

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Taltz 80 mg oplossing voor injectie in voorgevulde injectiespuit.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde injectiespuit bevat 80 mg ixekizumab in 1 ml.

Ixekizumab is geproduceerd in CHO- cellen met behulp van DNA-recombinatietechniek.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie).

De oplossing is helder en kleurloos tot lichtgeel.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Plaque psoriasis

Taltz is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen die in aanmerking komen voor systemische therapie.

Pediatrische plaque psoriasis

Taltz is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij kinderen vanaf de leeftijd van 6 jaar en met een lichaamsgewicht van ten minste 25 kg en adolescenten die in aanmerking komen voor systemische therapie.

Arthritis psoriatica

Taltz, alleen of in combinatie met methotrexaat, is geïndiceerd voor de behandeling van actieve arthritis psoriatica bij volwassen patiënten die één of meer therapieën met disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) niet verdroegen of daar ontoereikend op reageerden (zie rubriek 5.1).

Axiale spondyloarthritis

Spondylitis ankylopoetica (radiografische axiale spondyloarthritis)

Taltz is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met actieve spondylitis ankylopoetica die ontoereikend reageerden op conventionele therapie.

Niet-radiografische axiale spondyloarthritis

Taltz is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met actieve niet-radiografische axiale spondyloarthritis met objectieve verschijnselen van ontsteking zoals aangetoond door een verhoogd C-reactief proteïne (CRP) en/of magnetische kernspinresonantie (MRI) die ontoereikend reageerden op niet-steroïdale ontstekingsremmers (NSAID's).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dit geneesmiddel is bedoeld voor gebruik onder begeleiding en supervisie van een arts met ervaring in de diagnose en behandeling van aandoeningen waar het voor is geïndiceerd.

Dosering

Plaque psoriasis bij volwassenen

De aanbevolen dosis is 160 mg per subcutane injectie (twee injecties van 80 mg) in week 0, gevolgd door 80 mg (één injectie) in de weken 2, 4, 6, 8, 10, en 12, daarna een onderhoudsdosering van 80 mg (één injectie) elke 4 weken (Q4W).

Pediatische plaque psoriasis (6 jaar en ouder)

Bij kinderen onder de leeftijd van 6 jaar zijn geen werkzaamheids- en veiligheidsgegevens beschikbaar (zie rubriek 5.1). Een dosering voor een lichaamsgewicht onder 25 kg wordt door de beschikbare gegevens niet onderbouwd.

De aanbevolen dosering die via subcutane injectie aan kinderen wordt gegeven, is gebaseerd op de volgende gewichtsklassen:

Lichaamsgewicht kinderen	Aanbevolen startdosering (week 0)	Aanbevolen dosering elke 4 weken (Q4W) hierna
Hoger dan 50 kg	160 mg (2 injecties van 80 mg)	80 mg
25 tot 50 kg	80 mg	40 mg

Voor kinderen die 80 mg voorgeschreven krijgen, kan direct de Taltz voorgevulde injectiespuit worden gebruikt.

Voor bereidingsinstructies van Taltz 40 mg, zie rubriek 6.6. Doses lager dan 80 mg moeten door een zorgverlener worden bereid.

Taltz wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen met een lichaamsgewicht lager dan 25 kg. Het pediatisch lichaamsgewicht moet worden vastgelegd en regelmatig worden geverifieerd voorafgaande aan een dosis.

Arthritis psoriatica

De aanbevolen dosis is 160 mg per subcutane injectie (twee injecties van 80 mg) in week 0, gevolgd door 80 mg (één injectie) elke 4 weken hierna. Voor patiënten met arthritis psoriatica met gelijktijdig matige tot ernstige plaque psoriasis is de aanbevolen dosering hetzelfde als bij plaque psoriasis.

Axiale spondyloarthritis (radiografisch en niet-radiografisch)

De aanbevolen dosis is 160 mg per subcutane injectie (twee injecties van 80 mg) in week 0, gevolgd door 80 mg elke 4 weken (zie rubriek 5.1 voor meer informatie).

Voor alle indicaties (plaque psoriasis bij volwassenen en kinderen, arthritis psoriatica, axiale spondyloarthritis) moet stoppen met de behandeling overwogen worden bij patiënten die na 16 tot 20 weken behandeling geen respons hebben laten zien. Enkele patiënten die aanvankelijk een gedeeltelijke respons vertonen, kunnen met voortgezette behandeling na 20 weken alsnog een verbetering laten zien.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen (≥ 65 jaar)

Er is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2).

Er is beperkte informatie over personen ≥ 75 jaar.

Nier- of leverfunctiestoornis

Taltz is in deze patiëntenpopulatie niet bestudeerd. Er kan geen aanbeveling voor de dosering worden gedaan.

Pediatrische patiënten

Pediatrische plaque psoriasis (lichaamsgewicht lager dan 25 kg en jonger dan 6 jaar)

Er is bij kinderen met een lichaamsgewicht lager dan 25 kg en jonger dan 6 jaar geen relevante toepassing voor het gebruik van Taltz bij de indicatie van matige tot ernstige plaque psoriasis.

Pediatrische arthritis psoriatica

De veiligheid en werkzaamheid van Taltz bij kinderen en adolescenten van 2 tot onder de 18 jaar voor de behandeling van arthritis psoriatica (een categorie juveniele idiopathische artritis) zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Er is geen relevante toepassing voor Taltz bij kinderen onder de 2 jaar voor de indicatie arthritis psoriatica.

Wijze van toediening

Subcutaan gebruik

Taltz is bedoeld voor subcutane injectie. De injectieplaatsen kunnen worden afgewisseld. Indien mogelijk dienen delen van de huid die psoriasis vertonen, vermeden te worden als injectieplaatsen. De oplossing/de injectiespuit mag niet geschud worden.

Na de juiste training in de subcutane injectietechniek, kunnen patiënten Taltz zelf injecteren als de zorgverlener vaststelt dat dat kan. De arts dient echter een juiste follow-up van patiënten te organiseren. In de patiëntenbijsluiters en de gebruikershandleiding worden begrijpelijke instructies voor de toediening gegeven.

Doses lager dan 80 mg die moeten worden bereid, mogen alleen door een zorgverlener worden toegediend.

Voor de bereidingsinstructies van het geneesmiddel voor toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Ernstige overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Actieve infecties van klinische betekenis (bijv. actieve tuberculose, zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Infecties

Behandeling met Taltz wordt in verband gebracht met een verhoogd aantal infecties, zoals bovenste luchtweginfectie, orale candidiasis, conjunctivitis en tinea-infecties (zie rubriek 4.8).

Taltz dient voorzichtig gebruikt te worden bij patiënten met een klinisch belangrijke chronische infectie of een voorgeschiedenis van terugkerende infectie. Patiënten moet worden geadviseerd om medisch advies in te winnen als er tekenen of verschijnselen optreden die een infectie doen vermoeden. Als zich een infectie ontwikkelt, moeten patiënten zorgvuldig worden gevolgd en moet de behandeling met Taltz worden gestopt als de patiënt niet reageert op standaardbehandeling of als de infectie ernstig wordt. Er mag niet opnieuw met de behandeling met Taltz begonnen worden voordat de infectie verdwijnt.

Taltz mag niet gegeven worden aan patiënten met actieve tuberculose (TB). Bij patiënten met latente TB moet een anti-TB-behandeling worden overwogen alvorens behandeling met Taltz te beginnen.

Overgevoeligheid

Er zijn ernstige overgevoeligheidsreacties gemeld, waaronder enkele gevallen van anafylaxie, angio-oedeem, urticaria en zelden late (10-14 dagen na injectie) ernstige overgevoeligheidsreacties, waaronder uitgebreide urticaria, dyspneu en hoge antilichaamtiters. Als zich een ernstige overgevoeligheidsreactie voordoet, dient toediening van Taltz onmiddellijk gestopt te worden en een passende behandeling gestart te worden.

Inflammatoire darmziekte (inclusief de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa)

Er zijn nieuwe gevallen of exacerbaties van inflammatoire darmziekte gemeld met ixekizumab (zie rubriek 4.8). Ixekizumab wordt niet aanbevolen bij patiënten met inflammatoire darmziekte. Als een patiënt tekenen en verschijnselen van inflammatoire darmziekte ontwikkelt of een exacerbatie van reeds bestaande inflammatoire darmziekte krijgt, moet gestopt worden met ixekizumab en moet een passende medische behandeling worden gestart.

Vaccinaties

Taltz dient niet gelijktijdig gebruikt te worden met levende vaccins. Er zijn geen data beschikbaar over de respons op levende vaccins; er zijn onvoldoende gegevens over de respons op inactieve vaccins (zie rubriek 5.1).

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis van 80 mg, wat betekent dat het in essentie 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De veiligheid van Taltz in combinatie met andere immunomodulatoren of fototherapie is niet beoordeeld in studies bij plaque psoriasis. Na populatiefarmacokinetische analyses bleek dat de klaring van ixekizumab niet beïnvloed werd bij gelijktijdige toediening van orale corticosteroiden, NSAID's, sulfasalazine of methotrexaat.

Cytochroom P450 substraten

De resultaten van een interactiestudie bij patiënten met matige tot ernstige psoriasis toonden aan dat toediening van ixekizumab gedurende 12 weken, met stoffen die door het CYP3A4 (bijvoorbeeld midazolam), CYP2C9 (bijvoorbeeld warfarine), CYP2C19 (bijvoorbeeld omeprazol), CYP1A2 (bijvoorbeeld cafeïne) of CYP2D6 (bijvoorbeeld dextromethorfan) worden gemetaboliseerd, geen klinisch significante impact heeft op de farmacokinetiek van deze stoffen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Tijdens de behandeling en gedurende ten minste 10 weken daarna moeten vrouwen die zwanger kunnen worden een effectieve methode van anticonceptie toepassen.

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van ixekizumab bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek duidt niet op directe of indirecte nadelige effecten met betrekking tot zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, partus of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Taltz te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of ixekizumab in de moedermelk wordt uitgescheiden of na inname systemisch wordt geabsorbeerd. Ixekizumab wordt echter in geringe mate uitgescheiden in de melk van cynomolgus-ape. Met inachtneming van het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling van de vrouw, dient er een beslissing genomen te worden de borstvoeding te stoppen of te stoppen met Taltz.

Vruchtbaarheid

Het effect van ixekizumab op de vruchtbaarheid bij mensen is niet beoordeeld. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Taltz heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen waren reacties op de injectieplaats (15,5%) en infecties aan de bovenste luchtwegen (16,4%) (meestal nasofaryngitis).

Tabel met bijwerkingen

Bijwerkingen uit klinische studies en postmarketingrapporten (tabel 1) zijn weergegeven naar systeem/orgaanklasse volgens MedDRA. Binnen iedere systeem/orgaanklasse zijn de bijwerkingen gerangschikt op frequentie, met de meest voorkomende bijwerkingen als eerste. Binnen iedere frequentiegroep zijn de bijwerkingen vermeld in volgorde van afnemende ernst. Bovendien is voor elke bijwerking de frequentie categorie gebaseerd op de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$).

In totaal zijn in geblindeerde en open-label klinische studies bij plaque psoriasis, arthritis psoriatica, axiale spondyloarthritis en andere auto-immuunaandoeningen 8.956 patiënten behandeld met Taltz. Hiervan werden 6.385 patiënten ten minste 1 jaar blootgesteld aan Taltz, waarmee een cumulatieve

blootstelling bereikt werd van in totaal 19.833 patiëntjaren bij volwassenen en 196 kinderen met een cumulatieve blootstelling van 207 patiëntjaren.

Tabel 1. Lijst met bijwerkingen in klinische studies en postmarketingrapporten

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer vaak	Bovenste luchtweginfectie
	Vaak	Tinea infectie, herpes simplex (mucocutaan)
	Soms	Influenza, rhinitis, orale candidiasis, conjunctivitis, cellulitis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Soms	Neutropenie, trombocytopenie
Immuunsysteem aandoeningen	Soms	Angio-oedeem
	Zelden	Anafylaxie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Orofaryngeale pijn
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Misselijkheid
	Soms	Inflammatoire darmziekte
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Urticaria, huiduitslag, eczeem
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Reacties op de injectieplaats ^a

^a zie rubriek 'Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen'.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Reacties op de injectieplaats

De meest waargenomen reacties op de injectieplaats waren erytheem en pijn. Deze reacties waren voor het merendeel licht tot matig van aard en leidden niet tot stoppen met Taltz.

In de studies bij plaque psoriasis bij volwassenen kwamen reacties op de injectieplaats vaker voor bij personen met een lichaamsgewicht < 60 kg, vergeleken met de groep met een lichaamsgewicht ≥ 60 kg (25% versus 14% voor de samengevoegde Q2W en Q4W-groepen). In de studies bij arthritis psoriatica kwamen reacties op de injectieplaats vaker voor bij personen met een lichaamsgewicht < 100 kg vergeleken met de groep met een lichaamsgewicht ≥ 100 kg (24% vs. 13% voor de samengevoegde Q2W en Q4W-groepen). In de studies bij axiale spondyloarthritis waren reacties op de injectieplaats bij personen met een lichaamsgewicht < 100 kg vergelijkbaar met de groep met een lichaamsgewicht ≥ 100 kg (14% versus 9% voor de samengevoegde Q2W en Q4W-groepen). De toegenomen frequentie van reacties op de injectieplaats in de samengevoegde Q2W en Q4W-groepen resulteerde niet in een toename in stopzettingen in de studies naar plaque psoriasis, arthritis psoriatica of axiale spondyloarthritis.

