

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Taltz 80 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde pen bevat 80 mg ixekizumab in 1 ml.

Ixekizumab is een recombinant gehumaniseerd monoclonaal antilichaam, geproduceerd in CHO- cellen.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in voorgevulde pen.

De oplossing is helder en kleurloos tot lichtgeel.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Plaque psoriasis

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

Artritis psoriatica

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Dosering

Plaque psoriasis

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

Artritis psoriatica

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

Overweeg te stoppen met de behandeling bij patiënten die na 16 tot 20 weken behandeling geen respons hebben laten zien. Enkele patiënten die aanvankelijk een gedeeltelijke respons vertonen, kunnen met voortgezette behandeling na 20 weken alsnog een verbetering laten zien.

Ouderen (≥ 65 jaar)

Er is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2).

Er is beperkte informatie over personen ≥ 75 jaar.

Nier- of leverfunctiestoornis

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

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Taltz bij kinderen en adolescenten van 6 tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld voor de behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Er is geen relevante toepassing voor gebruik bij kinderen onder de 6 jaar voor de indicatie van matige tot ernstige plaque psoriasis.

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

Wijze van toediening

Subcutaan gebruik

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

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

4.3 Contra-indicaties

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

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Infecties

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

Taltz dient voorzichtig gebruikt te worden bij patiënten met een klinisch belangrijke chronische infectie. Als zo'n infectie zich ontwikkelt, houd dan zorgvuldig toezicht en stop met de behandeling met Taltz als de patiënt niet reageert op standaardbehandeling of als de infectie ernstig wordt. Er mag niet opnieuw met de behandeling met Taltz begonnen worden voordat de infectie verdwijnt.

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

Overgevoeligheid

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

Inflammatoire darmziekte

Er zijn nieuwe gevallen of exacerbaties van de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa gemeld. Bij het voorschrijven van Taltz aan patiënten met inflammatoire darmziekte, waaronder de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa is voorzichtigheid geboden en dienen patiënten nauwkeurig gevolgd te worden.

Vaccinaties

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

Hulpstoffen

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De veiligheid van Taltz in combinatie met andere immunomodulatoren of fotherapie is niet beoordeeld in studies bij plaque psoriasis.

Er zijn geen formele *in vivo* geneesmiddelinteractiestudies gedaan. Er is geen rol voor IL-17 in de regulering van CYP450-enzymen gerapporteerd. De vorming van enkele CYP450-enzymen wordt echter onderdrukt door verhoogde spiegels cytokinen bij chronische ontsteking. Daarom kunnen ontstekingsremmende behandelingen, zoals die met de IL-17A-remmer ixekizumab, resulteren in normalisering van CYP450-spiegels met een daarmee gepaard gaande lagere blootstelling aan door CYP450 gemetaboliseerde comedicaatie. Een klinisch relevant effect op CYP450-substraten met een

nauwe therapeutische index, waarvan de dosis op individuele basis wordt aangepast (bijv. warfarine), kan daarom niet worden uitgesloten. Therapeutische monitoring dient overwogen te worden bij het starten van de therapie met ixekizumab bij patiënten die met dit soort geneesmiddelen worden behandeld.

Er is bij patiënten met artritis psoriatica geen interactie gezien bij gelijktijdige toediening van Taltz en methotrexaat (MTX) en/of corticosteroiden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

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

Zwangerschap

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

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen waren reacties op de injectieplaats en infecties aan de bovenste luchtwegen (meestal nasofaryngitis).

Tabel met bijwerkingen

Bijwerkingen uit klinische studies en postmarketing rapporten (tabel 1) zijn weergegeven naar systeem/orgaanklasse volgens MedDRA. Binnen iedere systeem/orgaanklasse zijn de bijwerkingen gerangschikt op frequentie, met de meest voorkomende bijwerkingen als eerste. Binnen iedere

frequentiegroep zijn de bijwerkingen vermeld in volgorde van afnemende ernst. Bovendien is voor elke bijwerking de frequentie categorie gebaseerd op de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$).

