri dlhodobej liečbe bimekizumabom nízky (1,2/100 pacientorokov v súhrnných štúdiách fázy 2/3).

Hidradenitis suppurativa

Bezpečnosť a účinnosť bimekizumabu sa hodnotili u 1 014 dospelých pacientov (vo veku najmenej 18 rokov) so stredne závažnou až závažnou hidradenitis suppurativa (HS) v dvoch multicentrických, randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách 3. fázy (HS0003 – BE HEARD I a HS0004 – BE HEARD II). Pacienti mali diagnózu HS najmenej 6 mesiacov so stupňom II alebo III na Hurleyho stupnici a $s \geq 5$ zápalovými léziami (t. j. počet abscesov plus počet zápalových uzlov) a v anamnéze mali neadekvátnu odpoveď na liečbu HS systémovými antibiotikami.

V oboch štúdiách boli pacienti randomizovaní (v pomere 2 : 2 : 2 : 1) na podávanie bimekizumabu 320 mg každé 2 týždne počas 48 týždňov (320 mg Q2W/Q2W) alebo bimekizumabu 320 mg každé 4 týždne počas 48 týždňov (320 mg Q4W/Q4W) alebo bimekizumabu 320 mg každé 2 týždne do 16. týždňa, po ktorom nasledovalo 320 mg každé 4 týždne až do 48. týždňa (320 mg Q2W/Q4W), alebo placebo do 16. týždňa, po ktorom nasledoval bimekizumab 320 mg každé 2 týždne až do 48. týždňa. Súbežne perorálne užívanie antibiotík bolo povolené, ak pacient užíval stabilnú dávku doxycyklínu, minocyklínu alebo ekvivalentného systémového tetracyklínu počas 28 dní pred východiskovým časovým bodom.

Primárnym ukazovateľom účinnosti v oboch štúdiách bola klinická odpoveď hidradenitis suppurativa 50 (HiSCR₅₀) v 16. týždni, t. j. najmenej 50 % zníženie celkového počtu abscesov a zápalových uzlov bez zvýšenia počtu abscesov alebo drénujúcich fistúl v porovnaní s východiskovou hodnotou.

Východiskové charakteristiky boli v oboch štúdiách konzistentné a zodpovedali populácii so stredne závažnou až závažnou HS. Pacienti mali medián trvania ochorenia 5,3 roka (priemer 8,0 roka). Podiel pacientov so stupňom II a III na Hurleyho stupnici bol 55,7 % (50,3 % v štúdiu HS0003 a 61,1 % v štúdiu HS0004) a 44,3 % (49,7 % v štúdiu HS0003 a 38,9 % v štúdiu HS0004), v uvedenom poradí, a 8,5 % pacientov dostávalo súbežne antibiotickú liečbu HS. Priemerné celkové skóre dermatologického indexu kvality života (DLQI) bolo 11,4. 56,8 % pacientov boli ženy a priemerný vek všetkých pacientov bol 36,6 roka. 79,7 % pacientov bolo bielej pleti a 10,8 % bolo černochovo alebo Afroameričanov. Súčasnými fajčiarimi bolo 45,6 % pacientov.

Klinická odpoveď

Liečba bimekizumabom viedla ku klinicky relevantnému zlepšeniu aktivity ochorenia v porovnaní s placebom v 16. týždni. Kľúčové výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľkách č. 12 a 13. Výsledky v tabuľke č. 12 predstavujú vopred definovanú primárnu analýzu, v ktorej akékoľvek systémové užívanie antibiotík pred 16. týždňom viedlo k imputácii neodpovede. V tabuľke č. 13 viedlo k imputácii neodpovede len užívanie systémových antibiotík, ktoré skúšajúci považoval za záchrannú liečbu HS.