De hierboven beschreven resultaten zijn verkregen met de oorspronkelijke formulering van Taltz. In een enkelblinde, gerandomiseerde cross-overstudie bij 45 gezonde proefpersonen, waarin de oorspronkelijke formulering werd vergeleken met de gewijzigde, citraatvrije formulering, werden statistisch significant lagere VAS-pijnscores verkregen met de citraatvrije formulering versus de oorspronkelijke formulering tijdens injectie (verschil in LS Mean VAS-score -21,69) en 10 minuten na injectie (verschil in LS Mean VAS-score -4,47).

Infecties

In de placebogecontroleerde periode van de klinische fase III-studies naar plaque psoriasis bij volwassenen werden infecties gerapporteerd bij 27,2% van de patiënten die tot 12 weken werden behandeld met Taltz, vergeleken met 22,9% van de patiënten die werden behandeld met placebo.

De meerderheid van de infecties was niet ernstig en licht tot matig van aard, waarvan de meeste niet noodzaakten tot stoppen met de behandeling. Ernstige infecties kwamen voor bij 13 (0,6%) patiënten behandeld met Taltz en bij 3 (0,4%) patiënten behandeld met placebo (zie rubriek 4.4). Over de hele behandelperiode werden infecties gerapporteerd bij 52,8% van de patiënten behandeld met Taltz (46,9 per 100 patiëntjaren). Ernstige infecties werden gerapporteerd bij 1,6% van de patiënten behandeld met Taltz (1,5 per 100 patiëntjaren).

De waargenomen infectiepercentages in de klinische studies bij arthritis psoriatica en axiale spondyloarthritis waren gelijk aan de waargenomen percentages in de studies bij plaque psoriasis met uitzondering van de frequenties van de bijwerkingen influenza en conjunctivitis die vaak voorkwamen bij patiënten met arthritis psoriatica.

Laboratoriumonderzoek van neutropenie en trombocytopenie

In studies bij plaque psoriasis ontwikkelde 9% van de patiënten die Taltz kregen neutropenie. In de meeste gevallen was het aantal neutrofielen in het bloed ≥ 1.000 cellen/mm³. Een dergelijk niveau van neutropenie kan voortduren, fluctueren of voorbijgaan. 0,1% van de patiënten die Taltz kregen, ontwikkelde een neutrofielenaantal in het bloed < 1.000 cellen/mm³. In het algemeen vereiste neutropenie geen stopzetten van de behandeling met Taltz. 3% van de patiënten blootgesteld aan Taltz kreeg een verandering van een normale baseline trombocytenwaarde naar < 150.000 trombocyten/mm³ tot ≥ 75.000 trombocyten/mm³. Trombocytopenie kan voortduren, fluctueren of voorbijgaan.

De frequentie neutropenie en trombocytopenie in klinische studies bij arthritis psoriatica en axiale spondyloarthritis is gelijk aan die waargenomen in de studies bij plaque psoriasis.

Immunogeniciteit

Ongeveer 9-17% van de volwassen patiënten met plaque psoriasis die met Taltz in de aanbevolen dosering werden behandeld, ontwikkelde antilichamen tegen het geneesmiddel; de meerderheid hiervan betrof lage titers en werd niet in verband gebracht met afgenomen klinische respons tot 60 weken behandeling. Ongeveer 1% van de patiënten behandeld met Taltz had echter bevestigde neutraliserende antilichamen geassocieerd met lage concentraties geneesmiddel en afgenomen klinische respons.

Bij patiënten met arthritis psoriatica die tot 52 weken met de aanbevolen dosering Taltz werden behandeld, ontwikkelde ongeveer 11% antilichamen tegen het geneesmiddel, waarvan de meerderheid een lage titer had en ongeveer 8% hadden bevestigde neutraliserende antilichamen. Er werd geen verband waargenomen tussen de aanwezigheid van neutraliserende antilichamen en de uitwerking op de concentratie van het geneesmiddel of de werkzaamheid.

Bij pediatrie psoriasis ontwikkelden 21 patiënten (18%) die tot 12 weken werden behandeld met het aanbevolen doseringsregime Taltz antilichamen tegen het geneesmiddel. Ongeveer de helft had een lage titer en 5 patiënten (4%) hadden neutraliserende antilichamen die in verband werden gebracht met een lage concentratie van het geneesmiddel. Er was geen verband met klinische respons of bijwerkingen.

Bij radiografische axiale spondyloarthritis ontwikkelde 5,2% van de patiënten die tot 16 weken werden behandeld met de aanbevolen dosering Taltz, antilichamen tegen het geneesmiddel waarvan de meerderheid een lage titer had en 1,5% (3 patiënten) neutraliserende antilichamen (Nab). De NAb-positieve monsters van deze 3 patiënten bevatten lage concentraties ixekizumab en geen van deze

patiënten bereikte een ASAS40-respons. Bij niet-radiografische axiale spondyloarthritis ontwikkelde 8,9% van de patiënten die tot 52 weken werden behandeld met de aanbevolen dosering Taltz, antilichamen tegen het geneesmiddel; allen hadden een lage titer, er waren geen patiënten met neutraliserende antilichamen, en er werd geen aanwijsbaar verband waargenomen tussen de aanwezigheid van antilichamen tegen het geneesmiddel en concentratie van het geneesmiddel, werkzaamheid of veiligheid.

Een verband tussen immunogeniciteit en bijwerkingen voortkomend uit de behandeling kon niet duidelijk worden vastgesteld binnen alle indicaties.

Pediatrische populatie

Het waargenomen veiligheidsprofiel bij kinderen met plaque psoriasis die elke 4 weken met Taltz werden behandeld, is consistent met het veiligheidsprofiel bij volwassen patiënten met plaque psoriasis met uitzondering van de frequenties conjunctivitis, influenza en urticaria, die vaak voorkwamen. Inflammatoire darmziekte kwam ook vaker voor bij pediatriese patiënten alhoewel het nog steeds slechts soms voorkwam. In de pediatriese klinische studie kwam tijdens de placebogecontroleerde periode van 12 weken de ziekte van Crohn in de Taltz-groep voor bij 0,9% van de patiënten en bij 0% van de patiënten in de placebogroep. Tijdens de gecombineerde placebogecontroleerde en onderhoudsperiodes van de pediatriese klinische studie kwam de ziekte van Crohn voor bij in totaal 4 patiënten (2,0%).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Doses tot 180 mg zijn in klinische onderzoeken toegediend zonder dosisbeperkende toxiciteit. Overdoses tot 240 mg, subcutaan, als een enkele toediening in klinische studies, zijn zonder enige ernstige bijwerking gerapporteerd. In geval van overdosering wordt aanbevolen de patiënt te monitoren op elk teken of symptoom van bijwerkingen en onmiddellijk te beginnen met een geschikte symptomatische behandeling.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: immunosuppressiva, interleukineremmers, ATC-code: LO4AC13.

Werkingsmechanisme

Ixekizumab is een IgG4 monoclonaal antilichaam dat met hoge affiniteit (< 3 pM) en specificiteit bindt aan interleukine 17A (zowel IL-17A als IL-17A/F). Verhoogde concentraties van IL-17A zijn in verband gebracht met zowel de pathogenese van psoriasis door bevordering van keratinocytenproliferatie en activering, als ook met de pathogenese van arthritis psoriatica en axiale spondyloarthritis door het aanjagen van ontsteking die leidt tot erosieve botschade en pathologische nieuwvorming van bot. Neutralisatie van IL-17A door ixekizumab remt deze werking. Ixekizumab bindt niet aan liganden IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E of IL-17F.

In-vitro-bindingsonderzoeken bevestigden dat ixekizumab niet bindt aan humane Fcγ-receptoren I, IIa, en IIIa of aan complementcomponent C1q.

Farmacodynamische effecten

Ixekizumab moduleert biologische responsen die worden geïnduceerd of gereguleerd door IL-17A. Gebaseerd op psoriatische huidbioptdata van een fase-I studie, was er een dosisgerelateerde trend te zien zowel in de richting van afgenomen epidermale dikte, aantal prolifererende keratinocyten, T-cellen en dendritische cellen, als ook van reducties in lokale ontstekingsmarkers vanaf de baseline tot dag 43. Als directe consequentie verlaagt behandeling met ixekizumab erytheem, verharding en schilfering die in plaque psoriasis laesies aanwezig zijn.

Het is aangetoond dat Taltz (binnen 1 week behandeling) de spiegels verlaagt van het C-reactieve proteïne dat een marker van ontsteking is.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Plaque psoriasis bij volwassenen

De werkzaamheid en veiligheid van Taltz werden onderzocht in drie gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase III-studies bij volwassen patiënten (N=3866) met matige tot ernstige plaque psoriasis die in aanmerking kwamen voor fotherapie of systemische therapie (UNCOVER-1, UNCOVER-2, en UNCOVER-3). De werkzaamheid en veiligheid van Taltz werden ook geëvalueerd versus etanercept (UNCOVER-2 en UNCOVER-3). Patiënten, gerandomiseerd naar Taltz die sPGA-responders (0,1) (static Physicians Global Assessment) waren in week 12, werden opnieuw gerandomiseerd om placebo of Taltz te krijgen voor een aanvullende 48 weken (UNCOVER-1 en UNCOVER-2); patiënten gerandomiseerd naar placebo, etanercept of Taltz die geen sPGA-responders (0,1) waren, kregen Taltz tot maximaal 48 weken. Tevens zijn in alle drie de studies de langetermijnwerkzaamheid en -veiligheid tot in totaal 5 jaar onderzocht bij patiënten die deelnamen aan de gehele studie.

64% van de patiënten kreeg eerder systemische therapie (biological, conventioneel systemisch of psoraleen en ultraviolet A (PUVA)), 43,5% eerdere fotherapie, 49,3% eerdere conventionele systemische therapie en 26,4% kreeg eerder een biological. 14,9% kreeg eerder ten minste één anti-TNF-alfamiddel en 8,7% een anti-IL-12/IL-23. 23,4% van de patiënten had een voorgeschiedenis van arthritis psoriatica bij baseline.

In alle drie de studies, waren de coprimaire eindpunten het aantal patiënten die een PASI 75 (Psoriasis Area and Severity Index)-respons bereikten en een sPGA van 0 (“gaaf”) of 1 (“minimaal”) respons in week 12 versus placebo. De mediane PASI-score bij baseline die varieerde van 17,4 tot 18,3; 48,3% tot 51,2% van de patiënten had een sPGA-score bij baseline van ernstig of zeer ernstig en de gemiddelde numerieke beoordelingsschaal voor jeuk (Numeric Rating Scale, NRS) bij baseline varieerde van 6,3 tot 7,1.

Klinische respons na 12 weken

In UNCOVER-1 waren 1.296 patiënten gerandomiseerd (1:1:1) om gedurende 12 weken ofwel placebo, ofwel Taltz te krijgen (80 mg elke twee of vier weken [Q2W of Q4W] na een startdosis van 160 mg).

Tabel 2. Resultaten werkzaamheid na 12 weken in UNCOVER-1

Eindpunten	Aantal patiënten (%)			Verschil in responsratio t.o.v. placebo (95% BI)	
	Placebo (N = 431)	Taltz 80 mg Q4W (N = 432)	Taltz 80 mg Q2W (N = 433)	Taltz 80 mg Q4W	Taltz 80 mg Q2W
sPGA van "0" (gaaf) of "1" (minimaal)	14 (3,2)	330 (76,4) ^a	354 (81,8) ^a	73,1 (68,8; 77,5)	78,5 (74,5; 82,5)
sPGA van "0" (gaaf)	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)
Jeuk NRS reductie $\geq 4^b$	58 (15,5)	305 (80,5) ^a	336 (85,9) ^a	65,0 (59,5; 70,4)	70,4 (65,4; 75,5)

Afkortingen: N = aantal patiënten in de intent-to-treat populatie

N.B.: patiënten van wie gegevens ontbraken, werden geteld als non-responders

^a $p < 0,001$ vergeleken met placebo

^b Patiënten met Jeuk NRS ≥ 4 in de uitgangssituatie: placebo N = 374, Taltz 80 mg Q4W N = 379, Taltz 80 mg Q2W N = 391

In UNCOVER-2 waren 1.224 patiënten gerandomiseerd (1:2:2) om gedurende 12 weken ofwel placebo te krijgen, ofwel Taltz (80 mg elke 2 of 4 weken [Q2W of Q4W] na een startdosis van 160 mg) ofwel etanercept 50 mg tweemaal per week.

