

Ebglyss



Almirall

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 250 mg
(Tillhandahålls ej) (klar till opaliserande, färglös till svagt gul till
svagt brun lösning, fri från synliga partiklar)

Interleukinhämmare

Aktiv substans:

Lebrikizumab

ATC-kod:

L04AC

Läkemedel från Almirall omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Ebglyss injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 250 mg;
injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 250 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 11/2023.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny

säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt Biverkningar om hur man rapporterar biverkningar.

Indikationer

Ebglyss är avsett för behandling av måttlig till svår atopisk dermatit hos vuxna och ungdomar i åldern 12 år och äldre med en kroppsvikt på minst 40 kg som är aktuella för systemisk behandling.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Dosering

Behandling ska initieras av hälso- och sjukvårdspersonal med erfarenhet av diagnos och behandling av atopisk dermatit.

Dosering

Den rekommenderade dosen av lebrikizumab är 500 mg (två 250 mg-injektioner) vid både vecka 0 och vecka 2, följt av 250 mg administrerat subkutant varannan vecka fram till vecka 16.

Hos patienter som inte har visat någon klinisk respons efter 16 veckors behandling bör utsättning av behandlingen övervägas. Vissa patienter med initial partiell respons kan förbättras ytterligare med fortsatt behandling varannan vecka fram till vecka 24.

När klinisk respons har uppnåtts är den rekommenderade underhållsdosen av lebrikizumab 250 mg var fjärde vecka.

Lebrikizumab kan användas med eller utan topikala kortikosteroider (TCS). Topikala kalcineurinhämmare (TCI) kan användas, men bör endast appliceras på problemområden som ansikte, hals, intertriginösa och genitала områden.

Missad dos

Om en dos missas ska dosen administreras så snart som möjligt. Därefter ska doseringen återupptas vid den vanliga schemalagda tidpunkten.

Särskilda populationer

Äldre (≥ 65 år)

Ingen dosjustering rekommenderas för äldre patienter (se avsnitt Farmakokinetik).

Nedsatt njur- och leverfunktion

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion (se avsnitt Farmakokinetik).

Kroppsvikt

Ingen dosjustering för kroppsvikt rekommenderas (se avsnitt Farmakokinetik).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för lebrikizumab för barn i åldern 6 månader till < 12 år eller ungdomar i åldern 12 till 17 år som väger mindre än 40 kg har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Subkutan användning.

Lebrikizumab administreras genom subkutan injektion i låret eller buken, med undantag för området 5 cm runt naveln. Om någon annan administrerar injektionen kan också överarmen användas.

För den initiala dosen på 500 mg ska två 250 mg-injektioner administreras i följd på olika injektionsställen.

Det rekommenderas att injektionsstället roteras vid varje injektion. Lebrikizumab ska inte injiceras i hud som är öm, skadad eller har blåmärken eller ärr.

En patient kan självinjicera lebrikizumab eller så kan patientens vårdare ge lebrikizumab om hälso- och sjukvårdspersonalen anser att detta är lämpligt. Patienter och/eller vårdare ska ges lämplig utbildning om administreringen av lebrikizumab före användning. Detaljerad bruksanvisning finns i slutet av bipacksedeln.

Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Överkänslighet

Om en systemisk överkänslighetsreaktion (omedelbar eller fördröjd) inträffar ska administreringen av lebrikizumab avbrytas och lämplig behandling sättas in.

Konjunktivit

Patienter som behandlas med lebrikizumab och som utvecklar konjunktivit som inte försvinner efter standardbehandling ska genomgå oftalmologisk undersökning (se avsnitt Biverkningar).

Helmintinfektion

Patienter med känd helmintinfektion var exkluderade från deltagande i kliniska studier. Det är inte känt om lebrikizumab påverkar immunsvaret mot helmintinfektioner genom hämning av IL-13-signalering.

Patienter med befintlig helmintinfektion ska behandlas innan behandling med lebrikizumab påbörjas. Hos patienter som blir infekterade medan de får lebrikizumab och som inte svarar på antihelminthbehandling ska behandlingen med lebrikizumab sättas ut till dess att infektionen gått över.

Vaccinationer

Innan behandling med lebrikizumab påbörjas rekommenderas det att patienterna uppdateras med alla åldersanpassade immuniseringar enligt aktuella immuniseringsriktlinjer. Levande och levande försvagade vacciner ska inte ges samtidigt med

lebrikizumab eftersom klinisk säkerhet och effekt inte har fastställts. Immunrespons på icke-levande vacciner utvärderades i ett kombinerat difteri-stelkramp-acellulärt kikhostevaccin (TdaP) och ett meningokockpolysackaridvaccin (se avsnitt Interaktioner).

Interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Levande vacciner

Säkerhet och effekt för samtidig användning av lebrikizumab med levande och levande försvagade vacciner har inte studerats. Levande och levande försvagade vacciner ska inte ges samtidigt med lebrikizumab.

Icke-levande vacciner

Immunrespons på icke-levande vacciner utvärderades i en studie där vuxna patienter med atopisk dermatit behandlades med lebrikizumab 500 mg vid vecka 0 och 2 följt av lebrikizumab 250 mg varannan vecka. Efter 12 veckors administrering av lebrikizumab vaccinerades patienterna med ett kombinerat difteri-stelkramp-acellulärt kikhostevaccin (T-cellsberoende TdaP-vaccin) och ett meningokockpolysackaridvaccin (T-cellsberoende), varvid immunrespons utvärderades 4 veckor senare. Antikroppsrespons på de två icke-levande vaccinerna påverkades inte negativt av den samtidiga lebrikizumabbehandlingen. Inga negativa interaktioner mellan de icke-levande vaccinerna och lebrikizumab observerades i studien. Patienter som får lebrikizumab kan därför få samtidiga inaktiverade eller icke-levande vaccinationer. För information om levande vacciner se avsnitt Varningar och försiktighet.

Samtidiga behandlingar

Med tanke på att lebrikizumab är en monoklonal antikropp förväntas inga farmakokinetiska interaktioner.

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användningen av lebrikizumab i gravida kvinnor. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av lebrikizumab under graviditet.

Amning

Det är okänt om lebrikizumab utsöndras i bröstmjolk eller absorberas systemiskt efter intag. Det är känt att maternell IgG förekommer i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med lebrikizumab efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Djurstudier visade ingen försämring av fertiliteten (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Trafik

Lebrikizumab har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna är konjunktivit (6,9 %), reaktioner på injektionsstället (2,6 %), allergisk konjunktivit (1,8 %) och torra ögon (1,4 %).

Lista i tabellform över biverkningar

I alla kliniska studier av atopisk dermatit fick totalt 1 720 patienter lebrikizumab, av vilka 891 patienter exponerades för lebrikizumab i minst ett år. Om inget annat anges baseras frekvenserna på en sammanslagning av 4 randomiserade, dubbelblinda studier av patienter med måttlig till svår atopisk dermatit, där 783 patienter behandlades med subkutan lebrikizumab under den placebokontrollerade perioden (de första 16 veckornas behandling).

I tabell 1 listas biverkningar som observerats i kliniska studier efter organsystemklass och frekvens, med användning av följande kategorier: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$).

Tabell 1. Lista över biverkningar

MedDRA-klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Vanliga	Konjunktivit
	Mindre vanliga	Herpes zoster
Blodet och lymfsystemet	Mindre vanliga	Eosinofili
Ögon	Vanliga	Allergisk konjunktivit

	Mindre vanliga	Torra ögon Keratit Blefarit
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe	Vanliga	Reaktion på injektionsstället

Beskrivning av utvalda biverkningar

Konjunktivit och relaterade händelser

Under de första 16 veckornas behandling rapporterades konjunktivit, allergisk konjunktivit, blefarit och keratit oftare hos patienter som behandlades med lebrikizumab (6,9 %, 1,8 %, 0,8 % respektive 0,6 %) jämfört med placebo (1,8 %, 0,7 %, 0,2 % och 0,3 %).

Under perioden för underhållsbehandling (16-52 veckor) var incidensen av konjunktivit och allergisk konjunktivit med lebrikizumab 5,0 % respektive 5,9 %.

Bland de patienter som behandlades med lebrikizumab förekom i alla kliniska studier behandlingsutsättning på grund av konjunktivit och allergisk konjunktivit hos 0,7 % respektive 0,3 % av fallen. Svåra fall av konjunktivit och allergisk konjunktivit uppträdde hos 0,1 % respektive 0,2 % av fallen. 72 % av patienterna återhämtade sig och av dem återhämtade sig 57 % inom 90 dagar.

