1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Taltz 80 mg, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 80 mg iksekizumabu w 1 ml.

Iksekizumab jest wytwarzany w linii komórkowej jajnika chomika chińskiego (ang. Chinese Hamster Ovary, CHO) za pomocą technologii rekombinacji DNA.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Jeden mililitr roztworu zawiera 0,30 mg polisorbatu 80.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Roztwór jest przejrzysty i bezbarwny do barwy jasnożółtej o pH nie mniejszym niż 5,2 i nie większym niż 6,2 oraz osmolarności nie mniejszej niż 235 mOsm/kg i nie większej niż 360 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Łuszczyca plackowata

Produkt leczniczy Taltz jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej u dorosłych wymagających leczenia ogólnego.

Łuszczyca plackowata u dzieci i młodzieży

Produkt leczniczy Taltz jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej u dzieci w wieku od 6 lat o masie ciała wynoszącej co najmniej 25 kg oraz u młodzieży wymagającej leczenia ogólnego.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Produkt leczniczy Taltz jest wskazany do stosowania w monoterapii lub w skojarzeniu metotreksatem w leczeniu aktywnego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, którzy nie odpowiedzieli w wystarczającym stopniu na terapię jednym lub wieloma lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (ang. DMARD - disease-modifying anti-rheumatic drug) albo nie tolerują takiego leczenia (patrz punkt 5.1).

Spondyloartropatia osiowa

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (spondyloartropatia osiowa ze zmianami radiograficznymi)
Produkt leczniczy Taltz jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną

postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne była niedostateczna.

Spondyloartropatia osiowa bez zmian radiograficznych
Produkt leczniczy Taltz jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych z obiektywnymi objawami stanu zapalnego, o czym świadczy podwyższenie stężenia białka C-reaktywnego (CRP) i (lub) wynik rezonansu magnetycznego (MR), u których odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) była niedostateczna.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony do stosowania zgodnie z zaleceniami i pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w diagnostyce i leczeniu chorób, w których stosowanie produktu jest wskazane.

Dawkowanie

Łuszczyca plackowata u dorosłych Zalecana dawka to 160 mg podane we wstrzyknięciach podskórnych (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) w tygodniu 0, następnie 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawane w tygodniu 2, 4, 6, 8, 10 i 12, a następnie dawka podtrzymująca wynosząca 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawana raz na 4 tygodnie (1x4 tyg.).

Łuszczyca plackowata u dzieci (w wieku 6 lat i starszych)
Brak jest dostępnych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat (patrz punkt 5.1). Dostępne dane nie przemawiają za podawaniem u osób o masie ciała mniejszej niż 25 kg.

Zalecaną dawkę podawaną we wstrzyknięciach podskórnych u dzieci ustalono na podstawie następujących grup wagowych:

Masa ciała u dzieci	**Zalecana dawka początkowa (tydzień 0)**	**Zalecana dawka podawana następnie co 4 tygodnie (1x4tyg.)**
Powyżej 50 kg	160 mg (dwa wstrzyknięcia po 80 mg)	80 mg
25 do 50 kg	80 mg	40 mg

Jeśli nie jest dostępna forma podania zawierająca dawkę 40 mg, iksekizumab w dawce 40 mg musi być przygotowywany i podawany przez wykwalifikowanego przedstawiciela fachowego personelu medycznego przy użyciu dostępnej w obrocie ampułko-strzykawki Taltz 80 mg.

Wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego Taltz 80 mg należy używać tylko u dzieci, u których wymagane jest podanie dawki 80 mg, ale przygotowanie dawki nie jest konieczne.

Produkt leczniczy Taltz nie jest zalecany do stosowania u dzieci o masie ciała poniżej 25 kg. Należy zapisać masę ciała dziecka i regularnie ją sprawdzać przed podaniem leku.

Łuszczycowe zapalenie stawów
Zalecana dawka to 160 mg podana we wstrzyknięciach podskórnych (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) w tygodniu 0, a następnie dawka 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawana raz na 4 tygodnie. U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów i współistniejącą łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zalecany schemat dawkowania jest taki sam jak w łuszczycy plackowatej.

Spondyloartropatia osiowa (ze zmianami radiograficznymi i bez zmian radiograficznych)
Zalecana dawka to 160 mg (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) we wstrzyknięciach podskórnych w tygodniu 0, a następnie 80 mg co 4 tygodnie (dodatkowe informacje, patrz punkt 5.1).

We wszystkich wskazaniach (łuszczyca plackowata u dorosłych i dzieci, łuszczycowe zapalenie stawów, spondyloartropatia osiowa) w przypadku pacjentów, u których po 16 do 20 tygodniach terapii stwierdzony zostanie brak odpowiedzi, należy rozważyć przerwanie leczenia. U niektórych pacjentów wykazujących początkowo odpowiedź częściową może później nastąpić poprawa w miarę kontynuacji leczenia przez ponad 20 tygodni.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku
Nie jest konieczna modyfikacja dawki u osób w wieku ≥ 65 lat (patrz punkt 5.2).

Ilość informacji dotyczących osób w wieku ≥ 75 lat jest ograniczona.

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby
Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem produktu leczniczego Taltz w tej grupie pacjentów. Nie można określić zalecanej dawki.

Dzieci i młodzież

Łuszczyca plackowata u dzieci (o masie ciała poniżej 25 kg i w wieku poniżej 6 lat)
Stosowanie produktu leczniczego Taltz u dzieci o masie ciała poniżej 25 kg i w wieku poniżej 6 lat w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej nie jest właściwe.

Łuszczycowe zapalenie stawów u dzieci
Nie określono jeszcze bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Taltz u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do poniżej 18 lat w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów (kategoria młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów). Dane nie są dostępne. Brak odpowiednich wskazań do stosowania produktu leczniczego Taltz w łuszczycowym zapaleniu stawów u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Sposób podawania

Podanie podskórne.

Produkt leczniczy Taltz jest przeznaczony do podawania we wstrzyknięciach podskórnych. Miejsca wstrzyknięć można kolejno zmieniać. W miarę możliwości należy unikać wstrzykiwania produktu w miejscach, w których na skórze występują zmiany łuszczycowe. Nie wolno wstrząsać roztworem i (lub) wstrzykiwaczem.

Pacjenci mogą samodzielnie wstrzykiwać produkt leczniczy Taltz po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie techniki wykonywania wstrzyknięć podskórnych, jeśli lekarz uzna to za stosowne. Lekarz powinien jednak zapewnić właściwą kontrolę pacjentów. Obszerna instrukcja podawania produktu znajduje się ulotce dołączonej do opakowania i w instrukcji użytkowania.

4.3 Przeciwwskazania

Ciężka nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Znaczące klinicznie aktywne infekcje (np. czynna gruźlica, patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zakażenia

Leczenie produktem Taltz wiąże się ze zwiększeniem częstości występowania takich zakażeń, jak infekcje górnych dróg oddechowych, kandydoza jamy ustnej, zapalenie spojówek i zakażenia grzybicze (patrz punkt 4.8).

Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania produktu leczniczego Taltz u pacjentów ze znaczącymi klinicznie przewlekłymi zakażeniami lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie. Pacjentom należy zalecić, aby zgłosili się po poradę do lekarza, jeśli wystąpią przedmiotowe lub podmiotowe objawy wskazujące na zakażenie. W przypadku rozwoju zakażenia należy uważnie obserwować pacjenta i przerwać stosowanie produktu leczniczego Taltz, jeśli pacjent nie odpowiada na standardowe leczenie lub jeśli zakażenie przybiera ciężką postać. Nie należy wznawiać leczenia produktem Taltz, dopóki zakażenie nie ustąpi.

Produktu leczniczego Taltz nie wolno podawać pacjentom z czynną gruźlicą. U pacjentów z gruźlicą utajoną należy rozważyć zastosowanie leczenia przeciwgruźliczego przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Taltz.

Nadwrażliwość

Zgłaszano występowanie ciężkich reakcji nadwrażliwości, w tym przypadki wstrząsu anafilaktycznego, obrzęku naczynioruchowego, pokrzywki i rzadko późnych (10-14 dni po wstrzyknięciu) ciężkich reakcji nadwrażliwości, w tym uogólnionej pokrzywki, duszności i wysokiego miana przeciwciał. W razie wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego Taltz i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Nieswoiste zapalenie jelit (w tym choroba Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego)

Zgłaszano przypadki wystąpienia nowo rozpoznanego lub zaostrzenia już istniejącego nieswoistego zapalenia jelit podczas stosowania iksekizumabu (patrz punkt 4.8). Nie zaleca się stosowania iksekizumabu u pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit. Jeśli u pacjenta wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy nieswoistego zapalenia jelit lub wystąpi zaostrzenie wcześniej istniejącego nieswoistego zapalenia jelit, stosowanie iksekizumabu należy przerwać i rozpocząć odpowiednie postępowanie medyczne.

Szczepienia

Produktu leczniczego Taltz nie należy stosować jednocześnie ze szczepionkami zawierającymi żywe drobnoustroje. Nie są dostępne dane dotyczące odpowiedzi na szczepionki zawierające żywe drobnoustroje. Nie ma wystarczających danych dotyczących odpowiedzi na szczepionki niezawierające żywych drobnoustrojów (patrz punkt 5.1).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Sód
Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w dawce j 80 mg, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

Polisorbat
Ten produkt leczniczy zawiera 0,3 mg polisorbatu 80 w każdym wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym 80 mg, co odpowiada 0,3 mg/ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W badaniach dotyczących łuszczycy plackowatej, nie przeprowadzono oceny bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Taltz w skojarzeniu z innymi lekami immunomodulującymi ani z fototerapią.
W analizach farmakokinetyki populacyjnej jednoczesne podawanie doustnych kortykosteroidów, NLPZ, sulfasalazyny lub metotreksatu nie wpływało na klirens iksekizumabu.

Substraty cytochromu CYP450

Przeprowadzono badania dotyczące interakcji z udziałem pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Na ich podstawie wykazano, że stosowanie iksekizumabu przez 12 tygodni jednocześnie z substancjami metabolizowanymi przez CYP3A4 (tj. midazolam), CYP2C9 (tj. warfaryna), CYP2C19 (tj. omeprazol), CYP1A2 (tj. kofeina) lub CYP2D6 (tj. dekstrometorfan) nie ma znaczącego klinicznie wpływu na farmakokinetykę tych substancji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i co najmniej przez 10 tygodni po jego zakończeniu.

Ciąża

Ilość danych dotyczących stosowania iksekizumabu u kobiet w ciąży jest ograniczona. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka i (lub) płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). W ramach środków ostrożności najlepiej jest unikać stosowania produktu leczniczego Taltz w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy iksekizumab przenika do pokarmu kobiecego i czy wchłania się do organizmu po spożyciu. Wykazano jednak, że w małych ilościach iksekizumab przenika do pokarmu samic małp należących do gatunku makaka jawajskiego. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy zaprzestać podawania produktu leczniczego Taltz, biorąc pod uwagę korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią i korzyści dla matki związane z leczeniem.

Płodność

Nie oceniano wpływu iksekizumabu na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Taltz nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Streszczenie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należały odczyny w miejscu wstrzyknięcia (15,5%) oraz infekcje górnych dróg oddechowych (16,4%) (najczęściej nieżyt błony śluzowej nosa i gardła).

Wykaz działań niepożądanych w ujęciu tabelarycznym

Niepożądane działania odnotowane w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu (Tabela 1) wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. W obrębie każdej grupy układowo-narządowej niepożądane działania sklasyfikowano według częstości występowania, zaczynając od najczęściej występujących. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania niepożądane działania przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Ponadto, odpowiednie kategorie częstości występowania dla każdego niepożądanego działania określono zgodnie z następującą zasadą: bardzo często (≥ 1/10); często (od ≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (od ≥ 1/1000 do < 1/100); rzadko (od ≥ 1/10 000 do < 1/1000); bardzo rzadko (< 1/10 000).

Ogółem 8956 pacjentów leczono produktem Taltz w badaniach klinicznych ze ślepą próbą i otwartą próbą dotyczących łuszczycy plackowatej, łuszczycowego zapalenia stawów, spondyloartropatii osiowej oraz innych schorzeń autoimmunologicznych. W tej grupie pacjentów 6385 osób przyjmowało produkt leczniczy Taltz co najmniej przez jeden rok, co odpowiada łącznie 19833 pacjentolat ekspozycji u dorosłych i 196 dzieci, co odpowiada łącznie 207 pacjentolat ekspozycji.

Tabela 1. Wykaz działań niepożądanych występujących w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu

Klasyfikacja organów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Infekcja górnych dróg oddechowych
	Często	Zakażenie grzybicze, Zakażenie wirusem opryszczki pospolitej (śluzówkowo-skórne)
	Niezbyt często	Grypa, Nieżyt błony śluzowej nosa, Kandydoza jamy ustnej, Zapalenie spojówek, Zapalenie tkanki łącznej
	Rzadko	Kandydoza przełyku
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	Neutropenia, Małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Obrzęk naczynioruchowy
	Rzadko	Wstrząs anafilaktyczny
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Ból jamy ustnej i gardła
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Nudności
	Niezbyt często	Nieswoiste zapalenie jelit
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Pokrzywka, Wysypka, Wyprysk
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Odczyny w miejscu wstrzyknięcia[a]

[a] *Patrz opis wybranych działań niepożądanych*

Opis wybranych działań niepożądanych

Odczyny w miejscu wstrzyknięcia
Najczęściej obserwowanymi odczynami w miejscu wstrzyknięcia były rumień i ból. Odczyny te miały przeważnie łagodne lub umiarkowane nasilenie i nie prowadziły do przerwania stosowania produktu leczniczego Taltz.
U osób dorosłych, w badaniach dotyczących łuszczycy plackowatej odczyny w miejscu wstrzyknięcia występowały częściej u osób o masie ciała < 60 kg niż u osób o masie ciała ≥ 60 kg (25 % w porównaniu z 14 % w przypadku grup stosujących schemat dawkowania 1x2tyg. i 1x4tyg. uwzględnionych łącznie). W badaniach dotyczących łuszczycowego zapalenia stawów odczyny w miejscu wstrzyknięcia występowały częściej u osób o masie ciała <100 kg niż u osób o masie ciała ≥100 kg (24% w porównaniu z 13% w przypadku grup stosujących schemat dawkowania 1x2tyg. i 1x4tyg. uwzględnionych łącznie). W badaniach dotyczących spondyloartropatii osiowej odczyny w miejscu wstrzyknięcia były podobne u osób o masie ciała <100 kg w porównaniu z osobami o masie ciała ≥100 kg (14% w porównaniu z 9% w przypadku grup stosujących schemat dawkowania 1x2tyg. i 1x4tyg. uwzględnionych łącznie). Ani w badaniach dotyczących łuszczycy plackowatej, ani w badaniach łuszczycowego zapalenia stawów, ani w badaniach spondyloartropatii osiowej zwiększenie częstości występowania odczynów w miejscu wstrzyknięcia w grupach leczonych według schematu 1x2tyg. i 1x4tyg. łącznie nie wiązało się ze wzrostem liczby przypadków rezygnacji z leczenia.

Opisane powyżej wyniki uzyskano przy zastosowaniu produktu Taltz w dotychczasowym składzie. W randomizowanym badaniu krzyżowym z pojedynczą ślepą próbą z udziałem 45 zdrowych ochotników, w którym porównywano produkt w pierwotnym składzie z produktem o zmienionym składzie, niezawierającym cytrynianów, uzyskano statystycznie istotne zmniejszenie wyników oceny bólu w

wizualnej skali analogowej VAS (ang. Visual Analogue Scale) dla produktu bez cytrynianu w porównaniu z produktem w pierwotnym składzie podczas wstrzykiwania (średnia różnica oceny w skali VAS obliczona metodą najmniejszych kwadratów (ang. LS – least squares) wyniosła -21,69) i 10 min po wstrzyknięciu (średnia różnica oceny w skali VAS obliczona metodą najmniejszych kwadratów wyniosła -4,47).