Tabel 3. Resultaten werkzaamheid na 12 weken in UNCOVER-2

Eindpunten	Aantal patiënten (%)				Verschil in responsratio t.o.v. placebo (95% BI)	
	Placebo (N = 168)	Taltz 80 mg Q4W (N = 347)	Taltz 80 mg Q2W (N = 351)	etanercept 50 mg tweemaal per week (N = 358)	Taltz 80 mg Q4W	Taltz 80 mg Q2W
sPGA van "0" (gaaf) of "1" (minimaal)	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 van "0" (gaaf)	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)
Jeuk NRS reductie $\geq 4^d$	19 (14,1)	225 (76,8) ^{a,b}	258 (85,1) ^{a,b}	177 (57,8) ^a	62,7 (55,1; 70,3)	71,1 (64,0; 78,2)

Afkortingen: N = aantal patiënten in de intent-to-treatpopulatie

N.B.: patiënten van wie gegevens ontbraken, werden geteld als non-responders

^a p < 0,001 vergeleken met placebo

^b p < 0,001 vergeleken met etanercept

^c p < 0,01 vergeleken met placebo

^d Patiënten met Jeuk NRS ≥ 4 in de uitgangssituatie: placebo N = 135, Taltz 80 mg Q4W N = 293, Taltz 80 mg Q2W N = 303, etanercept N = 306

In UNCOVER-3 waren 1.346 patiënten gerandomiseerd (1:2:2:2) om gedurende 12 weken ofwel placebo te krijgen, ofwel Taltz (80 mg elke twee of vier weken [Q2W of Q4W] na een startdosis van 160 mg) ofwel etanercept 50 mg tweemaal per week.

Tabel 4. Resultaten werkzaamheid na 12 weken in UNCOVER 3

Eindpunten	Aantal patiënten (%)				Verschil in responsratio t.o.v. placebo (95% BI)	
	Placebo (N = 193)	Taltz 80 mg Q4W (N = 386)	Taltz 80 mg Q2W (N = 385)	etanercept 50 mg tweemaal per week (N = 382)	Taltz 80 mg Q4W	Taltz 80 mg Q2W
sPGA van "0" (gaaf) of "1" (minimaal)	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 van "0" (gaaf)	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)
Jeuk NRS reductie ≥ 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)

Afkortingen: N = aantal patiënten in de intent-to-treatpopulatie

N.B.: patiënten van wie gegevens ontbraken, werden geteld als non-responders

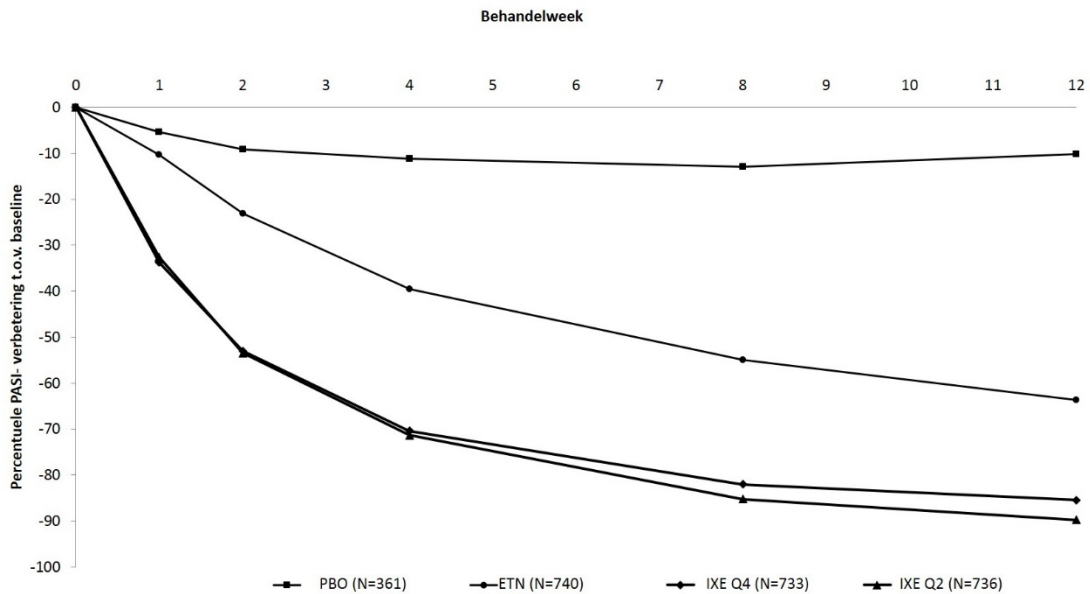
^a p < 0,001 vergeleken met placebo

^b p < 0,001 vergeleken met etanercept

^c Patiënten met Jeuk NRS ≥ 4 in de uitgangssituatie: placebo N = 158, Taltz 80 mg Q4W N = 313, Taltz 80 mg Q2W N = 320, etanercept N = 312

Taltz werd in verband gebracht met een snel intredende werkzaamheid met > 50% reductie in gemiddelde PASI in week 2 (figuur 1). Het percentage patiënten dat PASI 75 bereikte was al in week 1 significant hoger voor Taltz vergeleken met placebo en etanercept. Ongeveer 25% van de patiënten behandeld met Taltz bereikte een PASI-score < 5 in week 2, meer dan 55% bereikte de PASI-score < 5 in week 4, en dit nam toe tot 85% in week 12 (vergeleken met 3%, 14% en 50% voor etanercept). Bij patiënten behandeld met Taltz werden significante verbeteringen in ernst van jeuk gezien in week 1.

Figuur 1. PASI-score, percentuele verbetering bij ieder bezoek na de baseline (mBOCF) in de intent-to-treatpopulatie tijdens periode van inductiedosering – UNCOVER-2 en UNCOVER-3



De werkzaamheid en veiligheid van Taltz werden aangetoond onafhankelijk van leeftijd, geslacht, ras, lichaamsgewicht, ernst van PASI bij baseline, locatie van de plaques, gelijktijdig voorkomende arthritis psoriatica en voorgaande behandeling met een biological. Taltz was effectief bij patiënten naïef voor systemische therapie, naïef voor biologicals, aan biologicals/anti-TNF blootgestelde patiënten en bij patiënten bij wie sprake was van falen van biologicals/anti-TNF-behandeling.

Voor patiënten geïdentificeerd als een non-responder voor sPGA (0,1) op etanercept in week 12 in UNCOVER-2 (N = 200) en die werden overgezet op Taltz 80 mg Q4W na een wash-outperiode van 4 weken, bereikten respectievelijk 73% en 83,5% een sPGA (0,1) en PASI 75 na 12 weken behandeling met Taltz.

In de 2 klinische studies die een actieve comparator bevatten (UNCOVER-2 en UNCOVER-3), was het percentage ernstige bijwerkingen 1,9% voor zowel etanercept als voor Taltz, en het percentage stoppen vanwege bijwerkingen was 1,2% voor etanercept en 2,0% voor Taltz. Het percentage infecties was 21,5% voor etanercept en 26,0% voor Taltz. Het percentage ernstige infecties was 0,4% voor etanercept en 0,5% voor Taltz.

Behoud van respons in week 60 en tot 5 jaar

Patiënten die in UNCOVER-1 en UNCOVER-2 aanvankelijk gerandomiseerd waren naar Taltz en die responders waren in week 12 (d.w.z. sPGA-score van 0,1), werden opnieuw gerandomiseerd naar een additionele 48 weken behandeling met placebo of Taltz (80 mg elke 4 of 12 weken [Q4W of Q12W]). Voor sPGA-responders (0,1) in week 12, opnieuw gerandomiseerd naar stoppen met behandeling (d.w.z. placebo), was de mediane tijd tot terugval (sPGA \geq 3) 164 dagen in de geïntegreerde UNCOVER-1- en UNCOVER-2-studies. Van deze patiënten bereikte 71,5% opnieuw ten minste een sPGA (0,1)-respons binnen 12 weken na herstarten van de behandeling met Taltz 80 mg Q4W.

Tabel 5. Behoud van respons en werkzaamheid in week 60 (studies UNCOVER-1 en UNCOVER-2)

Eindpunten	Aantal patiënten (%)				Verskil in responsratio t.o.v. placebo (95% BI)	
	80 mg Q4W (inductie) / placebo (onderhoud) (N=191)	80 mg Q2W (inductie) / placebo (onderhoud) (N=211)	80 mg Q4W (inductie) / 80 mg Q4W (onderhoud) (N=195)	80 mg Q2W (inductie) / 80 mg Q4W (onderhoud) (N=211)	80 mg Q4W (inductie) / 80 mg Q4W (onderhoud)	80 mg Q2W (inductie) / 80 mg Q4W (onderhoud)
Behielden sPGA van "0" (gaaf) of "1" (minimaal)	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)
Behielden of bereikten sPGA 0 (gaaf)	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)
Behielden of bereikten 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)
Behielden of bereikten 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)
Behielden of bereikten 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)

Afkortingen: N = aantal patiënten in de analysepopulatie

N.B.: patiënten van wie gegevens ontbraken werden geteld als non-responders

^a p < 0,001 vergeleken met placebo

Taltz was effectief wat betreft het behoud van respons bij patiënten naïef voor systemische therapie, biological-naïeve patiënten, aan biological/anti-TNF-blootgestelde patiënten en bij patiënten bij wie sprake was van falen van biologicals/anti-TNF.

Significant grotere verbeteringen werden aangetoond in week 12 vanaf baseline vergeleken met placebo en etanercept bij nagelpsoriasis (gemeten met de Nail Psoriasis Severity Index [NAPSI]), bij psoriasis capitis (gemeten met de Psoriasis Scalp Severity Index [PSSI]) en bij palmoplantaire psoriasis (gemeten met de Psoriasis Palmoplantar Severity Index [PPASI]) en deze hielden aan tot week 60 bij patiënten behandeld met Taltz die sPGA-responders (0,1) waren in week 12.

Van de 591 proefpersonen die tijdens de inductieperiode Taltz Q2W kregen en daarna Q4W in studie UNCOVER-1, UNCOVER-2, en UNCOVER-3, voltooiden 427 personen de behandeling met Taltz gedurende 5 jaar, bij 101 patiënten ervan was een dosisescalatie vereist. Van de patiënten die de evaluatie in week 264 voltooiden, (N = 427), werd bij 295 patiënten (69%), 289 patiënten (68%) en 205 patiënten (48%) respectievelijk een sPGA (0,1) PASI 90- en PASI 100-respons waargenomen in week 264. In UNCOVER-1 en UNCOVER-2 werd na de inductieperiode de DLQI bepaald, bij 113 patiënten (66%) werd een DLQI (0,1)-respons waargenomen.

Kwaliteit van leven/patiënt-gerapporteerde uitkomsten

In week 12 en in alle studies ging Taltz gepaard met statistisch significante verbetering van gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven zoals vastgesteld door de gemiddelde afname ten opzichte van baseline in de Dermatology Life Quality Index (DLQI) (Taltz 80 mg Q2W -10,2 tot -

11,1, Taltz 80 mg Q4W -9,4 tot -10,7, etanercept -7,7 tot -8,0 en placebo -1,0 tot -2,0). Een significant groter deel van de patiënten behandeld met Taltz bereikte een DLQI van 0 of 1. In alle studies bereikte een significant groter deel van de patiënten behandeld met Taltz een reductie van de Jeuk NRS ≥ 4 punten in week 12 (84,6% voor Taltz Q2W, 79,2% voor Taltz Q4W en 16,5% voor placebo) en het profijt bleef aanhouden tot week 60 bij patiënten behandeld met Taltz, die sPGA-responders (0 of 1) waren in week 12. Er was geen enkel teken van verslechtering van depressie tot week 60 van de behandeling met Taltz zoals vastgesteld door het Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self Report.

Postmarketing direct vergelijkende studies

IXORA-S: in een dubbelblinde studie was Taltz superieur over ustekinumab met betrekking tot de primaire doelstelling van de studie, PASI 90 respons op week 12 (tabel 6). Intrede van de respons was al vanaf week 2 superieur voor PASI 75 ($p < 0,001$) en voor PASI 90 en PASI 100 op week 4 ($p < 0,001$). Superioriteit van Taltz versus ustekinumab werd ook aangetoond tussen subgroepen die naar gewicht waren gestratificeerd.

Tabel 6. PASI-responspercentages uit de vergelijkende studie ixekizumab vs ustekinumab

	Week 12		Week 24		Week 52	
	Taltz*	Ustekinumab**	Taltz*	Ustekinumab**	Taltz*	Ustekinumab**
Patiënten (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 gegeven als oplaaddosis gevolgd door 80 mg op week 2, 4, 6, 10 en 12, en 80 mg Q4W hierna

**dosering gebaseerd op gewicht: patiënten behandeld met ustekinumab ontvingen 45 mg of 90 mg op week 0 en 4, daarna elke 12 weken tot week 52 (gedoseerd naar gewicht volgens de geregistreerde wijze van toediening)

[§] $p < 0,001$ versus ustekinumab (p -waarde alleen gegeven voor het primaire eindpunt)

IXORA-R: de werkzaamheid en veiligheid werden ook onderzocht in een gerandomiseerde, dubbelblinde, parallelgroepenstudie van 24 weken waarin Taltz werd vergeleken met guselkumab, waarbij Taltz al in week 4 superieur was in het bereiken van een volledig schone huid en van de primaire uitkomstmaat (PASI 100 in week 12) en niet-inferieur was op PASI 100 in week 24 (tabel 7).