Tabuľka č. 12: Odpoveď v štúdiách BE HEARD I a BE HEARD II v 16. týždni – primárna analýza^a

	BE HEARD I			BE HEARD II		
	Placebo (N = 72)	BKZ 320 mg Q4W (N = 144)	BKZ 320 mg Q2W (N = 289)	Placebo (N = 74)	BKZ 320 mg Q4W (N = 144)	BKZ 320 mg Q2W (N = 291)
HiSCR ₅₀ , % (95% IS)	28,7 (18,1; 39,3)	45,3 (36,8; 53,8)	47,8* (41,8; 53,7)	32,2 (21,4; 42,9)	53,8* (45,4; 62,1)	52,0* (46,1; 57,8)
HiSCR ₇₅ , % (95 % IS)	18,4 (9,3; 27,5)	24,7 (17,3; 32,1)	33,4* (27,8; 39,1)	15,6 (7,2; 24,0)	33,7* (25,7; 41,7)	35,7* (30,1; 41,3)
Najhoršia odpoveď bolesti kože podľa HSSDD ^b % (95 % IS)	15,0 (3,6; 26,5)	22,1 (12,7; 31,4)	32,3 (25,1; 39,5)	10,9 (1,7; 20,1)	28,6 (19,5; 37,8)	31,8 (25,1; 38,4)

^a) Pacienti, ktorí užívajú systémové antibiotiká z akéhokoľvek dôvodu alebo ktorí pre nežiaducu udalosť alebo nedostatočnú účinnosť ukončia liečbu, sa pri všetkých nasledujúcich návštevách považujú za nereagujúcich pre premenné odpovede (alebo podliehajú viacnásobnej imputácii pre spojité premenné). Ostatné chýbajúce údaje boli započítané prostredníctvom viacnásobnej imputácie.

^{b)} Odpoveď bolesti kože na základe prahu pre klinicky významnú zmenu v rámci pacienta (definovanú ako pokles najmenej o 3 body oproti východiskovej hodnote v týždennej skóre najhoršej bolesti kože v denníku príznakov hidradenitis suppurativa na každý deň (HSSDD)) v 16. týždni medzi účastníkmi štúdie s východiskovým skóre ≥ 3 . Pre BE HEARD I: N = 46 pre placebo, N = 103 pre BKZ Q4W a N = 190 pre BKZ Q2W; BE HEARD II: N = 49 pre placebo, N = 108 pre BKZ Q4W a N = 209 pre BKZ Q2W.

* $p < 0,025$ v porovnaní s placebom, s úpravou pre multiplicitu.

Tabuľka č. 13: Odpoveď v štúdiách BE HEARD I a BE HEARD II v 16. týždni – podporná analýza^a

	BE HEARD I			BE HEARD II		
	Placebo (N = 72)	BKZ 320 mg Q4W (N = 144)	BKZ 320 mg Q2W (N = 289)	Placebo (N = 74)	BKZ 320 mg Q4W (N = 144)	BKZ 320 mg Q2W (N = 291)
HiSCR ₅₀ , % (95% IS)	34,0 (23,0; 45,1)	53,5 (45,0; 62,0)	55,2 (49,2; 61,1)	32,3 (21,5; 43,1)	58,5 (50,2; 66,8)	58,7 (53,0; 64,5)
HiSCR ₇₅ , % (95 % IS)	18,3 (9,3; 27,3)	31,4 (23,5; 39,4)	38,7 (32,9; 44,5)	15,7 (7,2; 24,1)	36,4 (28,3; 44,5)	39,7 (34,0; 45,5)
Najhoršia odpoveď bolesti kože podľa HSSDD ^b % (95 % IS)	16,1 (4,5; 27,8)	25,3 (16,0; 34,7)	36,7 (29,4; 44,1)	11,1 (1,8; 20,4)	32,9 (23,5; 42,4)	36,7 (29,8; 43,6)

^{a)} *Post-hoc* analýza (modifikovaná imputácia nereagujúcich [mNRI]): Pacienti, ktorí užívajú systémové antibiotiká ako záchrannú liečbu na HS, ako je definované skúšajúcim, alebo ktorí pre nežiaducu udalosť alebo nedostatočnú účinnosť ukončia liečbu, sa pri všetkých nasledujúcich návštevách považujú za nereagujúcich pre premenné odpovede (alebo podliehajú viacnásobnej imputácii pre spojité premenné). Ostatné chýbajúce údaje boli započítané prostredníctvom viacnásobnej imputácie.

^{b)} Odpoveď bolesti kože na základe prahu pre klinicky významnú zmenu v rámci pacienta (definovanú ako pokles najmenej o 3 body oproti východiskovej hodnote v týždennej skóre najhoršej bolesti kože v denníku príznakov hidradenitis suppurativa na každý deň (HSSDD)) v 16. týždni medzi účastníkmi štúdie s východiskovým skóre ≥ 3 . Pre BE HEARD I: N = 46 pre placebo, N = 103 pre BKZ Q4W a N = 190 pre BKZ Q2W; BE HEARD II: N = 49 pre placebo, N = 108 pre BKZ Q4W a N = 209 pre BKZ Q2W.