Zakażenia
W czasie trwania badań klinicznych fazy III z grupą kontrolną placebo dotyczących łuszczycy plackowatej u dorosłych, zakażenia zgłoszono u 27,2% pacjentów leczonych produktem Taltz maksymalnie przez 12 tygodni i u 22,9% pacjentów stosujących placebo.

Nasilenie większości zakażeń było małe lub umiarkowane. W większości przypadków nie było wymagane przerwanie leczenia. Ciężkie zakażenia wystąpiły u 13 (0,6%) pacjentów leczonych produktem Taltz i u 3 (0,4%) pacjentów przyjmujących placebo (patrz punkt 4.4). W całym okresie leczenia zakażenia zgłoszono u 52,8% pacjentów leczonych produktem Taltz (46,9 na 100 pacjentolat). Ciężkie zakażenia zgłoszono u 1,6% pacjentów leczonych produktem Taltz (1,5 na 100 pacjentolat).

Odsetek zakażeń stwierdzony w badaniach klinicznych dotyczących łuszczycowego zapalenia stawów i spondyloartropatii osiowej był zbliżony do odsetka odnotowanego w badaniach dotyczących łuszczycy plackowatej, poza częstością występowania działań niepożądanych takich, jak grypa i zapalenie spojówek, częstych u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów.

Laboratoryjna ocena neutropenii i małopłytkowości
W badaniach dotyczących łuszczycy plackowatej u 9% pacjentów przyjmujących Taltz wystąpiła neutropenia. W większości przypadków liczba granulocytów obojętnochłonnych we krwi wynosiła ≥ 1000 komórek/mm^3. Neutropenia takiego stopnia może się utrzymywać, okresowo zmieniać lub mieć charakter przemijający. U 0,1% pacjentów stosujących Taltz liczba granulocytów obojętnochłonnych we krwi zmniejszyła się do <1000 komórek/mm^3. Na ogół wystąpienie neutropenii nie powodowało konieczności przerwania leczenia produktem Taltz.
U 3% pacjentów stosujących produkt Taltz nastąpiła zmiana liczby płytek krwi z wyjściowych prawidłowych wartości <150 000 płytek krwi/mm^3 do ≥75 000 płytek krwi/mm^3. Małopłytkowość może się utrzymywać, okresowo zmieniać lub mieć charakter przemijający.

Częstość występowania neutropenii i małopłytkowości w badaniach klinicznych dotyczących łuszczycowego zapalenia stawów i spondyloartropatii osiowej jest podobna do częstości odnotowanej w badaniach dotyczących łuszczycy plackowatej.

Immunogenność
U około 9-17% dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą leczonych produktem Taltz w zalecanych dawkach doszło do wytworzenia przeciwciał przeciwlekowych, przy czym w większości przypadków miano przeciwciał było niskie, a ich obecność nie wiązała się z osłabieniem odpowiedzi klinicznej w okresie maksymalnie 60 tygodni leczenia. Jednak u około 1% pacjentów leczonych produktem Taltz potwierdzono obecność przeciwciał neutralizujących związanych z małym stężeniem leku i osłabieniem odpowiedzi klinicznej.

U około 11% pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów leczonych produktem Taltz według zalecanego schematu dawkowania maksymalnie przez 52 tygodnie doszło do wytworzenia przeciwciał przeciwlekowych, przy czym u większości z nich miano przeciwciał było niskie, a w około 8% przypadków potwierdzono obecność przeciwciał neutralizujących. Nie obserwowano widocznego związku między obecnością przeciwciał neutralizujących, a wpływem na stężenie leków lub skuteczność działania.

U 21 dzieci (18%) z łuszczycą plackowatą leczonych produktem Taltz według zalecanego schematu dawkowania maksymalnie przez 12 tygodni doszło do rozwoju przeciwciał przeciwlekowych, przy czym u około połowy z nich miano przeciwciał było niskie, a u 5 pacjentów (4%) potwierdzono

obecność przeciwciał neutralizujących związanych z niskimi stężeniami leku. Nie obserwowano związku z odpowiedzią kliniczną ani zdarzeniami niepożądanymi.

U 5,2% pacjentów ze spondyloartropatią osiową ze zmianami radiograficznymi leczonych produktem Taltz według zalecanego schematu dawkowania maksymalnie przez 16 tygodni doszło do wytworzenia przeciwciał przeciwlekowych, przy czym u większości z nich miano przeciwciał było niskie, a w około 1,5% przypadków (3 pacjentów) stwierdzono obecność przeciwciał neutralizujących (NAb). U tych 3 pacjentów w próbkach z dodatnim wynikiem testu na obecność NAb stężenie iksekizumabu było niskie i u żadnego z nich nie uzyskano odpowiedzi ASAS40. U 8,9% pacjentów ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych leczonych produktem Taltz według zalecanego schematu dawkowania maksymalnie przez 52 tygodnie doszło do wytworzenia przeciwciał przeciwlekowych, przy czym u wszystkich miano przeciwciał było niskie; u żadnego pacjenta nie stwierdzono przeciwciał neutralizujących i nie obserwowano oczywistego związku między obecnością przeciwciał przeciwlekowych a stężeniem leku, skutecznością, czy też bezpieczeństwem leczenia.

We wszystkich wskazaniach nie ustalono wyraźnego związku między immunogennością a zdarzeniami niepożądanymi wynikłymi z leczenia.

Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa obserwowany u dzieci z łuszczycą plackowatą leczonych produktem Taltz podawanym co 4 tygodnie odpowiada profilowi bezpieczeństwa u dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą, z wyjątkiem częstości występowania zapalenia spojówek, grypy oraz pokrzywki, które występowały często. Nieswoiste zapalenie jelit również występowało częściej u dzieci i młodzieży, ale także niezbyt często. W badaniu klinicznym prowadzonym z udziałem dzieci i młodzieży choroba Crohna występowała u 0,9% pacjentów z grupy leczonej produktem Taltz i u 0% pacjentów z grupy otrzymującej placebo podczas trwającego 12 tygodni okresu leczenia kontrolowanego placebo. Choroba Crohna wystąpiła w sumie u 4 osób leczonych produktem Taltz (2,0%) w okresach leczenia kontrolowanego placebo i leczenia podtrzymującego łącznie w tym badaniu klinicznym prowadzonym z udziałem dzieci i młodzieży.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych podawano podskórnie dawki dochodzące do 180 mg i nie odnotowano objawów toksyczności wymagających zmniejszenia dawki. W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki przedawkowania po jednorazowym podaniu podskórnym dawek dochodzących do 240 mg bez żadnych ciężkich zdarzeń niepożądanych. W razie przedawkowania zaleca się obserwację pacjenta pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów działań niepożądanych oraz niezwłoczne rozpoczęcie odpowiedniego leczenia objawowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inhibitory interleukiny, kod ATC: L04AC13

Mechanizm działania

Iksekizumab jest przeciwciałem monoklonalnym należącym do podklasy 4 immunoglobuliny G (IgG4), które z wysokim powinowactwem (< 3 pM) i swoistością wiąże się z interleukiną 17A (zarówno IL-17A, jak i IL-17A/F). Podwyższone stężenie IL-17A odgrywa pewną rolę w patogenezie łuszczycy, pobudzając proliferację i aktywację keratynocytów, jak również w patogenezie łuszczycowego zapalenia stawów i spondyloartropatii osiowej przez indukowanie stanu zapalnego prowadzącego do erozyjnego uszkodzenia kości i patologicznego tworzenia nowej kości. Neutralizacja IL-17A przez iksekizumab hamuje to działanie. Iksekizumab nie wiąże się z ligandami IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E lub IL-17F.

W badaniach wiązania in vitro potwierdzono, że iksekizumab nie wiąże się z ludzkimi receptorami Fcγ typu I, IIa i IIIa ani z elementem C1q układu dopełniacza.

Działanie farmakodynamiczne

Iksekizumab moduluje odpowiedź biologiczną indukowaną lub regulowaną przez IL-17A.
Na podstawie danych z badania fazy I, dotyczących biopsji skóry ze zmianami łuszczycowymi, wykazano związaną z dawką tendencję do zmniejszenia się grubości naskórka, liczby proliferujących keratynocytów, limfocytów T i komórek dendrytycznych, a także zmniejszenie miejscowego stężenia markerów stanu zapalnego po 43 dniach w porównaniu ze stanem wyjściowym. Bezpośrednim następstwem leczenia iksekizumabem jest zmniejszenie rumienia, zgrubienia i złuszczania się skóry w miejscu zmian występujących w przebiegu łuszczycy plackowatej.

Wykazano, że iksekizumab zmniejsza (w ciągu 1 tygodnia terapii) stężenie białka C-reaktywnego, czyli markera odczynu zapalnego.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Łuszczyca plackowata u dorosłych

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania iksekizumabu oceniano w trzech badaniach fazy III z randomizacją, podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo u dorosłych pacjentów (N=3866) z umiarkowanie ciężką lub ciężką łuszczycą plackowatą zakwalifikowanych do fototerapii lub terapii układowej (UNCOVER-1, UNCOVER-2 i UNCOVER-3). Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania iksekizumabu oceniano również w porównaniu z etanerceptem (UNCOVER-2 i UNCOVER-3). Pacjenci randomizowani do grupy leczonej iksekizumabem, u którzy po 12 tygodniach uzyskali odpowiedź w skali sPGA (0,1) (ang. static Physicians Global Assessment), zostali ponownie zrandomizowani do grupy otrzymującej placebo lub do grupy leczonej iksekizumabem przez dodatkowych 48 tygodni (UNCOVER-1 i UNCOVER-2); pacjenci randomizowani do grupy otrzymującej placebo, do grupy leczonej etanerceptem lub do grupy leczonej iksekizumabem, u których nie wykazano odpowiedzi w skali sPGA (0,1), otrzymywali iksekizumab maksymalnie przez 48 tygodni. Ponadto, długotrwałą skuteczność i bezpieczeństwo stosowania oceniano we wszystkich trzech badaniach przez całkowity okres do 5 lat u pacjentów, którzy uczestniczyli w całym badaniu.

U 64% pacjentów stosowano wcześniej leczenie układowe (leki biologiczne, tradycyjne leczenie układowe lub psoralen i promieniowanie ultrafioletowe A (PUVA)), u 43,5% fototerapię, u 49,3% tradycyjne leczenie układowe, a u 26,4% leki biologiczne. 14,9% pacjentów otrzymywało co najmniej jeden lek z grupy antagonistów TNF alfa, a 8,7% anty-IL-12/IL-23. U 23,4% pacjentów w momencie włączenia do badania stwierdzono występowanie w wywiadzie łuszczycowego zapalenia stawów.

We wszystkich trzech badaniach równorzędnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi były: odsetek pacjentów, u których uzyskano odpowiedź PASI 75 (ang. Psoriasis Area and Severity Index) i wynik w skali sPGA wynoszący „0” (brak zmian) lub 1 (zmiany minimalne) po 12 tygodniach w porównaniu z placebo. Mediana wyjściowego wyniku w skali PASI mieściła się w zakresie od 17,4 do 18,3; u 48,3% do 51,2% pacjentów w punkcie wyjścia zmiany oceniono w skali sPGA jako ciężkie lub

bardzo ciężkie, a średni wyjściowy wynik oceny świądu w skali numerycznej (ang. Numeric Rating Scale, NRS) wahał się do 6,3 do 7,1.

Odpowiedź kliniczna po 12 tygodniach
W badaniu UNCOVER-1 1296 pacjentów przydzielono losowo (w stosunku 1:1:1) do grupy otrzymującej placebo lub do grupy leczonej iksekizumabem (80 mg co dwa lub cztery tygodnie [1x2tyg. lub 1x4tyg.] po podaniu dawki początkowej wynoszącej 160 mg) przez 12 tygodni.

Tabela 2. Wyniki oceny skuteczności po 12 tygodniach w badaniu UNCOVER-1

Punkty końcowe	Liczba pacjentów (%)			Różnica wskaźnika odpowiedzi na leczenie w porównaniu z placebo (95% CI)	
	Placebo (N = 431)	Iksekizumab 80 mg co 4 tygodnie (N = 432)	Iksekizumab 80 mg co 2 tygodnie (N = 433)	Iksekizumab 80 mg co 4 tygodnie	Iksekizumab 80 mg co 2 tygodnie
Wynik w skali sPGA „0” (brak zmian) lub „1” (zmiany minimalne)	14 (3,2)	330 (76,4)[a]	354 (81,8)[a]	73,1 (68,8; 77,5)	78,5 (74,5; 82,5)
Wynik w skali sPGA „0” (brak zmian)	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)
Zmniejszenie świądu w skali NRS ≥ 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)

Skróty: N = liczba pacjentów w populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. intent-to-treat, ITT)
Uwaga: pacjenci z brakującymi danymi zostali uznani za osoby nieodpowiadające na leczenie
[a] p < 0,001 w porównaniu z placebo
[b] Pacjenci, u których wyjściowy wynik oceny świądu w skali NRS wyniósł co najmniej 4: placebo N = 374, iksekizumab 80 mg co 4 tygodnie N = 379, iksekizumab 80 mg co 2 tygodnie N = 391

W badaniu UNCOVER-2 1224 pacjentów przydzielono losowo (w stosunku 1:2:2:2) do grupy otrzymującej placebo lub do grupy leczonej iksekizumabem (80 mg co dwa lub cztery tygodnie [1x2tyg. lub 1x4tyg.] po podaniu dawki początkowej wynoszącej 160 mg) albo do grupy leczonej etanerceptem w dawce 50 mg dwa razy w tygodniu przez 12 tygodni.

Tabela 3. Wyniki oceny skuteczności po 12 tygodniach w badaniu UNCOVER-2

Punkty końcowe	Liczba pacjentów (%)				Różnica wskaźnika odpowiedzi na leczenie w porównaniu z placebo (95% CI)	
	Placebo (N = 168)	Iksekizumab 80 mg co 4 tygodnie (N = 347)	Iksekizumab 80 mg co 2 tygodnie (N = 351)	Etanercept 50 mg dwa razy w tygodniu (N = 358)	Iksekizumab 80 mg co 4 tygodnie	Iksekizumab 80 mg co 2 tygodnie
Wynik w skali sPGA „0” (brak zmian) lub „1” (zmiany minimalne)	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)
Wynik w skali sPGA „0” (brak zmian)	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)
Zmniejszenie świądu w skali NRS ≥ 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)

Skróty: N = liczba pacjentów w populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. intent-to-treat, ITT)
Uwaga: pacjenci z brakującymi danymi zostali uznani za osoby nieodpowiadające na leczenie
[a] *p < 0,001 w porównaniu z placebo;*
[b] *p < 0,001 w porównaniu z etanerceptem;*
[c] *p < 0,01 w porównaniu z placebo;*
[d] *Pacjenci, u których wyjściowy wynik oceny świądu w skali NRS wyniósł co najmniej 4: placebo N = 135, iksekizumab 80 mg co 4 tygodnie N = 293, iksekizumab 80 mg co 2 tygodnie N = 306, etanercept N = 306*

W badaniu UNCOVER-3 1346 pacjentów przydzielono losowo (w stosunku 1:2:2:2) do grupy otrzymującej placebo lub do grupy leczonej iksekizumabem (80 mg co dwa lub cztery tygodnie [1x2tyg. lub 1x4tyg.] po podaniu dawki początkowej wynoszącej 160 mg) albo do grupy leczonej etanerceptem w dawce 50 mg dwa razy w tygodniu przez 12 tygodni.

