

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

- ▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

COPELLOR 80 mg/1 ml enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır enjektör

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

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

Ixekizumab CHO (Çin hamster ovaryumu) hücrelerinde rekombinant DNA teknolojisi ile üretilir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum sitrat dihidrat

Sodyum klorür

Yardımcı maddelerin tamamı için 6.1'e bakınız

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti (enjeksiyon).

Çözelti berraktır ve renksiz ya da hafif sarıdır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Plak Psöriyazis

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

Psöriyatik Artrit

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

Aksiyel spondiloartrit

Ankilozan spondilit (radyografik aksiyel spondiloartrit)

COPELLOR; konvansiyonel tedaviye yetersiz yanıt veren aktif ankilozan spondilitli yetişkin hastaların tedavisinde endikedir.

Non-radyografik aksiyel spondiloartrit

COPELLOR; nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlara (NSAİİ'lar) yetersiz yanıt veren, yüksek C-reaktif protein (CRP) ve/veya manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ile gösterilen objektif inflamasyon belirtileri olan, aktif non-radyografik aksiyel spondiloartriti olan yetişkin hastaların tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Bu tıbbi ürün, endike olduğu durumların tanı ve tedavisinde deneyimli bir hekimin rehberliği ve gözetimi altında kullanılmalıdır.

Pozoloji

Plak Psöriyazis

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

Psöriyatik Artrit

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

Aksiyel spondiloartrit (radyografik ve non-radyografik)

Önerilen doz 0. haftada subkütan enjeksiyonla 160 mg (80 mg'lık iki enjeksiyon), ardından her 4 haftada bir 80 mg'dır (daha fazla bilgi için bkz. Bölüm 5.1).

Tüm endikasyonlar için (plak psöriyazis, psöriyatik artrit, aksiyel spondiloartrit) 16 ila 20 haftalık tedaviye yanıt göstermeyen hastalarda, tedavinin sonlandırılması düşünülmelidir. Başlangıçta kısmi yanıt gösteren bazı hastalar, 20 haftadan sonra tedaviye devam edildiğinde iyileşebilir.

Uygulama şekli:

Subkütan kullanım içindir.

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

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

Tıbbi ürünün uygulamadan önce hazırlanmasına ilişkin talimatlar için bkz. Bölüm 6.6.

Özel popülasyonlara ilişkin bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

COPELLOR bu hasta popülasyonlarında çalışılmamıştır. Doz önerisi yapılamamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

COPELLOR'un çocuklarda kullanılması ile ilgili bir endikasyonu yoktur (bkz. Bölüm 4.1).

Geriatrik popülasyon:

Doz ayarlamasına gerek yoktur (bkz. bölüm 5.2).

75 yaş ve üzeri hastalarla ilgili sınırlı bilgi bulunmaktadır.

4.3 Kontrendikasyonlar

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

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

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İzlenebilirlik

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

Enfeksiyonlar

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

COPELLOR klinik olarak anlamlı kronik enfeksiyonu veya tekrarlayan enfeksiyon öyküsü olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Hastalara, bir enfeksiyon olduğunu düşündüren belirti veya semptomlar meydana gelirse tıbbi yardım almaları söylenmelidir. Enfeksiyon gelişmesi halinde, dikkatle izlem yapılmalı ve hasta standart enfeksiyon tedavisine yanıt vermediği takdirde veya eğer enfeksiyon ciddi hale gelirse COPELLOR kesilmelidir. Enfeksiyon düzelene kadar COPELLOR tedavisi tekrar başlatılmamalıdır. COPELLOR aktif tüberkülozu (Tbc) olan hastalara verilmemelidir. Latent Tbc hastalarında COPELLOR tedavisine başlamadan önce anti-Tbc tedavi düşünülmelidir.

Aşırı duyarlılık

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

Enflamatuvar Bağırsak Hastalığı (Crohn hastalığı ve ülseratif kolit dahil)

Ixekizumab ile enflamatuvarbağırsak hastalığında yeni olgular veya alevlenme olguları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Enflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalarda ixekizumab önerilmemektedir. Eğer hastada enflamatuvarbağırsak hastalığı belirti ve semptomları gelişirse veya önceden var olan enflamatuvarbağırsak hastalığı alevlenirse ixekizumab kesilmeli ve uygun tıbbi tedavi başlatılmalıdır.

Aşılar

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

Sodyum:

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

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

Popülasyon farmakokinetik analizlerinde ixekizumab klirensi, oral kortikosteroidler, NSAİİ'ler, sülfasalazin veya metotreksatin birlikte uygulanmasından etkilenmemiştir.

Sitokrom P450 Substratları

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar/doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

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

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği (Fertilite)

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

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

En sık bildirilen advers reaksiyonları enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (%15,5) ve üst solunum yolu enfeksiyonu (%16,4) (en sık nazofarenjit) olmuştur.

Advers reaksiyonların tablo halindeki listesi

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

Plak psöriyazis, psöriyatik artrit, aksiyel spondiloartrit ve diğer otoimmün sorunlarla ilgili körlenmiş ve açık etiketli klinik çalışmalarda toplam 8.956 hasta COPELLOR tedavisi almıştır. Bu hastaların 6.385'inde en az bir yıl süreli COPELLOR maruziyeti kaydedilmiştir, bu sayı kümülatif olarak 19.833 hasta yılı maruziyetini temsil etmektedir.

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

Sistem Organ Sınıfı	Sıklık	Advers Reaksiyon
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Çok yaygın	Üst solunum yolu enfeksiyonu
	Yaygın	Tinea enfeksiyonu, Herpes simpleks (mukokütanöz)
	Yaygın olmayan	İnfluenza, Rinit, Oral kandidiyaz, Konjonktivit, Sellülit
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Yaygın olmayan	Nötropeni, Trombositopeni
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Yaygın olmayan	Anjiyoödem
	Seyrek	Anafilaksi
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları	Yaygın	Orofarengeal ağrı
Gastrointestinal hastalıkları	Yaygın	Bulantı
	Yaygın olmayan	Enflamatuvarbağırsak hastalığı
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Yaygın olmayan	Ürtiker, Döküntü, Egzama
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları	Çok yaygın	Enjeksiyon bölgesinde reaksiyonlar ^a

^a Bkz. Seçili advers reaksiyonların tanımı

Seçili advers reaksiyonların tanımı

Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları

En sık gözlenen enjeksiyon bölgesi reaksiyonları eritem ve ağrı olmuştur. Bu reaksiyonlar ağırlıklı olarak hafif ila orta şiddette olup COPELLOR'un kesilmesine neden olmamıştır. Plak psöriyazis çalışmalarında enjeksiyon bölgesi reaksiyonları vücut ağırlığı <60 kg olan hastalarda ≥60 kg olan hastalara kıyasla daha yaygın olmuştur (Kombine edilmiş Q2W ve Q4W grupları için %25'e karşı %14). Psöriyatik artrit çalışmalarında enjeksiyon bölgesi reaksiyonları vücut ağırlığı <100 kg olan hastalarda ≥100 kg olanlara kıyasla daha yaygın görülmüştür (kombine Q2W ve Q4W grupları için %24 ve %13). Kombine Q2W ve Q4W gruplarında artmış enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarının sıklığı, plak psöriyazis veya psöriyatik artrit çalışmalarında tedaviyi bırakmaların artmasına yol açmamıştır. Aksiyel spondiloartrit çalışmalarında, vücut ağırlığı <100 kg olan hastalarda, vücut ağırlığı ≥100 kg olan grupla karşılaştırıldığında enjeksiyon bölgesi reaksiyonları benzer olmuştur (kombine Q2W ve Q4W grupları için %14'e karşı %9). Kombine Q2W ve Q4W gruplarında artmış enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarının sıklığı, plak psöriyazis, psöriyatik artrit veya aksiyel spondiloartrit çalışmalarında tedaviyi bırakmaların artmasına yol açmamıştır.