Eosinofili

Lebrikizumabbehandlade patienter hade en större genomsnittlig ökning av eosinofilantalet från baslinjen jämfört med patienter som

behandlades med placebo. Hos lebrikizumabbehandlade patienter hade 20,3 % någon ökning av eosinofilantalet jämfört med 11,7 % av de placebobehandlade patienterna. I allmänhet var ökningen hos de lebrikizumabbehandlade patienterna lindrig eller måttlig och övergående. Eosinofili $\geq 5\ 000$ celler/mikroliter observerades hos 0,4 % lebrikizumabbehandlade patienter och ingen av de placebobehandlade patienterna. Biverkningar i form av eosinofili rapporterades hos 0,6 % av de patienter som behandlades med lebrikizumab och med en liknande frekvens hos de patienter som behandlades med placebo under den inledande behandlingsperioden. Eosinofili ledde inte till utsättning av behandlingen och inga eosinofilrelaterade sjukdomar rapporterades.

Reaktioner på injektionsstället

Reaktioner på injektionsstället (inklusive smärta och erytem) rapporterades oftare hos patienter som fick lebrikizumab (2,6 %) jämfört med placebo (1,5 %). Majoriteten (95 %) av reaktionerna på injektionsstället var av lindrig eller måttlig svårighetsgrad och få patienter (< 0,5 %) avbröt lebrikizumabbehandlingen.

Herpes zoster

Herpes zoster rapporterades hos 0,6 % av patienterna som behandlades med lebrikizumab och ingen av patienterna i placebogrupperna. Alla rapporterade herpes zoster-händelser var av lindrig eller måttlig svårighetsgrad och inga ledde till permanent utsättning av behandlingen.

Långvarig säkerhet

Den långvariga säkerheten för lebrikizumab utvärderades i fem kliniska studier. I de två monoterapistudierna (ADvocate-1, ADvocate-2) i upp till 52 veckor, hos patienter inskrivna i TCS-kombinationsbehandlingsstudien (ADhere) och som följts i en långvarig förlängningsstudie (ADjoin) i totalt 56 veckor samt i monoterapistudien ADore hos ungdomar i upp till 52 veckor. Säkerhetsprofilen för lebrikizumab som monoterapi till och med vecka 52 eller i kombination med TCS till och med vecka 56 överensstämmer med säkerhetsprofilen som observerades fram till vecka 16.

Pediatrisk population

Ungdomar i åldern 12 till 17 år

Säkerheten för lebrikizumab utvärderades hos 372 patienter i åldern 12 till 17 år med måttlig till svår atopisk dermatit, inklusive 270 patienter som exponerades i minst ett år. Säkerhetsprofilen för lebrikizumab hos dessa patienter liknade säkerhetsprofilen hos vuxna med atopisk dermatit.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

Intravenösa engångsdoser på upp till 10 mg/kg och multipla subkutana doser på upp till 500 mg har administrerats till människor i kliniska studier utan dosbegränsande toxicitet. Det finns ingen specifik behandling för överdosering av lebrikizumab. I händelse av överdosering ska patienten övervakas med avseende på tecken eller symtom på biverkningar och lämplig symtomatisk behandling omedelbart sättas in.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Lebrikizumab är en immunglobulin (IgG4) monoklonal antikropp som binder med hög affinitet till interleukin (IL)-13 och selektivt hämmar IL-13-signalerings genom IL-4-receptor alfa (IL-4R α)/IL-13-receptor alfa 1 (IL-13R α 1)-heterodimeren, varigenom de nedströms effekterna av IL-13 hämmas. Hämmning av IL-13-signalerings förväntas vara till nytta vid sjukdomar där IL-13 är en viktig bidragande orsak till sjukdomspatogenesen. Lebrikizumab förhindrar inte bindningen av IL-13 till IL-13-receptor alfa 2 (IL-13R α 2 eller decoy-receptor), vilket gör det möjligt att IL-13 internaliseras i cellen.

Farmakodynamisk effekt

I kliniska studier av lebrikizumab minskade lebrikizumab nivåerna av periostin i serum, totalt immunglobulin E (IgE),

CC-kemokin-ligand (CCL)17 [tymus- och aktiveringsreglerat kemokin (TARC)], CCL18 [lung- och aktiveringsreglerad kemokin (PARC)] och CCL13 [monocyt-kemotaktiskt protein-4 (MCP-4)]. Minskningarna i typ 2-inflammationsmediatorerna ger indirekta bevis på hämning av IL-13-banan genom lebrikizumab.

Immunogenicitet

Anti-läkemedelsantikroppar (*anti-drug antibodies*, ADA) var vanligt förekommande. Inga evidens för ADA-inverkan på farmakokinetik, effekt eller säkerhet observerades.