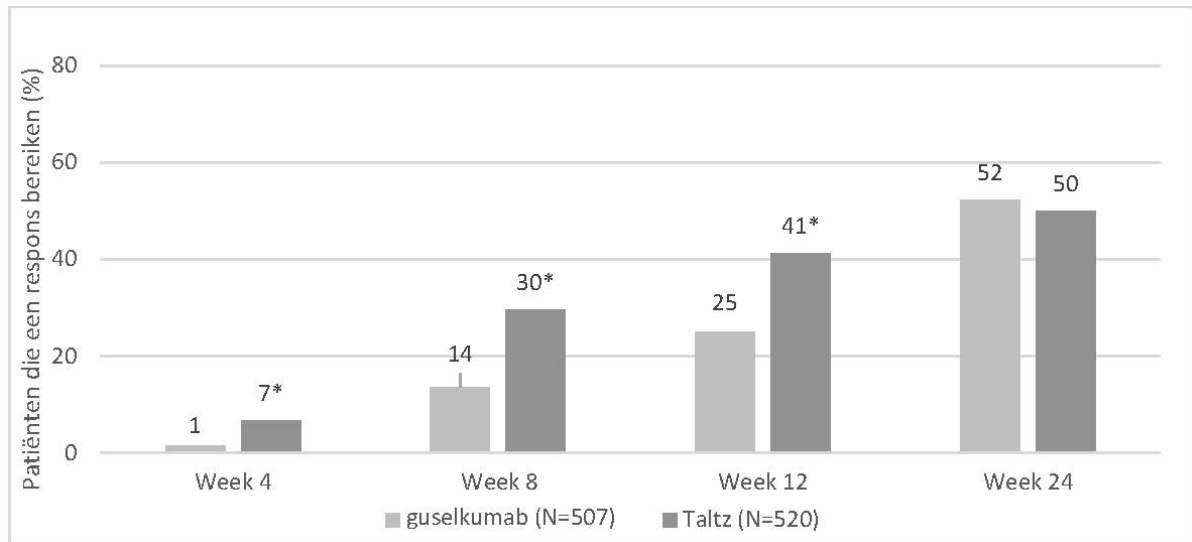
Tabel 7. Werkzaamheidsresponsen uit een vergelijkende studie ixekizumab vs. guselkumab, intent-to-treat populatie^a

Eindpunt	Tijdstip	Guselkumab (N=507) respons, n (%)	Ixekizumab (N=520) respons, n (%)	Vershil (IXE - GUS), % (BI)	p-waarde
Primaire uitkomstmaat					
PASI 100	Week 12	126 (24,9)	215 (41,3)	16,5 (10,8, 22,2)	<0,001
Belangrijke secundaire uitkomstmaten					
PASI 75	Week 2	26 (5,1)	119 (22,9)	17,8 (13,7, 21,8)	<0,001
PASI 90	Week 4	40 (7,9)	109 (21,0)	13,1 (8,9, 17,3)	<0,001
PASI 100	Week 4	7 (1,4)	35 (6,7)	5,4 (3,0, 7,7)	<0,001
PASI 90	Week 8	182 (35,9)	304 (58,5)	22,6 (16,6, 28,5)	<0,001
sPGA (0)	Week 12	128 (25,2)	218 (41,9)	16,7 (11,0, 22,4)	<0,001
PASI 50	Week 1	47 (9,3)	143 (27,5)	18,2 (13,6, 22,8)	<0,001
PASI 100	Week 8	69 (13,6)	154 (29,6)	16,0 (11,1, 20,9)	<0,001
PASI 100	Week 24	265 (52,3)	260 (50,0)	-2,3 (-8,4, 3,8)	0,414

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; GUS = guselkumab; IXE = ixekizumab; N = aantal patiënten in de analysepopulatie; n = aantal patiënten in de gespecificeerde categorie; PASI = psoriasis area and severity index; sPGA = static physician global assessment.

^a Eindpunten werden in deze volgorde afgesloten.

Figuur 2: PASI 100 op week 4, 8, 12 en 24, NRI



* $p < 0,001$ vs. guselkumab in week 4, 8, en 12

NRI = Non-Responder Imputation

Werkzaamheid bij genitale psoriasis

Een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie (IXORA-Q) werd uitgevoerd bij 149 volwassen personen (24% vrouwen) met matige tot ernstige genitale psoriasis (sPGA of Genitalia score van ≥ 3), met een aangedaan lichaamsoppervlak (BSA) van minimaal 1% (60,4% had een BSA $\geq 10\%$) en die eerder niet of ontoereikend reageerden op ten minste één lokale therapie tegen genitale psoriasis. Patiënten hadden ten minste matige plaque psoriasis (gedefinieerd als een sPGA score ≥ 3 en in aanmerking komende voor fotherapie en/of systemische therapie) gedurende ten minste 6 maanden.

Personen die naar Taltz werden gerandomiseerd ontvingen een initiële dosis van 160 mg gevolgd door 80 mg elke 2 weken gedurende 12 weken. Het primaire eindpunt was het aantal patiënten dat ten minste een respons van "0" (schoon) of "1" (minimaal) bereikten op de sPGA of Genitalia (sPGA of Genitalia 0/1). Op week 12 bereikten significant meer personen in de Taltz-groep dan in de placebo-groep een sPGA of Genitalia 0/1 en een sPGA 0/1 onafhankelijk van de baseline BSA (baseline BSA 1% - < 10% resp. $\geq 10\%$: sPGA of Genitalia "0" or "1": Taltz 71%, resp. 75%; placebo: 0% resp. 13%). Een significant groter aantal patiënten die met Taltz werden behandeld bereikten reductie in PRO's waaronder ernst van genitale pijn, genitale jeuk, invloed van genitale psoriasis op seksuele activiteit en een Dermatology Quality of Life Index (DLQI).

Tabel 8. Resultaten op week 12 bij volwassenen met genitale psoriasis in de IXORA-Q-studie; NRI^a

Eindpunten	Taltz	Placebo	Vershil t.o.v. placebo (95% BI)
Aantal gerandomiseerde patiënten (N)	N=75	N=74	
sPGA of genitalia “0” or “1”	73%	8%	65% (53%, 77%)
sPGA “0” or “1”	73%	3%	71% (60%, 81%)
DLQI 0,1 ^b	45%	3%	43% (31%, 55%)
N met baseline GPSS Itch NRS Score ≥ 3	N=62	N=60	
GPSS genital Itch (≥ 3 punten verbetering)	60%	8%	51% (37%, 65%)
N met baseline SFQ Item 2 Score ≥ 2	N=37	N=42	
SFQ-item 2 score, “0” (nooit gelimiteerd) of “1” (zelden gelimiteerd)	78%	21%	57% (39%, 75%)

^a Afkortingen: NRI = Non-Responder Imputation; sPGA = static Physician Global Assessment; GPSS = Genital Psoriasis Symptom Scale; SFQ = Sexual Frequency Questionnaire; DLQI = Dermatology Quality of Life Index; ^b Total DLQI score van 0,1 geeft aan dat de conditie van de huid geen enkel effect heeft op het leven van de patiënt. sPGA van “0” of “1” is equivalent aan “schoon” of “minimaal”; NRS = Numeric Rating Scale

Pediatrie plaque psoriasis

In een gerandomiseerde, dubbelblinde, multicenter, placebogecontroleerde studie (IXORA-Peds) werden 201 kinderen geïncludeerd in de leeftijd van 6 tot 18 jaar, met matige tot ernstige plaque psoriasis (vastgesteld met een sPGA-score ≥ 3 , waarbij $\geq 10\%$ van het lichaamsoppervlak aangedaan is en een PASI-score ≥ 12) die kandidaat waren voor fotherapie of systemische therapie of die ontoereikend reageerden op lokale therapie.

Patiënten werden gerandomiseerd naar placebo (n=56), etanercept (n=30) of Taltz (n=115) met een dosering gestratificeerd naar gewicht:

- < 25 kg: 40 mg op week 0 gevolgd door 20 mg Q4W (n=4)
- 25 kg tot 50 kg: 80 mg op week 0 gevolgd door 40 mg Q4W (n=50)
- > 50 kg: 160 mg op week 0 gevolgd door 80 mg Q4W (n=147)

Patiënten die naar etanercept werden gerandomiseerd (patiënten met ernstige psoriasis) kregen 0,8 mg/kg, de dosis overschreed de 50 mg niet, elke week vanaf week 0 tot en met week 11.

De respons op de behandeling werd na 12 weken beoordeeld en gedefinieerd als het percentage patiënten die het co-primaire eindpunt bereikten van een sPGA-score van “0” (schoon) of “1” (nagenoeg schoon) met ten minste een verbetering van 2 punten t.o.v. de baseline en het percentage patiënten dat een vermindering bereikte van de PASI-score van ten minste 75% (PASI 75) t.o.v. de baseline.

Andere beoordeelde uitkomsten op week 12 omvatten het percentage patiënten die PASI 90, PASI 100, sPGA van “0” en een verbetering van de ernst van jeuk, gemeten aan de hand van een vermindering van ten minste 4 punten op een 11-punts numerieke beoordelingsschaal voor jeuk. Patiënten hadden een mediane baseline PASI-score van 17, uiteenlopend van 12 tot 49. De baseline sPGA-score was ernstig of zeer ernstig bij 49%. Van alle patiënten had 22% eerder fotherapie gekregen en 32% eerdere conventionele systemische therapie voor de behandeling van psoriasis. 25% van de patiënten (n=43) was jonger dan 12 jaar (14% van de patiënten [n=24] was 6-9 jaar en 11% van de patiënten [n=19] was 10-11 jaar; 75% (n=128) was 12 jaar of ouder.

De klinische responsen worden getoond in tabel 9.

Tabel 9. Werkzaamheid bij pediatrie patiënten met plaque psoriasis, NRI

Eindpunten	Taltz ^a (N=115) n (%)	Placebo (N=56) n (%)	Vershil vs. placebo (95% BI)	Etanercept ^b (N=30) n (%)	Vershil vs. etanercept (95% BI) ^b
sPGA "0" (schoon) of "1" (nagenoeg schoon) ^c					
week 4	55 (48)	4 (7)	40,7 (29,3, 52,0) ^f	0(0)	36,8 (21,5, 52,2)
week 12 ^c	93 (81)	6 (11)	70,2 (59,3, 81,0) ^f	16 (53)	23,0 (0,6, 45,4)
sPGA "0" (schoon) ^d	60 (52)	1 (2)	50,4 (40,6, 60,2) ^f	5 (17)	46,5 (26,2, 66,8)
PASI 75					
week 4	62 (54)	5 (9)	45,0 (33,2, 56,8) ^f	3 (10)	34,7 (15,6, 53,8)
week 12 ^c	102 (89)	14 (25)	63,7 (51,0, 76,4) ^f	19 (63)	20,9 (0,1, 41,7)
PASI 90 ^d	90 (78)	3 (5)	72,9 (63,3, 82,5) ^f	12 (40)	36,3 (14,2, 58,5)
PASI 100 ^d	57 (50)	1 (2)	47,8 (38,0, 57,6) ^f	5 (17)	43,9 (23,4, 64,3)
Jeuk NRS (≥ 4 pun- ten verbetering) ^{d, e}	59 (71)	8 (20)	51,1 (35,3, 66,9) ^f	Niet beoordeeld	---

Afkortingen: N = aantal patiënten in de intent-to-treat-populatie; NRI = non-responder imputation.

^a Op week 0 kregen proefpersonen 160 mg, 80 mg of 40 mg Taltz, gevolgd door 80 mg, 40 mg of 20 mg elke 4 weken, afhankelijk van de gewichtsklasse, gedurende 12 weken.

^b Vergelijkingen met etanercept werden uitgevoerd in de subpopulatie patiënten met ernstige psoriasis (N voor Taltz = 38) buiten de VS en Canada.

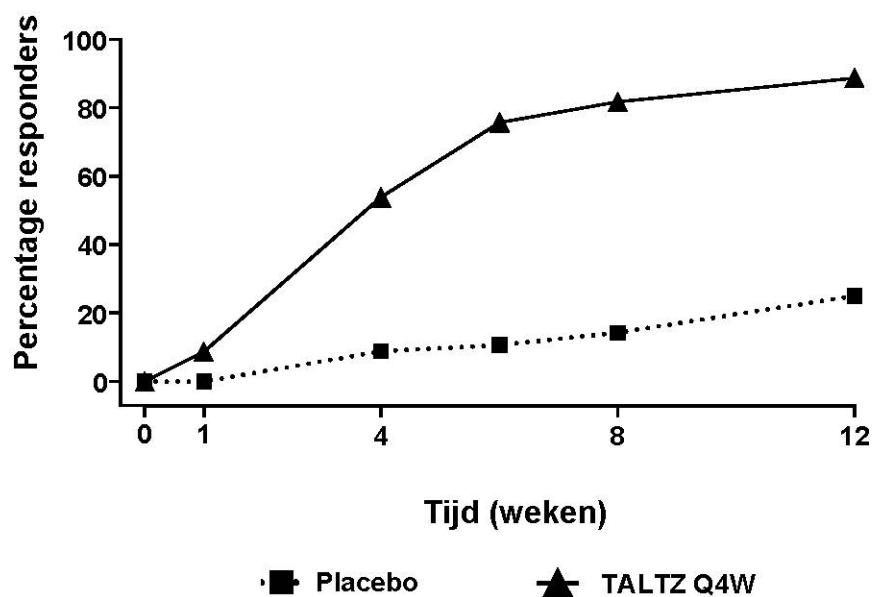
^c Co-primaire eindpunten.