Enfeksiyonlar

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

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

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

Nötropeni ve trombositopeninin laboratuvar değerlendirmesi

Plak psöriyazis çalışmalarında, COPELLOR alan hastaların %9'unda nötropeni gelişmiştir. Çoğu vakada kan nötrofil sayısı ≥ 1000 hücre/mm³'tür. Nötropeni seviyeleri kalıcı, düzensiz ya da geçici olabilir. COPELLOR alan hastaların %0,1'inde nötrofil sayısı < 1000 hücre/mm³'tür. Genel olarak, nötropeni COPELLOR tedavisinin kesilmesini gerektirmemiştir. COPELLOR alan hastaların %3'ünde normal başlangıç trombosit değerinden ≥ 75.000 hücre/mm³ ila < 150.000 hücre/mm³'e geçiş olmuştur. Trombositopeni devam edebilir, düzensiz veya geçici olabilir.

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

İmmünojenisite

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

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

On altı haftaya kadar önerilen dozlamada rejiminde COPELLOR tedavisi alan radyografik aksiyel spondiloartrit hastalarının %5,2'sinde büyük kısmı düşük titreli olmak üzere anti-ilac antikorları gelişirken yaklaşık %1,5'inde (3 hasta) nötralizan antikorlar (NAb) görülmüştür. Bu 3 hastada NAb-pozitif numuneleri düşük ixekizumab konsantrasyonları göstermiştir ve bu

hastaların hiçbirisi bir ASAS40 yanıtı elde etmemiştir. Elli iki haftaya kadar önerilen dozlama rejiminde COPELLOR tedavisi alan non-radyografik aksiyel spondiloartrit hastalarının %8,9'unda büyük kısmı düşük titreli olmak üzere anti-ilâç antikorları gelişirken, hiçbir hastada nötralizan antikorlar görülmemiştir ve anti-ilâç antikorlarının varlığı ile ilâç konsantrasyonu, etkililiği veya güvenliği arasında hiçbir belirgin ilişki gözlenmemiştir.

Tüm endikasyonlarda, immünojenisite ve acil tedavi edilmesi gereken advers olaylar arasında açıkça bir ilişki kurulmamıştır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilâç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr, e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz Aşımı ve tedavisi

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik Özellikler

Farmakoterapötik grup: İmmunosüpresanlar, interlökin inhibitörleri
ATC kodu: L04AC13

Etki mekanizması

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

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

Farmakodinamik etkiler

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

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

Klinik etkililik ve güvenlilik

Plak psöriyazis

COPELLOR'un etkililik ve güvenliliği fototerapi ya da sistemik tedavi önerilen orta ila ağır plak tipi psöriyazisli yetişkin hastaların (N=3.866) yer aldığı randomize, çift kör, plasebo kontrollü üç faz III çalışmada değerlendirilmiştir (UNCOVER-1, UNCOVER-2 ve UNCOVER-3). COPELLOR'un etkililik ve güvenliliği etanerseptle karşılaştırılarak da değerlendirilmiştir (UNCOVER-2 ve UNCOVER-3). COPELLOR almak üzere randomize edilen ve 12. haftada sPGA (static Physician Global Assessment) (0,1) yanıtı olan hastalar 48 haftalık ekstra bir süre boyunca plasebo ya da COPELLOR almak üzere tekrar randomize edilmiş (UNCOVER-1 ve UNCOVER-2); plasebo, etanersept ya da COPELLOR almak üzere randomize edilmiş olup sPGA (0,1) yanıtı görülmeyen hastalara ise 48 hafta daha COPELLOR uygulanmıştır.

Hastaların %64'ünün daha önce sistemik tedavi (biyolojik, konvansiyonel sistemik ya da psoralen ve ultraviyole A (PUVA)), %43,5'inin fototerapi, %49,3'ünün konvansiyonel sistemik tedavi ve %26,4'ünün biyolojik tedavi almış olduğu kaydedilmiştir. %14,9'unun en az bir anti-TNF alfa ajan ve %8,7'sinin bir anti-IL-12/IL-23 almış olduğu belirlenmiştir. Hastaların %23,4'ünde başlangıçta psöriyatik artrit öyküsü kaydedilmiştir.

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

12. haftada Klinik Yanıt

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

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

Sonlanım noktaları	Hasta Sayısı (%)			Yanıt Oranındaki Plaseboda Farkı (%95 GA)	
	Plasebo (N = 431)	COPELLOR 80 mg Q4W (N = 432)	COPELLOR 80 mg Q2W (N = 433)	COPELLOR 80 mg Q4W	COPELLOR 80 mg Q2W
sPGA "0" (temiz) ya da "1" (minimal)	14 (3,2)	330 (76,4) ^a	354 (81,8) ^a	73,1 (68,8 ; 77,5)	78,5 (74,5 ; 82,5)
sPGA "0" (temiz)	0	149 (34,5) ^a	160 (37,0) ^a	34,5 (30,0 ; 39,0)	37,0 (32,4 ; 41,5)
PASI 75	17 (3,9)	357 (82,6) ^a	386 (89,1) ^a	78,7 (74,7 ; 82,7)	85,2 (81,7 ; 88,7)
PASI 90	2 (0,5)	279 (64,6) ^a	307 (70,9) ^a	64,1 (59,6 ; 68,7)	70,4 (66,1 ; 74,8)
PASI 100	0	145 (33,6) ^a	153 (35,3) ^a	33,6 (29,1 ; 38,0)	35,3 (30,8 ; 39,8)
Kaşıntı NRS azalması $\geq 4^b$	58 (15,5)	305 (80,5) ^a	336 (85,9) ^a	65,0 (59,5 ; 70,4)	70,4 (65,4 ; 75,5)

Kısaltmalar: N = Tedavi yönelimli popülasyondaki hasta sayısı

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

^a Plaseboya kıyasla $p < 0,001$

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

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

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

Sonlanım noktaları	Hasta Sayısı (%)				Yanıt Oranındaki Plaseboda Farkı (%95 GA)	
	Plasebo (N = 168)	COPELLO R 80 mg Q4W (N = 347)	COPELLO R 80 mg Q2W (N = 351)	Etanersept 50 mg, haftada iki kez (N = 358)	COPELLOR 80 mg Q4W	COPELLOR 80 mg Q2W
sPGA "0" (temiz) ya da "1" (minimal)	4 (2,4)	253 (72,9) ^{a,b}	292 (83,2) ^{a,b}	129 (36,0) ^a	70,5 (65,3 ; 75,7)	80,8 (76,3 ; 85,4)
sPGA "0" (temiz)	1 (0,6)	112 (32,3) ^{a,b}	147 (41,9) ^{a,b}	21 (5,9) ^c	31,7 (26,6 ; 36,7)	41,3 (36,0 ; 46,6)

PASI 75	4 (2,4)	269 (77,5) ^{a,b}	315 (89,7) ^{a,b}	149 (41,6) ^a	75,1 (70,2 ; 80,1)	87,4 (83,4 ; 91,3)
PASI 90	1 (0,6)	207 (59,7) ^{a,b}	248 (70,7) ^{a,b}	67 (18,7) ^a	59,1 (53,8 ; 64,4)	70,1 (65,2 ; 75,0)
PASI 100	1 (0,6)	107 (30,8) ^{a,b}	142 (40,5) ^{a,b}	19 (5,3) ^c	30,2 (25,2 ; 35,2)	39,9 (34,6 ; 45,1)
Kaşıntı NRS azalması $\geq 4^d$	19 (14,1)	225 (76,8) ^{a,b}	258 (85,1) ^{a,b}	177 (57,8) ^a	62,5 (55,1 ; 70,3)	71,1 (64,0 ; 78,2)

Kısaltmalar: N = tedavi yönelimli popülasyondaki hasta sayısı

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

^a Plaseboya kıyasla $p < 0,001$.