In totaal zijn in klinische geblindeerde en open-label studies naar plaque psoriasis, artritis psoriatica en andere auto-immuun aandoeningen 7.339 patiënten behandeld met Taltz. Hiervan werden 4.500 patiënten ten minste 1 jaar blootgesteld aan Taltz, de cumulatieve blootstelling bereikte in totaal 13.645,6 patiëntjaren.

Voor plaque psoriasis werden drie placebogecontroleerde fase III-studies samengevoegd om de veiligheid van Taltz te beoordelen in vergelijking met placebo tot 12 weken na start van de behandeling. In totaal werden 3.119 patiënten geëvalueerd (1.161 patiënten op 80 mg elke 4 weken (Q4W), 1.167 patiënten op 80 mg elke 2 weken (Q2W) en 791 patiënten op placebo).

Voor artritis psoriatica werden twee placebogecontroleerde fase III-studies samengevoegd om de veiligheid van Taltz te beoordelen in vergelijking met placebo tot 24 weken na start van de behandeling. In totaal werden 678 patiënten geëvalueerd (229 patiënten op 80 mg elke 4 weken (Q4W), 225 patiënten op 80 mg elke 2 weken (Q2W) en 224 patiënten op placebo). Het waargenomen veiligheidsprofiel bij patiënten met artritis psoriatica die met Taltz werden behandeld is consistent met het veiligheidsprofiel voor plaque psoriasis met uitzondering van de frequenties van de bijwerkingen influenza en conjunctivitis die vaak voorkwamen bij patiënten met artritis psoriatica.

Tabel 1. Lijst met bijwerkingen in klinische studies^a en postmarketing rapporten

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

^a Placebogecontroleerde klinische studies (fase III) bij patiënten met matige tot ernstige plaque psoriasis, blootgesteld aan ixekizumab 80 mg Q2W, ixekizumab 80 mg Q4W of placebo tot 12 weken behandelingsduur, of bij patiënten met actieve artritis psoriatica blootgesteld aan ixekizumab 80 mg Q2W, ixekizumab 80 mg Q4W of placebo tot een behandelingsduur van 24 weken.

^b Bovenste luchtweginfectie waaronder nasofaryngitis en bovenste luchtweginfectie

^c Herpes simplex (mucocutaan) is gedefinieerd als gebeurtenissen met de voorkeurstermen orale herpes, herpes simplex, genitale herpes, herpes dermatitis en genitale herpes simplex.

^d *Orale candidiasis gedefinieerd als gebeurtenissen met de voorkeurstermen orale candidiasis en orale schimmelinfectie.*

^e *Cellulitis waaronder cellulitis door stafylokokken en externe oorcellulitis en erysipelas*

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

^g *Gebaseerd op gerapporteerde bijwerkingen*

^h *Gebaseerd op postmarketing rapporten*

ⁱ *Bij patiënten die met ixekizumab werden behandeld waren de bijwerkingen in de klinische onderzoeken bij plaque psoriasis en artritis psoriatica gelijk met uitzondering van de frequenties van influenza (vaak) en conjunctivitis (vaak) in de klinische onderzoeken bij artritis psoriatica.*

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

(Gebaseerd op gegevens over bijwerkingen afkomstig van 4.204 patiënten met matige tot ernstige plaque psoriasis [4.729,7 patiëntjaren] en 1.117 patiënten met actieve artritis psoriatica [1.050,6 patiëntjaren] die tenminste 1 dosis ixekizumab hebben ontvangen.)

Reacties op de injectieplaats

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

Infecties

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

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

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

Laboratoriumonderzoek van neutropenie en trombocytopenie

In studies bij plaque psoriasis ontwikkelde 9% van de patiënten die Taltz kregen neutropenie. In de meeste gevallen was het aantal neutrofielen in het bloed ≥ 1.000 cellen/mm³. Een dergelijk niveau van neutropenie kan voortduren, fluctueren of voorbijgaan. 0,1% van de patiënten die Taltz kregen, ontwikkelde een neutrofielenaantal in het bloed < 1.000 cellen/mm³. In het algemeen vereiste neutropenie geen stopzettingen van de behandeling met Taltz.