^d Resultaten op week 12.

^e Jeuk-NRS (verbetering ≥ 4) bij patiënten met een baseline voor jeuk op een NRS ≥ 4. De aantallen ITT- patiënten met een baseline NRS-score ≥ 4 voor jeuk zijn de volgende: Taltz, n = 83; PBO, n = 40.

^f p < 0.001

Figuur 3. Percentage patiënten in de pediatrie psoriasisstudie tot en met week 12 die PASI 75 bereikten



Patiënten in de behandelgroep met ixekizumab hadden vergeleken met placebo klinisch relevant hogere CDLQI/DLQI (0,1)-responsen op week 12 (NRI). Het verschil tussen de behandelgroepen was zichtbaar vanaf week 4.

Vergeleken met placebo waren er op week 12 grotere veranderingen vs. baseline bij nagelpsoriasis (vastgesteld met de Nail Psoriasis Severity Index [NAPSI=0: Taltz 18% (6/34), placebo 0% (0/12)], bij psoriasis op de hoofdhuid (vastgesteld met de Psoriasis Scalp Severity Index [PSSI=0: Taltz 69% (70/102), placebo 16% (8/50)]) en bij psoriasis van de handpalmen en voetzolen (vastgesteld met de Psoriasis Palmoplantar Severity Index [PPASI 75; Taltz 53% (9/17), placebo 11% (1/9)]).

Arthritis psoriatica

Taltz werd onderzocht in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase III-studies bij 780 patiënten met actieve arthritis psoriatica (≥ 3 gezwollen en ≥ 3 pijnlijke gewrichten). Patiënten hadden een diagnose van arthritis psoriatica (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis [CASPAR] criteria) gedurende een mediaan van 5,33 jaren en hadden bestaande huidlaesies door plaque psoriasis (94,0%) of een gedocumenteerde geschiedenis van plaque psoriasis, met 12,1% van de patiënten met matige tot ernstige plaque psoriasis bij baseline. Meer dan 58, 9% en 22,3% van de patiënten met arthritis psoriatica had respectievelijk enthesitis en dactylitis bij baseline. Het primaire eindpunt in beide studies was een American College of Rheumatology (ACR) 20 respons op week 24, gevolgd door een langetermijnverlengingsperiode van week 24 tot week 156 (3 jaar).

In arthritis psoriatica studie 1 (SPIRIT-P1) werden patiënten die naïef waren voor behandeling met biologicals en die actieve arthritis psoriatica hadden, gerandomiseerd naar placebo, adalimumab 40 mg eenmaal per 2 weken (referentie-arm met actieve controle), Taltz 80 mg eenmaal per 2 weken (Q2W) of 80 mg eenmaal per 4 weken (Q4W). Beide Taltz doseringregimes hadden een startdosis van 160 mg. 85,3% van de patiënten in deze studie was eerder behandeld met ≥ 1 cDMARD. 53% van de patiënten gebruikte gelijktijdig MTX in een gemiddelde weekdosering van 15,8 mg. 67% van de patiënten die gelijktijdig MTX gebruikten, had een dosering van 15 mg of hoger. Patiënten met een ontoereikende respons ontvingen op week 16 rescue-therapie (aanpassing naar de achtergrondtherapie). Patiënten op Taltz Q2W of Q4W bleven op de hen oorspronkelijk toegekende dosering met Taltz. Patiënten die adalimumab of placebo ontvingen werden 1:1 opnieuw gerandomiseerd naar Taltz Q2W of Q4W op week 16 of 24, gebaseerd op hun responderstatus. 243 patiënten voltooiden de verlengingsperiode van 3 jaar op Taltz.

In arthritis psoriatica studie 2 (SPIRIT-P2) waren patiënten opgenomen die eerder waren behandeld met een anti-TNF middel en stopten met het anti-TNF middel vanwege óf gebrek aan werkzaamheid óf intolerantie (anti-TNF-IR patiënten). Patiënten werden gerandomiseerd naar placebo, Taltz 80 mg eenmaal per 2 weken (Q2W) of 80 mg eenmaal per 4 weken (Q4W). Beide Taltz doseringen hadden een startdosis van 160 mg. 56% en 35% van de patiënten hadden een ontoereikende respons met respectievelijk 1 anti-TNF middel of 2 anti-TNF-middelen. In SPIRIT-P2 werden 363 patiënten geëvalueerd van wie 41% gelijktijdig MTX gebruikten in een gemiddelde week- dosering van 16,1 mg. 73,2% van de patiënten die gelijktijdig MTX gebruikten, had een dosering van 15 mg of hoger. Patiënten met een ontoereikende respons ontvingen op week 16 rescue-therapie (aanpassing naar de achtergrondtherapie). Patiënten op Taltz Q2W of Q4W bleven op de hen oorspronkelijk toegekende dosering met Taltz. Patiënten die placebo ontvingen werden 1:1 opnieuw gerandomiseerd naar Taltz Q2W of Q4W op week 16 of 24, gebaseerd op hun responderstatus. 168 patiënten voltooiden de verlengingsperiode van 3 jaar op Taltz.

Verschijnselen en symptomen

Behandeling met Taltz resulteerde in significante verbetering van de ziekte-activiteit op week 24 vergeleken met placebo (zie tabel 10).

Tabel 10. Resultaten werkzaamheid in SPIRIT-P1 en SPIRIT-P2 op week 24

Eindpunten	SPIRIT-P1						SPIRIT-P2					
	PBO (N = 106)	Taltz Q4W (N = 107)	Taltz Q2W (N = 103)	ADA (N = 101)	Verschil in responsratio t.o.v. placebo (95% BI)		PBO (N = 118)	Taltz Q4W (N = 122)	Taltz Q2W (N = 123)	Verschil in responsratio t.o.v. placebo (95% BI)		
ACR 20 respons, n (%)												
Week 24	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 respons, n (%)												
Week 24	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 respons, n (%)												
Week 24	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	
Minimale ziekte activiteit (MDA) n (%)												
Week 24	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	
ACR 50 en PASI 100 bij patiënten met \geq 3% BSA psoriasis aantasting van de huid op baseline, n (%)												
Week 24	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	

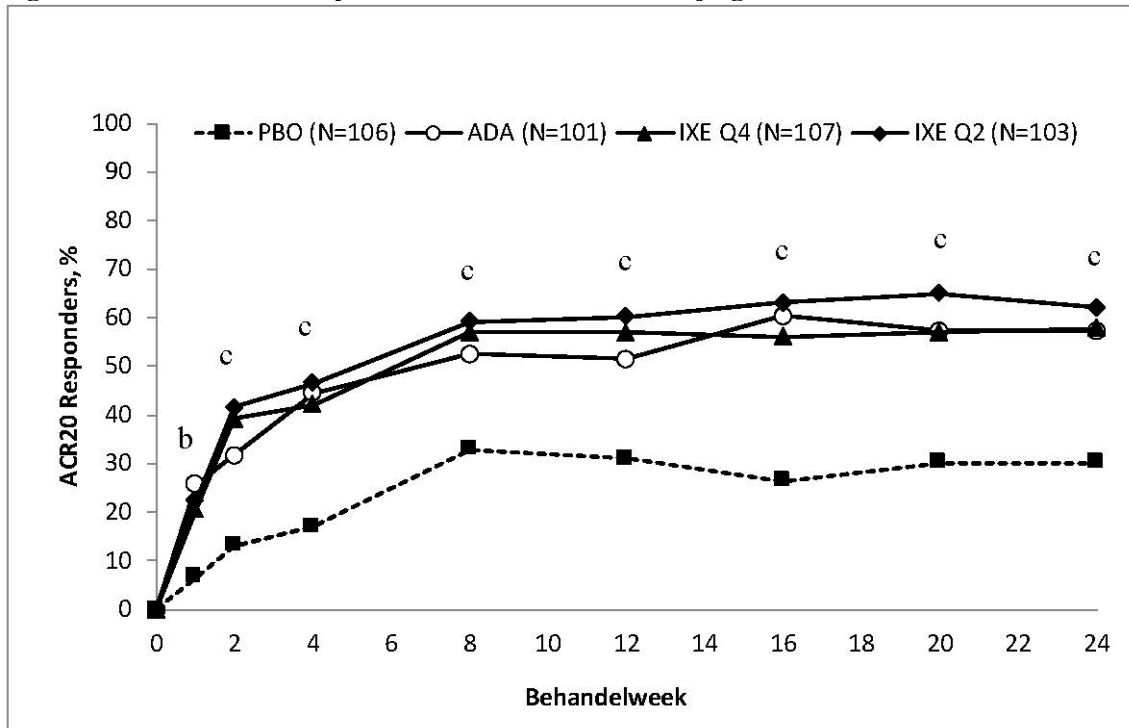
Afkortingen: ACR20/50/70 = American College of Rheumatology 20%/50%/70% respons percentage; ADA = adalimumab; BSA = body surface area (lichaamsoppervlak); BI = Betrouwbaarheidsinterval; Q4W = Taltz 80 mg elke 4 weken; Q2W = Taltz 80 mg elke 2 weken; N = aantal patiënten in de analyse populatie; n = aantal patiënten in de gespecificeerde categorie; NRI = non-responder imputation; PASI 100 = psoriasis area and severity index 100% verbetering; PBO = placebo. Opmerking: patiënten die op week 16 rescuemedicatie hebben ontvangen of die gestopt zijn of waarvan data ontbreekt zijn toegerekend als non-responders voor de week 24 analyses. Gelijktijdig gebruikte cDMARDs zijn methotrexaat, leflunomide en sulfasalazine. ^a $p < 0,05$; ^b $p < 0,01$; ^c $p < 0,001$ vergeleken met placebo.

Bij patiënten met reeds bestaande dactylitis of enthesitis resulteerde behandeling met Taltz Q4W in een verbetering van de dactylitis en enthesitis in week 24 in vergelijking met placebo (resolutie 78% vs 24%; $p < 0,001$, resp. 39% vs. 21%; $p < 0,01$).

Bij patiënten met \geq 3% BSA was de verbetering van de huid in week 12 gemeten als 75% verbetering in de Psoriasis Area Severity Index (PASI 75) 67% (91/141) bij patiënten die behandeld werden met het Q4W doseringsregime en 9% (12/134) voor patiënten behandeld met placebo ($p < 0,001$). Het aandeel patiënten dat een respons van PASI 75, PASI 90 en PASI 100 haalde op week 24 was groter met Taltz Q4W in vergelijking met placebo ($p < 0,001$). Bij patiënten met gelijktijdige matige tot ernstige psoriasis en arthritis psoriatica liet het Taltz Q2W doseringsregime een significant hoger responspercentage zien voor PASI 75, PASI 90 en PASI 100 in vergelijking met placebo ($p < 0,001$) en liet een klinisch relevant voordeel zien t.o.v. het Q4W doseringsregime.

De responsen op behandeling met Taltz waren significant groter dan met placebo, al vanaf week 1 voor ACR 20, week 4 voor ACR 50 en week 8 voor ACR 70, en hielden aan tot en met week 24; de effecten hielden tot 3 jaar aan bij de patiënten die in de studie bleven.

Figuur 4. ACR 20 respons in SPIRIT-P1 over de tijd gezien tot en met week 24



Voor zowel Taltz Q2W als voor Q4W: *b* $p < 0,01$ en *c* $p < 0,001$ in vergelijking met placebo.

In SPIRIT-P1 en SPIRIT-P2 zijn vergelijkbare responsen gezien voor ACR 20/50/70 bij patiënten met arthritis psoriatica ongeacht of zij wel of niet gelijktijdig cDMARDs kregen, waaronder behandeling met methotrexaat.

In SPIRIT-P1 en SPIRIT-P2 zijn verbeteringen aangetoond in alle onderdelen van de ACR-scores inclusief de patiëntbeoordeling van de pijn. Op week 24 was het deel van de patiënten dat een aangepaste Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC) respons haalde groter bij patiënten die met Taltz werden behandeld dan met placebo.

In SPIRIT-P1 hield de werkzaamheid aan tot aan week 52 zoals beoordeeld volgens ACR 20/50/70, MDA, resolutie van enthesitis, resolutie van dactylitis, en PASI 75/90/100 responspercentages.