^b Etanersepte kıyasla $p < 0,001$

^c Plaseboya kıyasla $p < 0,01$

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

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

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

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

Kısaltmalar: N = tedavi yönelimli popülasyondaki hasta sayısı

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

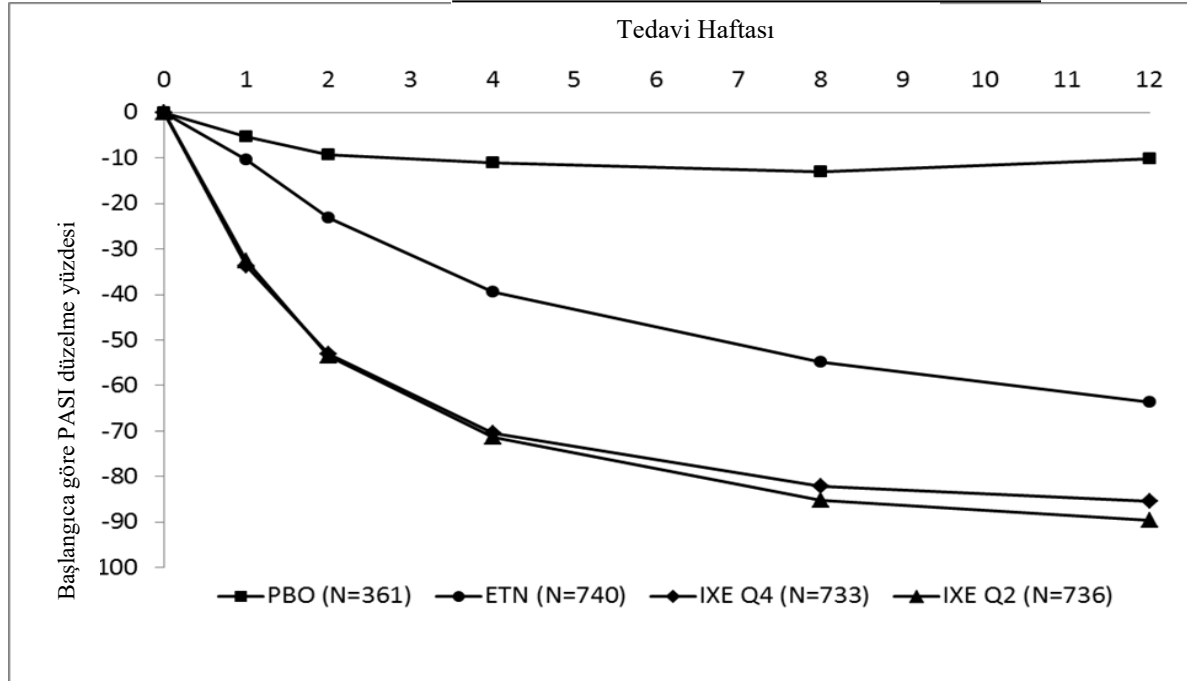
^a Plaseboya kıyasla $p < 0,001$

^b Etanerseptte kıyasla $p < 0,001$

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

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

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



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

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

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

Yanıtın 60. Haftada Korunması

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

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

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

Sonlanım noktaları	Hasta Sayısı (%)				Yanıt Oranındaki Plasebodan Farkı (%95 GA)	
	80 mg Q4W (indüksiyon) / Plasebo (idame) (N=191)	80 mg Q2W (indüksiyon) / Plasebo (idame) (N=211)	80 mg Q4W (indüksiyon) / 80 mg Q4W (idame) (N=195)	80 mg Q2W (indüksiyon) / 80 mg Q4W (idame) (N=221)	80 mg Q4W (indüksiyon) / 80 mg Q4W (idame)	80 mg Q2W (indüksiyon) / 80 mg Q4W (idame)
İdame Ettirilen sPGA "0" (temiz) ya da "1" (minimal)	12 (6,3)	16 (7,6)	134 (68,7) ^a	173 (78,3) ^a	62,4 (55,1 ; 69,8)	70,7 (64,2 ; 77,2)
İdame Ettirilen ya da Ulaşılan sPGA 0 (temiz)	3 (1,6)	6 (2,8)	96 (49,2) ^a	130 (58,8) ^a	47,7 (40,4 ; 54,9)	56,0 (49,1 ; 62,8)

İdame Ettirilen ya da Ulaşılan PASI 75	15 (7,9)	19 (9,0)	145 (74,4) ^a	184 (83,3) ^a	66,5 (59,3 ; 73,7)	74,3 (68,0 ; 80,5)
İdame Ettirilen ya da Ulaşılan PASI 90	9 (4,7)	10 (4,7)	130 (66,7) ^a	169 (76,5) ^a	62,0 (54,7 ; 69,2)	71,7 (65,4 ; 78,0)
İdame Ettirilen ya da Ulaşılan PASI 100	3 (1,6)	6 (2,8)	97 (49,7) ^a	127 (57,5) ^a	48,2 (40,9 ; 55,4)	54,6 (47,7 ; 61,5)

Kısaltmalar: N = analiz popülasyonundaki hasta sayısı

Not: Eksik veriye sahip olan hastalar cevap vermeyen olarak sayılmıştır

^a Plaseboya kıyasla $p < 0,001$

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

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

Yaşam Kalitesi/Hasta Tarafından Bildirilen Sonuçlar

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

Pazarlama Sonrası Faz 3b, doğrudan karşılaştırma çalışması

Çift kör bir çalışmada, ixekizumabın primer çalışma amacı 12. haftada PASI 90 yanıtı (Tablo 6) bakımından ustekinumaba üstün olduğu gösterilmiştir. Yanıt başlangıcı PASI 75 için 2. hafta gibi erken bir süreyle ($p < 0,001$), PASI 90 ve PASI 100 için de 4. haftaya kadar olmak üzere

üstün bulunmuştur ($p < 0,001$). Ixekizumabın ustekinumaba kıyasla üstünlüğü vücut ağırlığına göre gruplanan alt gruplarda da ortaya konmuştur.