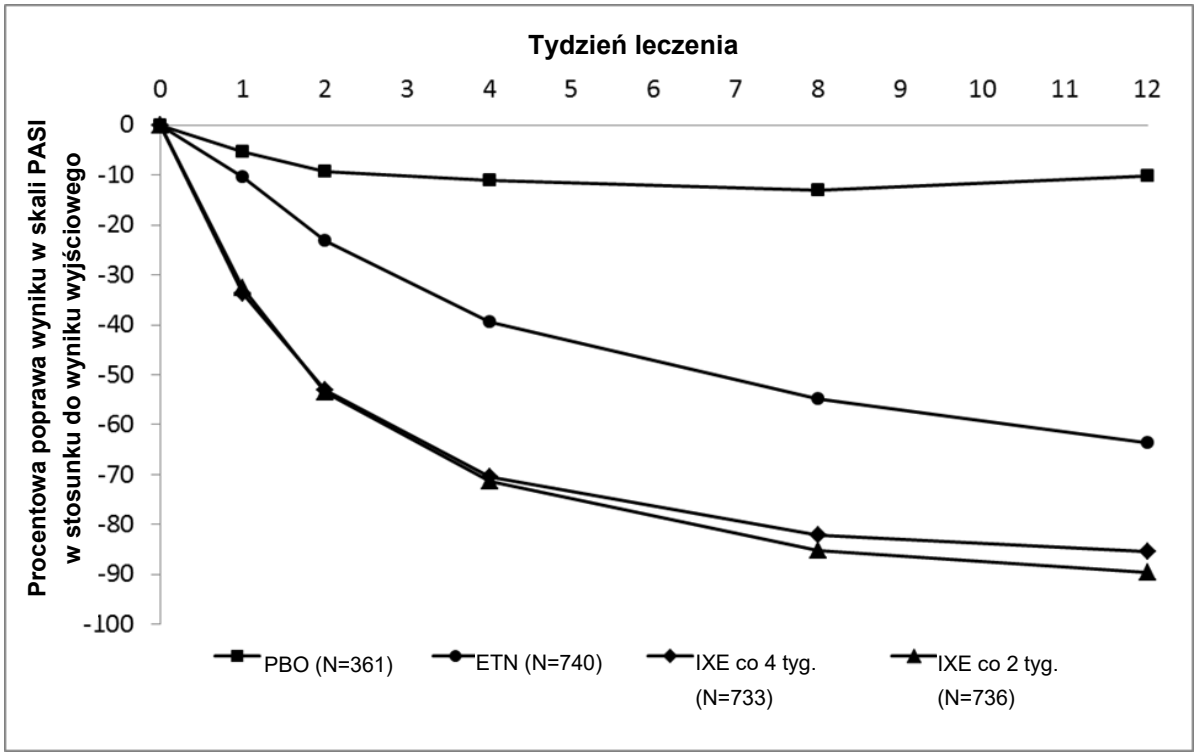
Tabela 4. Wyniki oceny skuteczności po 12 tygodniach w badaniu UNCOVER-3

Punkty końcowe	Liczba pacjentów (%)				Różnica wskaźnika odpowiedzi na leczenie w porównaniu z placebo (95% CI)	
	Placebo (N = 193)	Iksekizumab 80 mg co 4 tygodnie (N = 386)	Iksekizumab 80 mg co 2 tygodnie (N = 385)	Etanercept 50 mg dwa razy w tygodniu (N = 382)	Iksekizumab 80 mg co 4 tygodnie	Iksekizumab 80 mg co 2 tygodnie
Wynik w skali sPGA „0” (brak zmian) lub „1” (zmiany minimalne)	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)
Wynik w skali sPGA „0” (brak zmian)	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)
Zmniejszenie świądu w skali NRS ≥ 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)

Skróty: N = liczba pacjentów w populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. intent-to-treat, ITT)
Uwaga: pacjenci z brakującymi danymi zostali uznani za osoby nieodpowiadające na leczenie
[a] *p < 0,001 w porównaniu z placebo*
[b] *p < 0,001 w porównaniu z etanerceptem*
[c] *Pacjenci, u których wyjściowy wynik oceny świądu w skali NRS wyniósł co najmniej 4: placebo N = 158, iksekizumab 80 mg co 4 tygodnie N = 313, iksekizumab 80 mg co 2 tygodnie N = 320, etanercept N = 312*

Iksekizumab cechował się szybkim początkiem działania, powodując zmniejszenie o > 50% średniego wyniku w skali PASI przed upływem 2 tygodni (Rycina 1). Już w pierwszym tygodniu leczenia odsetek pacjentów, u których uzyskano wynik PASI 75 był istotnie większy w grupie leczonej iksekizumabem niż w grupie otrzymującej placebo i w grupie leczonej etanerceptem. U około 25% pacjentów leczonych iksekizumabem uzyskano wynik w skali PASI wynoszący < 5 przed upływem 2 tygodni, u ponad 55% uzyskano wynik w skali PASI wynoszący < 5 przed upływem 4 tygodni, a odsetek ten zwiększył się do 85% przed upływem 12 tygodni (w porównaniu z 3%, 14% i 50% w grupie leczonej etanerceptem). U pacjentów leczonych iksekizumabem odnotowano istotne złagodzenie nasilenia świądu w pierwszym tygodniu leczenia.

Rycina 1. Wynik w skali PASI, procentowa poprawa podczas każdej wizyty wyznaczonej po punkcie wyjścia (mBOCF) w populacji ITT w okresie stosowania dawki wprowadzającej - badania UNCOVER-2 i UNCOVER-3



Wykazano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania iksekizumabu niezależnie od wieku, płci, rasy, masy ciała, wyjściowego wyniku w skali PASI, umiejscowienia zmian łuszczycowych, współistniejącego łuszczycowego zapalenia stawów i wcześniejszego stosowania leków biologicznych. Iksekizumab był skuteczny u pacjentów niestosujących wcześniej leczenia układowego, u pacjentów niestosujących wcześniej leków biologicznych, a także u pacjentów stosujących wcześniej leki biologiczne i antagonistów TNF oraz pacjentów, u których wcześniejsze leczenie lekami biologicznymi i antagonistami TNF nie powiodło się.

W grupie pacjentów uznanych w badaniu UNCOVER-2 (N = 200) na podstawie wyniku w skali sPGA (0,1) za osoby nieodpowiadające na leczenie etanerceptem po 12 tygodniach, u których po trwającym 4 tygodnie okresie eliminacji z organizmu poprzednio stosowanych leków rozpoczęto podawanie iksekizumabu w dawce wynoszącej 80 mg co 4 tygodnie, u 73% i 83,5% pacjentów uzyskano odpowiednio odpowiedź sPGA (0,1) i PASI 75 po 12 tygodniach leczenia iksekizumabem.

W 2 badaniach klinicznych prowadzonych z zastosowaniem aktywnego komparatora (UNCOVER-2 i UNCOVER-3) odsetek ciężkich zdarzeń niepożądanych wyniósł 1,9% zarówno w grupie leczonej etanerceptem, jak i w grupie leczonej iksekizumabem, a wskaźnik rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych wyniósł 1,2% w grupie leczonej etanerceptem i 2,0% w grupie leczonej iksekizumabem. Współczynnik występowania zakażeń wyniósł 21,5% w grupie leczonej etanerceptem i 26,0% w grupie leczonej iksekizumabem, przy czym 0,4% zakażeń było ciężkich w grupie leczonej etanerceptem i 0,5% w grupie leczonej iksekizumabem.

Utrzymywanie się odpowiedzi po upływie 60 tygodni i w okresie do 5 lat
W badaniach UNCOVER-1 i UNCOVER-2 pacjentów randomizowanych początkowo do grupy leczonej iksekizumabem, którzy odpowiedzieli na leczenie po 12 tygodniach (tj. uzyskali wynik wynoszący 0,1 w skali sPGA), randomizowano ponownie do grup leczonych przez dodatkowych 48 tygodni jednym z następujących schematów: placebo lub iksekizumab (80 mg co cztery lub dwanaście tygodni [1x4tyg. lub 1x12tyg.]).

W zestawionych badaniach UNCOVER-1 i UNCOVER-2 w przypadku pacjentów, u których po 12 tygodniach wykazano odpowiedź w skali sPGA (0,1) i których ponownie randomizowano do grupy niestosującej leczenia (tj. do grupy otrzymującej placebo), mediana czasu do wystąpienia nawrotu choroby (sPGA ≥ 3) wyniosła 164 dni. U 71,5% spośród tych pacjentów uzyskano co najmniej odpowiedź sPGA (0,1) w ciągu 12 tygodni po wznowieniu leczenia iksekizumabem podawanym w dawce 80 mg co 4 tygodnie.

Tabela 5. Utrzymywanie się odpowiedzi i skuteczność po upływie 60 tygodni (badania UNCOVER-1 i UNCOVER-2)

Punkty końcowe	Liczba pacjentów (%)				Różnica wskaźnika odpowiedzi na leczenie w porównaniu z placebo (95% CI)	
	80 mg co 4 tygodnie (indukcja remisji) / placebo (leczenie podtrzymujące) (N = 191)	80 mg co 2 tygodnie (indukcja remisji) / placebo (leczenie podtrzymujące) (N = 211)	80 mg co 4 tygodnie (indukcja remisji) / 80 mg co 4 tygodnie (leczenie podtrzymujące) (N = 195)	80 mg co 2 tygodnie (indukcja remisji) / 80 mg co 4 tygodnie (leczenie podtrzymujące) (N = 221)	80 mg co 4 tygodnie (indukcja remisji) / 80 mg co 4 tygodnie (leczenie podtrzymujące)	80 mg co 2 tygodnie (indukcja remisji) / 80 mg co 4 tygodnie (leczenie podtrzymujące)
Utrzymanie się wyniku w skali sPGA „0” (brak zmian) lub „1” (zmiany minimalne)	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)
Utrzymanie się lub uzyskanie wyniku w skali sPGA „0” (brak zmian)	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)
Utrzymanie się lub uzyskanie odpowiedzi 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)
Utrzymanie się lub uzyskanie odpowiedzi 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)
Utrzymanie się lub uzyskanie odpowiedzi 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)

Skróty: N = liczba pacjentów w populacji wyodrębnionej do analizy
Uwaga: pacjenci z brakującymi danymi zostali uznani za osoby nieodpowiadające na leczenie
[a] *$p < 0,001$ w porównaniu z placebo*

Iksekizumab skutecznie podtrzymywał odpowiedź u pacjentów niestosujących wcześniej leczenia układowego, u pacjentów niestosujących wcześniej leków biologicznych, a także u pacjentów stosujących wcześniej leki biologiczne i antagonistów TNF oraz pacjentów, u których wcześniejsze leczenie lekami biologicznymi i antagonistami TNF nie powiodło się.

Istotnie większą poprawę po 12 tygodniach w stosunku do stanu wyjściowego wykazano w porównaniu z placebo i etanerceptem w łuszczycy paznokci (na podstawie wyniku w skali oceny nasilenia łuszczycy paznokci [ang. Nail Psoriasis Severity Index, NAPSI]), w łuszczycy owłosionej skóry głowy (na podstawie wyniku w skali oceny nasilenia łuszczycy owłosionej skóry głowy [ang. Psoriasis Scalp Severity Index, PSSI]) oraz w łuszczycy skóry dłoni i podeszew stóp (na podstawie wyniku w skali oceny nasilenia łuszczycy skóry dłoni i podeszew stóp [ang. Psoriasis Palmoplantar Severity Index, PPASI]). Ta poprawa utrzymywała się po upływie 60 tygodni u pacjentów leczonych iksekizumabem, u których po 12 tygodniach wykazano odpowiedź na leczenie sPGA (0,1).

W badaniach UNCOVER-1, UNCOVER-2 i UNCOVER-3, spośród 591 pacjentów, którzy w okresie stosowania dawki wprowadzającej otrzymywali iksekizumab co 2 tygodnie, a następnie co 4 tygodnie, 427 pacjentów zakończyło pięcioletni okres leczenia iksekizumabem, 101 spośród nich wymagało zwiększenia dawki. Wśród pacjentów, u których przeprowadzono ocenę 264 tygodnia (N=427), zaobserwowano odpowiedź na leczenie sPGA (0,1), PASI 90 i PASI 100 w 264. tygodniu odpowiednio u 295 pacjentów (69%), 289 pacjentów (68%) i 205 pacjentów (48%). W badaniach UNCOVER-1 i UNCOVER-2, ocenę w skali DLQI (ang. Dermatology Life Quality Index, skala oceny jakości życia z chorobami dermatologicznymi) przeprowadzano po okresie stosowania dawki wprowadzającej. U 113 pacjentów (66%) stwierdzono odpowiedź DLQI (0,1).

Jakość życia/wyniki oceniane przez pacjenta
W prowadzonych badaniach, po 12 tygodniach obserwowano istotną statystycznie poprawę jakości życia na podstawie średniego zmniejszenia wyniku od wartości początkowych w skali oceny jakości życia z chorobami dermatologicznymi (ang. Dermatology Life Quality Index, DLQI) (iksekizumab 80 mg co 2 tygodnie, zmiana w zakresie od -10,2 do -11,1, iksekizumab 80 mg co 4 tygodnie, zmiana w zakresie od -9,4 do -10,7, etanercept zmiana w zakresie od -7,7 do -8,0 i placebo zmiana w zakresie od -1,0 do -2,0). U istotnie większego odsetka pacjentów leczonych iksekizumabem uzyskano wynik DLQI 0 lub 1. W badaniach u istotnie większego odsetka pacjentów leczonych iksekizumabem uzyskano zmniejszenie wyniku oceny świądu w skali NRS ≥ 4 punktów po 12 tygodniach (84,6% w przypadku stosowania iksekizumabu co 2 tygodnie, 79,2% w przypadku stosowania iksekizumabu co 4 tygodnie i 16,5% w grupie placebo). Korzyści leczenia utrzymywały się w czasie do 60 tygodni u pacjentów leczonych iksekizumabem, u których uzyskano odpowiedź na leczenie sPGA (0 lub 1) po 12 tygodniach. Nie ma dowodów wskazujących na nasilenie objawów depresji po 60 tygodniach leczenia iksekizumabem na podstawie oceny krótkiego wykazu samodzielnie zgłaszanych objawów depresyjnych (ang. Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self Report).

Bezpośrednie badania porównawcze, po wprowadzeniu produktu do obrotu
IXORA-S: W badaniu z podwójnie ślepą próbą wykazano przewagę iksekizumabu w porównaniu z ustekinumabem pod względem osiągnięcia pierwszorzędowego punktu końcowego (wynik PASI 90 po 12 tygodniach, Tabela 6). Przewagę w uzyskaniu wyniku PASI 75 obserwowano już po 2 tygodniach ($p < 0,001$), a PASI 90 i PASI 100 po 4 tygodniach ($p < 0,001$). Przewagę iksekizumabu w porównaniu z ustekinumabem obserwowano również w podgrupach pacjentów, u których dawki były dostosowane w zależności od masy ciała.

Tabela 6. Wskaźniki odpowiedzi w skali PASI z badania porównawczego z zastosowaniem iksekizumabu i ustekinumabu

	tydzień 12		tydzień 24		tydzień 52	
	Iksekizumab *	Ustekinumab**	Iksekizumab *	Ustekinumab**	Iksekizumab *	Ustekinumab**
Pacjenci (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 %)

** Iksekizumab zastosowano w dawce 160 mg jako dawkę nasycającą, a następnie podawano dawkę 80 mg w tygodniu 2.,4.,6.,8.,10. i 12., a następnie dawkę 80 mg 1x4tyg.*
*** dawkowanie uzależnione od masy ciała: pacjenci leczeni ustekinumabem otrzymywali 45 mg lub 90 mg w tygodniu 0. i 4., a następnie co 12 tygodni aż do tygodnia 52. (dawka uzależniona od masy ciała zgodnie z zatwierdzonym dawkowaniem)*

[§] p < 0,001 w porównaniu z ustekinumabem (wartość podana tylko dla pierwszorzędowego punktu końcowego)

IXORA-R: Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania iksekizumabu oceniano również w trwającym 24 tygodni badaniu z randomizacją, z równoległą grupą i podwójnie ślepą próbą, porównującym iksekizumab z guselkumabem. Obserwowano przewagę iksekizumabu już w 4. tygodniu w osiągnięciu całkowitego ustąpienia zmian skórnych oraz w uzyskaniu głównego celu badania (PASI 100 w 12. tygodniu). Iksekizumab nie był gorszy w odniesieniu do uzyskania wyniku PASI 100 w tygodniu 24. (Tabela 7).