Klinisk effekt och säkerhet

Vuxna och ungdomar med atopisk dermatit

Effekt och säkerhet av lebrikizumab som monoterapi (ADvocate-1, ADvocate-2) och med samtidig TCS (ADhere) utvärderades i tre randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade pivotala studier hos 1 062 vuxna och ungdomar (i åldern 12 till 17 år med en vikt på ≥ 40 kg) med måttlig till svår atopisk dermatit, definierat med hjälp av ett index för område för och svårighetsgrad av eksem (Eczema Area and Severity Index, EASI) ≥ 16 , prövarens globala bedömning (Investigator's Global Assessment, IGA) ≥ 3 och en involvering av kroppsytan på ≥ 10 %. Patienterna som inkluderades i de tre studierna hade tidigare en otillräcklig respons på topikalt läkemedel eller ett fastställande att topikala behandlingar är på annat sätt medicinskt olämpliga.

I alla tre studierna fick patienterna en initial dos på 500 mg lebrikizumab (två 250 mg-injektioner) vid vecka 0 och 2, följt av

250 mg varannan vecka (Q2W) fram till vecka 16, eller överensstämmande placebo i förhållandet 2:1. I ADhere-studien fick patienterna också samtidig låg-till-medelstark TCS eller TCI på aktiva lesioner. Patienterna tilläts få rescue-behandling enligt prövarens bedömning för att kontrollera intolerabla symtom på atopisk dermatit. Hos patienter som behövde systemisk rescue-behandling sattes studiebehandlingen ut.

Patienter som uppnådde IGA 0 eller IGA 1, eller minst 75 % minskning av EASI [EASI 75] utan att ha fått någon rescue-behandling) randomiserades om på ett blindat sätt till (i) lebrikizumab 250 mg varannan vecka, (ii) lebrikizumab 250 mg var fjärde vecka (Q4W), eller (iii) överensstämmande placebo upp till vecka 52.

I ADvocate-1 och ADvocate-2 skrevs patienter som inte uppnådde IGA 0 eller IGA 1 eller EASI 75 vid vecka 16, eller som fick rescue-läkemedelsbehandling före vecka 16, in i en reservgrupp och behandlades öppet med lebrikizumab 250 mg varannan vecka till och med vecka 52.

I ADvocate-1 och ADvocate-2, efter slutförande av den 52 veckor långa studien, och i ADhere, efter slutförande av den 16 veckor långa studien, erbjöds patienterna alternativet att fortsätta med behandlingen i en separat långvarig förlängningsstudie (ADjoin).

Resultatmått

I alla tre studierna var de samprimära resultatmåttan procentandelen patienter med IGA 0 eller IGA 1 ("fri" eller "nästan fri"), med en ≥ 2 poängs minskning från baslinjen, och

procentandelen patienter som uppnådde EASI 75 från baslinjen till vecka 16. Viktiga sekundära resultatmått (justerat för multiplicitet) inkluderade procentandelen patienter som uppnådde minst 90 % minskning av EASI (EASI 90), procentandelen patienter med minst 4 poängs förbättring från baslinjen på numerisk skattningsskala för klåda (Pruritus Numerical Rating Scale, Pruritus NRS), procentandelen patienter med minst 4 poängs förbättring från baslinjen i dermatologiskt livskvalitetsindex (Dermatology Life Quality Index, DLQI) och sömnstörning relaterad till klåda (Sleep-Loss Scale [skala för sömnförlust]), som är en patientrapporterad daglig skala med en fråga som mäter omfattningen av sömnstörning relaterad till klåda under den senaste natten på en 5-poängs Likertskala. Ett ytterligare sekundärt resultatmått (inte justerat för multiplicitet) omfattade förändringen från baslinjen i patientorienterad eksem-mätning (Patient Oriented Eczema Measure, POEM).

Försökspersoner

Baslinjeegenskaper

Monoterapistudierna ADvocate-1 och ADvocate-2 inkluderade 424 respektive 427 försökspersoner och i båda studierna var genomsnittsåldern 35,8 år, genomsnittsvikten var 77,1 kg, 49,9 % var kvinnor, 63,7 % var vita, 22,6 % var asiater och 9,9 % var mörkhyade, samt 12,0 % var ungdomar (12-17 år). Totalt hade 61,5 % av patienterna en baslinje-IGA på 3 (måttlig atopisk dermatit), 38,5 % av patienterna hade en baslinje-IGA på 4 (svår atopisk dermatit) och 54,8 % av patienterna hade fått tidigare systemisk behandling. Genomsnittlig baslinje-EASI var 29,6 poäng, genomsnittlig baslinje-Pruritus NRS var 7,2 poäng och genomsnittlig baslinje-DLQI var 15,5 poäng.