De werkzaamheid en veiligheid van Taltz werden aangetoond onafhankelijk van leeftijd, geslacht, ras, duur van de ziekte, lichaamsgewicht op baseline, psoriasis bij baseline, baseline CRP, baseline DAS28-CRP, gelijktijdig gebruik van corticosteroïden en eerdere behandeling met een biological. Taltz was effectief bij patiënten die naïef waren voor behandeling met biologicals, patiënten die waren blootgesteld aan biologicals en patiënten bij wie behandeling met biologicals had gefaald.

In SPIRIT-P1 voltooiden 63 patiënten een behandeling van 3 jaar met ixekizumab Q4W. Onder de 107 patiënten die waren gerandomiseerd naar ixekizumab Q4W (NRI-analyse in de ITT-populatie) werd in week 156 bij respectievelijk 54 patiënten (50%), 41 patiënten (38%), 29 patiënten (27%) en 36 patiënten (34%) een ACR20-, ACR50-, ACR70- en MDA-respons waargenomen.

In SPIRIT-P2 voltooiden 70 patiënten een behandeling van 3 jaar met ixekizumab Q4W. Onder de 122 patiënten die waren gerandomiseerd naar ixekizumab Q4W (NRI-analyse in de ITT-populatie) werd in week 156 bij respectievelijk 56 patiënten (46%), 39 patiënten (32%), 24 patiënten (20%) en 33 patiënten (27%) een ACR20-, ACR50-, ACR70- en MDA-respons waargenomen.

Radiografische respons

In SPIRIT-P1 is de remming van progressie van structurele schade radiografisch beoordeeld en uitgedrukt in de verandering in aangepaste Total Sharp Score (mTSS) en zijn componenten, de

Erosion Score (ES) en de Joint Space Narrowing score (JSN) op weken 24 en 52 ten opzichte van de uitgangswaarde. De gegevens uit week 24 zijn weergegeven in tabel 11.

Tabel 11. Verandering in aangepaste Total Sharp Score in SPIRIT-P1

					Verschil met placebo (95% BI)	
	PBO (N = 106)	Taltz Q4W (N = 107)	Taltz Q2W (N = 103)	ADA (N = 101)	Taltz Q4W	Taltz Q2W
Baseline score, gemiddelde (SD)	17,6 (28,62)	19,2 (32,68)	15,2 (28,86)	15,9 (27,37)	nvt	nvt
Verandering t.o.v. baseline op week 24, LSM (SF)	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

Afkortingen: ADA = adalimumab; BI = betrouwbaarheidsinterval; Q4W = Taltz 80 mg elke 4 weken; Q2W = Taltz 80 mg elke 2 weken; LSM = least squares mean; N = aantal patiënten in de analyse populatie; PBO = placebo; SF = standaardfout; SD = standaarddeviatie.

^b p < 0,01; ^c p < 0,001 in vergelijking met placebo.

Radiografisch vastgestelde progressie van gewrichtsschade werd geremd door Taltz (tabel 11) op week 24 en het percentage patiënten zonder radiografisch vastgestelde progressie van gewrichtsschade (gedefinieerd als een verandering t.o.v. baseline in mTSS van $\leq 0,5$) vanaf randomisatie tot week 24 was 94,8% voor Taltz Q2W ($p < 0,001$), 89,0% voor Taltz Q4W ($p=0,026$), en 95,8% voor adalimumab ($p < 0,001$), allen in vergelijking met 77,4% voor placebo. Op week 52 was de gemiddelde verandering t.o.v. de uitgangswaarde in mTSS 0,27 voor placebo/Taltz Q4W; 0,54 voor Taltz Q4W/Taltz Q4W en 0,32 voor adalimumab/Taltz Q4W. Het percentage patiënten zonder radiografisch vastgestelde progressie van gewrichtsschade vanaf randomisatie tot week 52 was 90,9% voor placebo/Taltz Q4W; 85,6% voor TaltzQ4W/TaltzQ4W en 89,4% voor adalimumab/Taltz Q4W. Ten opzichte van baseline hadden patiënten geen structurele progressie (gedefinieerd als mTSS $\leq 0,5$) in de behandelarmen als volgt: placebo/Taltz Q4W 81,5% (N=22/27), Taltz Q4W/Taltz Q4W 73,6% (N=53/72) en adalimumab/Taltz Q4W 88,2% (N=30/34).

Fysiek functioneren en gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven

In zowel SPIRIT-P1 als SPIRIT-P2 lieten patiënten die behandeld zijn met Taltz Q2W ($p < 0,001$) en Q4W ($p < 0,001$) een significante verbetering in fysiek functioneren zien in vergelijking met placebo-behandelde patiënten zoals beoordeeld met de Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) op week 24. Deze verbetering hield aan tot en met week 52 in SPIRIT-P1.

Patiënten die met Taltz werden behandeld meldden verbeteringen in gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven zoals gemeten met de Physical Component Summary of the Short Form-36 Health Survey (SF-36 PCS) score ($p < 0,001$). Er werden ook verbeteringen gezien in moeheid zoals beoordeeld met de Fatigue severity NRS scores ($p < 0,001$).

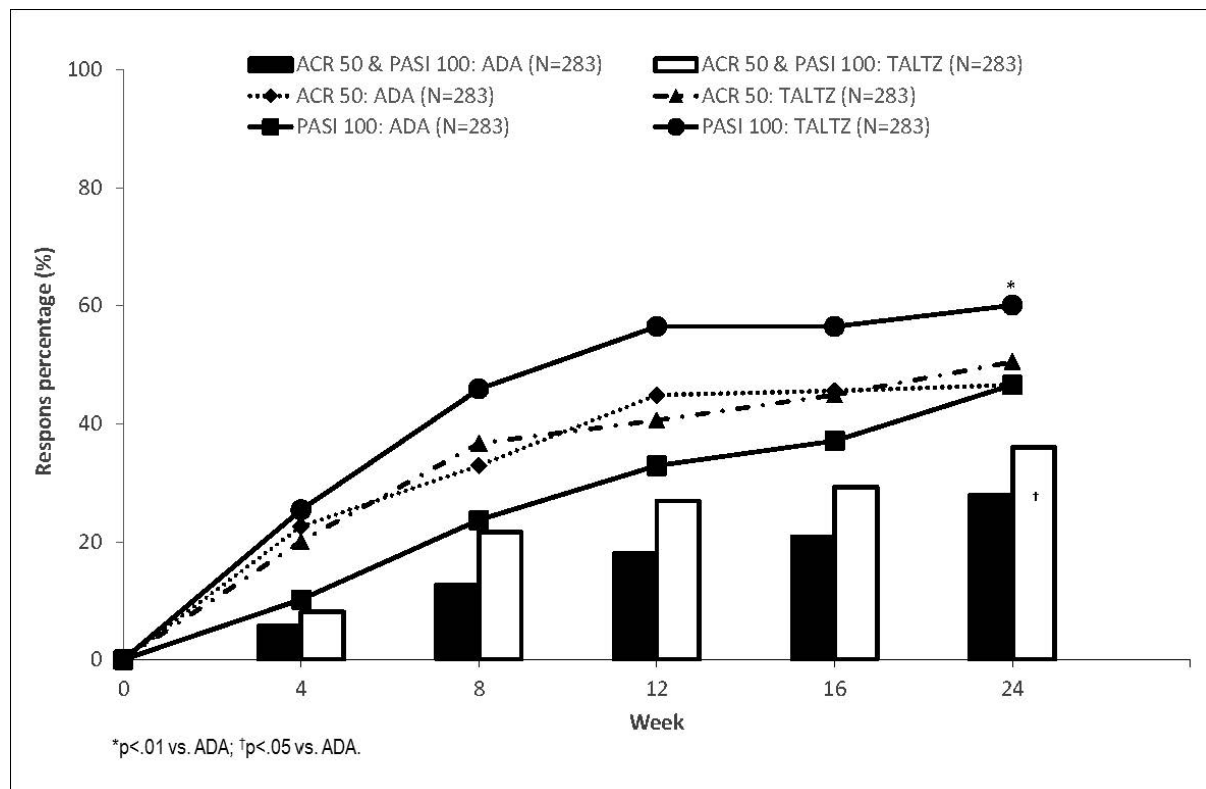
Postmarketing fase 4, direct vergelijkende studie

De werkzaamheid en veiligheid van Taltz zijn onderzocht in een multicenter, gerandomiseerde, open-label, geblindeerde beoordelaar, parallelgroepen studie (SPIRIT-H2H) vergeleken met adalimumab (ADA) bij 566 patiënten met PsA die naïef waren voor behandeling met biologische disease-modifying anti-rheumatic drugs (bDMARD). Patiënten werden gestratificeerd naar baseline gebaseerd op gelijktijdig gebruik van cDMARD en aanwezigheid van matige tot ernstige psoriasis (PASI ≥ 12 , BSA ≥ 10 en sPGA ≥ 3).

Taltz was superieur t.o.v. ADA op het primaire eindpunt: het gelijktijdig bereiken van een ACR 50 en PASI 100 respons op week 24 (Taltz 36,0 % vs ADA 27,9%; $p=0,036$; 95% betrouwbaarheidsinterval [0,5%, 15,8%]). Taltz liet ook non-inferioriteit zien (pre-gespecificeerde marge van -12%) t.o.v. ADA op ACR 50 (ITT analyse: Taltz 50,5% vs ADA 46,6%; 3,9% verschil vs. ADA; 95% betrouwbaarheidsinterval [-4,3%; 12,1%]; PPS analyse Taltz: 52,3%, ADA: 53,1%, verschil: -0,8% [BI: -10,3%; 8,7%]) en superioriteit op PASI 100 op week 24 (60,1% met Taltz vs 46,6% met ADA, $p=0,001$), welke de belangrijkste secundaire eindpunten waren van de studie. In week 52 bereikte een

groter aantal met Taltz behandelde patiënten tegelijkertijd ACR50 en PASI 100 [39% (111/283) vs. 26% (74/283)] en PASI 100 [64% (182/283) vs. 41% (117/283)] versus ADA. De behandeling met Taltz en ADA resulteerde in vergelijkbare ACR50-responsen [49,8% (141/283) vs. 49,8% (141/283)]. Responsen op Taltz waren consistent wanneer toegepast als monotherapie of met gelijktijdig gebruik van methotrexaat.

Figuur 5. Primair eindpunt (gelijktijdige ACR 50 & PASI 100) en belangrijkste secundaire eindpunten (ACR 50; PASI 100) responspercentages week 0 – 24 [ITT populatie, NRI]**



** Taltz 160 mg op week 0, vervolgens 80 mg elke 2 weken tot week 12 en elke 4 weken hierna, voor patiënten met matige tot ernstige plaque psoriasis of 160 mg op week 0, vervolgens 80 mg elke 4 weken voor andere patiënten, ADA 80 mg op week 0, vervolgens 40 mg elke 2 weken vanaf week 1 voor patiënten met matige tot ernstige plaque psoriasis of 40 mg op week 0, vervolgens 40 mg elke 2 weken voor andere patiënten.

Significantie alleen gegeven voor pre-gedefinieerd, op multiplicititeit getest eindpunt.

Axiale spondyloartritis

Taltz werd in 3 gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studies (twee bij radiografische en één bij niet-radiografische axiale spondyloartritis) onderzocht bij in totaal 960 volwassen patiënten met axiale spondyloartritis.

Radiografische axiale spondyloartritis

Taltz werd bij in totaal 657 patiënten onderzocht in 2 gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, dubbelblinde studies (COAST-V en COAST-W) bij volwassen patiënten met actieve ziekte zoals gedefinieerd volgens de Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) van ≥ 4 en op een numerieke waarderingschaal een totale rugpijn van ≥ 4 ondanks therapie met niet-steroïdale ontstekingsremmers (NSAID's). Binnen beide studies hadden patiënten bij baseline gemiddeld 17 jaar (mediaan van 16 jaar) verschijnselen. Ongeveer 32% van de patiënten gebruikte gelijktijdig een cDMARD bij baseline.

COAST-V evalueerde 341 biological-naïve patiënten behandeld met ofwel Taltz 80 mg of 160 mg op week 0 gevolgd door 80 mg elke 2 weken (Q2W) of 4 weken (Q4W), adalimumab 40 mg elke 2 weken, of met placebo. Patiënten die placebo ontvingen werden op week 16 opnieuw gerandomiseerd naar Taltz (startdosis van 160 mg gevolgd door 80 mg of Q2W of Q4W). Op week 16 werden patiënten die adalimumab ontvingen opnieuw gerandomiseerd naar Taltz (80 mg Q2W of Q4W).

COAST-W evalueerde 316 patiënten die eerdere ervaring hadden met 1 of 2 TNF-remmers (90% reageerde ontoereikend en 10% verdroeg geen TNF-remmers). Alle patiënten werden behandeld met Taltz 80 mg of 160 mg op week 0 gevolgd door 80 mg Q2W of Q4W, of met placebo. Op week 16 werden patiënten die placebo ontvingen opnieuw gerandomiseerd naar Taltz (startdosis van 160 mg gevolgd door 80 mg of Q2W of Q4W).

Het primaire eindpunt in beide studies was het percentage patiënten dat een Assessment of Spondyloarthritis International Society 40 (ASAS40) respons bereikte op week 16.