Tablo 6. Ixekizumab ve ustekinumab karşılaştırma çalışmasında PASI Yanıt Oranları

	12. hafta		24. hafta		52. hafta	
	Ixekizumab *	Ustekinumab **	Ixekizumab *	Ustekinumab **	Ixekizumab *	Ustekinumab*
Hastalar (n)	136	166	136	166	136	166
PASI 75, n (%)	120 (%88,2)	114 (%68,7)	124 (%91,2)	136 (%81,9)	120 (%88,2)	126 (%75,9)
PASI 90, n (%)	99 (%72,8) [§]	70 (%42,2)	113 (%83,1)	98 (%59,0)	104 (%76,5)	98 (%59,0)
PASI 100, n (%)	49 (%36,0)	24 (%14,5)	67 (%49,3)	39 (%23,5)	71 (%52,2)	59 (%35,5)

* Ixekizumab 160 mg yükleme dozu olarak verilmiş, ardından 2, 4, 6, 8, 10 ve 12. haftalarda 80 mg, daha sonra da Q4W 80 mg verilmiştir

** Vücut ağırlığına dayalı dozlama: Ustekinumab tedavisi alan hastalara 0 ve 4. haftalarda ve daha sonra 52. haftaya kadar 12. haftada bir 45 mg veya 90 mg uygulanmıştır (onaylı pozolojiye göre vücut ağırlığına bağlı olarak)

[§]Ustekinumaba kıyasla $p < 0,001$ (p değeri yalnızca primer sonlanım noktası için sunulmuştur)

Genital Psöriyaziste Etkililik

Orta ila şiddetli genital psöriyazis (Genital sPGA skoru ≥ 3) bulunan, vücut yüzey alanının (VYA) minimum %1'i etkilenmiş (%60,4'ünde etkilenen VYA ≥ 10) ve genital psöriyazis için önceden en az bir topikal tedaviyle başarısızlık ya da intolerans kaydedilmiş 149 yetişkin hastanın (%24 kadın) yer aldığı randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma (IXORA-Q) yapılmıştır. Hastalarda en az 6 aydır ve en az orta dereceli olmak üzere plak psöriyazis (sPGA skoru ≥ 3 ve fototerapi ve/veya sistemik tedavi aday olma şeklinde tanımlı) kaydedilmiştir.

COPELLOR tedavisine randomize edilen hastalar ilk doz olarak 160 mg ve ardından 12 hafta süreyle 2 haftada bir 80 mg almıştır. Primer sonlanım noktası genital organlarda sPGA için en az "0" (temiz) veya "1" (minimal) yanıt (genital sPGA 0/1) elde eden hastaların oranıdır. On ikinci haftada, COPELLOR grubunda plasebo grubuna kıyasla anlamlı derecede daha fazla sayıda hasta genital sPGA 0/1 ve başlangıç VYA değerinden bağımsız genital sPGA 0/1 elde etmiştir (sırasıyla başlangıçta VYA %1 - < 10 , ≥ 10 : genital sPGA '0' veya '1': COPELLOR %71, plasebo %75: %0, %13). COPELLOR tedavisi alan hastaların anlamlı derecede daha büyük bir bölümü genital organlarda ağrı, genital organlarda kaşıntı, genital psöriyazisin cinsellik üzerine etkisi, Dermatoloji Yaşam Kalitesi İndeksi (DLQI) ve hasta tarafından bildirilen sonuçlarda (Patient Reported Outcomes - PRO) azalma elde etmiştir.

Tablo 7. IXORA-Q Çalışmasında Genital Psöriyazisli Yetişkinlerde 12. Haftada Etkililik Bulguları; NRI ^a

Sonlanım noktaları	COPELLOR	Plasebo	Plaseboya kıyasla fark (%95 GA)
Randomize edilen hasta sayısı (N)	N=75	N=74	
Genital organlarda sPGA “0” veya “1”	%73	%8	%65 (%53, %77)
sPGA “0” veya “1”	%73	%3	%71 (%60, %81)
DLQI 0,1 ^b	%45	%3	%43 (%31, %55)
Başlangıçta GPSS Kaşıntı NRS Skoru ≥ 3 olan N	N=62	N=60	
GPSS Genital Kaşıntı (≥ 3 puan iyileşme)	%60	%8	%51 (%37, %65)
Başlangıçta SFQ Madde 2 Skoru ≥ 2 olan N	N=37	N=42	
SFQ madde 2 skoru, “0” (hiç etkilenmedi) veya “1” (nadiren etkilendi)	%78	%21	%57 (%39, %75)

^a Kısaltmalar: NRI = Yanıt Vermeyen İmpütasyonu; sPGA = statik Hekimin Genel Değerlendirmesi; GPSS = Genital Psöriyazis Symptom Ölçeği; SFQ = Cinsel İlişki Sıklık Anketi; DLQI = Dermatoloji Yaşam Kalitesi İndeksi; ^b Toplam DLQI skorunun 0,1 olması deri hastalığının hastanın yaşamı üzerinde hiç etki göstermediği anlamına gelir. sPGA “0” veya “1” ise “temiz” veya “minimal” ile eşdeğerdir; NRS = Sayısal Değerlendirme Ölçeği

Psöriyatik artrit

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

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

Psöriyatik Artrit Çalışması 2’ye (SPIRIT-P2) önceden bir anti-TNF ajanıyla tedavi alan ve etkisizlik ya da intolerans sebebiyle anti-TNF ajanı kullanımına devam etmeyen hastalar (anti-

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

Bulgu ve semptomlar

COPELLOR tedavisi 24. haftada hastalık aktivitesi ölçütlerinde plaseboya kıyasla anlamlı iyileşmeyle sonuçlanmıştır (bkz. Tablo8).

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

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

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

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

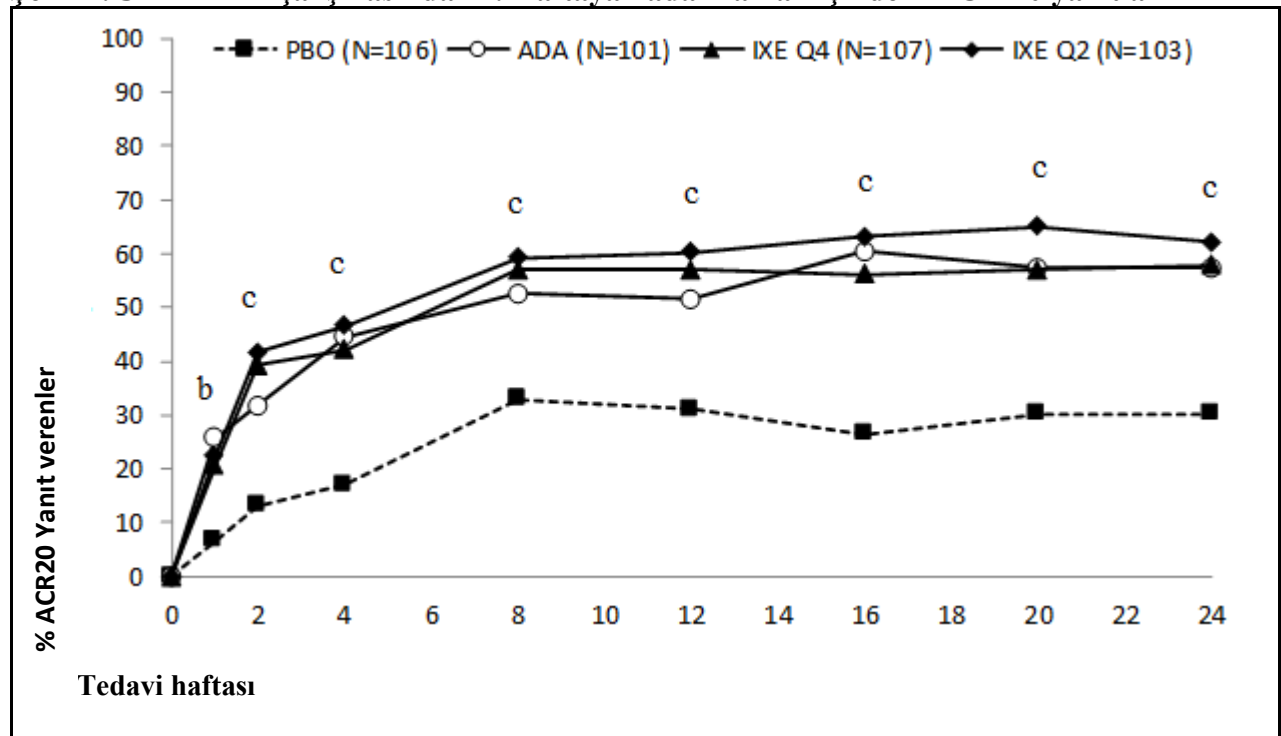
hastalar için 24. hafta analizlerinde yanıt vermeyenler olarak impütasyon yapılmıştır. Eş zamanlı cDMARD'lar arasında MTX, leflunomid ve sülfasalazin yer almıştır. ^a plaseboya kıyasla $p<0,05$; ^b $p<0,01$; ^c $p<0,001$.