3% van de patiënten blootgesteld aan Taltz kreeg een verandering van een normale baseline trombocytenwaarde naar < 150.000 trombocyten/mm³ tot ≥ 75.000 trombocyten/mm³. Trombocytopenie kan voortduren, fluctueren of voorbijgaan.

De frequentie van neutropenie en trombocytopenie in klinische studies bij artritis psoriatica is gelijk aan de waargenomen frequenties in de studies bij plaque psoriasis.

Immunogeniciteit

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

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

Een verband tussen immunogeniciteit en bijwerkingen voortkomend uit de behandeling werd niet duidelijk vastgesteld.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

Ixekizumab is een IgG4 monoclaal antilichaam dat met hoge affiniteit (< 3 pM) en specificiteit bindt aan interleukine 17A (zowel IL-17A als IL-17A/F). Verhoogde concentraties van IL-17A zijn in verband gebracht met zowel de pathogenese van psoriasis door bevordering van keratinocytenproliferatie en –activering, als de pathogenese van artritis psoriatica. Neutralisatie van IL-17A door ixekizumab remt deze werking. Ixekizumab bindt niet aan liganden IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E of IL-17F.

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

Farmacodynamische effecten

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

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Plaque psoriasis

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

Van de 3.866 patiënten die waren opgenomen in deze drie placebogecontroleerde studies, kreeg 64% eerder systemische therapie (biological, conventioneel systemische of psoraleen en ultraviolet A (PUVA)), 43,5% kreeg eerder fotherapie, 49,3% kreeg eerder conventionele systemische therapie en 26,4% kreeg eerder een biological voor de behandeling van psoriasis. Van alle patiënten kreeg 14,9% ten minste één anti-TNF-alfamiddel en 8,7% een anti-IL-12/IL-23. 23,4% van de patiënten had een voorgeschiedenis van artritis psoriatica bij baseline.

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

Klinische respons na 12 weken

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

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

| Eindpunten | Aantal patiënten (%) | | | Verschil in responsratio t.o.v. placebo (95% BI) | |
|-----------------------------------------|----------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------|-------------------|
| | Placebo (N = 431) | Taltz 80 mg Q4W (N = 432) | Taltz 80 mg Q2W (N = 433) | Taltz 80 mg Q4W | Taltz 80 mg Q2W |
| sPGA van "0" (gaaf) of "1" (minimaal) | 14 (3,2) | 330 (76,4) ^a | 354 (81,8) ^a | 73,1 (68,8; 77,5) | 78,5 (74,5; 82,5) |
| sPGA van "0" (gaaf) | 0 | 149 (34,5) ^a | 160 (37,0) ^a | 34,5 (30,0; 39,0) | 37,0 (32,4; 41,5) |
| PASI 75 | 17 (3,9) | 357 (82,6%) ^a | 386 (89,1) ^a | 78,7 (74,7; 82,7) | 85,2 (81,7; 88,7) |
| PASI 90 | 2 (0,5) | 279 (64,6) ^a | 307 (70,9) ^a | 64,1 (59,6; 68,7) | 70,4 (66,1; 74,8) |
| PASI 100 | 0 | 145 (33,6) ^a | 153 (35,3) ^a | 33,6 (29,1; 38,0) | 35,3 (30,8; 39,8) |
| Jeuk NRS reductie ≥ 4 ^b | 58 (15,5) | 305 (80,5) ^a | 336 (85,9) ^a | 65,0 (59,5; 70,4) | 70,4 (65,4; 75,5) |