Klinische respons

In beide studies lieten de patiënten die met Taltz 80 mg Q2W of 80 mg Q4W werden behandeld op week 16 grotere verbeteringen zien in de ASAS40 en ASAS20 responsen vergeleken met placebo (tabel 12). De responsen waren vergelijkbaar tussen patiënten en niet afhankelijk van de gebruikte comedicatie. In COAST-W werden responsen gezien ongeacht het aantal eerder gebruikte TNF-remmers.

Tabel 12 Werkzaamheidsresultaten in COAST-V en COAST-W op week 16

	COAST-V, biological-naïef				COAST-W, ervaring met TNF-remmer		
	Taltz 80 mg Q4W ^a (N=81)	Placebo (N=87)	Vershil t.o.v. placebo ^g	Adalimumab 40 mg Q2W (N=90)	Taltz 80 mg Q4W ^c (N=114)	Placebo (N=104)	Vershil t.o.v. placebo
ASAS20 respons ^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 respons ^{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							
Verandering t.o.v. baseline	-1,4	-0,5	-1,0 (-1,3, -0,7)	-1,3***	-1,2	-0,1	-1,1 (-1,3, -0,8)
Baseline	3,7	3,9	***	3,7	4,2	4,1	***
BASDAI score							
Verandering t.o.v. baseline	-2,9	-1,4	-1,5 (-2,1, -0,9)	-2,5***	-2,2	-0,9	-1,2 (-1,8, -0,7)
Baseline	6,8 ⁱ	6,8 ⁱ	***	6,7 ⁱ	7,5	7,3	***
MRI van de wervelkolom SPARCC^d							
Verandering t.o.v. baseline	-11,0	-1,5	-9,5 (-12,6, -6,4) ***	-11,6***	-3,0	3,3	-6,3 (-10,0, -2,5) **
Baseline	14,5	15,8	***	20,0	8,3	6,4	***
BASDAI50 ^e n (%), NRI	34 (42,0%)	15 (17,2%)	24,7 (11,4, 38,1) ***	29 (32,2%)*	25 (21,9%) ^j	10 (9,6%) ^j	12,3 (2,8, 21,8)*
ASDAS < 2.1, n (%) (lage ziekte-activiteit), 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 (%) (inactieve ziekte), 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							
Verandering t.o.v. baseline	-2,4	-1,3	-1,1 (-2,0, -0,3)	-2,3*	-1,9	-0,9	-1,0 (-1,9, -0,1)
Baseline	7,5	8,1	*	8,2	10,0	9,0	*
SF-36 PCS							
Verandering t.o.v. baseline	7,7	3,6	4,1 (1,9, 6,2)	6,9**	6,6	1,4	5,2 (3,0, 7,4)
Baseline	34,0	32,0	***	33,5	27,5	30,6	***

Afkortingen: N = aantal patiënten in de intent-to-treat-populatie; NRI = non-responder imputation; patiënten waarvan de gegevens ontbraken werden aangeduid als non-responders.

ASAS HI = Assessment of SpondyloArthritis International Society Health Index; ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index;

CFB = gemiddelde verandering van de kleinste kwadraten t.o.v. baseline op week 16; MRI van de wervelkolom SPARCC = Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Magnetic Resonance Imaging Scoring of the Spine (23 discovertebrale eenhedenschaal)

^a Op week 0 ontvingen patiënten 80 mg of 160 mg Taltz.

^b Een ASAS20-respons wordt gedefinieerd als $\geq 20\%$ verbetering en een absolute verbetering t.o.v. baseline van ≥ 1 eenheid (spreiding van 0 tot 10) in ≥ 3 van 4 domeinen (Patient Global, rugpijn, functie en ontsteking) en geen verslechtering van $\geq 20\%$ en ≥ 1 eenheid (spreiding 0 tot 10) in het resterende domein. Een ASAS40-respons wordt gedefinieerd als een verbetering van $\geq 40\%$ en een absolute verbetering t.o.v. baseline van ≥ 2 eenheden in ≥ 3 van 4 domeinen zonder enige verslechtering in het resterende domein.

^c Primair eindpunt

^d De aantallen ITT-patiënten met magnetische kernspingegevens (MRI) bij baseline zijn als volgt: COAST-V: Taltz, $n = 81$; placebo, $n = 82$; ADA, $n = 85$. COAST-W: Taltz, $n = 58$; placebo, $n = 51$.

^e BASDAI50-respons wordt gedefinieerd als een verbetering van $\geq 50\%$ van de BASDAI-score bij baseline.

^f ASAS HI: beoordeling van de SpondyloArthritis International Society Health Index (ASAS HI) binnen

alle domeinen.

^g De gerapporteerde waarden zijn verschil in % (95%-BI) voor categorie-variabelen en verschil in LSM (95%-BI) voor continue variabelen.

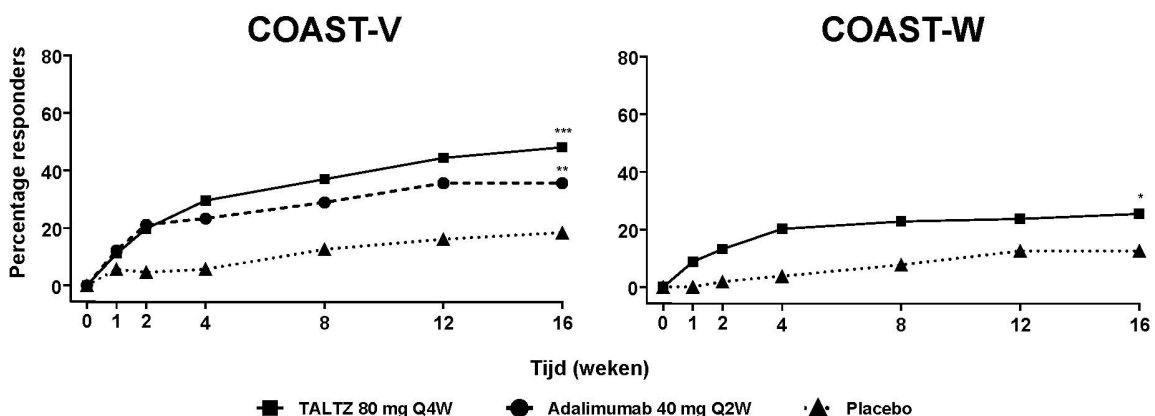
^h Post hoc-analyse, niet gecorrigeerd voor multipliciteit.

ⁱ Vooraf gespecificeerd, maar niet binnen het multipliciteitgecontroleerde schema

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ vergeleken met placebo.

Er waren verbeteringen in de belangrijke componenten van de ASAS40-responscriteria (rugpijn, BASFI, globale beoordeling van de patiënt, stijfheid) en andere maten voor ziekte-activiteit waaronder CRP op week 16.

Figuur 6. Percentage patiënten dat ASAS40-responsen bereikte tot en met week 16 in COAST-V en COAST-W, NRI^a



^a Patiënten met ontbrekende gegevens werden aangeduid als non-respondenten.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ vergeleken met placebo.

Een vergelijkbare respons in ASAS40 werd gezien bij patiënten ongeacht baseline-CRP-spiegels, baseline-ASDAS-scores en SPARCC-scores van MRI's van de wervelkolom. De ASAS40-respons werd aangetoond ongeacht leeftijd, geslacht, ras, ziekteduur, baseline-lichaamsgewicht, baseline-BASDAI-score en eerdere behandeling met biologicals.

In COAST-V en COAST-W hield de werkzaamheid aan tot week 52, beoordeeld volgens de eindpunten gepresenteerd in tabel 12 met inbegrip van ASAS20, ASAS40, ASDAS, BASDAI en ASAS HI responspercentages.

Gezondheidsgerelateerde uitkomsten

Versus placebo werden er al vanaf week 1 verbeteringen gezien van rugpijn, deze hielden aan tot en met week 16 [Taltz versus placebo: COAST-V -3,2 versus -1,7; COAST-W -2,4 versus -1,0]; verbetering in vermoeidheid en spinale mobiliteit werd aangetoond na 16 weken versus placebo. Verbeteringen in rugpijn, vermoeidheid en spinale mobiliteit hielden aan tot en met week 52.

Niet-radiografische axiale spondyloarthritis

Taltz werd in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie van 52 weken (COAST-X) onderzocht bij 303 volwassen patiënten met actieve axiale spondyloarthritis met een duur van ten minste 3 maanden. Patiënten moesten objectieve ontstekingsverschijnselen hebben gehad zoals aangetoond door een verhoogd C-reactief proteïne (CRP) en/of sacroiliitis aangetoond via magnetische kernspinresonantie (MRI) en geen definitief radiografisch bewijs van structurele schade aan de sacro-iliacale gewrichten. Patiënten hadden actieve ziekte zoals gedefinieerd met een Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) van ≥ 4 , en rugpijn ≥ 4 op een numerieke waarderingschaal (NRS) van 0 tot 10, ondanks therapie met niet-steroïdale ontstekingsremmers (NSAID's). Patiënten werden behandeld met Taltz 80 mg of 160 mg op week 0 gevolgd door 80 mg Q2W of 80 mg Q4W, of met placebo. Doseringsaanpassingen en/of starten met gelijktijdig gebruikte medicijnen (NSAID's, cDMARD's, corticosteroiden, analgetica) waren toegestaan vanaf week 16.

Bij baseline hadden patiënten verschijnselen van niet-radiografische axSpA gedurende gemiddeld 11 jaar. Ongeveer 39% van de patiënten gebruikte gelijktijdig een cDMARD.

Het primaire eindpunt was het percentage patiënten dat een Assessment of Spondyloarthritis International Society 40 (ASAS40)-respons op week 16 bereikte.

Klinische respons

In vergelijking met placebo bereikten grotere percentages patiënten die met Taltz 80 mg Q4W werden behandeld een ASAS40-respons op week 16 (tabel 13). De responsen waren vergelijkbaar ongeacht gelijktijdig gebruikte therapieën.

Tabel 13. Werkzaamheidsresultaten op week 16 in COAST-X, NRI^{a,b}

	Taltz 80 mg Q4W^c (N=96)	Placebo (N=105)	Vershil t.o.v. placebo^h
ASAS20 respons ^d , n (%), NRI	52 (54,2%)	41 (39,0%)	15,1 (1,5, 28,8)*
ASAS40 respons ^{d,e} , n (%), NRI	34 (35,4%)	20 (19,0%)	16,4 (4,2, 28,5)**
ASDAS			
Verandering t.o.v. baseline	-1,1	-0,6	-0,5 (-0,8, -0,3) ***
Baseline	3,8	3,8	
BASDAI-score			
Verandering t.o.v. baseline	-2,2	-1,5	-0,7 (-1,3, -0,1) *
Baseline	7,0	7,2	
MRI SIJ SPARCC^f			
Verandering t.o.v. baseline	-3,4	-0,3	-3,1 (-4,6, -1,6) ***
Baseline	5,1	6,3	
ASDAS < 2.1, n (%) (Lage ziekte-activiteit), NRI ^g	26 (27,7%)	13 (12,4%)	15,3 (4,3, 26,3) **
SF-36 PCS			
Verandering t.o.v. baseline	8,1	5,2	2,9 (0,6, 5,1) *
Baseline	33,5	32,6	

^a Afkortingen: N = aantal patiënten in de intent-to-treat-populatie; NRI = non-responder imputation; ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; Verandering t.o.v. baseline = verandering van de kleinste kwadraten t.o.v. baseline op week 16; MRI SIJ SPARCC = Spondyloarthritis Research Consortium of Canada magnetische kernspijuitslag van het sacro-iliacale gewricht.

^b Patiënten waarvan de gegevens ontbraken werden aangeduid als non-responders.

^c Op week 0 kregen patiënten 80 mg of 160 mg Taltz.

^d Een ASAS20-respons wordt gedefinieerd als $\geq 20\%$ verbetering en een absolute verbetering t.o.v. baseline van ≥ 1 eenheid (spreiding van 0 tot 10) in ≥ 3 van 4 domeinen (Patient Global, rugpijn, functie en ontsteking) en geen verslechtering van $\geq 20\%$ en ≥ 1 eenheid (spreiding 0 tot 10) in het resterende domein. Een ASAS40-respons wordt gedefinieerd als $\geq 40\%$ verbetering en een absolute verbetering t.o.v. baseline van ≥ 2 eenheden in ≥ 3 van 4 domeinen zonder enige verslechtering in het resterende domein

^e Primair eindpunt op week 16.

^f De aantallen ITT-patiënten met MRI-gegevens bij baseline zijn als volgt: Taltz, n = 85; placebo, n = 90.