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

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

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

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



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

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

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

SPIRIT-P1 çalışmasında ACR 20/50/70, MDA, entezitin giderilmesi, daktilitin giderilmesi ve

PASI 75/90/100 yanıt oranlarıyla değerlendirilen etkililik 52. haftaya kadar korunmuştur.

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

Radyografik yanıt

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

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

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

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

COPELLOR, radyografik eklem hasarı progresyonunu 24.haftada inhibe etmiş (Tablo 9) ve randomizasyondan 24.haftaya kadar radyografik eklem hasarı progresyonu (başlangıca göre $\leq 0,5$ mTSS değişikliği olarak tanımlanmıştır) bulunmayan hastaların oranı, COPELLOR Q2W için %94,8 ($p < 0,001$), COPELLOR Q4W için %89,0 ($p = 0,026$), adalimumab için %95,8 ($p < 0,001$) olurken, bunlara kıyasla plasebo için %77,4'tür. 52. haftada mTSS'de başlangıca göre ortalama değişiklik plasebo/COPELLOR için 0,27, COPELLOR Q2W/COPELLOR Q4W için 0.54, adalimumab/COPELLOR Q4W için 0.32 olmuştur. Randomizasyondan 52. haftaya kadar radyografik eklem hasarı progresyonu olmayan hastaların oranı, plasebo/COPELLOR Q4W için %90,9, COPELLOR Q2W/COPELLOR Q4W için %85,6, adalimumab/COPELLOR Q4W için %89,4'tür.

Fiziksel fonksiyon ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesi

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

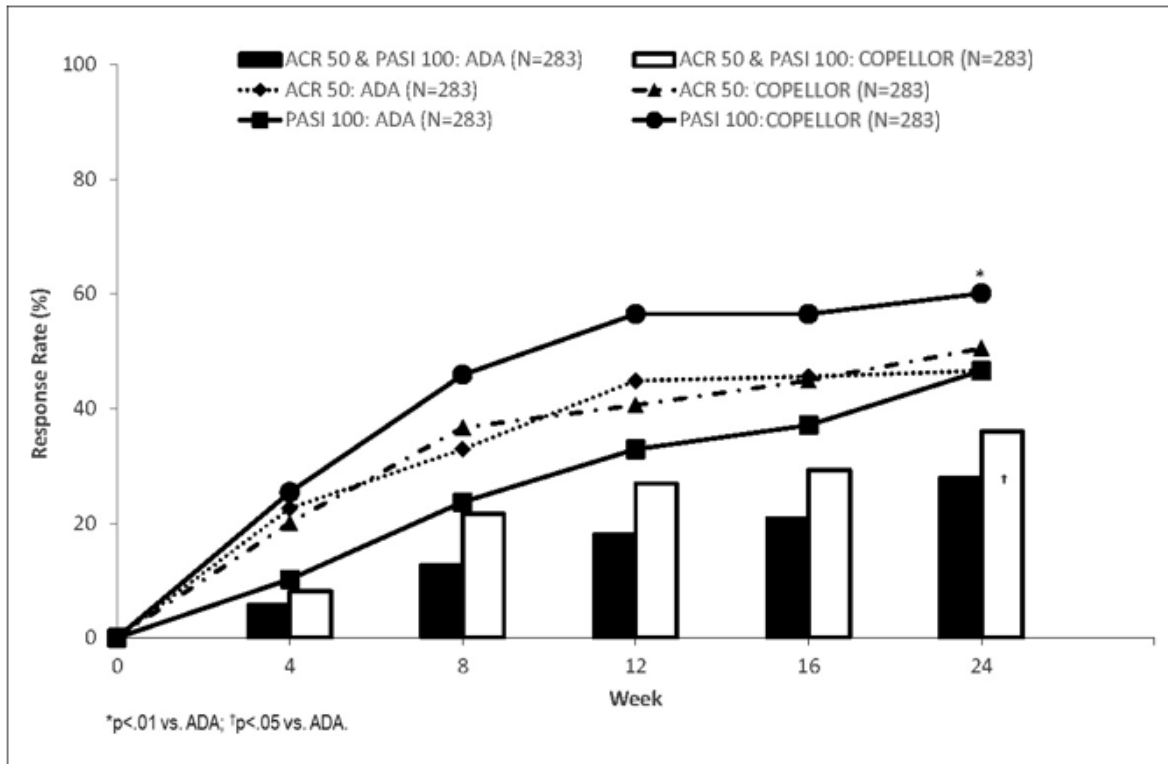
COPELLOR tedavisi alan hastalarda Kısa Form-36 Sağlık Anketi'nin (SF-36 PCS) Fiziksel Bileşenler Özeti skoruyla ölçülen sağlıkla ilgili yaşam kalitesinde iyileşmeler bildirilmiştir ($p<0,001$). Ayrıca Yorgunluk şiddeti NRS skorlarıyla değerlendirilen yorgunluk bakımından da iyileşmeler olduğu görülmüştür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

Pazarlama sonrası Faz 4, doğrudan karşılaştırmalı çalışma

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

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

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



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

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

Aksiyel spondiloartrit

COPELLOR aksiyel spondiloartritli toplam 960 yetişkin hastanın yer aldığı randomize, plasebo kontrollü üç çalışmada (ikisi radyografik ve biri non-radyografik aksiyel spondiloartrit) değerlendirilmiştir.