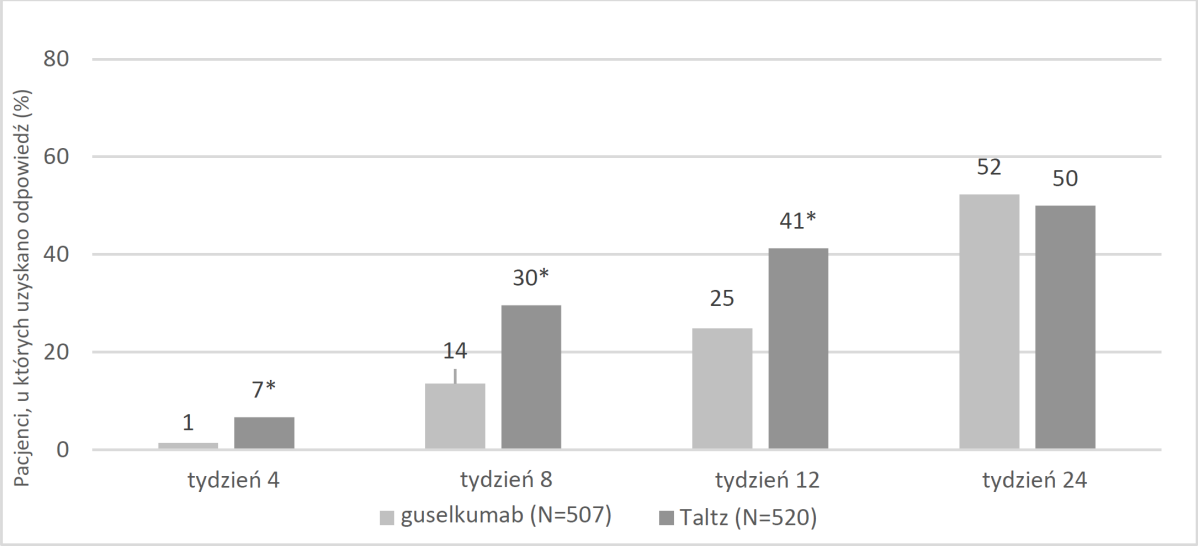
Tabela 7. Skuteczność na podstawie odpowiedzi z badania porównawczego iksekizumabu vs. guselkumab, populacja ITT[a]

Punkt końcowy	Czas	guselkumab (N=507) odpowiedź, n (%)	iksekizumab (N=520) odpowiedź, n (%)	Różnica (IXE - GUS), % (CI)	Wartość p
Pierwszorzędowy punkt końcowy					
PASI 100	Tydzień 12	126 (24,9)	215 (41,3)	16,5 (10,8; 22,2)	<0,001
Główne drugorzędowymi punkty końcowe					
PASI 75	Tydzień 2	26 (5,1)	119 (22,9)	17,8 (13,7; 21,8)	<0,001
PASI 90	Tydzień 4	40 (7,9)	109 (21,0)	13,1 (8,9; 17,3)	<0,001
PASI 100	Tydzień 4	7 (1,4)	35 (6,7)	5,4 (3,0; 7,7)	<0,001
PASI 90	Tydzień 8	182 (35,9)	304 (58,5)	22,6 (16,6; 28,5)	<0,001
sPGA (0)	Tydzień 12	128 (25,2)	218 (41,9)	16,7 (11,0; 22,4)	<0,001
PASI 50	Tydzień 1	47 (9,3)	143 (27,5)	18,2 (13,6; 22,8)	<0,001
PASI 100	Tydzień 8	69 (13,6)	154 (29,6)	16,0 (11,1; 20,9)	<0,001
PASI 100	Tydzień 24	265 (52,3)	260 (50,0)	-2,3 (-8,4; 3,8)	0,414

Objaśnienie skrótów: CI = przedział ufności; GUS = guselkumab; IXE = iksekizumab; N = liczba pacjentów w badanej populacji; n = liczba pacjentów w wyszczególnionej kategorii; PASI = skala oceny nasilenia łuszczycy (ang. Psoriasis Area and Severity Index; sPGA = ang. static physician global assessment.

[a] punkty końcowe zostały wyznaczone w tej kolejności

Rycina 2: wynik PASI 100 w tygodniu 4., 8., 12. i 24., NRI



*p<0,001 v.s guselkumab w tygodniu 4., 8., i 12.

NRI (ang. non-responder imputation) = przypisanie do grupy osób nieodpowiadających na leczenie

Skuteczność w leczeniu łuszczycy okolic płciowych
W randomizowanym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo z podwójnie ślepą próbą (IXORA-Q) wzięło udział 149 dorosłych pacjentów (24% kobiet) z łuszczycą okolic płciowych o umiarkowanym i ciężkim nasileniu (wynik oceny zmian w okolicy płciowej w skali sPGA ≥3) (sPGA – ang. static physician global assessment), którzy osiągnęli minimalny wynik w skali BSA (BSA – ang. body surface area) 1% (60,4% osiągnęło wynik BSA ≥ 10%) i u których wystąpiło niepowodzenie leczenia lub brak tolerancji na co najmniej jeden lek stosowany miejscowo w leczeniu łuszczycy okolic płciowych. U pacjentów występowała łuszczyca plackowata o co najmniej umiarkowanym nasileniu (określona jako wynik w skali sPGA ≥ 3 i kwalifikująca się do fototerapii i (lub) terapii ogólnoustrojowej) przez co najmniej 6 miesięcy.

Pacjentom randomizowanym do grupy otrzymującej iksekizumab podano dawkę początkową 160 mg a następnie stosowano dawkę 80 mg co 2 tygodnie przez 12 tygodni. Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów, u których uzyskano co najmniej wynik 0 (brak zmian) lub 1 (zmiany minimalne) w skali sPGA w odniesieniu do okolic płciowych (sPGA okolic płciowych 0/1). Po 12 tygodniach, znacząco więcej pacjentów w grupie otrzymującej iksekizumab w porównaniu z grupą placebo uzyskało wynik sPGA okolic płciowych 0/1 i sPGA 0/1 niezależnie od wyniku wyjściowego BSA (wyjściowy wynik BSA 1% - <10% odpowiednio ≥10%: sPGA narządów płciowych “0” lub “1”: iksekizumab 71%, odpowiednio 75%, placebo: 0%, odpowiednio 13%). U znacząco większego odsetka pacjentów leczonych iksekizumabem, na podstawie oceny zgłaszanej przez pacjentów (PROs - ang. patient reported outcomes), obserwowano zmniejszenie nasilenia bólu oraz świądu w okolicach płciowych oraz wpływu łuszczycy okolic płciowych na aktywność płciową i wynik w kwestionariuszu oceny wpływu dolegliwości skórnych na jakość życia - DLQI (ang. Dermatology Quality of Life Index).

Tabela 8: Ocena skuteczności po 12 tygodniach u dorosłych pacjentów z łuszczycą okolic płciowych w badaniu IXORA-Q; NRI [a]

Punkty końcowe	**Iksekizumab**	**Placebo**	**Różnica w porównaniu z placebo (95% CI)**
Liczba randomizowanych pacjentów (N)	**N=75**	**N=74**	
wynik oceny zmian okolic płciowych w skali sPGA “0” lub “1”	73%	8%	65% (53%, 77%)
wynik w skali sPGA “0” lub “1”	73%	3%	71% (60%, 81%)
DLQI 0,1[b]	45%	3%	43% (31%, 55%)
Liczba pacjentów (N) z wyjściowym nasileniem świądu wg Numerycznej Skali Szacunkowej dla Skali Ciężkości Łuszczycy Okolic Płciowych ≥3	**N=62**	**N=60**	
Nasilenie świądu wg Numerycznej Skali Szacunkowej dla Skali Ciężkości Łuszczycy Okolic Płciowych (poprawa o ≥3 punktów)	60%	8%	51% (37%, 65%)
Liczba pacjentów (N) z wyjściowym wynikiem w skali SFQ punkt 2 kwestionariusza ≥2	**N=37**	**N=42**	
Wynik w skali SFQ punkt 2 kwestionariusza, “0” (bez wpływu) or “1” (nieznaczny wpływ)	78%	21%	57% (39%, 75%)

[a] *Skróty: NRI (ang. non-responder imputation) = przypisanie do grupy osób nieodpowiadających na leczenie; sPGA (ang. static physician global assessment) = wynik oceny zmian w okolicy płciowej; GPSS (ang. Genital Psoriasis Symptom Scale) = skala oceny objawów łuszczycy okolic płciowych); SFQ (ang. Sexual Frequency Questionnaire) = kwestionariusz oceny częstotliwości podejmowania aktywności płciowej; DLQI (ang. Dermatology Quality of Life Index) = wskaźnik oceny wpływu*

dolegliwości skórnych na jakość życia; [b] *całkowity wynik DLQI 0,1 oznacza, że stan skóry nie ma żadnego wpływu na jakość życia pacjenta. Wynik sPGA "0" lub "1" jest równoznaczny z "czysty" lub "minimalny"; NRS (ang. Numeric Rating Scale) = skala numeryczna*

Łuszczyca plackowata u dzieci

Do randomizowanego, podwójnie zaślepionego, wieloośrodkowego, kontrolowanego placebo badania (IXORA-Peds) włączono 201 dzieci w wieku od 6 do poniżej 18 lat z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (zdefiniowaną jako wynik w skali sPGA wynoszący ≥3, zmiany obejmujące ≥10% pola powierzchni ciała oraz wynik w skali PASI wynoszący ≥12 punktów) kwalifikujących się do fototerapii lub terapii układowej, albo z chorobą niedostatecznie kontrolowaną w przypadku stosowania leków miejscowych.
Pacjentów randomizowano do grup otrzymujących placebo (n=56), etanercept (n=30) lub iksekizumab (n=115), przy czym dawkowanie zastosowano w zależności od masy ciała:

<25 kg: 40 mg w tygodniu 0, a następnie 20 mg co 4 tyg. (n=4)
25 do 50 kg: 80 mg w tygodniu 0, a następnie 40 mg co 4 tyg. (n=50)
>50 kg: 160 mg w tygodniu 0, a następnie 80 mg co 4 tyg. (n=147)

Pacjenci randomizowani do grupy stosującej etanercept (pacjenci z ciężką łuszczycą) otrzymywali 0,8 mg/kg (bez przekraczania 50 mg na dawkę) co tydzień od tygodnia 0 do tygodnia 11.

Odpowiedź na leczenie oceniano po 12 tygodniach, a zdefiniowano ją na podstawie odsetka pacjentów, u których uzyskano równorzędny pierwszorzędowy punkt końcowy w postaci wyniku w skali sPGA wynoszącego „0" (brak zmian) lub „1" (zmiany minimalne) z poprawą co najmniej o 2 punkty w porównaniu z wynikiem wyjściowym oraz odsetka pacjentów, u których uzyskano zmniejszenie wyniku punktowego w skali PASI co najmniej o 75% (PASI 75) w porównaniu z wynikiem wyjściowym.

Do innych punktów końcowych ocenianych po 12 tygodniach należały: odsetek pacjentów, u których uzyskano wynik PASI 90, PASI 100, wynik w skali sPGA wynoszący „0" oraz złagodzenie nasilenia świądu oceniane na podstawie zmniejszenia co najmniej o 4 punkty wyniku w 11-punktowej skali liczbowej (NRS).

Mediana wyjściowego wyniku w skali PASI wynosiła 17 punktów (zakres 12-49). Wyjściowym wynikiem w skali sPGA były zmiany ciężkie lub bardzo ciężkie u 49% pacjentów. 22% wszystkich pacjentów stosowało wcześniej w leczeniu łuszczycy fototerapię, a 32% konwencjonalną terapię układową.
25% pacjentów (n=43) stanowiły osoby w wieku poniżej 12 lat (14% pacjentów [n=24] było w wieku 6-9 lat, a 11% pacjentów [n=19] w wieku 10-11 lat); 75% (n=128) osób miało powyżej 12 lat.

Dane dotyczące odpowiedzi klinicznej przedstawiono w Tabeli 9.

Tabela 9. Wyniki dotyczące skuteczności u dzieci i młodzieży z łuszczycą plackowatą, NRI

Punkty końcowe	Iksekizumab[a] (N=115) n (%)	Placebo (N=56) n (%)	Różnica w porównaniu z placebo (95% CI)	Etanercept[b] (N=30) n (%)	Różnica w porównaniu z etanerceptem (95% CI)[b]
Wynik w skali sPGA „0" (brak zmian) lub „1" (zmiany minimalne)[c]					
tydzień 4	55 (48)	4 (7)	40,7 (29,3; 52,0)[f]	0 (0)	36,8 (21,5; 52,2)
tydzień 12[c]	93 (81)	6 (11)	70,2 (59,3; 81,0)[f]	16 (53)	23,0 (0,6; 45,4)
sPGA „0" (brak zmian)[d]	60 (52)	1 (2)	50,4 (40,6; 60,2)[f]	5 (17)	46,5 (26,2; 66,8)
PASI 75					
tydzień 4	62 (54)	5 (9)	45,0 (33,2; 56,8)[f]	3 (10)	34,7 (15,6; 53,8)
tydzień 12[c]	102 (89)	14 (25)	63,7 (51,0; 76,4)[f]	19 (63)	20,9 (0,1; 41,7)

Punkty końcowe	Iksekizumab[a] (N=115) n (%)	Placebo (N=56) n (%)	Różnica w porównaniu z placebo (95% CI)	Etanercept[b] (N=30) n (%)	Różnica w porównaniu z etanerceptem (95% CI)[b]
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)
Świąd w skali NRS (poprawa o ≥4 punkty) [d, e]	59 (71)	8 (20)	51,1 (35,3; 66,9)[f]	Nie oceniano	---

Objaśnienie skrótów: N = liczba pacjentów w populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. intent-to-treat, ITT); NRI = przypisanie do grupy osób nieodpowiadających na leczenie (non-responder imputation).

[a] W tygodniu 0 uczestnicy otrzymywali iksekizumab w dawce 160 mg, 80 mg lub 40 mg, a następnie przez 12 tygodni w dawce 80 mg, 40 mg lub 20 mg co 4 tygodnie, w zależności od grupy wagowej.

[b] Porównania z etanerceptem przeprowadzano w obrębie subpopulacji pacjentów z ciężką łuszczycą spoza Stanów Zjednoczonych i Kanady (N w grupie otrzymującej iksekizumab = 38).

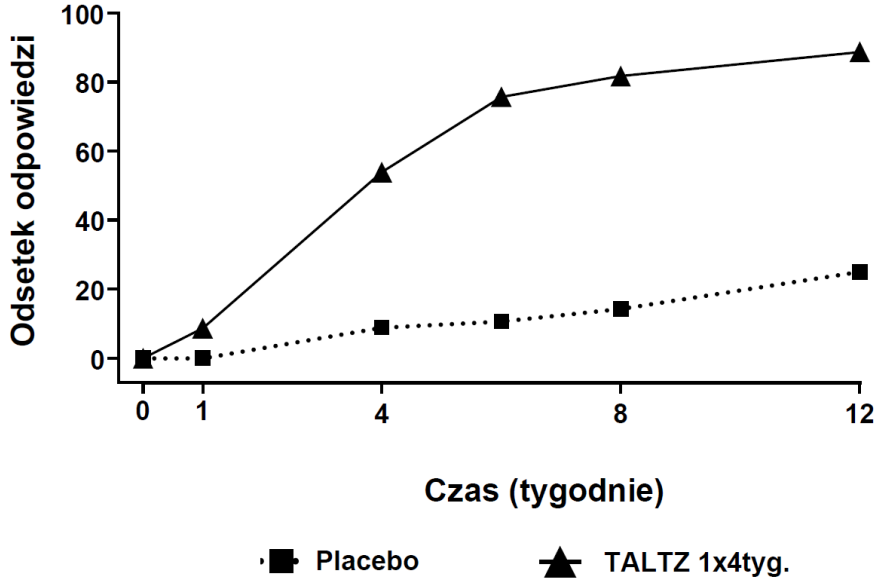
[c] Równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe.