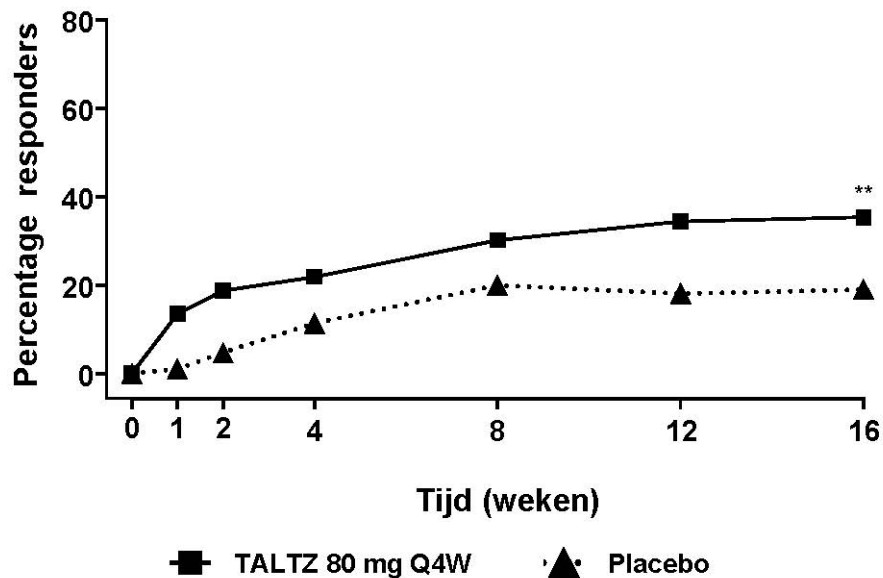
^g Patiënten waarvan de gegevens ontbraken werden aangeduid als non-responders. Percentages zijn gebaseerd op het aantal patiënten in de ITT-populatie met een baseline ASDAS $\geq 2,1$.

^h De gerapporteerde waardes zijn verschil in % (95%-BI) voor categorie-variabelen en verschil in LSM (95%-BI) voor continue variabelen.

* $p < 0,05$; * $p < 0,01$; * $p < 0,001$ vergeleken met placebo.

Op week 16 werd een verbetering gezien van de belangrijke componenten van de ASAS40-responscriteria (rugpijn, BASFI, globale beoordeling van de patiënt, stijfheid) en andere maten voor ziekte-activiteit lieten significante klinische verbetering.

Figuur 7. Percentage patiënten dat een ASAS40-respons bereikte tot en met week 16 in COAST-X, NRI^a



^a Patiënten met ontbrekende gegevens werden geteld als non-respondenten.

** $p < 0,01$ vergeleken met placebo.

De werkzaamheid hield aan tot aan week 52 zoals vastgesteld met behulp van de eindpunten die in tabel 13 worden getoond.

Gezondheidsgerelateerde uitkomsten

Er werden al vanaf week 1 verbeteringen aangetoond versus placebo van rugpijn; deze hielden aan tot en met week 16 [Taltz versus placebo: COAST-X: -2,4 versus -1,5]. Tevens bereikten patiënten die Taltz ontvingen een goede gezondheidsstatus (ASA HI van ≤ 5) versus placebo op week 16 en week 52.

Langetermijnuitkomsten van axiale spondyloartritis

Patiënten die een van de drie pivotale studies COAST-V/W/X (52 weken) voltooiden, kregen de mogelijkheid om deel te nemen aan een langetermijnverlengings- en gerandomiseerde onttrekkingsstudie (COAST-Y, met respectievelijk 350 en 423 geïncludeerde patiënten op respectievelijk Taltz Q4W en Q2W). Van de 157/773 patiënten (20,3%) die remissie bereikten (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score [ASDAS] tenminste eenmaal $< 1,3$ en geen ASDAS score $\geq 2,1$, op week 16 en week 20), werden 155 patiënten, die tot 76 weken waren behandeld met Taltz, op week 24 gerandomiseerd in de COAST-Y studie (placebo, $n=53$; Taltz Q4W, $n=48$; en Taltz Q2W, $n=54$). Van deze patiënten voltooiden 148 patiënten (95,5%) het bezoek op week 64 (placebo, $n=50$; Taltz Q4W, $n=47$; Taltz Q2W, $n=51$). Het primaire eindpunt was het deel van de patiënten in de gerandomiseerde onttrekkingspopulatie dat geen opvlamming had gedurende week 24 tot week 64 (samengevoegde Taltz Q2W en Taltz Q4W-groepen versus placebo). Een significant groter deel van de patiënten (NRI) in de samengevoegde Taltz-groepen (83,3% (85/102), $p < 0,001$) en Taltz Q4W (83,3% (40/48), $p=0,003$) had geen opvlamming gedurende week 24 tot week 64, in vergelijking met de patiënten die overgezet werden van Taltz naar placebo (54,7% (29/53)). In vergelijking met placebo (Log-Rank Test respectievelijk $p < 0,001$ en $p < 0,01$) werd de tijd tot een opvlamming significant vertraagd door Taltz (in beide samengevoegde Taltz-groepen en in de Taltz Q4W-groep).

Bij de patiënten die continu behandeld werden met Taltz Q4W (n=157) hield de ASAS40, ASDAS <2,1 en de BASDAI50-respons aan tot week 116.

Vaccinaties

In een studie bij gezonde personen werd geen veiligheidsprobleem geïdentificeerd bij twee geïnactiveerde vaccins (tetanus en pneumokokken), gekregen na twee doses ixekizumab (160 mg gevolgd door een tweede dosis van 80 mg twee weken later). De gegevens over de resultaten van de vaccinaties waren echter onvoldoende om een conclusie te trekken over een adequate immunrespons op deze vaccins na toediening van Taltz.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Taltz in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met plaque psoriasis en arthritis psoriatica/axiale spondyloarthritis (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na een enkelvoudige subcutane dosis ixekizumab bij patiënten met psoriasis, werden over een doseringsbereik van 5 tot 160 mg gemiddelde piekconcentraties bereikt binnen 4 tot 7 dagen. De gemiddelde (SD) maximale plasmaconcentratie (C_{max}) van ixekizumab, na de startdosis van 160 mg, was 19,9 (8,15) $\mu\text{g/ml}$.

Na de startdosis van 160 mg werd met het 80 mg Q2W toedieningsschema steady state bereikt in week 8. Gemiddelde (SD) schattingen van $C_{max,ss}$ en $C_{dal,ss}$ zijn 21,5 (9,16) $\mu\text{g/ml}$, en 5,23 (3,19) $\mu\text{g/ml}$.

Na de overstap van het toedieningsschema met 80 mg Q2W naar het toedieningsschema met 80 mg Q4W in week 12, zou steady state bereikt worden na ongeveer 10 weken. Gemiddelde (SD) schattingen van $C_{max,ss}$ en $C_{dal,ss}$ zijn 14,6 (6,04) $\mu\text{g/ml}$, en 1,87 (1,30) $\mu\text{g/ml}$.

De gemiddelde biologische beschikbaarheid van ixekizumab na subcutane toediening was 54% tot 90% in alle analyses.

Distributie

In populatiefarmacokinetische analyses was het gemiddelde totale distributievolume bij steady state 7,11 l.

Biotransformatie

Ixekizumab is een monoclonaal antilichaam en ontleedt naar verwachting op dezelfde manier als endogeen immunoglobuline via katabolisme in kleine peptiden en aminozuren.

Eliminatie

In de populatiefarmacokinetische analyse was de gemiddelde serumklaring 0,0161 l/uur. Klaring is onafhankelijk van de dosis. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd, zoals geschat aan de hand van populatiefarmacokinetische analyse, is 13 dagen bij patiënten met plaque psoriasis.

Lineariteit/non-lineariteit

De blootstelling (AUC) nam proportioneel toe over een doseringsbereik van 5 tot 160 mg toegediend als een subcutane injectie.

Farmacokinetische eigenschappen binnen de indicaties

De farmacokinetische eigenschappen van Taltz waren vergelijkbaar binnen de indicaties plaque psoriasis, arthritis psoriatica, radiografische axiale spondyloarthritis en niet- radiografische axiale spondyloarthritis.

Ouderen

Van de 4.204 patiënten met plaque psoriasis, in klinische studies blootgesteld aan Taltz, waren er in totaal 301, 65 jaar of ouder en 36 patiënten waren 75 jaar of ouder. Van de 1.118 patiënten met arthritis psoriatica die in klinische studies aan Taltz zijn blootgesteld waren in totaal 122 patiënten 65 jaar of ouder en 6 patiënten 75 jaar of ouder.

Gebaseerd op populatiefarmacokinetische analyse met een beperkt aantal oudere patiënten (n = 94) voor een leeftijd van ≥ 65 jaar en n = 12 voor een leeftijd van ≥ 75 jaar), is de klaring bij oudere patiënten en patiënten jonger dan 65 jaar hetzelfde.

Nier- of leverfunctiestoornis

Er zijn geen specifieke klinische farmacologische studies gedaan om het effect van nier- en leverfunctiestoornis op de farmacokinetiek van ixekizumab te beoordelen. Uitscheiding via de nieren van intact ixekizumab, een IgG MAb, is naar verwachting laag en van ondergeschikt belang; ook worden IgG MAb's voornamelijk geëlimineerd via intracellulair katabolisme en beïnvloedt een leverfunctiestoornis naar verwachting de klaring van ixekizumab niet.

Pediatrische populatie

Patiënten met pediatrie psoriasis (leeftijd 6 tot 18 jaar) kregen gedurende 12 weken ixekizumab toegediend volgens het aanbevolen pediatrie doseringsregime. Patiënten met een lichaamsgewicht van > 50 kg resp. 25 tot 50 kg hadden een gemiddelde \pm SD steady-state laagste concentratie van $3,8 \pm 2,2$ $\mu\text{g/ml}$ resp. $3,9 \pm 2,4$ $\mu\text{g/ml}$ op week 12.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Toediening van ixekizumab aan cynomolgus-apen gedurende 39 weken in subcutane doses tot 50 mg/kg per week veroorzaakte geen toxiciteit aan de organen of ongewenste effecten op de immuunfunctie (bijv. T-celafhankelijke antilichaamrespons en NK-celactiviteit). Een wekelijkse subcutane dosis van 50 mg/kg aan apen is ongeveer 19 keer de 160 mg startdosis van Taltz en resulteert bij apen in een blootstelling (AUC) die ten minste 61 maal hoger is dan de voorspelde gemiddelde steady-state-blootstelling bij mensen, toegediend in het aanbevolen toedieningsschema.

Niet-klinische studies om de carcinogene of mutagene potentie van ixekizumab te beoordelen, zijn niet uitgevoerd.

Er zijn geen effecten op geslachtsorganen, menstruele cycli of op sperma waargenomen bij seksueel rijpe cynomolgus-apen die gedurende 13 weken ixekizumab kregen in een wekelijkse subcutane dosis van 50 mg/kg.

In ontwikkelingstoxiciteitsstudies is aangetoond dat ixekizumab de placenta passeert en aanwezig is in het bloed van nakomelingen tot een leeftijd van 6 maanden. Een hogere incidentie van postnatale mortaliteit kwam voor bij het nageslacht van apen aan wie ixekizumab was gegeven vergeleken met een gelijksoortige controlegroep. Dit was primair gerelateerd aan vroege geboorte of verwaarlozing van het nageslacht door de moeder, algemene bevindingen bij niet-humane primate studies en wordt beschouwd als klinisch irrelevant.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sucrose

Polysorbaat 80

Water voor injecties

Natriumhydroxide kan worden gebruikt om de pH aan te passen.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C tot 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Taltz kan tot 5 dagen ongekoeld bewaard worden bij een temperatuur beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

1 ml oplossing in een heldere type I-glazen injectiespuit. Verpakkingen van 1, 2 of 3 voorgevulde injectiespuiten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De instructies voor het gebruik van de injectiespuit, bijgesloten in de bijsluiter, moeten nauwgezet worden opgevolgd.

De voorgevulde injectiespuit is alleen voor eenmalig gebruik.

Taltz mag niet worden gebruikt als er deeltjes in te zien zijn of als de oplossing troebel is en/of duidelijk bruin gekleurd.

Taltz dat bevroren is geweest, mag niet worden gebruikt.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Bereiding van een dosis van 40 mg ixekizumab voor kinderen met een lichaamsgewicht van 25 tot 50 kg

Doses ixekizumab van 40 mg moeten worden geprepareerd en toegediend door een gekwalificeerde zorgverlener.

Gebruik Taltz 80 mg oplossing voor injectie in voorgevulde injectiespuit alleen voor de bereiding van voorgeschreven pediatrische doses van 40 mg.

1. Breng de gehele inhoud van een voorgevulde injectiespuit in een steriele, heldere glazen injectieflacon. De injectieflacon NIET schudden of zwenken.
2. Gebruik een wegwerpinjectiespuit van 0,5 ml of 1,0 ml en een steriele naald om de voorgeschreven dosis (0,5 ml voor 40 mg) uit de injectieflacon op te zuigen.
3. Vervang de naald door een steriele naald van 27 Gauge om de patiënt te injecteren. Voer ongebruikte ixekizumab die in de injectieflacon achterblijft, af.

De bereide ixekizumab moet binnen 4 uur na het aanprikken van de steriele injectieflacon bij kamertemperatuur worden toegediend.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited, Dunderrow, Kinsale, Co. Cork, Ierland.

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1085/004

EU/1/15/1085/005

EU/1/15/1085/006

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 april 2016

Datum van laatste verlenging: 17 december 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

16 december 2021

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.