Studien ADhere med samtidig TCS inkluderade 211 patienter och genomsnittsåldern var 37,2 år, genomsnittsvikten var 76,2 kg, 48,8 % var kvinnor, 61,6 % var vita, 14,7 % var asiater och 13,3 % var mörkhyade, samt 21,8 % var ungdomar. I denna studie hade 69,2 % av patienterna en baslinje-IGA på 3 (måttlig atopisk dermatit), 30,8 % av patienterna hade en baslinje-IGA på 4 (svår atopisk dermatit) och 47,4 % av patienterna hade fått tidigare systemisk behandling. Genomsnittlig baslinje-EASI var 27,3 poäng, genomsnittlig baslinje-Pruritus NRS var 7,1 poäng och genomsnittlig baslinje-DLQI var 14,4 poäng.

Klinisk respons

Monoterapistudier (ADvocate-1 och ADvocate-2) – induktionsperiod, vecka 0–16

I ADvocate-1 och ADvocate-2 uppnådde en signifikant större andel av de patienter som randomiserats till lebrikizumab 250 mg varannan vecka IGA 0 eller IGA 1 med en förbättring på ≥ 2 poäng från baslinjen, EASI 75, EASI 90 och en förbättring på ≥ 4 poäng i Pruritus NRS och DLQI jämfört med placebo vid vecka 16 (se tabell 2).

I båda monoterapistudierna minskade lebrikizumab den dagliga värsta klådans svårighetsgrad jämfört med placebo, mätt som den procentuella förändringen från baslinjen med avseende på Pruritus NRS, redan vid vecka 1 av behandlingen. Förbättringen av Pruritus NRS inträffade i samband med förbättringar avseende hudinflammation relaterad till atopisk dermatit och livskvalitet.

Tabell 2. Effektnresultat för monoterapi med lebrikizumab vid vecka 16 i ADvocate-1 och ADvocate-2

	ADvocate-1		ADvocate-2	
	Vecka 16			
	Placebo N = 141	LEB 250 mg Q2W N = 283	Placebo N = 146	LEB 250 mg Q2W N = 281
IGA 0 eller IGA 1, % ^a	12,7	43,1***	10,8	33,2***
EASI 75, % ^b	16,2	58,8***	18,1	52,1***
EASI 90, % ^b	9,0	38,3***	9,5	30,7***
Pruritus NRS (≥ 4 poängs förbättring), % ^c	13,0	45,9***	11,5	39,8***
DLQI (vuxna) (≥ 4 poängs förbättring), % ^d	33,8	75,6***	33,6	66,3***

LEB = lebrikizumab; N = antal patienter.

^a Försökspersoner med IGA 0 eller IGA 1 ("fri" eller "nästan fri") med en minskning på ≥ 2 poäng från baslinjen på en IGA-skala 0-4.

^b Försökspersoner med 75 % eller 90 % minskning av EASI från baslinjen till vecka 16.

^c Procentandelen beräknas i förhållande till antalet försökspersoner med ett Pruritus NRS ≥ 4 vid baslinjen.

^d Procentandelen beräknas i förhållande till antalet försökspersoner med en DLQI på ≥ 4 vid baslinjen.
*** $p < 0,001$ jämfört med placebo.

I de två studierna var det färre patienter som randomiserats till lebrikizumab som behövde vid-behovsbehandling (topikala kortikosteroider, systemiska kortikosteroider, immunsuppressiva medel) jämfört med patienter som randomiserats till placebo (14,7 % respektive 36,6 % i båda studierna).

Monoterapistudier (ADvocate-1 och ADvocate-2) – underhållsperiod, vecka 16–52

I syfte att utvärdera bibehållande av respons blev 157 försökspersoner från ADvocate-1 och 134 försökspersoner från ADvocate-2 som behandlades med lebrikizumab 250 mg varannan vecka, som uppnådde IGA 0 eller IGA 1 eller EASI 75 vid vecka 16 utan topikal eller systemisk rescue-behandling, omrandomiserade på ett blindat sätt i förhållandet 2:2:1 till en ytterligare behandling i 36 veckor med (i) lebrikizumab 250 mg varannan vecka, eller (ii) lebrikizumab 250 mg var fjärde vecka (Q4W), eller (iii) överensstämmande placebo för en kumulativ behandling på 52 veckor (se tabell 3).