V oboch klinických štúdiách nástup pôsobenia bimekizumabu nastal už v 2. týždni.

Účinnosť bimekizumabu bola preukázaná bez ohľadu na predchádzajúcu liečbu biologickou látkou a používanie systémových antibiotík vo východiskovom stave.

Klinické odpovede sa v oboch štúdiách udržali do 48. týždňa (pozrite si tabuľku č. 14).

Tabuľka č. 14: Odpoveď v štúdiách BE HEARD I a BE HEARD II v 48. týždni (mNRI*)

	BE HEARD I			BE HEARD II		
	BKZ 320mg Q4W/Q4W (N = 144)	BKZ 320 mg Q2W/Q4W (N = 146)	BKZ 320 mg Q2W/Q2W (N = 143)	BKZ 320mg Q4W/Q4W (N = 144)	BKZ 320 mg Q2W/Q4W (N = 146)	BKZ 320 mg Q2W/Q2W (N = 145)
HiSCR ₅₀ , %	52,7	61,4	60,6	63,2	63,8	60,6
HiSCR ₇₅ , %	40,5	44,7	47,6	53,9	48,8	47,3

* mNRI (modifikovaná imputácia nereagujúcich): Pacienti, ktorí užívajú systémové antibiotiká ako záchranný liek na HS podľa definície skúšajúceho alebo ktorí pre nežiaducu udalosť alebo nedostatočnú účinnosť ukončia liečbu, sa pri všetkých nasledujúcich návštevách považujú za nereagujúcich pre premenné odpovede (alebo podliehajú viacnásobnej imputácii pre spojité premenné). Ostatné chýbajúce údaje boli započítané prostredníctvom viacnásobnej imputácie. Tento výskumný prístup k chýbajúcim údajom sa uplatňoval *post hoc*.

Kvalita života súvisiaca so zdravím

V oboch štúdiách došlo u pacientov liečených bimekizumabom oproti placebu k výraznejšiemu zmysluplnému zlepšeniu kvality života súvisiacej so zdravím meranej pomocou štandardného dermatologického DLQI (tabuľka č. 15).

Tabuľka č. 15: Kvalita života súvisiaca so zdravím v štúdiách BE HEARD I a BE HEARD II v 16. týždni

	BE HEARD I			BE HEARD II		
	Placebo (N = 72)	BKZ 320 mg Q4W (N = 144)	BKZ 320 mg Q2W (N = 289)	Placebo (N = 74)	BKZ 320 mg Q4W (N = 144)	BKZ 320 mg Q2W (N = 291)
Celkové skóre DLQI Priemer cfb ^a (SE)	-2,9 (0,8)	-5,4 (0,6)	-5,0 (0,4)	-3,2 (0,6)	-4,5 (0,5)	-4,6 (0,3)

Celkové skóre DLQI sa pohybuje od 0 do 30, pričom vyššie skóre znamená nižšiu hodnotu HRQoL.

Pacienti, ktorí užívajú systémové antibiotiká ako záchrannú liečbu na HS, ako je definované skúšajúcim, alebo ktorí pre nežiaducu udalosť alebo nedostatočnú účinnosť ukončia liečbu, podliehajú viacnásobnej imputácii. Ostatné chýbajúce údaje boli započítané prostredníctvom viacnásobnej imputácie.

^{a)} cfb: zmena oproti východiskovej hodnote.

Zlepšenie dosiahnuté v 16. týždni v meraniach kvality života súvisiacej so zdravím pri bimekizumabe sa udržalo do 48. týždňa.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Bimzelxom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pri psoriáze, chronickej idiopatickej artritíde a hidradenitis suppurativa (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické (FK) vlastnosti bimekizumabu boli podobné u pacientov s ložiskovou psoriázou, psoriatickou artritídou a axiálnou spondylartritídou (nr-axSpA a AS).

Na základe populačných FK analýz a s použitím referenčnej telesnej hmotnosti 90 kg sa odhaduje, že u pacientov s hidradenitis suppurativa je zdanlivý klírens bimekizumabu približne o 31 % vyšší a distribučný objem bimekizumabu o 18 % vyšší ako v prípade vyššie uvedených indikácií, pričom odhadovaný polčas v prípade HS je 20 dní. V dôsledku toho bol medián ustálenej minimálnej koncentrácie pri dávke 320 mg každé 4 týždne približne o 40 % nižší pri HS v porovnaní s inými indikáciami.