[d] Wyniki uzyskane po 12 tygodniach.

[e] Świąd w skali NRS (poprawa o ≥4 punkty) u pacjentów z wyjściowym wynikiem oceny nasilenia świądu w skali NRS wynoszącym ≥4 punkty. Liczba pacjentów w populacji ITT z wyjściowym wynikiem oceny nasilenia świądu w skali NRS wynoszącym ≥4 jest następująca: iksekizumab, n = 83; PBO, n = 40.

[f] p<0,001

Rycina 3. Odsetek pacjentów, u których uzyskano odpowiedź PASI 75 w leczeniu łuszczycy dzieci i młodzieży, w okresie do tygodnia 12.



U pacjentów w grupie leczonej iksekizumabem odpowiedzi CDLQI/DLQI (0,1) po 12 tygodniach (NRI) były klinicznie znacząco wyższe w porównaniu z grupą placebo. Różnica między grupami leczenia była widoczna już w tygodniu 4.

Stwierdzono większą poprawę po 12 tygodniach w stosunku do stanu wyjściowego w porównaniu z placebo w łuszczycy paznokci (na podstawie wyniku w skali oceny nasilenia łuszczycy paznokci [ang. Nail Psoriasis Severity Index, NAPSI] wynoszącego 0: iksekizumab 18% (6/34), placebo 0% (0/12)]), w łuszczycy owłosionej skóry głowy (na podstawie wyniku w skali oceny nasilenia łuszczycy owłosionej skóry głowy [Psoriasis Scalp Severity Index, PSSI] wynoszącego 0: iksekizumab 69% (70/102), placebo 16% (8/50)]) oraz w łuszczycy skóry dłoni podeszew stóp (na podstawie wyniku w

skali oceny nasilenia łuszczycy skóry dłoni i podeszew stóp [ang. Psoriasis Palmoplantar Severity Index, PPASI 75]: iksekizumab 53% (9/17), placebo 11% (1/9)]).

Łuszczycowe zapalenie stawów

Iksekizumab oceniano w dwóch randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach fazy III z podwójnie ślepą próbą z udziałem 780 pacjentów z aktywnym łuszczycowym zapaleniem stawów (≥3 stawy obrzęknięte i ≥3 stawy bolesne). U pacjentów rozpoznano łuszczycowe zapalenie stawów na podstawie kryteriów klasyfikacyjnych łuszczycowego zapalenia stawów [ang. Classification Criteria for Psoriatic Arthritis, CASPAR]) trwające średnio 5,33 roku oraz występowały również zmiany skórne charakterystyczne dla łuszczycy plackowatej (94,0%) lub stwierdzono łuszczycę plackowatą w wywiadzie, przy czym łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego wykazano w punkcie wyjścia u 12,1% chorych. U ponad 58,9% oraz 22,3% pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów w punkcie wyjścia rozpoznano odpowiednio zapalenie przyczepów ścięgnistych i *dactylitis* (zapalenie palców – palce kiełbaskowate). Pierwszorzędowym punktem końcowym w obydwu badaniach była odpowiedź ACR 20 uzyskana po 24 tygodniach, a następnie długotrwały okres przedłużenia badania od 24 tygodnia do 156 tygodnia (3 lata).

W badaniu nr 1 dotyczącym łuszczycowego zapalenia stawów (Psoriatic Arthritis Study 1, SPIRIT-P1) pacjentów z aktywnym łuszczycowym zapaleniem stawów niestosujących wcześniej leków biologicznych randomizowano do grupy otrzymującej placebo, do grupy leczonej adalimumabem podawanym w dawce 40 mg raz na 2 tygodnie (referencyjna grupa kontrolna leczona aktywnie), do grupy leczonej iksekizumabem podawanym w dawce 80 mg raz na 2 tygodnie (1x2tyg.) lub do grupy leczonej iksekizumabem podawanym w dawce 80 mg raz na 4 tygodnie (1x4tyg.). W obydwu schematach dawkowania iksekizumabu przewidziano dawkę początkową wynoszącą 160 mg. U 85,3% pacjentów uczestniczących w tym badaniu stosowano wcześniej co najmniej 1 klasyczny lek modyfikujący przebieg choroby. 53% pacjentów stosowało jednocześnie MTX w dawce tygodniowej wynoszącej średnio 15,8 mg. 67% pacjentów stosujących jednocześnie MTX otrzymywało ten lek w dawce wynoszącej 15 mg lub większej. U pacjentów, u których po 16 tygodniach stwierdzono niedostateczną odpowiedź, zastosowano leczenie „ratunkowe" (modyfikacja terapii podstawowej). Pacjenci przyjmujący iksekizumab raz na 2 tygodnie lub raz na 4 tygodnie otrzymywali przydzieloną pierwotnie dawkę leku. W zależności od odpowiedzi na leczenie po 16 lub 24 tygodniach pacjentów otrzymujących adalimumab albo placebo randomizowano powtórnie w stosunku 1:1 do grupy leczonej iksekizumabem podawanym 1x2 tyg. lub do grupy leczonej iksekizumabem podawanym 1x4tyg. 243 pacjentów zakończyło okres przedłużenia badania i leczenia iksekizumabem o 3 lata.

Do badania nr 2 dotyczącego łuszczycowego zapalenia stawów (Psoriatic Arthritis Study 2, SPIRIT-P2) włączono pacjentów leczonych wcześniej inhibitorem TNF, u których inhibitor TNF odstawiono z powodu braku skuteczności lub nietolerancji (pacjenci z niewłaściwą odpowiedzią na anty-TNF). Pacjentów zrandomizowano do grupy otrzymującej placebo, do grupy leczonej iksekizumabem podawanym w dawce 80 mg raz na 2 tygodnie (1x2tyg.) lub do grupy leczonej iksekizumabem podawanym w dawce 80 mg raz na 4 tygodnie (1x4tyg.). W obydwu schematach dawkowania iksekizumabu przewidziano dawkę początkową wynoszącą 160 mg. U 56% i 35% pacjentów stwierdzono niedostateczną odpowiedź odpowiednio na 1 lub 2 inhibitory TNF. W badaniu SPIRIT-P2 oceniano 363 pacjentów, spośród których 41% stosowało jednocześnie MTX w dawce tygodniowej wynoszącej średnio 16,1 mg. 73,2% pacjentów stosujących jednocześnie MTX otrzymywało ten produkt w dawce wynoszącej 15 mg lub większej. U pacjentów, u których po 16 tygodniach stwierdzono niedostateczną odpowiedź, zastosowano leczenie doraźne (modyfikacja terapii podstawowej). Pacjenci przyjmujący iksekizumab raz na 2 tygodnie lub raz na 4 tygodnie otrzymywali przydzieloną pierwotnie dawkę. W zależności od odpowiedzi na leczenie po 16 lub 24 tygodniach pacjentów otrzymujących placebo randomizowano powtórnie w stosunku 1:1 do grupy leczonej iksekizumabem podawanym 1x2 tyg. lub do grupy leczonej iksekizumabem podawanym 1x4tyg. 168 pacjentów zakończyło okres przedłużenia badania i leczenia iksekizumabem o 3 lata.

<u>*Objawy przedmiotowe i podmiotowe*</u>
Leczenie iksekizumabem spowodowało po 24 tygodniach istotną poprawę parametrów aktywności choroby w porównaniu z placebo (patrz Tabela 10).

Tabela 10. Wyniki oceny skuteczności po 24 tygodniach w badaniach SPIRIT-P1 i SPIRIT-P2

	SPIRIT-P1						SPIRIT-P2				
Punkty końcowe					Różnica wskaźnika odpowiedzi na leczenie w porównaniu z placebo (95% CI)					Różnica wskaźnika odpowiedzi na leczenie w porównaniu z placebo (95% CI)	
	PBO (N = 106)	Iksekizumab Co 4 tygodnie (N = 107)	Iksekizumab co 2 tygodnie (N = 103)	ADA (N = 101)	Iksekizumab co 4 tygodnie	Iksekizumab co 2 tygodnie	PBO (N = 118)	Iksekizumab co 4 tygodnie (N = 122)	Iksekizumab co 2 tygodnie (N = 123)	Iksekizumab co 4 tygodnie	Iksekizumab co 2 tygodnie
Odpowiedź ACR 20, n (%)											
tydzień 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]
Odpowiedź ACR 50, n (%)											
tydzień 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]
Odpowiedź ACR 70, n (%)											
tydzień 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]
Minimalna aktywność choroby (MDA, ang. Minimal Disease Activity), n (%)											
tydzień 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]
Odpowiedź ACR 50 i PASI 100 u pacjentów, u których w punkcie wyjścia skórne zmiany łuszczycowe obejmowały ≥3% pola powierzchni ciała, n (%)[d]											
tydzień 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]

Wykaz skrótów: ACR 20/50/70 = poprawa o 20%/50%/70% według oceny parametrów aktywności choroby opracowanych przez Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne (ang. American College of Rheumatology); ADA = adalimumab; BSA (body surface area) = pole powierzchni ciała; CI (confidence interval) = przedział ufności; 1x4tyg. = iksekizumab podawany w dawce 80 mg co 4 tygodnie; 1x2tyg. = iksekizumab podawany w dawce 80 mg co 2 tygodnie; N = liczba pacjentów w populacji wyodrębnionej do analizy; n = liczba pacjentów należących do określonej kategorii; NRI (non-responder imputation) = przypisanie do grupy osób nieodpowiadających na leczenie; PASI 100 = poprawa o 100% w skali oceny nasilenia łuszczycy (Psoriasis Area and Severity Index); PBO = placebo.
Uwaga: pacjentów, u których po 16 tygodniach zastosowano leczenie doraźne lub odstawiono leki albo u których brakowało danych, w analizach przeprowadzonych po 24 tygodniach przypisano do grupy osób nieodpowiadających na leczenie.
Jednocześnie stosowane klasyczne LMPCh to MTX, leflunomid i sulfasalazyna.
[a] p<0,05; b p<0,01; c p<0,001 w porównaniu z placebo.

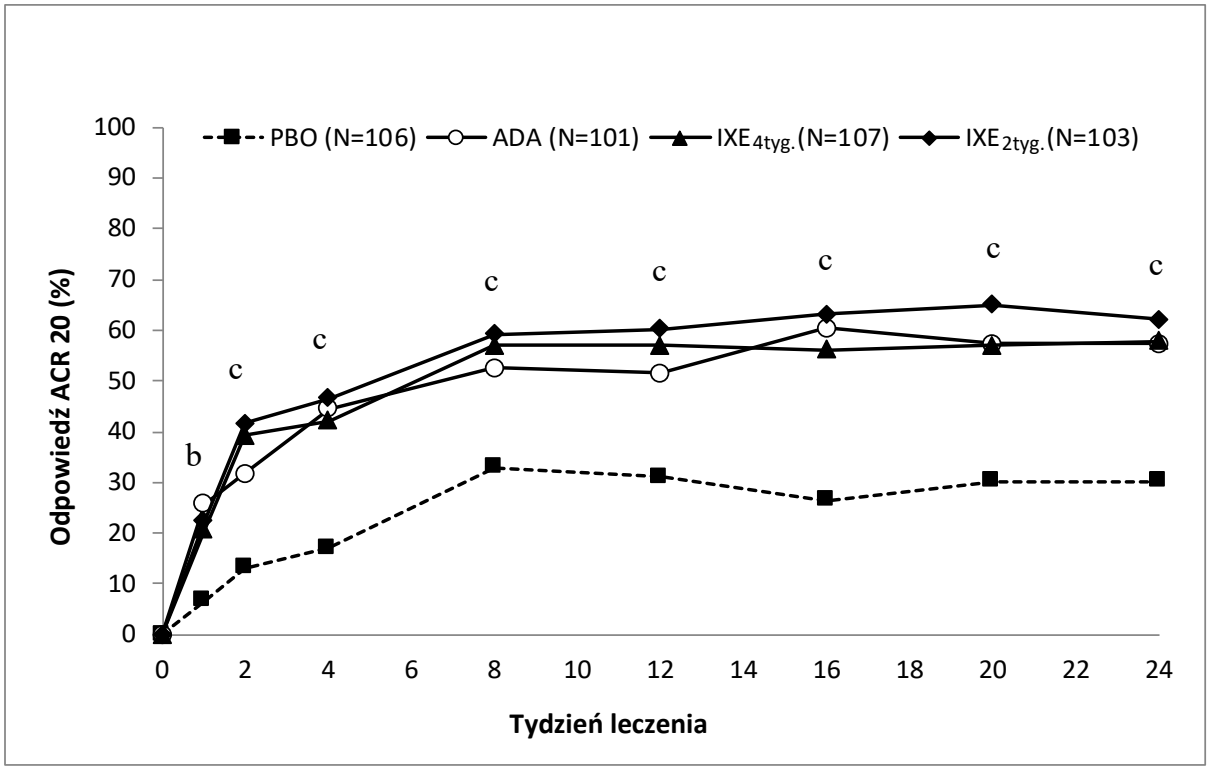
U pacjentów z istniejącym wcześniej *dactylitis* (zapaleniem palców) lub zapaleniem przyczepów ścięgnistych, leczenie iksekizumabem 1x4tyg. spowodowało zmniejszenie *dactylitis* i zapalenia przyczepów ścięgnistych w 24. tygodniu w porównaniu z placebo (rozkład: odpowiednio 78% w porównaniu do 24%, p <0,001 i 39% w porównaniu do 21%; p <0,01).

Wśród pacjentów ze zmianami zajmującymi ≥3% pola powierzchni ciała zmniejszenie zmian skórnych w 12. tygodniu, mierzone poprawą o 75% w skali oceny nasilenia łuszczycy (PASI 75),

wyniosło 67% (94/141) dla osób leczonych schematem dawkowania 1x4tyg. oraz 9% (12/134) dla osób przyjmujących placebo (p <0,001). Odsetek chorych, u których po 24 tygodniach uzyskano odpowiedź PASI 75, PASI 90 i PASI 100, był większy w grupie otrzymującej iksekizumab 1x4tyg. w porównaniu z grupą placebo (p<0,001). W przypadku pacjentów z łuszczycą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego i współistniejącym łuszczycowym zapaleniem stawów istotnie wyższy odsetek odpowiedzi na leczenie w postaci PASI 75, PASI 90 i PASI 100 wykazano w grupie stosującej iksekizumab według schematu 1x2tyg. w porównaniu z grupą placebo (p<0,001), a w grupie leczonej według schematu 1x4tyg stwierdzono znaczącą klinicznie korzyść.

Odpowiedź na leczenie była istotnie większa u osób otrzymujących iksekizumab niż u osób przyjmujących placebo (odpowiedź ACR 20 już po 1 tygodniu, odpowiedź ACR 50 po 4 tygodniach i odpowiedź ACR 70 po 8 tygodniach) i utrzymywała się przez 24 tygodnie; wyniki utrzymywały się przez 3 lata u pacjentów kontynuujących udział w badaniu.

Rycina 4. Odpowiedź ACR 20 w badaniu SPIRIT-P1 w miarę upływu czasu maksymalnie do 24. tygodnia



W grupach otrzymujących iksekizumab 1x2tyg. oraz 1x4tyg.: [b] p<0,01 i [c] p<0,001 w porównaniu z placebo.

W badaniach SPIRIT-P1 i SPIRIT-P2 u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów odnotowano zbliżoną odpowiedź ACR 20/50/70 niezależnie od tego, czy przyjmowali jednocześnie LMPCh, w tym MTX.