Tabell 3. Effektnresultat för monoterapi med lebrikizumab vid vecka 52 hos försökspersoner med respons på behandling vid vecka 16 i ADvocate-1 och ADvocate-2 (samlad analys)

	ADvocate-1 och ADvocate-2 (sammanlagda)	
	Vecka 52	
	Placebo ^d (LEB-avbrytande)	LEB 250 mg Q4W

	N = 60	N = 118
IGA 0 eller IGA 1, %^a	47,9	76,9**
EASI 75, %^b	66,4	81,7*
EASI 90, %^b	41,9	66,4**
Pruritus NRS (≥ 4 poängs förbättring), %^c	66,3	84,7

^a Försökspersoner med IGA 0/1 med en ≥ 2 poängs förbättring från baslinjen vid vecka 16 som fortsatte att uppvisa IGA 0/1 med en ≥ 2 poängs förbättring vid vecka 52.

^b Försökspersoner som uppnådde EASI 75 vid vecka 16 och fortsatte att uppvisa EASI 75 vid vecka 52, eller försökspersoner som uppnådde EASI 75 vid vecka 16 och uppvisade EASI 90 vid vecka 52.

^c Procentandelen beräknas i förhållande till antalet försökspersoner med ett Pruritus NRS ≥ 4 vid baslinjen.

^d Försökspersoner med respons på lebrikizumab 250 mg Q2W vid vecka 16 (IGA 0 eller IGA 1 eller EASI 75) och som randomiserades om till placebo.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ jämfört med placebo.

Bland försökspersoner som fick lebrikizumab under induktionsperioden och fortsatte med lebrikizumab 250 mg varannan vecka öppen behandling fram till vecka 52 i reservgruppen, uppnådde 58 % EASI 75 och 28 % uppnådde IGA 0 eller IGA 1 med en förbättring på ≥ 2 poäng från baslinjen vid vecka 52 i ADvocate-1 och ADvocate-2 (sammanslagna).

Studie med samtidig TCS (ADhere)

I ADhere, från baslinjen till vecka 16, uppnådde en signifikant större andel av de patienter som randomiserats till och doserats med lebrikizumab 250 mg varannan vecka + TCS IGA 0 eller IGA 1, EASI 75, och förbättringar på ≥ 4 poäng i Pruritus NRS och DLQI jämfört med placebo + TCS (se tabell 4).

Tabell 4. Effektergebnat av kombinationsbehandling med lebrikizumab och TCS vid vecka 16 i ADhere

	ADhere	
	Vecka 16	
	Placebo + TCS N = 66	LEB 250 mg Q2W + TCS N = 145
IGA 0 eller IGA 1, % ^a	22,1	41,2 [*]
EASI 75, % ^b	42,2	69,5 ^{***}
EASI 90, % ^b	21,7	41,2 ^{**}
Pruritus NRS (≥ 4 poängs förbättring), % ^c	31,9	50,6 [*]
DLQI (vuxna) (≥ 4 poängs förbättring), % ^d	58,7	77,4 [*]
^a Försökspersoner med IGA 0 eller IGA 1 ("fri" eller "nästan fri") med en minskning på ≥ 2 poäng från baslinjen på en IGA-skala 0-4. ^b Försökspersoner med 75 % eller 90 % minskning av EASI från baslinjen till vecka 16.		

^c Procentandelen beräknas i förhållande till antalet försökspersoner med ett Pruritus NRS ≥ 4 vid baslinjen.

^d Procentandelen beräknas i förhållande till antalet försökspersoner med en DLQI på ≥ 4 vid baslinjen.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ jämfört med placebo.

I ADhere använde försökspersoner som fick lebrikizumab 250 mg varannan vecka + TCS från vecka 0 till vecka 16 högpotent TCS som rescue-läkemedel mindre ofta jämfört med försökspersoner som fick placebo + TCS (1,4 % respektive 4,5 %).

Försökspersoner med respons vid vecka 16 i ADhere som gick med i ADjoin och behandlades med lebrikizumab 250 mg var fjärde vecka bibehöll sin respons fram till 56 veckor (86,8 % för IGA 0 eller IGA 1 och 81,2 % för EASI 75).

Övriga patientrapporterade utfall

I båda monoterapistudierna (ADvocate-1 och ADvocate-2) och i studien med samtidig TCS (ADhere) förbättrade lebrikizumab 250 mg varannan vecka signifikant POEM och sömnstörning relaterad till klåda (sömnförlustskala) vid vecka 16 jämfört med placebo.