Radyografik aksiyel spondiloartrit

COPELLOR aksiyel spondiloartritli toplam 657 yetişkin hastanın yer aldığı randomize, çift kör, plasebo kontrollü iki çalışmada (COAST-V ve COAST-W) değerlendirilmiştir. Hastalar, NSAİİ tedavisine rağmen, Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index - BASDAI) ≥ 4 ve sayısal derecelendirme ölçeğinde toplam bel ağrısı ≥ 4 ile tanımlanmış aktif hastalığa sahiptir. Başlangıçta her iki çalışmada da, hastalar ortalama 17 yıl boyunca (medyan 16 yıl) semptomlara sahiptir. Başlangıçta, hastaların yaklaşık %32'si eşzamanlı cDMARD kullanmaktadır. COAST-V'de 0. haftada COPELLOR 80 mg veya 160 mg ardından 2 haftada bir (Q2W) veya 4 haftada bir (Q4W) 80 mg, 2 haftada bir adalimumab 40 mg veya plasebo ile tedavi edilen 341 biyolojik ürün kullanmamış hasta değerlendirilmiştir. Plasebo alan hastalar 16. haftada COPELLOR (160 mg başlangıç dozu ardından 80 mg Q2W veya Q4W) almak üzere yeniden randomize edilmiştir. Adalimumab alan hastalar 16. haftada COPELLOR (80 mg Q2W veya Q4W) almak üzere yeniden randomize edilmiştir. COAST-W'da 1 veya 2 TNF inhibitörü ile daha önce deneyimi olan 316 hasta değerlendirilmiştir (%90'ı yetersiz yanıt verenlerdir ve %10'u TNF inhibitörlerine intolerans gösterenlerdir). Tüm hastalar 0. haftada COPELLOR 80 mg veya 160 mg ve ardından 80 mg Q2W veya Q4W ile veya plasebo ile tedavi edilmiştir. Plasebo alan hastalar 16. haftada COPELLOR (160 mg başlangıç dozu ardından 80 mg Q2W veya Q4W) almak üzere yeniden randomize edilmiştir. Her iki çalışmada da birincil sonlanım noktası, 16. haftada Spondiloartrit Değerlendirme Uluslararası Çalışma Grubu 40 (Assessment of Spondyloarthritis International Society 40 - ASAS40) yanıtı elde eden hastaların yüzdesidir.

Klinik yanıt

Her iki çalışmada da COPELLOR 80 mg Q2W veya 80 mg Q4W ile tedavi edilen hastalar, 16. haftada plaseboya kıyasla ASAS40 ve ASAS20 yanıtlarında daha fazla iyileşme göstermiştir (Tablo 10). Eşzamanlı tedavilerden bağımsız olarak hastalarda yanıtlar benzerdir. COAST-W'da, önceki TNF inhibitörlerinin sayısına bakılmaksızın yanıtlar görülmüştür.

Tablo 10. 16. Haftada COAST-V ve COAST-W'da etkililik sonuçları

	COAST-V, biyolojik ürün kullanmamış				COAST-W, TNF-inhibitorü kullanmış		
	COPELLOR 80 mg Q4W ^a (N=81)	Plasebo (N=87)	Plasebodan farkı ^g	Adalimumab 40 mg Q2W (N=90)	COPELLOR 80 mg Q4W ^c (N=114)	Plasebo (N=104)	Plasebodan fark ^g
ASAS20 yanıt ^b , n (%), NRI	52 (%64,2)	35 (%40,2)	24,0 (9,3, 38,6) **	53 (%58,9)	55 (%48,2)	31 (%29,8)	18,4 (5,7, 31,1) **
ASAS40 yanıt ^{b,c} , n (%), NRI	39 (%48,1)	16 (%18,4)	29,8 (16,2, 43,3) ***	32 (%35,6)	29 (%25,4)	13 (%12,5)	12,9 (2,7, 23,2) *
ASDAS							
Başlangıca göre değişiklik Başlangıç	-1,4 3,7	-0,5 3,9	-1,0 (-1,3, - 0,7) ***	-1,3*** 3,7	-1,2 4,2	-0,1 4,1	-1,1 (-1,3, - 0,8) ***
BASDAI Skoru							
Başlangıca göre değişiklik Başlangıç	-2,9 6,8 ⁱ	-1,4 6,8 ⁱ	-1,5 (-2,1, - 0,9) ***	-2,5*** 6,7 ⁱ	-2,2 7,5	-0,9 7,3	-1,2 (-1,8, - 0,7) ***
MRI Spine SPARCC ^d							
Başlangıca göre değişiklik Başlangıç	-11,0 14,5	-1,5 15,8	-9,5 (-12,6, - 6,4) ***	-11,6*** 20,0	-3,0 8,3	3,3 6,4	-6,3 (-10,0, - 2,5) **
BASDAI50 ^e n (%), NRI	34 (%42,0)	15 (%17,2)	24,7 (11,4, 38,1) ***	29 (%32,2)*	25 (%21,9) ⁱ	10 (%9,6) ⁱ	12,3 (2,8, 21,8)*
ASDAS <2,1, n (%) (Düşük hastalık aktivitesi), NRI	35 (%43,2) ^h	11 (%12,6) ^h	30,6 (17,7, 43,4) ***	34 (%37,8)*** ^h	20 (%17,5)	5 (%4,8)	12,7 (4,6, 20,8) **
ASDAS <1,3, n (%) (İnaktif hastalık), NRI	13 (%16,0)	2 (%2,3)	13,8 (5,2, 22,3) **	14 (%15,6)**	4 (%3,5) ⁱ	1 (%1,0) ⁱ	2,5 (-1,3, 6,4)
ASAS HI ^f Başlangıca göre değişiklik Başlangıç	-2,4 7,5	-1,3 8,1	-1,1 (-2,0, - 0,3) *	-2,3* 8,2	-1,9 10,0	-0,9 9,0	-1,0 (-1,9, - 0,1) *
SF-36 PCS Başlangıca göre değişiklik Başlangıç	7,7 34,0	3,6 32,0	4,1 (1,9, 6,2) ***	6,9** 33,5	6,6 27,5	1,4 30,6	5,2 (3,0, 7,4) ***

Kısaltmalar: N = Tedavi yönelimli popülasyondaki hasta sayısı; NRI = yanıt vermeyen imputasyonu; Eksik veriye sahip olan hastalar yanıt vermeyen olarak sayılmıştır. ASAS HI = Spondiloartrit Değerlendirme Uluslararası Çalışma Grubu Sağlık İndeksi (Assessment of SpondyloArthritis International Society Health Index); ASDAS = Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score); BASDAI = Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index); CFB = 16. haftada başlangıca göre en küçük kareler ortalaması değişimi; MRI Spine SPARCC = Kanada MRI Omurga Spondiloartrit Skorlama Konsorsiyumu (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Magnetic Resonance Imaging Scoring of the Spine) (23 discovertebral birim ölçeği)

^a 0. haftada hastalar 80 mg veya 160 mg COPELLOR almıştır.

^b ASAS20 yanıtı, ≥ 20 iyileşme ve 4 alanın (hasta global değerlendirmesi, spinal ağrı, işlev ve enflamasyon) ≥ 3 'ünde başlangıç değerinden ≥ 1 birimlik (0 ila 10 aralığında) mutlak iyileşme ve geri kalan alanlarda ≥ 20 ve ≥ 1 birim (0 ila 10 aralığında) kötüleşme olmaması olarak tanımlanır.

ASAS40 yanıtı, ≥ 40 iyileşme ve geri kalan alanlarda herhangi bir kötüleşme olmaksızın 4 alanın ≥ 3 'ünde başlangıca göre ≥ 2 birimlik mutlak iyileşme olarak tanımlanır.