W badaniach SPIRIT-P1 i SPIRIT-P2 wykazano poprawę wyników oceny wszystkich elementów uwzględnionych w klasyfikacji ACR, w tym także wyników oceny bólu przez pacjentów. Po upływie 24 tygodni odsetek pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie według zmodyfikowanych kryteriów odpowiedzi w łuszczycowym zapaleniu stawów (Psoriatic Arthritis Response Criteria, PsARC), był większy w grupie leczonej iksekizumabem niż w grupie placebo.

W badaniu SPIRIT-P1 na podstawie odsetka odpowiedzi ACR 20/50/70, wskaźnika MDA, ustąpienia zapalenia przyczepów ścięgnistych, ustąpienia *dactylitis* i odsetka odpowiedzi PASI 75/90/100 stwierdzono utrzymywanie się skuteczności do 52. tygodnia.

Wykazano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania iksekizumabu niezależnie od wieku, płci, rasy, czasu trwania choroby, wyjściowej masy ciała, wyjściowej rozległości zmian łuszczycowych, wyjściowego stężenia CRP, wyjściowego wyniku oceny w skali DAS28-CRP, jednoczesnego przyjmowania kortykosteroidów i wcześniejszej terapii lekami biologicznymi. Iksekizumab okazał się skuteczny u pacjentów niestosujących wcześniej leków biologicznych, u pacjentów otrzymujących wcześniej leki biologiczne i u pacjentów nieodpowiadających na leki biologiczne.

W badaniu SPIRIT-P1, 63 pacjentów ukończyło 3 lata leczenia iksekizumabem 1x4tyg. Wśród 107 pacjentów, którzy zostali randomizowani do grupy leczonej iksekizumabem 1x4tyg. (analiza NRI w populacji ITT), w 156. tygodniu obserwowano odpowiedź ACR20, ACR50, ACR70 i MDA odpowiednio u 54 pacjentów (50%), 41 pacjentów (38%), 29 pacjentów (27%) i 36 pacjentów (34%).

W badaniu SPIRIT P2, 70 pacjentów ukończyło 3 lata leczenia iksekizumabem 1x4tyg. Wśród 122 pacjentów, którzy zostali randomizowani do grupy leczonej iksekizumabem 1x4tyg. (analiza NRI w populacji ITT) w 156. tygodniu obserwowano odpowiedź ACR20, ACR50, ACR70 i MDA odpowiednio u 56 pacjentów (46%), 39 pacjentów (32%), 24 pacjentów (20%) i 33 (27%).

Odpowiedź widoczna w obrazie radiologicznym
W badaniu SPIRIT-P1 zahamowanie procesu postępowania uszkodzeń struktury stawów oceniano w badaniach radiograficznych i wyrażono jako zmianę wyniku oceny całkowitej w zmodyfikowanej skali Sharpa (ang. modified total Sharp Score, mTSS) oraz jej składowych, wyniku oceny nadżerek (ang. Erosion Score, ES) i wyniku oceny zwężenia szpary stawowej (ang. Joint Space Narrowing, JSN) po 24 i 52 tygodniach leczenia w porównaniu ze stanem wyjściowym. Dane z 24 tygodni przedstawiono w Tabeli 11.

Tabela 11. Zmiana wyniku oceny całkowitej w zmodyfikowanej skali Sharpa (ang. Modified Total Sharp Score) w badaniu SPIRIT-P1

					Różnica względem placebo (95% CI)	
	PBO (N = 106)	Iksekizumab co 4 tygodnie (N = 107)	Iksekizumab co 2 tygodnie (N = 103)	ADA (N = 101)	Iksekizumab co 4 tygodnie	Iksekizumab co 2 tygodnie
Wynik wyjściowy, wartość średnia (SD)	17,6 (28,62)	19,2 (32,68)	15,2 (28,86)	15,9 (27,37)	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Zmiana po 24 tygodniach w porównaniu z wynikiem wyjściowym, LSM (SE)	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]

Wykaz skrótów: ADA = adalimumab; CI (confidence interval) = przedział ufności; 1x4tyg. = iksekizumab podawany w dawce 80 mg co 4 tygodnie; 1x2tyg. = iksekizumab podawany w dawce 80 mg co 2 tygodnie; LSM (least squares mean) = średnia wyliczona metodą najmniejszych kwadratów; N = liczba pacjentów w populacji wyodrębnionej do analizy; PBO = placebo; SE (standard error) = błąd standardowy; SD = odchylenie standardowe.
[b] *p<0,01;* [c] *p<0,001 w porównaniu z placebo.*

Progresja uszkodzenia stawów w badaniach radiograficznych była hamowana przez iksekizumab (Tabela 11) w 24. tygodniu, a odsetek pacjentów bez cech progresji radiologicznej (zdefiniowanej jako zmiana wyniku w skali mTSS o ≤0,5 punktu w porównaniu z wynikiem wyjściowym) w okresie liczonym od randomizacji do 24. tygodnia wynosił 94,8% w grupie otrzymującej iksekizumab 1x2tyg. (p<0.001), 89,0% w grupie otrzymującej iksekizumab 1x4tyg. (p<0,026), 95,8% w grupie leczonej adalimumabem (p<0.001) i 77,4% w grupie placebo. W 52. tygodniu średnia zmiana w porównaniu do wartości wyjściowej w skali mTSS wyniosła 0,27 w grupie otrzymującej placebo/iksekizumab 1x4tyg, 0,54 w grupie otrzymującej iksekizumab 1x4tyg/iksekizumab 1x4tyg i 0,32 w grupie otrzymującej adalimumab/iksekizumab 1x4tyg. Odsetek pacjentów, u których nie zaobserwowano progresji radiologicznej od randomizacji do 52. tygodnia wynosił 90,9% w grupie otrzymującej placebo/iksekizumab 1x4tyg., 85,6% w grupie otrzymującej iksekizumab 1x4tyg/iksekizumab 1x4tyg

i 89,4% w grupie otrzymującej adalimumab/iksekizumab 1x4tyg. U pacjentów nie stwierdzono progresji strukturalnej w porównaniu do wartości wyjściowej (zdefiniowanej jako zmiana wyniku w skali mTSS o ≤0,5 punktu) w grupach otrzymujących: placebo/iksekizumab 1x4tyg. 81,5% (N=22/27), iksekizumab 1x4tyg./ iksekizumab 1x4tyg. 73,6% (N=53/72) i adalimumab/iksekizumab 1x4tyg. 88,2% (N=30/34).

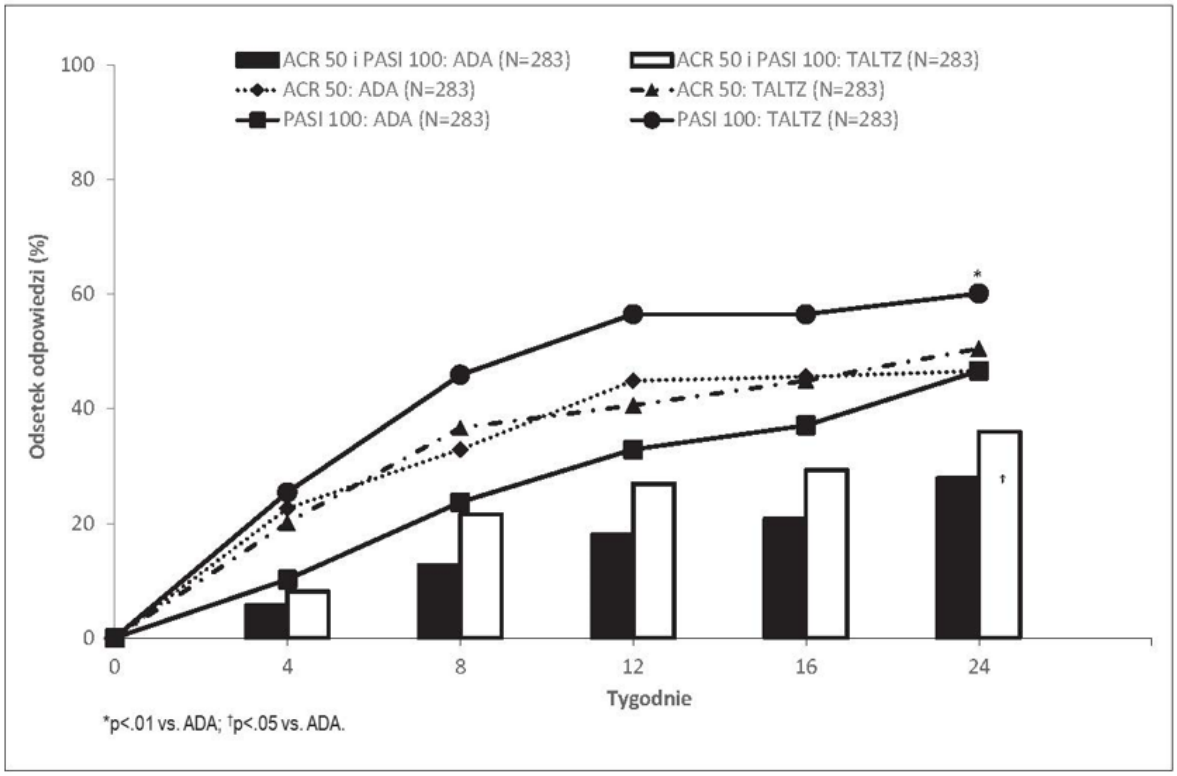
Sprawność fizyczna i jakość życia zależna od stanu zdrowia
W badaniach SPIRIT-P1 i SPIRIT-P2 u pacjentów leczonych iksekizumabem podawanym 1x2tyg. (p<0,001) i 1x4tyg. (p<0,001) po 24 tygodniach wykazano istotną poprawę sprawności fizycznej w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo na podstawie wskaźnika niepełnosprawności w kwestionariuszu oceny stanu zdrowia (ang. Health Assessment Questionnaire-Disability Index, HAQ-DI), która w badaniu SPIRIT-P1 utrzymała się do 52. tygodnia.

U pacjentów leczonych iksekizumabem stwierdzono poprawę jakości życia zależną od stanu zdrowia na podstawie sumarycznego wyniku uzyskanego w skali SF-36 (ang. Physical Component Summary of the Short Form-36 Health Survey (SF-36 PCS) (p<0,001). Wykazano także poprawę wyniku oceny zmęczenia w skali numerycznej (p<0,001).

Bezpośrednie badanie porównawcze fazy 4., po wprowadzeniu produktu do obrotu
Skuteczność i bezpieczeństwo iksekizumabu oceniano w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu prowadzonym metodą otwartej próby w grupach równoległych (SPIRIT-H2H) w porównaniu z adalimumabem (ADA), u 566 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów (ŁZS), którzy nie stosowali wcześniej biologicznych leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby (bDMARD, ang. biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs). Pacjenci byli początkowo przydzieleni do grup w zależności od jednoczesnego stosowania cDMARD i rozpoznania umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (PASI≥12, BSA≥10 i sPGA≥3).

Wykazano przewagę iksekizumabu wobec ADA pod względem osiągnięcia głównego celu badania, którym było jednoczesne uzyskanie odpowiedzi ACR 50 i PASI 100 po 24 tygodniach (iksekizumab 36,0% *vs.* ADA 27,9%; p=0.036; CI 95% [0,5%, 15,8%]). Wykazano również równoważność iksekizumabu (wcześniej ustalony margines -12%) wobec ADA pod względem osiągnięcia odpowiedzi ACR 50 (analiza ITT: iksekizumab 50,5% *vs.* ADA 46,6%; różnica 3,9% *vs.* ADA; CI 95% [-4,3%; 12,1%]; analiza PPS iksekizumab: 52,3%; ADA: 53,1%; różnica: -0,8% [CI: -10,3%; 8,7%]) oraz przewagę pod względem uzyskania odpowiedzi PASI 100 po 24 tygodniach (60,1% dla iksekizumab *vs.* 46,6% dla ADA, p=0,001), które były głównymi drugorzędowymi punktami końcowymi badania. W 52. tygodniu u większego odsetka pacjentów otrzymujących iksekizumab *vs.* ADA, uzyskano jednocześnie odpowiedź ACR50 i PASI 100 [39% (111/283) *vs*. 26% (74/283)] i PASI 100 [64% (182/283) *vs*. 41% (117/283)]. W przypadku leczenia iksekizumabem i ADA uzyskano podobną odpowiedź ACR50 [49,8% (141/283) *vs.* 49,8% (141/283)]. Odpowiedź na leczenie były spójna w przypadku stosowania iksekizumabu w monoterapii i w skojarzeniu z metotreksatem.

Rycina 5. Pierwszorzędowy punkt końcowy (jedoczesne uzyskanie odpowiedzi ACR 50 i PASI 100) i główne drugorzędowe punkty końcowe (ACR 50; PASI 100), odsetek odpowiedzi w okresie tygodnie 0 – 24 [populacja ITT, NRI]**



***Iksekizumab 160 mg w tygodniu 0., następnie 80 mg co 2 tygodnie do 12. tygodnia i później co 4 tygodnie u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią łuszczycy plackowatej lub 160 mg w tygodniu 0., następnie 80 mg co 4 tygodnie u pozostałych pacjentów, ADA 80 mg w tygodniu 0., następnie 40 mg co 2 tygodnie od 1. tygodnia u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią łuszczycy plackowatej lub 40 mg w tygodniu 0., następnie 40 mg co 2 tygodnie u pozostałych pacjentów.*
Przedział istotności jest podany tylko dla punktów końcowych, które były wcześniej ustalone i wielokrotność sprawdzana.

Spondyloartropatia osiowa

Iksekizumab oceniano u 960 dorosłych pacjentów ze spondyloartropatią osiową łącznie w trzech randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach (dwóch dotyczących spondyloartropatii osiowej ze zmianami radiograficznymi i jednego dotyczącego spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych).

Spondyloartropatia osiowa ze zmianami radiograficznymi

Iksekizumab oceniano u 657 pacjentów łącznie w dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badaniach (COAST-V i COAST-W) u dorosłych pacjentów, u których stwierdzono aktywną postać choroby na podstawie wskaźnika aktywności choroby w zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (BASDAI) wynoszącego ≥4 oraz wyniku oceny całkowitego bólu kręgosłupa wynoszącego ≥4 w skali liczbowej pomimo stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). W obydwu badaniach w punkcie wyjścia u pacjentów występowały objawy średnio od ponad 17 lat (mediana 16 lat). W punkcie wyjścia około 32% pacjentów przyjmowało jednocześnie klasyczny lek przeciwreumatyczny modyfikujący przebieg choroby (LMPCh).

W badaniu COAST-V oceniano 341 pacjentów niestosujących wcześniej leków biologicznych, których leczono iksekizumabem w dawce 80 mg lub 160 mg podanym w tygodniu 0, a następnie w dawce 80 mg podawanym co 2 tygodnie lub co 4 tygodnie, adalimumabem w dawce 40 mg

podawanym co 2 tygodnie albo placebo. Pacjentów otrzymujących placebo po 16 tygodniach ponownie randomizowano do grupy leczonej iksekizumabem (w dawce początkowej 160 mg, a następnie w dawce 80 mg podawanej co 2 tygodnie lub co 4 tygodnie). Pacjentów otrzymujących adalimumab po 16 tygodniach ponownie randomizowano do grupy leczonej iksekizumabem (w dawce 80 mg podawanej co 2 tygodnie lub co 4 tygodnie).

W badaniu COAST-W oceniano 316 pacjentów stosujących wcześniej 1 lub 2 inhibitory TNF (u 90% uzyskano niedostateczną odpowiedź na leczenie, a 10% nie tolerowało inhibitorów TNF). Wszyscy pacjenci otrzymali iksekizumab w dawce 80 mg lub 160 mg w tygodniu 0, a następnie przyjmowali go w dawce 80 mg co 2 tygodnie lub co 4 tygodnie, albo stosowali placebo. Pacjentów otrzymujących placebo po 16 tygodniach ponownie randomizowano do grupy leczonej iksekizumabem (w dawce początkowej 160 mg, a następnie w dawce 80 mg podawanej co 2 tygodnie lub co 4 tygodnie).