Ungdomar (i åldern 12 till 17 år)

I monoterapistudierna ADvocate-1 och ADvocate-2 var medelåldern hos ungdomspatienter 14,6 år, medelvikten var 68,2 kg och 56,9 % var kvinnor. I dessa studier hade 63,7 % ett IGA vid baslinjen på 3 (måttlig atopisk dermatit), 36,3 % hade ett IGA vid baslinjen på 4

(svår atopisk dermatit) och 47,1 % hade fått tidigare systemisk behandling. I studien ADhere med samtidig TCS var medelåldern hos ungdomspatienter 14,6 år, medelvikten var 62,2 kg och 50,0 % var kvinnor. I denna studie hade 76,1 % ett IGA vid baslinjen på 3 (måttlig atopisk dermatit), 23,9 % hade ett IGA vid baslinjen på 4 (svår atopisk dermatit) och 23,9 % hade fått tidigare systemisk behandling.

Effektresultaten vid vecka 16 hos ungdomspatienter visas i tabell 5.

Tabell 5. Effektresultat av monoterapi med lebrikizumab i ADvocate-1, ADvocate-2 och kombinationsbehandling med lebrikizumab och TCS i ADhere vid vecka 16 hos ungdomspatienter

	ADvocate-1		ADvocate-2		ADhere	
	Vecka 16					
	Placebo N = 18	LEB- 250 mg Q2W N = 37	Placebo N = 17	LEB- 250 mg Q2W N = 30	Placebo + TCS N = 14	LEB- 250 mg Q2W + T CS N = 32
IGA 0 eller IGA 1, % a	22,2	48,6	5,9	44,1**	28,6	57,3
EASI 75, % ^a	22,2	62,2**	12,0	61,7**	57,1	88,0*
EASI 90, % ^a	16,7	45,9*	6,1	34,3*	28,6	55,1

Pruritus NRS (≥ 4 poängs förbättring), %^b	22,8	54,3*	0,3	42,1	13,8	45,8
---	------	-------	-----	------	------	------

^a Vid vecka 16, försökspersoner med IGA 0 eller IGA 1 ("fri" eller "nästan fri") med en minskning på ≥ 2 poäng från baslinjen på en IGA-skala 0–4, eller en minskning med 75 % respektive 90 % i EASI från baslinjen till vecka 16.

^b Procentandelen beräknas i förhållande till antalet försökspersoner med ett Pruritus NRS ≥ 4 vid baslinjen.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ jämfört med placebo.

Ungdomspatienter som behandlades med lebrikizumab och lebrikizumab + TCS uppnådde kliniskt betydelsefulla förbättringar avseende sjukdomens svårighetsgrad och bibehållen respons fram till vecka 52. Ytterligare data från den enarmade ADore-studien med lebrikizumab hos 206 ungdomar stödjer effekten av lebrikizumab hos ungdomspatienter fram till 52 veckors behandling.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för lebrikizumab för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för atopisk dermatit (information om pediatrik användning finns i avsnitt Dosering).

Farmakokinetik

Absorption

Efter en subkutan dos på 250 mg lebrikizumab uppnåddes maximala serumkoncentrationer ungefär 7 till 8 dygn efter dos.

Efter laddningsdoser på 500 mg vid vecka 0 och vecka 2 uppnåddes steady state-serumkoncentrationer med den första dos en på 250 mg varannan vecka vid vecka 4.

Baserat på en populationsfarmakokinetisk (PK) analys var de förutspådda steady state-dalkoncentrationerna ($C_{\text{trough,ss}}$) efter subkutan dosering med lebrikizumab 250 mg varannan vecka och var fjärde vecka hos patienter med atopisk dermatit (median och 5:e till 95:e percentilen) 87 (46-159) mikrog/ml respektive 36 (18-68) mikrog/ml.

Den absoluta biotillgängligheten uppskattades till 86 % baserat på en populationsfarmakokinetisk analys. Platsen för injektionsstället påverkade inte absorptionen av lebrikizumab signifikant.

Distribution

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys var den totala distributionsvolymen vid steady state 5,14 l.

Metabolism

Specifika metabolismstudier utfördes inte eftersom lebrikizumab är ett protein. Lebrikizumab förväntas brytas ned till små peptider och individuella aminosyror via kataboliska banor på samma sätt som endogent IgG.

Eliminering

I den populationsfarmakokinetiska analysen var clearance 0,154 l/dygn och oberoende av dos. Den genomsnittliga elimineringshalveringstiden var cirka 24,5 dygn.