^c Primer sonlanım noktası

^d Başlangıçta MRI verileri olan ITT hastalarının sayıları: COAST-V: COPELLOR, n=81; PBO, n=82; ADA, n=85. COAST-W: COPELLOR, n=58; PBO, n=51.

^e BASDAI50 yanıtı, BASDAI puanında başlangıca göre ≥ 50 'lik bir iyileşme olarak tanımlanır.

^f ASAS HI: Tüm alanlarda Spondiloartrit Değerlendirme Uluslararası Çalışma Grubu Sağlık İndeksi (Assessment of SpondyloArthritis International Society Health)

^g Rapor edilen değerler, kategorik değişkenler için % (%95 CI) ve sürekli değişkenler için LSM'deki (%95 CI) farklılıktır.

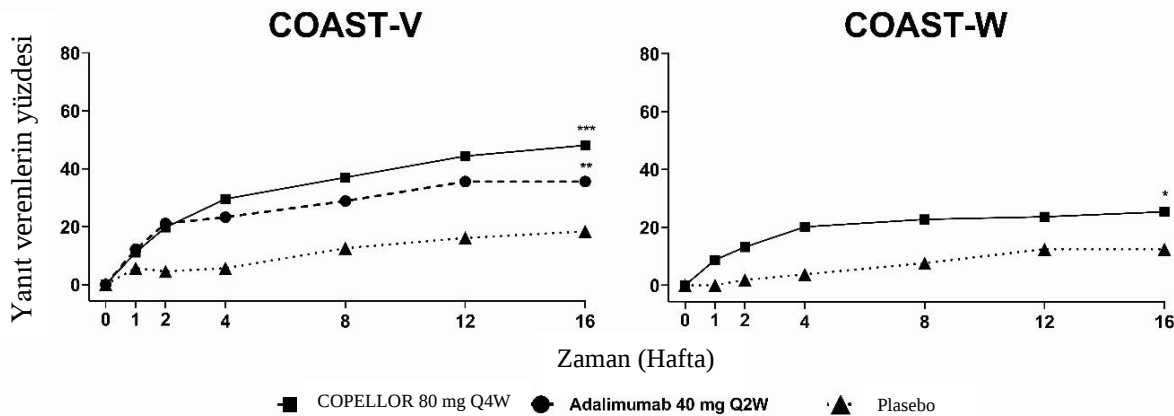
^h post hoc analizi, çokluk düzeltilmemiş

ⁱ Önceden belirlenmiş, ancak multiplisite gated değil.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** Plasebo ile karşılaştırıldığında $p < 0,001$.

16. haftada ASAS40 yanıt kriterlerinin ana bileşenlerinde (spinal ağrı, BASFI, hasta global değerlendirme, sertlik) ve CRP dahil olmak üzere diğer hastalık aktivitesi ölçümlerinde düzeltilmeler olmuştur.

Şekil 4. COAST-V ve COAST-W'da 16. haftaya kadar ASAS40 yanıtına ulaşan hastaların yüzdeleri, NRI^a



^a Eksik veriye sahip olan hastalar yanıt vermeyen olarak sayılmıştır.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** Plasebo ile karşılaştırıldığında $p < 0,001$.

Hastalarda, başlangıçtaki CRP seviyeleri, başlangıç ASDAS skorları ve MRI Spine SPARCC skorlarından bağımsız olarak benzer ASAS40 yanıtı görülmüştür. ASAS40 yanıtı yaş, cinsiyet, ırk, hastalık süresi, başlangıç vücut ağırlığı, başlangıç BASDAI skoru ve önceki biyolojik tedavilerden bağımsız olarak gösterilmiştir.

COAST-V ve COAST-W'da etkililik, ASAS20, ASAS40, ASDAS, BASDAI ve ASAS HI yanıt oranları dahil olmak üzere Tablo 10'da sunulan sonlanım noktaları ile değerlendirildiği üzere 52. haftaya kadar korunmuştur.

Sağlıkla ilişkili sonuçlar

Spinal ağrı, 1. hafta kadar erken bir sürede plaseboya göre iyileşme göstermiştir ve 16. haftaya kadar sürmüştür (COPELLOR vs plasebo: COAST-V -3,2 vs -1,7; COAST-W -2,4 vs -1,0); yorgunluk ve omurga mobilitesi plaseboya göre 16. haftada iyileşme göstermiştir. Spinal ağrı, yorgunluk ve omurga mobilitesindeki iyileşmeler 52 hafta boyunca sürdürülmüştür.

Non-radyografik aksiyel spondiloartrit

COPELLOR en az 3 ay boyunca aktif aksiyel spondiloartritli 303 yetişkin hastanın yer aldığı randomize, 52 haftalık periyotta plasebo kontrollü çift kör bir çalışmada (COAST-X) değerlendirilmiştir. Hastalar, yüksek CRP ve/veya MRI'de sakroiliit ile gösterilen objektif inflamasyon belirtilerine sahip olmalı ve sakroiliak eklemlerde yapısal hasara ilişkin kesin radyografik kanıt olmamalıdır. Hastalar, NSAİİ tedavisine rağmen BASDAI ≥ 4 ve 0 ila 10 arasında NRS ≥ 4 olan spinal ağrı ile tanımlanan aktif hastalığa sahiptir. Hastalar, 0. haftada COPELLOR 80 mg veya 160 mg, ardından 2 haftada bir (Q2W) 80 mg veya 4 haftada bir (Q4W) 80 mg, veya plasebo ile tedavi edilmiştir. Doz ayarlaması ve/veya eşzamanlı ilaçların (NSAİİ'ler, cDMARD'lar, kortikosteroidler, analjezikler) başlatılmasına 16. haftadan itibaren izin verilmiştir.

Başlangıçta, hastalar ortalama 11 yıldır non-radyografik aksiyel spondiloartrit semptomlarına sahiptir. Hastaların yaklaşık %39'u eşzamanlı bir cDMARD kullanmaktaydı.

Birincil sonlanım noktası, 16. haftada ASAS40 yanıtı elde eden hastaların yüzdesidir.

Klinik yanıt

16. haftada plaseboya kıyasla COPELLOR 80 mg Q4W ile tedavi edilen hastalarda daha yüksek oranda, ASAS40 yanıtı elde edilmiştir. (Tablo 11). Yanıtlar, eşlik eden tedavilerden bağımsız olarak benzerdir.

Tablo 11. COAST-X'de 16. haftada etkililik sonuçları, NRI ^{a,b}

	COPELLOR 80 mg Q4W^c (N=96)	Plasebo (N=105)	Plasebodan fark ^h
ASAS20 yanıt ^d , n (%), NRI	52 (%54,2)	41 (%39,0)	15,1 (1,5, 28,8)*
ASAS40 yanıt ^{d,e} , n (%), NRI	34 (%35,4)	20 (%19,0)	16,4 (4,2, 28,5)**
ASDAS			
Başlangıca göre değişiklik <i>Başlangıç</i>	-1,1 3,8	-0,6 3,8	-0,5 (-0,8, -0,3) ***
BASDAI Skoru			
Başlangıca göre değişiklik <i>Başlangıç</i>	-2,2 7,0	-1,5 7,2	-0,7 (-1,3, -0,1) *
MRI SIJ SPARCC^f			
Başlangıca göre değişiklik <i>Başlangıç</i>	-3,4 5,1	-0,3 6,3	-3,1 (-4,6, -1,6) ***
ASDAS <2,1, n (%) (Düşük hastalık aktivitesi), NRI ^g	26 (%27,7)	13 (%12,4)	15,3 (4,3, 26,3) **
SF-36 PCS			
Başlangıca göre değişiklik <i>Başlangıç</i>	8,1 33,5	5,2 32,6	2,9 (0,6, 5,1) *

^a Kısaltmalar: N = Tedavi yönelimli popülasyondaki hasta sayısı; NRI = yanıt vermeyen impütasyonu. ASDAS = Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score); BASDAI = Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index); Başlangıca göre değişiklik = 16. haftada başlangıca göre en küçük kareler ortalaması değişimi; MRI SIJ SPARCC = Sakroiliak eklemin Kanada MRI Omurga Spondiloartrit Skorlama Konsorsiyumu (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Magnetic Resonance Imaging Scoring).