Absorpcia

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy po jednorazovej subkutánnej dávke 320 mg u pacientov s ložiskovou psoriázou dosiahol bimekizumab medián (2,5-ty a 97,5-ty percentil) maximálnej koncentrácie v plazme 25 (12 – 50) µg/ml v rozmedzí 3 a 4 dní od podania dávky.

Populačná farmakokinetická analýza preukázala, že bimekizumab sa absorboval s vykazovaním priemernej absolútnej biodostupnosti 70,1 % u zdravých dobrovoľníkov.

Na základe simulovaných údajov medián (2,5-ty a 97,5-ty percentil) najvyššej a najnižšej koncentrácie v ustálenom stave po subkutánnom podávaní 320 mg každé 4 týždne je 43 (20 – 91) µg/ml a 20 (7 – 50) µg/ml v uvedenom poradí a ustálený stav sa dosiahne približne po 16 týždňoch pri dávkovacej schéme každé 4 týždne. V porovnaní s expozíciou po jednorazovej dávke populačná farmakokinetická analýza preukázala, že pacienti vykazovali 1,74-násobný nárast maximálnych plazmatických koncentrácií a plochy pod krivkou (AUC) po opakovaných dávkach každé štyri týždne.

Po prechode z dávkovacej schémy 320 mg každé 4 týždne na dávkovaciu schému 320 mg každých 8 týždňov v 16. týždni sa ustálený stav dosiahne približne 16 týždňov po zmene. Medián (2,5-ty a 97,5-ty percentil) najvyšších a najnižších plazmatických koncentrácií je 30 (14 – 60) µg/ml a 5 (1 – 16) µg/ml v uvedenom poradí.

Distribúcia

Na základe populačných farmakokinetických analýz bol medián (koeficient variácie %) distribučného objemu (V/F) v ustálenom stave 11,2 (30,5 %) l u pacientov s ložiskovou psoriázou.

Biotransformácia

Bimekizumab je monoklonálna protilátka a očakáva sa, že sa rozloží na malé peptidy a aminokyseliny prostredníctvom katabolických dráh rovnakým spôsobom ako endogénne imunoglobulíny.

Eliminácia

Na základe populačných farmakokinetických analýz bol medián (koeficient variácie %) zdanlivého klírensu (CL/F) bimekizumabu 0,337 l/deň (32,7 %) a stredná hodnota terminálneho polčasu eliminácie bimekizumabu bola 23 dní v klinických štúdiách u pacientov s ložiskovou psoriázou.

Linearita/nelinearita

Bimekizumab vykazoval farmakokinetiku úmernú dávke u pacientov s ložiskovou psoriázou pri rozmedzí dávky od 64 mg do 480 mg po viacerých subkutánných podaniach, pričom zdanlivý klírens (CL/F) bol nezávislý od dávky.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Farmakokinetický/farmakodynamický model populácie bol vyvinutý na základe všetkých dostupných údajov u pacientov so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou. Analýza preukázala, že vyššie koncentrácie bimekizumabu súvisia s lepším indexom plochy a závažnosti psoriázy (PASI) a odpoveďou podľa globálneho hodnotenia skúšajúcim (IGA). Preukázalo sa, že dávka 320 mg každé 4 týždne je vhodná dávka pre počiatkové obdobie liečby a potom dávka 320 mg každých 8 týždňov je vhodná dávka pre udržiavacie obdobie pre väčšinu pacientov so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou (pozri časť Osobitné skupiny pacientov, telesná hmotnosť).

Osobitné skupiny pacientov

Telesná hmotnosť

Populačné farmakokinetické modelovanie naznačuje, že expozícia sa znížila so zvyšovaním sa telesnej hmotnosti. Predpokladalo sa, že priemerná plazmatická koncentrácia u dospelých pacientov s telesnou hmotnosťou ≥ 120 kg po 320 mg subkutánnej injekcii bude najmenej o 30 % nižšia ako u dospelých pacientov s telesnou hmotnosťou 90 kg. U niektorých pacientov môže byť vhodná úprava dávky (pozri časť 4.2).