Linjäritet/icke-linjäritet

Lebrikizumab uppvisade linjär farmakokinetik med dosproportionell ökning av exponering över ett dosintervall på 37,5–500 mg, administrerat som subkutan injektion till patienter med AD eller till friska frivilliga försökspersoner.

Särskilda populationer

Kön, ålder och etnicitet

Kön, ålder (intervall 12-93 år) och etnicitet hade ingen signifikant effekt på farmakokinetiken för lebrikizumab.

Nedsatt njur- och leverfunktion

Inga specifika kliniska farmakologistudier för att utvärdera effekterna av nedsatt njur- eller leverfunktion på farmakokinetiken för lebrikizumab har utförts. Lebrikizumab förväntas inte, i egenskap av en monoklonal antikropp, genomgå någon signifikant eliminering via njurar eller lever. Farmakokinetiska populationsanalyser visar att markörer för njur- eller leverfunktion inte påverkade farmakokinetiken för lebrikizumab.

Kroppsvikt

Exponeringen för lebrikizumab var lägre hos patienter med högre kroppsvikt, men detta hade ingen betydelsefull inverkan på klinisk effekt.

Pediatrisk population

Baserat på populationsfarmakokinetisk analys hade ungdomar i åldern 12 till 17 år med atopisk dermatit något högre dalkoncentrationer av lebrikizumab i serum jämfört med vuxna, vilket var relaterat till deras lägre kroppsviktsdistribution.

Prekliniska uppgifter

Gångse studier avseende allmäntoxicitet (inklusive säkerhetsfarmakologiska resultatmått) och reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

Lebrikizumabs mutagena potential har inte utvärderats, men monoklonala antikroppar förväntas inte förändra DNA eller kromosomer.

Inga karcinogenicitetsstudier har utförts med lebrikizumab. Utvärdering av tillgängliga bevis relaterade till IL-13-hämning och djurtoxikologiska data med lebrikizumab tyder inte på någon karcinogen potential för lebrikizumab.

Inga effekter på fertilitetsparametrar observerades hos könsmogna apor efter långvarig intravenös (honor) eller subkutan (hanar) behandling med lebrikizumab. Lebrikizumab hade inga effekter på embryo-fetal eller postnatal utveckling.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Ebglyss 250 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Varje förfylld spruta för engångsbruk innehåller 250 mg lebrikizumab i 2 ml lösning (125 mg/ml).

Ebglyss 250 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

Varje förfylld injektionspenna för engångsbruk innehåller 250 mg lebrikizumab i 2 ml lösning (125 mg/ml).

Lebrikizumab framställs i äggstocksceller från kinesisk hamster (CHO) med rekombinant DNA-teknik.

Förteckning över hjälpämnen

Histidin

Koncentrerad ättiksyra (E260)

Sackaros

Polysorbat 20 (E432)

Vatten för injektionsvätskor

Blandbarhet

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

Ebglyss 250 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

3 år

Ebglyss 250 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

2 år

Efter att det tagits ut ur kylskåpet måste Ebglyss användas inom 7 dagar (upp till 30 °C) eller kasseras. När det förvarats utanför kylskåp får det inte ställas tillbaka i kylskåpet.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Detaljerade anvisningar för administrering av Ebglyss i en förfylld spruta eller i en förfylld injektionspenna finns i slutet av bipacksedeln.

Lösningen ska vara klar till opaliserande, färglös till svagt gul till svagt brun och fri från synliga partiklar. Om lösningen är grumlig, missfärgad eller innehåller synliga partiklar ska den inte användas.

Efter att den 250 mg förfyllda sprutan eller den förfyllda injektionspennan tagits ut ur kylskåpet ska den låtas uppnå rumstemperatur genom att vänta 45 minuter innan Ebglyss injiceras.

Den förfyllda sprutan eller den förfyllda injektionspennan ska inte utsättas för värme eller direkt solljus och ska inte skakas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Injektionsvätska, lösning (injektion)

Klar till opaliserande, färglös till svagt gul till svagt brun lösning, fri från synliga partiklar.

Förpackningsinformation

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 250 mg (klar till opaliserande, färglös till svagt gul till svagt brun lösning, fri från synliga partiklar)

förfylld injektionspenna (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 250 mg (klar till opaliserande, färglös till svagt gul till svagt brun lösning, fri från synliga partiklar)

förfylld spruta (fri prissättning), *tillhandahålls ej*