^b Eksik veriye sahip olan hastalar cevap vermeyen olarak sayılmıştır.

^c 0. haftada hastalar 80 mg veya 160 mg COPELLOR almıştır.

^d ASAS20 yanıtı, %20 iyileşme ve 4 alanın (hasta global değerlendirmesi, spinal ağrı, işlev ve enflamasyon) ≥ 3 'ünde başlangıç değerinden ≥ 1 birimlik (0 ila 10 aralığında) mutlak iyileşme ve geri kalan alanlarda ≥ 20 ve ≥ 1 birim (0 ila 10 aralığında) kötüleşme olmaması olarak tanımlanır. ASAS40 yanıtı, %40 iyileşme ve geri kalan alanlarda herhangi bir kötüleşme olmaksızın 4 alanın ≥ 3 'ünde başlangıca göre ≥ 2 birimlik mutlak iyileşme olarak tanımlanır.

^e 16. haftada primer sonlanım noktası

^f Başlangıçta ve 16. haftada MRI verileri olan ITT hastalarının sayıları: COPELLOR, n = 85; PBO, n = 90.

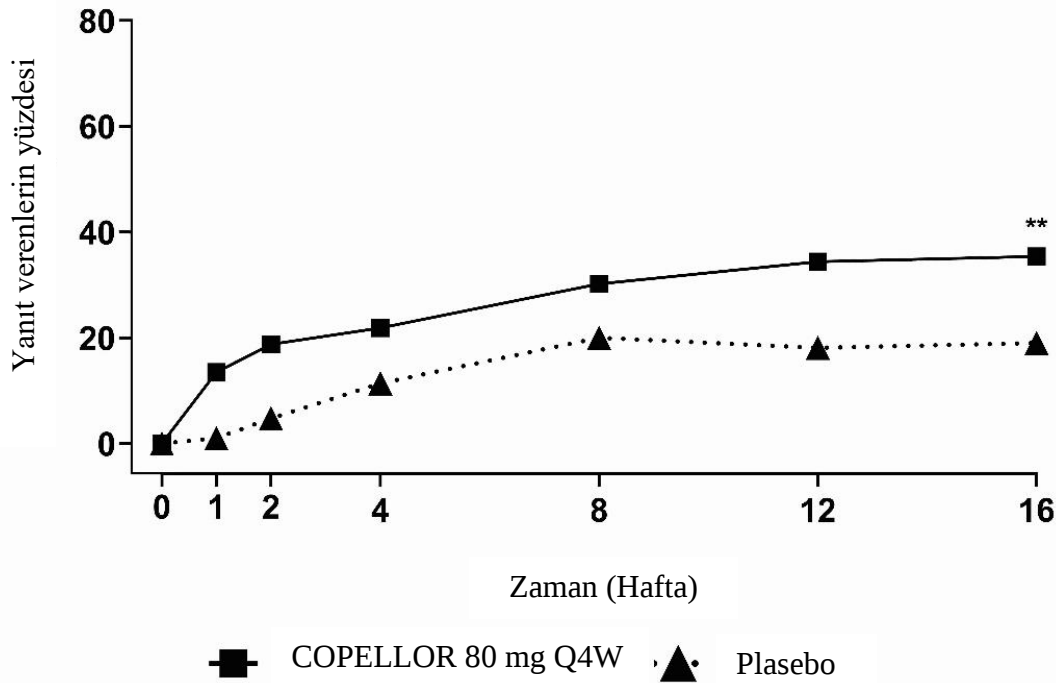
^g Eksik veriye sahip olan hastalar yanıt vermeyen olarak sayılmıştır. Yüzdelere, başlangıç ASDAS $\geq 2,1$ olan ITT popülasyonundaki hasta sayısına dayanmaktadır.

^h Rapor edilen değerler, kategorik değişkenler için % (%95 CI) ve sürekli değişkenler için LSM'deki (%95 CI) farklılıktır.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** Plasebo ile karşılaştırıldığında $p < 0,001$.

16. haftada ASAS40 yanıt kriterlerinin ana bileşenlerinde (spinal ağrı, BASFI, hasta genel değerlendirmesi, sertlik) ve diğer hastalık aktivitesi ölçümlerinde önemli klinik düzeltilmeler olmuştur.

Şekil 5. COAST-X'de 16. haftaya kadar ASAS40 Yanıtına ulaşan hastaların yüzdeleri, NRI^a



^a Eksik veriye sahip olan hastalar cevap vermeyen olarak sayılmıştır.

** Plasebo ile karşılaştırıldığında $p < 0,01$

Etkililik Tablo 11'de sunulan sonlanım noktaları ile değerlendirildiği üzere 52. haftaya kadar sürdürülmüştür.

Sağlıkla ilişkili sonuçlar

Spinal ağrı, 1. hafta kadar erken bir sürede plaseboya kıyasla iyileşme göstermiştir ve bu iyileşme 16. haftaya kadar sürmüştür (COPELLOR vs plasebo: COAST-X: -2,4 vs -1,5). Ek olarak, plaseboya kıyasla COPELLOR kullanan daha fazla hasta, 16. ve 52. haftalarda ASAS Sağlık İndeksi'ne göre iyi sağlık durumuna (ASAS HI ≤ 5) ulaşmıştır.

İmmünizasyon

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

5.2 Farmakokinetik Özellikler

Genel özellikler:

Emilim:

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

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

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

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

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

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

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

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

Endikasyonlardaki farmakokinetik özellikler

COPELLOR'un farmakokinetik özellikleri, plak psöriyazis, psöriyatik artrit, radyografik aksiyel spondiloartrit ve non-radyografik aksiyel spondilartrit endikasyonlarında benzerdir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriatrik popülasyon:

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

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

Böbrek yetmezliği:

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

Karaciğer yetmezliği:

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

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

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

Ixekizumabın karsinojenik veya mutajenik potansiyeline yönelik klinik dışı çalışma yapılmamıştır.

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

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

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

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Tip I berrak cam enjektör içinde 1 ml çözelti. 1, 2 ya da 3 kullanıma hazır enjektör içeren ambalajlar. Tüm ambalaj boyutları pazarlanmayabilir.

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

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

Kullanma kılavuzu

Ambalaj içinde yer alan enjektörlerle ilgili kullanma kılavuzlarına dikkatlice uyulmalıdır.

Kullanıma hazır enjektör yalnızca tek kullanımlıktır.

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

7. RUHSAT SAHİBİ

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

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

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

2018/175

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 02.04.2018
Ruhsat yenileme tarihi:-

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

../../....