W obydwu badaniach pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów, u których po 16 tygodniach uzyskano odpowiedź na leczenie ASAS40 (ang. Assessment of Spondyloarthritis International Society 40).

Odpowiedź kliniczna
W obydwu badaniach większą poprawę odpowiedzi ASAS40 i ASAS20 wykazano po 16 tygodniach u pacjentów leczonych iksekizumabem w dawce 80 mg podawanym co 2 tygodnie lub w dawce 80 mg podawanym co 4 tygodnie w porównaniu z placebo (Tabela 12). Odpowiedzi u pacjentów były podobne niezależnie od stosowanego jednocześnie leczenia. W badaniu COAST-W odnotowano odpowiedź na leczenie niezależnie od liczby przyjmowanych wcześniej inhibitorów TNF.

Tabela 12. Wyniki dotyczące skuteczności uzyskane po 16 tygodniach w badaniach COAST-V i COAST-W

	COAST-V, osoby niestosujące wcześniej leków biologicznych				**COAST-W, osoby stosujące wcześniej inhibitory TNF**		
	Iksekizumab 80 mg Co 4 tyg.[a] (N=81)	**Placebo (N=87)**	**Różnica względem placebo [g]**	**Adalimumab 40 mg Co 2 tyg. (N=90)**	**Iksekizumab 80 mg Co 4 tyg.[c] (N=114)**	**Placebo (N=104)**	**Różnica względem placebo [g]**
Odpowiedź ASAS20[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) **
Odpowiedź ASAS40[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							
Zmiana w porównaniu z wynikiem wyjściowym *Wynik wyjściowy*	-1,4 *3,7*	-0,5 *3,9*	-1,0 (-1,3; -0,7) ***	-1,3*** *3,7*	-1,2 *4,2*	-0,1 *4,1*	-1,1 (-1,3; -0,8) ***
Wynik w skali BASDAI							
Zmiana w porównaniu z wynikiem wyjściowym *Wynik wyjściowy*	-2,9 *6,8 [i]*	-1,4 *6,8 [i]*	-1,5 (-2,1; -0,9) ***	-2,5*** *6,7 [i]*	-2,2 *7,5*	-0,9 *7,3*	-1,2 (-1,8; -0,7) ***
MRI Spine SPARCC[d]							
Zmiana w porównaniu z wynikiem wyjściowym *Wynik wyjściowy*	-11,0 *14,5*	*-1,5* *15,8*	-9,5 (-12,6; -6,4) ***	*-11,6**** *20,0*	-3,0 *8,3*	3,3 *6,4*	-6,3 (-10,0; -2,5) **
Odpowiedź BASDAI50[e], n (%), NRI	34 (42,0%)	15 (17,2%)	24,7 (11,4; 38,1) ***	29 (32,2%)*	25 (21,9%)[i]	10 (9,6%)[i]	12,3 (2,8; 21,8) ***
ASDAS <2,1, n (%) (niska aktywność choroby), 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 (%) (choroba nieaktywna), 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] Zmiana w porównaniu z wynikiem wyjściowym *Wynik wyjściowy*	-2,4 *7,5*	-1,3 *8,1*	-1,1 (-2,0; -0,3) *	-2.3* *8,2*	-1,9 *10,0*	-0,9 *9,0*	-1,0 (-1,9; -0,1) *
SF-36 PCS (ocena stanu somatycznego)							

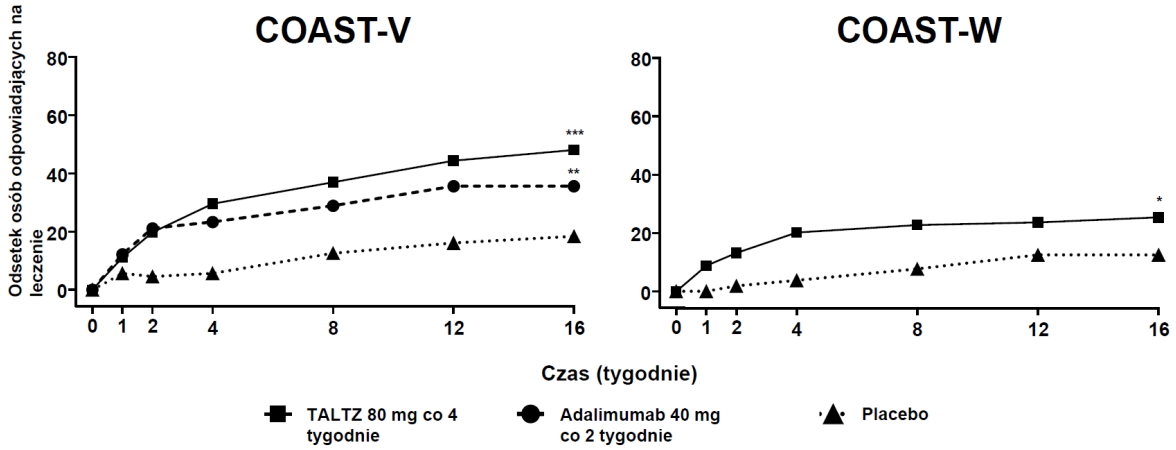
	COAST-V, osoby niestosujące wcześniej leków biologicznych				COAST-W, osoby stosujące wcześniej inhibitory TNF		
	Iksekizumab 80 mg Co 4 tyg.[a] (N=81)	**Placebo (N=87)**	**Różnica względem placebo [g]**	**Adalimumab 40 mg Co 2 tyg. (N=90)**	**Iksekizumab 80 mg Co 4 tyg.[c] (N=114)**	**Placebo (N=104)**	**Różnica względem placebo [g]**
Zmiana w porównaniu z wynikiem wyjściowym *Wynik wyjściowy*	7,7 *34,0*	3,6 *32,0*	4,1 (1,9; 6,2) ***	6,9** *33,5*	6,6 *27,5*	*1,4* 30,6	5,2 (3,0; 7,4) ***

Objaśnienie skrótów: N = liczba pacjentów w populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT); NRI (ang. non-responder imputation) = przypisanie do grupy osób nieodpowiadających na leczenie; pacjentów z brakującymi danymi policzono jako nieodpowiadających na leczenie.
ASAS-HI (ang. Assessment of Spondyloarthritis International Society Health Index) = wskaźnik oceny spondyloartropatii; ASDAS (ang. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) = skala oceny aktywności choroby w zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ZZSK); BASDAI (ang. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) = wskaźnik aktywności choroby w zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ZZSK); CFB (ang. change from baseline) = ustalona metodą najmniejszych kwadratów średnia zmiana po 16 tygodniach w porównaniu z wynikiem wyjściowym; MRI Spine SPARCC (ang. Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Magnetic Resonance Imaging Scoring of the Spine) = skala oceny zmian kręgosłupa w badaniach MR Kanadyjskiego Konsorcjum ds. Badań nad Spondyloartopatiami (skala obejmująca 23 jednostki anatomiczne utworzone przez krążki międzykręgowe i kręgi)

[a] *W tygodniu 0 pacjenci otrzymali 80 mg lub 160 mg iksekizumabu.*
[b] *Odpowiedź ASAS20 zdefiniowano jako poprawę o ≥20% i bezwzględną poprawę w porównaniu z wynikiem wyjściowym o ≥1 jednostkę (zakres od 0 do 10) w ocenie ≥3 spośród 4 aspektów (ogólna ocena według pacjenta, ból kręgosłupa, czynność i stan zapalny) oraz brak pogorszenia o ≥20% i ≥1 jednostkę (zakres od 0 do 10) w ocenie pozostałych aspektów. Odpowiedź ASAS40 zdefiniowano jako poprawę o ≥40% i bezwzględną poprawę w porównaniu z wynikiem wyjściowym o ≥2 jednostki w ocenie ≥3 spośród 4 aspektów bez jakiegokolwiek pogorszenia w ocenie pozostałych aspektów.*
[c] *Pierwszorzędowy punkt końcowy.*
[d] *Liczby pacjentów ITT z danymi z badań MR w punkcie wyjścia są następujące: COAST-V: iksekizumab, n = 81; PBO, n = 82; ADA, n=85. COAST-W: iksekizumab, n = 58; PBO, n = 51.*
[e] *Odpowiedź BASDAI50 zdefiniowano jako poprawę o ≥50% wyniku w skali BASDAI w porównaniu z wynikiem wyjściowym.*
[f] *ASAS HI: ocena wskaźnika ASAS HI we wszystkich aspektach.*
[g] *Podane wartości stanowią różnicę wyrażoną w % (95% CI) dla zmiennych kategorycznych oraz różnicę wyrażoną jako LSM (95% CI) dla zmiennych ciągłych.*
[h] *analiza post hoc, nieskorygowana z uwzględnieniem liczebności porównań.*
[i] *wstępnie określone, ale nie bramkowane z uwzględnieniem liczebności porównań.*
** p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001 w porównaniu z placebo.*

Stwierdzono poprawę głównych składowych kryteriów odpowiedzi ASAS40 (ból kręgosłupa, BASFI, ogólna ocena wg pacjenta, sztywność) oraz innych parametrów oceny aktywności choroby, w tym stężenia CRP, po 16 tygodniach.

Rycina 6. Odsetek pacjentów, u których uzyskano odpowiedzi ASAS40 w badaniach COAST-V i COAST-W do 16. tygodnia, NRI[a]



[a] *Pacjentów z brakującymi danymi policzono jako osoby nieodpowiadające na leczenie.*
** p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001 w porównaniu z placebo.*

U pacjentów obserwowano podobną odpowiedź ASAS40 niezależnie od wyjściowego stężenia CRP, wyjściowego wyniku w skali ASDAS i wyjściowego wyniku w skali MRI spine SPARCC. Wykazano odpowiedź ASAS40 niezależnie od wieku, płci, rasy, czasu trwania choroby, wyjściowej masy ciała, wyjściowego wyniku oceny w skali BASDAI oraz wcześniejszej terapii lekami biologicznymi.
W badaniach COAST-V i COAST-W skuteczność utrzymywała się do tygodnia 52. według oceny w zależności od punktów końcowych przedstawionej w Tabeli 12, włącznie z odsetkami odpowiedzi ASAS20, ASAS40, ASDAS, BASDAI i ASAS HI.

Wyniki oceny leczenia związane ze stanem zdrowia
Wykazano poprawę wyniku oceny bólu kręgosłupa w porównaniu z placebo już po 1 tygodniu, która utrzymała się do tygodnia 16. [iksekizumab w porównaniu z placebo: COAST-V: -3,2 w porównaniu z -1,7; COAST-W: -2,4 w porównaniu z -1,0]; wykazano poprawę wyników oceny zmęczenia i ruchomości kręgosłupa w porównaniu z placebo po 16 tygodniach. Poprawa wyników oceny bólu kręgosłupa, zmęczenia i ruchomości kręgosłupa utrzymała się do tygodnia 52.

Spondyloartropatia osiowa bez zmian radiograficznych
Iksekizumab oceniano w randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu z trwającym 52 tygodnie okresem kontrolowanym placebo (COAST-X) u 303 dorosłych pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii osiowej utrzymującą się przez co najmniej 3 miesiące. Konieczne było wykazanie u pacjentów obiektywnych objawów stanu zapalnego, o którym świadczyło podwyższone stężenie białka C-reaktywnego (CRP) i (lub) zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych widoczne w badaniach obrazowych wykonywanych metodą rezonansu magnetycznego (MR), oraz braku oczywistych cech radiograficznych uszkodzenia strukturalnego stawów krzyżowo-biodrowych. U pacjentów stwierdzono aktywną postać choroby na podstawie wskaźnika aktywności choroby w ZZSK (BASDAI) wynoszącego ≥4 i wyniku oceny bólu kręgosłupa wynoszącego ≥4 w skali liczbowej od 0 do 10, pomimo stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Pacjentów leczono iksekizumabem w dawce 80 mg lub 160 mg podanym w tygodniu 0, a następnie w dawce 80 mg podawanym co 2 tygodnie lub co 4 tygodnie, albo placebo. Począwszy od tygodnia 16. dozwolona był modyfikacja dawki i (lub) rozpoczęcie podawania leków towarzyszących (NLPZ, klasyczne LMPCh, kortykosteroidy, leki przeciwbólowe).

W punkcie wyjścia u pacjentów występowały objawy spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych utrzymujące się średnio przez 11 lat. Około 39% pacjentów przyjmowało jednocześnie klasyczny lek przeciwreumatyczny modyfikujący przebieg choroby (LMPCh).

Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów, u których po 16 tygodniach uzyskano odpowiedź na leczenie ASAS40 (ang. Assessment of Spondyloarthritis International Society 40).

Odpowiedź kliniczna
Po 16 tygodniach odpowiedź ASAS40 uzyskano u większego odsetka pacjentów leczonych iksekizumabem w dawce 80 mg podawanym co 4 tygodnie w porównaniu z placebo (Tabela 13). Odpowiedzi były podobne, niezależnie od stosowanego jednocześnie leczenia.

Tabela 13. Wyniki dotyczące skuteczności uzyskane po 16 tygodniach w badaniu COAST-X, NRI [a, b]

	Iksekizumab 80 mg co 4 tygodnie[c] (N=96)	**Placebo (N=105)**	**Różnica względem placebo [h]**
Odpowiedź ASAS20[d], n (%), NRI	52 (54,2%)	41 (39,0%)	15,1 (1,5; 28,8)*
Odpowiedź ASAS40[d,e], n (%), NRI	34 (35,4%)	20 (19,0%)	16,4 (4,2; 28,5)**
ASDAS			
Zmiana w porównaniu z wynikiem wyjściowym *Wynik wyjściowy*	-1,1 *3,8*	-0,6 *3,8*	-0,5 (-0,8; -0,3) ***
Wynik w skali BASDAI			
Zmiana w porównaniu z wynikiem wyjściowym *Wynik wyjściowy*	-2,2 *7,0*	-1,5 *7,2*	-0,7 (-1,3; -0,1) *
MRI SIJ SPARCC[f]			
Zmiana w porównaniu z wynikiem wyjściowym *Wynik wyjściowy*	-3,4 *5,1*	-0,3 *6,3*	-3,1 (-4,6; -1,6) ***
ASDAS <2,1, n (%) (Niska aktywność choroby), NRI[g]	26 (27,7%)	13 (12,4%)	15,3 (4,3; 26,3) **
SF-36 PCS (ocena stanu somatycznego)			
Zmiana w porównaniu z wynikiem wyjściowym *Wynik wyjściowy*	8,1 *33,5*	5,2 *32,6*	2,9 (0,6; 5,1) *

[a] *Objaśnienie skrótów: N = liczba pacjentów w populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT); NRI (non-responder imputation) = przypisanie do grupy osób nieodpowiadających na leczenie; ASDAS (ang. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) = skala oceny aktywności choroby w zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ZZSK); BASDAI (ang. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) = wskaźnik aktywności choroby w zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ZZSK); Zmiana w porównaniu z wynikiem wyjściowym = ustalona metodą najmniejszych kwadratów średnia zmiana po 16 tygodniach w porównaniu z wynikiem wyjściowym; MRI SIJ SPARCC (ang. Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Magnetic Resonance Imaging Scoring of the sacroiliac joint) = skala oceny zmian stawu krzyżowo-biodrowego w badaniach MR Kanadyjskiego Konsorcjum ds. Badań nad Spondyloartopatiami.*

[b] *Pacjentów z brakującymi danymi policzono jako osoby nieodpowiadające na leczenie.*

[c] *W tygodniu 0 pacjenci otrzymali 80 mg lub 160 mg iksekizumabu.*

[d] *Odpowiedź ASAS20 zdefiniowano jako poprawę o ≥20% i bezwzględną poprawę w porównaniu z wynikiem wyjściowym o ≥1 jednostkę (zakres od 0 do 10) w ocenie ≥3 spośród 4 aspektów (ogólna ocena według pacjenta, ból kręgosłupa, czynność i stan zapalny) oraz brak pogorszenia o ≥20% i ≥1 jednostkę (zakres od 0 do 10) w ocenie pozostałych aspektów. Odpowiedź ASAS40 zdefiniowano jako poprawę o ≥40% i bezwzględną poprawę w porównaniu z wynikiem wyjściowym o ≥2 jednostki w ocenie ≥3 spośród 4 aspektów bez jakiegokolwiek pogorszenia w ocenie pozostałych aspektów.*