Staršie osoby

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy s obmedzeným počtom starších pacientov ($n = 355$ vo veku ≥ 65 rokov a $n = 47$ vo veku ≥ 75 rokov) zdanlivý klírens (CL/F) u starších pacientov a pacientov mladších ako 65 rokov bol podobný. Nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek alebo pečene

Neuskutočnili sa žiadne špecifické štúdie na stanovenie vplyvu poruchy funkcie obličiek alebo pečene na farmakokinetické vlastnosti bimekizumabu. Očakáva sa, že renálna eliminácia neporušeného bimekizumabu, monoklonálnej protilátky IgG, bude nízka a bude mať malý význam. Podobne sa IgG eliminujú hlavne intracelulárnym katabolizmom a nepredpokladá sa, že porucha funkcie pečene ovplyvní klírens bimekizumabu. Na základe populačných farmakokinetických analýz nemali markery funkcie pečene (ALT/bilirubín) žiadny vplyv na klírens bimekizumabu u pacientov s ložiskovou psoriázou.

Rasa

V klinickej farmakokinetickej štúdií neboli pozorované žiadne klinicky významné rozdiely v expozícii bimekizumabu u japonských alebo čínskych účastníkov v porovnaní s beloškými účastníkmi. Nie je potrebná úprava dávky.

Pohlavie

Populačné farmakokinetické modelovanie naznačilo, že ženy môžu mať o 10 % rýchlejší zdanlivý klírens (CL/F) v porovnaní s mužmi, pričom to nie je klinicky významné. Nie je potrebná úprava dávky.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe testovania krížovej reaktivity tkaniva, štúdií toxicity po opakovanom podávaní (vrátane farmakologických ukazovateľov bezpečnosti a hodnotenia ukazovateľov týkajúcich sa fertility) a na základe hodnotenia prenatálneho a postnatálneho vývinu u makaka dlhochvostého neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

U makakov dlhochvostých boli účinky súvisiace s bimekizumabom obmedzené na mukokutánne zmeny zodpovedajúce farmakologickej modulácii komenzálnej mikroflóry.

Neuskutočnili sa žiadne klinické štúdie bimekizumabu zamerané na mutagenitu alebo karcinogenitu. Nepredpokladá sa však, že monoklonálne protilátky poškodzujú DNA alebo chromozómy. V 26-týždňovej klinickej štúdií zameranej na chronickú toxikológiu u makakov dlhochvostých sa nepozorovali žiadne preneoplastické ani neoplastické lézie pri dávke, ktorá viedla k 109-násobku expozície u ľudí pri dávke 320 mg každé 4 týždne.

V klinickej štúdií zameranej na perinatálny a postnatálny vývin u makakov dlhochvostých sa nepreukázali žiadne účinky na gestáciu, pôrod, prežívanie novorodených mláďat, fetálny a postnatálny vývin pri podávaní bimekizumabu počas celej organogenézy až do pôrodu v dávke, ktorá viedla k 27-násobku expozície u ľudí pri dávke 320 mg každé 4 týždne na základe AUC. Pri narodení boli koncentrácie bimekizumabu v sére u mláďat opíc porovnateľné s koncentraciami u matiek.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Glycín
Octan sodný, trihydrát
Kyselina octová, ľadová
Polysorbát 80
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Bimzelx 160 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).
Neuchovávajúte v mrazničke.

Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Naplnená injekčná striekačka sa môže uchovávať pri izbovej teplote (do 25 °C) jedenkrát po dobu maximálne 25 dní s ochranou pred svetlom. Po vybratí z chladničky a uchovávaní v týchto podmienkach liek zlikvidujte po 25 dňoch alebo do dátumu expirácie vytlačeného na obale, podľa toho, ktorá lehota uplynie skôr. Na škatuli sa nachádza políčko určené pre dátum na zaznamenanie dátumu vybratia z chladničky.

Bimzelx 320 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).
Neuchovávajúte v mrazničke.

Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Naplnená injekčná striekačka sa môže uchovávať pri izbovej teplote (do 25 °C) jedenkrát po dobu maximálne 25 dní s ochranou pred svetlom. Po vybratí z chladničky a uchovávaní v týchto podmienkach liek zlikvidujte po 25 dňoch alebo do dátumu expirácie vytlačeného na obale, podľa toho, ktorá lehota uplynie skôr. Na škatuli sa nachádza políčko určené pre dátum na zaznamenanie dátumu vybratia z chladničky.

Bimzelx 160 mg injekčný roztok v naplnenom pere

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).
Neuchovávajúte v mrazničke.