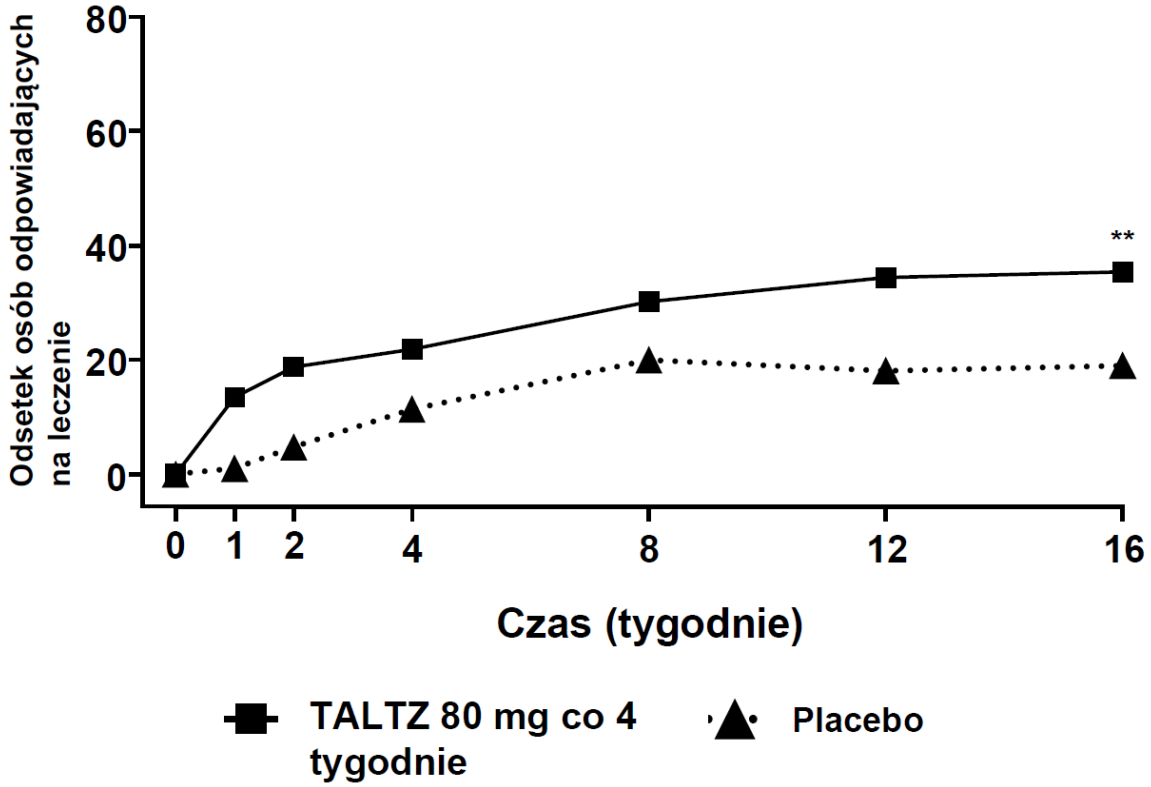
[e] *Pierwszorzędowy punkt końcowy po 16 tygodniach.*

[f] *Liczby pacjentów ITT z danymi z badań MR w punkcie wyjścia i w tygodniu 16. są następujące: iksekizumab, n = 85; PBO, n = 90.*

[g] *Pacjentów z brakującymi danymi policzono jako osoby nieodpowiadające na leczenie. Wartości procentowe ustalono na podstawie liczby pacjentów w populacji ITT z wyjściowym wynikiem w skali ASDAS wynoszącym ≥2,1.*
[h] *Podane wartości stanowią różnicę wyrażoną w % (95% CI) dla zmiennych kategorycznych oraz różnicę wyrażoną jako LSM (95% CI) dla zmiennych ciągłych.*
** p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001 w porównaniu z placebo.*

Wykazano istotną poprawę kliniczną głównych składowych kryteriów odpowiedzi ASAS40 (ból kręgosłupa, BASFI, ogólna ocena według pacjenta, sztywność) oraz innych parametrów oceny aktywności choroby po 16 tygodniach.

Rycina 7. Odsetek pacjentów, u których uzyskano odpowiedź ASAS40 w badaniu COAST-X do 16. tygodnia, NRI[a]



[a] *Pacjentów z brakującymi danymi policzono jako osoby nieodpowiadające na leczenie.*
*** p<0,01 w porównaniu z placebo.*

Skuteczność utrzymywała się do tygodnia 52. według oceny w zależności od punktów końcowych przedstawionej w Tabeli 13.

Wyniki oceny leczenia związane ze stanem zdrowia
Wykazano poprawę wyniku oceny bólu kręgosłupa w porównaniu z placebo już po 1 tygodniu, która utrzymała się do tygodnia 16. [iksekizumab w porównaniu z placebo: COAST-X: -2,4 w porównaniu z -1,5]. Ponadto dobry stan zdrowia (ASAS HI ≤5) uzyskano po 16 i po 52 tygodniach u większej liczby pacjentów leczonych iksekizumabem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo.

Wyniki długoterminowe - spondyloartropatia osiowa
Pacjentom, którzy ukończyli jedno z trzech głównych badań COAST-V/W/X (trwających 52 tygodni) zaproponowano udział w długoterminowym przedłużonym okresie badania z fazą randomizacji w zakresie przerwania stosowania produktu (COAST-Y, 350 i 423 pacjentów w grupie otrzymującej iksekizumab odpowiednio 1x4tyg. i 1x2tyg.). Z 157/773 (20,3%) pacjentów, u których nastąpiła remisja (uzyskano co najmniej raz wynik <1,3 w skali ASDAS i nie stwierdzono wyniku ASDAS ≥2,1, w 16. i 20. tygodniu), 155 pacjentów otrzymujących iksekizumab do 76 tygodni zostało losowo

przydzielonych do grup w 24. tygodniu badania COAST-Y (placebo, N=53; iksekizumab 1x4tyg., N=48 i iksekizumab 1x2tyg., N=54). 148 (95,5%) zrandomizowanych pacjentów ukończyło wizytę w 64. tygodniu (placebo, N=50; Iksekizumab 1x4tyg., N=47; iksekizumab 1x2tyg.; N=51). Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów losowo przydzielonych do grupy, w której przerwano stosowanie produktu i u których nie nastąpiło nagłe nasilenie objawów choroby w okresie od 24 do 64 tygodni (łączna grupa pacjentów otrzymujących iksekizumab 1x2tyg. i 1x4tyg. *vs.* placebo). U istotnie większego odsetka pacjentów (NRI) w połączonych grupach przyjmujących iksekizumab (83,3% (85/102), p<0,001) i iksekizumab 1x4tyg. (83,3% (40/48), p=0,003) nie nastąpiło nagłe nasilenie objawów choroby w okresie od 24 do 64 tygodni w porównaniu z pacjentami, którzy po leczeniu iksekizumabem zostali przydzieleni do grupy otrzymującej placebo (54,7% (29/53)). iksekizumab (w obu połączonych grupach przyjmujących iksekizumab i grupie otrzymującej iksekizumab 1x4tyg.) znacząco opóźnił czas do wystąpienia nasilenia objawów choroby (test Log-Rank odpowiednio p<0,001 i p<0,01) w porównaniu z placebo.

U pacjentów, którzy nieprzerwanie stosowali iksekizumab 1x4tyg. (N=157), odpowiedzi ASAS40, ASDAS <2,1 i BASDAI50 utrzymywały się do tygodnia 116.

Szczepienia
Po zastosowaniu dwóch szczepionek niezawierających żywych drobnoustrojów (szczepionka przeciw tężcowi i szczepionka przeciw pneumokokom) w badaniu z udziałem zdrowych osób, które otrzymały dwie dawki iksekizumabu (160 mg w pierwszej dawce i 80 mg w drugiej dawce dwa tygodnie później) nie obserwowano problemów dotyczących bezpieczeństwa. Jednakże, dane dotyczące szczepień profilaktycznych nie były wystarczające, aby potwierdzić odpowiednią odpowiedź immunologiczną na szczepienie po podaniu iksekizumabu.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań iksekizumabu w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu łuszczycy plackowatej i łuszczycowego zapalenia stawów/spondyloartropatii osiowej (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu podskórnym pojedynczej dawki iksekizumabu u pacjentów z łuszczycą średnie szczytowe wartości stężeń leku osiągano w ciągu 4 do 7 dni w przedziale dawek od 5 do 160 mg. Średnie (SD) maksymalne stężenie iksekizumabu w osoczu (C_{max}) po podaniu dawki początkowej wynoszącej 160 mg wyniosło 19,9 (8,15) µg/ml.

Po podaniu dawki początkowej wynoszącej 160 mg stężenie stanu stacjonarnego osiągano przed upływem 8 tygodni w przypadku stosowania leku według schematu dawkowania 80 mg co 2 tygodnie. Średnie (SD) szacunkowe wartości $C_{max,ss,}$ i $C_{trough,ss}$ wynoszą 21,5 (9,16) µg/ml oraz 5,23 (3,19) µg/ml.

Po zmianie schematu dawkowania w 12. tygodniu leczenia z 80 mg co 2 tygodnie na 80 mg co 4 tygodnie osiągnięcie stężenia stanu stacjonarnego możliwe było po upływie około 10 tygodni. Średnie (SD) szacunkowe wartości $C_{max,ss,}$ i $C_{trough,ss}$ wynoszą 14,6 (6,04) µg/ml oraz 1,87 (1,30) µg/ml.

Średnia biodostępność iksekizumabu po podaniu podskórnym wyniosła w różnych analizach od 54% do 90%.

Dystrybucja

Na podstawie danych z analizy farmakokinetyki populacyjnej ustalono, że średnia całkowita objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi 7,11 L.

Metabolizm

Iksekizumab jest przeciwciałem monoklonalnym i przewiduje się, że będzie rozkładany do niewielkich cząsteczek peptydów i aminokwasów na szlakach katabolicznych w ten sam sposób, co endogenne immunoglobuliny.

Eliminacja

W analizie PK populacyjnej średnia wartość klirensu w surowicy krwi wyniosła 0,0161 L/h. Klirens jest niezależny od dawki. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji oszacowany na podstawie danych z analizy farmakokinetyki populacyjnej wynosi 13 dni u pacjentów z łuszczycą plackowatą.

Liniowość lub nieliniowość

Po podaniu we wstrzyknięciu podskórnym w dawce wynoszącej od 5 do 160 mg poziom ekspozycji ustrojowej (pole pod krzywą lub AUC) zwiększał się proporcjonalnie do dawki.

Właściwości farmakokinetyczne w poszczególnych wskazaniach do stosowania

Właściwości farmakokinetyczne iksekizumabu były podobne w łuszczycy plackowatej, łuszczycowym zapaleniu stawów, spondyloartropatii osiowej ze zmianami radiograficznymi i w spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych.

Osoby w podeszłym wieku

Spośród 4204 pacjentów z łuszczycą plackowatą przyjmujących iksekizumab w badaniach klinicznych, 301 stanowiły osoby w wieku co najmniej 65 lat, a 36 w wieku co najmniej 75 lat. Spośród 1118 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów przyjmujących iksekizumab w badaniach klinicznych, 122 stanowiły osoby w wieku co najmniej 65 lat, a 6 w wieku co najmniej 75 lat.
Na podstawie danych z analizy farmakokinetyki populacyjnej przeprowadzonej z uwzględnieniem ograniczonej liczby pacjentów w podeszłym wieku (n = 94 w wieku ≥ 65 lat i n = 12 w wieku ≥ 75 lat) ustalono, że klirens był zbliżony u pacjentów w podeszłym wieku i u pacjentów w wieku poniżej 65 lat.

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Nie przeprowadzono specjalnych badań z zakresu farmakologii klinicznej dotyczących oceny wpływu zaburzeń czynności nerek i wątroby na farmakokinetykę iksekizumabu. Przewiduje się, że iksekizumab jako przeciwciało monoklonalne należące do klasy IgG będzie usuwany przez nerki w postaci niezmienionej w niewielkich ilościach o nieistotnym znaczeniu; podobnie, przeciwciała monoklonalne należące do klasy IgG usuwane są głównie w mechanizmie katabolizmu wewnątrzkomórkowego i przewiduje się, że zaburzenia czynności wątroby nie mają wpływu na klirens iksekizumabu.

Dzieci i młodzież

Dzieciom i młodzieży z łuszczycą (w wieku od 6 do poniżej 18 lat) podawano przez 12 tygodni iksekizumab według zalecanego schematu dawkowania u dzieci. U pacjentów o masie ciała >50 kg i od 25 do 50 kg średnie (±SD) minimalne stężenie stanu stacjonarnego w przedziale dawkowania wynosiło odpowiednio 3,8 ±2,2 µg/ml oraz 3,9 ±2,4 µg/ml po 12 tygodniach.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania oraz badań dotyczących toksycznego

wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Podawanie iksekizumabu małpom należącym do gatunku makaka jawajskiego przez 39 tygodni we wstrzyknięciach podskórnych w dawkach dochodzących do 50 mg/kg raz w tygodniu nie spowodowało toksycznego uszkodzenia narządów i niepożądanego wpływu na czynność układu immunologicznego (np. zależną od limfocytów T odpowiedź przeciwciał i aktywność komórek NK). Podawana podskórnie dawka tygodniowa wynosząca 50 mg/kg u małp stanowi około 19-krotność dawki początkowej iksekizumabu wynoszącej 160 mg i wiąże się z ekspozycją (AUC) co najmniej 61-krotnie przekraczającą przewidywaną średnią ekspozycję w stanie stacjonarnym u ludzi stosujących zalecany schemat dawkowania.

Nie przeprowadzono badań nieklinicznych dotyczących oceny potencjalnej rakotwórczości i genotoksyczności iksekizumabu.

Nie obserwowano żadnego wpływu na narządy rozrodcze, cykl miesiączkowy ani nasienie u dojrzałych płciowo małp należących do gatunku makaka jawajskiego, którym podawano iksekizumab podskórnie przez 13 tygodni w tygodniowej dawce wynoszącej 50 mg/kg.

W badaniach toksycznego wpływu na rozwój potomstwa wykazano, że iksekizumab przenikał przez łożysko i był obecny we krwi potomstwa maksymalnie do 6. miesiąca życia. W przypadku potomstwa małp otrzymujących iksekizumab wskaźnik śmiertelności pourodzeniowej był większy w porównaniu z grupą kontrolną. Miało to przede wszystkim związek z przedwczesnym porodem lub zaniedbywaniem potomstwa przez matkę, co często obserwuje się w badaniach zwierząt należących do ssaków naczelnych i uznaje się za nieistotne klinicznie.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza
Polisorbat 80 (E 433)
Woda do wstrzykiwań
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2ºC do 8ºC).
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Taltz można przechowywać poza lodówką przez okres do 5 dni w temperaturze nie większej niż 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1 ml roztworu w strzykawce z przezroczystego szkła typu I.
Strzykawka zamknięta jest w jednorazowym wstrzykiwaczu jednodawkowym.
Opakowania zawierają po 1, 2 lub 3 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Należy starannie przestrzegać instrukcji użycia wstrzykiwacza podanej w ulotce dołączonej do opakowania.

Wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użytku.

Nie należy używać produktu leczniczego Taltz, jeśli w roztworze widoczne są zanieczyszczenia stałe lub jeśli roztwór jest mętny i (lub) wyraźnie brązowy.

Nie wolno używać produktu leczniczego Taltz po zamrożeniu.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1085/001
EU/1/15/1085/002
EU/1/15/1085/003

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 25 kwietnia 2016
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 grudnia 2020

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

28/03/2025

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