Naplnené pero uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Naplnené pero sa môže uchovávať pri izbovej teplote (do 25 °C) jedenkrát po dobu maximálne 25 dní s ochranou pred svetlom. Po vybratí z chladničky a uchovávaní v týchto podmienkach liek zlikvidujte po 25 dňoch alebo do dátumu expirácie vytlačeného na obale, podľa toho, ktorá lehota uplynie skôr. Na škatuli sa nachádza políčko určené pre dátum na zaznamenanie dátumu vybratia z chladničky.

Bimzelx 320 mg injekčný roztok v naplnenom pere

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).
Neuchovávajúte v mrazničke.

Naplnené pero uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Naplnené pero sa môže uchovávať pri izbovej teplote (do 25 °C) jedenkrát po dobu maximálne 25 dní s ochranou pred svetlom. Po vybratí z chladničky a uchovávaní v týchto podmienkach liek zlikvidujte po 25 dňoch alebo do dátumu expirácie vytlačeného na obale, podľa toho, ktorá lehota uplynie skôr. Na škatuli sa nachádza políčko určené pre dátum na zaznamenanie dátumu vybratia z chladničky.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Bimzelx 160 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Naplnená injekčná striekačka (sklo typu I) s objemom jeden ml s brómbutylovou gumovou zátkou laminovanou fluoropolymérom, s nasadenou 1/2" tenkostennou ihlou veľkosti 27G a pevným krytom ihly (pozostávajúcím z obalu ihly z termoplastického elastoméru a polypropylénového pevného krytu) v automatickom chrániči ihly.

Veľkosť balenia – 1 naplnená injekčná striekačka.
Veľkosť balenia – 2 naplnené injekčné striekačky.

Multibalenie obsahujúce 3 (3 balenia po 1) naplnené injekčné striekačky.
Multibalenie obsahujúce 4 (2 balenia po 2) naplnené injekčné striekačky.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Bimzelx 320 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Naplnená injekčná striekačka (sklo typu I) s objemom dva ml s brómbutylovou gumovou zátkou laminovanou fluoropolymérom, s nasadenou 1/2" tenkostennou ihlou veľkosti 27G a pevným krytom ihly (pozostávajúcim z obalu ihly z termoplastického elastoméru a polypropylénového pevného krytu) v automatickom chrániči ihly.

Veľkosť balenia – 1 naplnená injekčná striekačka.
Multibalenie obsahujúce 3 (3 balenia po 1) naplnené injekčné striekačky.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Bimzelx 160 mg injekčný roztok v naplnenom pere

Naplnené pero s objemom jeden ml obsahujúce naplnenú injekčnú striekačku (sklo typu I) s brómbutylovou gumovou zátkou laminovanou fluoropolymérom, s nasadenou 1/2" tenkostennou ihlou veľkosti 27G a pevným krytom ihly pozostávajúcim z obalu ihly z termoplastického elastoméru a polypropylénového pevného krytu.

Veľkosť balenia – 1 naplnené pero.
Veľkosť balenia – 2 naplnené perá.
Multibalenie obsahujúce 3 (3 balenia po 1) naplnené perá.
Multibalenie obsahujúce 4 (2 balenia po 2) naplnené perá.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Bimzelx 320 mg injekčný roztok v naplnenom pere

Naplnené pero s objemom dva ml obsahujúce naplnenú injekčnú striekačku (sklo typu I) s brómbutylovou gumovou zátkou laminovanou fluoropolymérom, s nasadenou 1/2" tenkostennou ihlou veľkosti 27G a pevným krytom ihly pozostávajúcim z obalu ihly z termoplastického elastoméru a polypropylénového pevného krytu.

Veľkosť balenia – 1 naplnené pero.
Multibalenie obsahujúce 3 (3 balenia po 1) naplnené perá.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

Bimzelx 160 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

EU/1/21/1575/001

EU/1/21/1575/002

EU/1/21/1575/003

EU/1/21/1575/004

Bimzelx 320 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

EU/1/21/1575/009

EU/1/21/1575/010

Bimzelx 160 mg injekčný roztok v naplnenom pere

EU/1/21/1575/005

EU/1/21/1575/006

EU/1/21/1575/007

EU/1/21/1575/008

Bimzelx 320 mg injekčný roztok v naplnenom pere

EU/1/21/1575/011

EU/1/21/1575/012

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20. augusta 2021

Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

30. 4. 2026

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.