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

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

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

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

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

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

| Eindpunten | Aantal patiënten (%) | | | | Verschil in responsratio t.o.v. placebo (95% BI) | |
|-----------------------------------------|----------------------|---------------------------|---------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------|
| | Placebo (N = 168) | Taltz 80 mg Q4W (N = 347) | Taltz 80 mg Q2W (N = 351) | etanercept 50 mg tweemaal per week (N = 358) | Taltz 80 mg Q4W | Taltz 80 mg Q2W |
| sPGA van "0" (gaaf) of "1" (minimaal) | 4 (2,4) | 253 (72,9) ^a | 292 (83,2) ^a | 129 (36,0) | 70,5 (65,3; 75,7) | 80,8 (76,3; 85,4) |
| sPGA van "0" (gaaf) | 1 (0,6) | 112 (32,3) ^{a,b} | 147 (41,9) ^{a,b} | 21 (5,9) ^c | 31,7 (26,6; 36,7) | 41,3 (36,0; 46,6) |
| PASI 75 | 4 (2,4) | 269 (77,5) ^{a,b} | 315 (89,7) ^{a,b} | 149 (41,36) ^a | 75,1 (70,2; 80,1) | 87,4 (83,4; 91,3) |
| PASI 90 | 1 (0,6) | 207 (59,7) ^{a,b} | 248 (70,7) ^{a,b} | 67 (18,7) ^a | 59,1 (53,8; 64,4) | 70,1 (65,2; 75,0) |
| PASI 100 | 1 (0,6) | 107 (30,8) ^{a,b} | 142 (40,5) ^{a,b} | 19 (5,3) ^c | 30,2 (25,2; 35,2) | 39,9 (34,6; 45,1) |
| Jeuk NRS reductie ≥ 4 ^d | 19 (14,1) | 225 (76,8) ^{a,b} | 258 (85,1) ^{a,b} | 177 (57,8) ^a | 62,7 (55,1; 70,3) | 71,1 (64,0; 78,2) |

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

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

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

^b $p < 0,001$ vergeleken met etanercept

^c $p < 0,01$ vergeleken met placebo

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

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

Tabel 4. Resultaten werkzaamheid na 12 weken in UNCOVER 3

| Eindpunten | Aantal patiënten (%) | | | | Verschil in responsratio t.o.v. placebo (95% BI) | |
|-----------------------------------------|----------------------|---------------------------|---------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------|
| | Placebo (N = 193) | Taltz 80 mg Q4W (N = 386) | Taltz 80 mg Q2W (N = 385) | etanercept 50 mg tweemaal per week (N = 382) | Taltz 80 mg Q4W | Taltz 80 mg Q2W |
| sPGA van "0" (gaaf) of "1" (minimaal) | 13 (6,7) | 291 (75,4) ^{a,b} | 310 (80,5) ^{a,b} | 159 (41,6) ^a | 68,7 (63,1; 74,2) | 73,8 (68,5; 79,1) |
| sPGA van "0" (gaaf) | 0 | 139 (36,0) ^{a,b} | 155 (40,3) ^{a,b} | 33 (8,6) ^a | 36,0 (31,2; 40,8) | 40,3 (35,4; 45,2) |
| PASI 75 | 14 (7,3) | 325 (84,2) ^{a,b} | 336 (87,3) ^{a,b} | 204 (53,4) ^a | 76,9 (71,8; 82,1) | 80,0 (75,1; 85,0) |
| PASI 90 | 6 (3,1) | 252 (65,3) ^{a,b} | 262 (68,1) ^{a,b} | 98 (25,7) ^a | 62,2 (56,8; 67,5) | 64,9 (59,7; 70,2) |
| PASI 100 | 0 | 135 (35,0) ^{a,b} | 145 (37,7) ^{a,b} | 28 (7,3) ^a | 35 (30,2; 39,7) | 37,7 (32,8; 42,5) |
| Jeuk NRS reductie ≥ 4 ^c | 33 (20,9) | 250 (79,9) ^{a,b} | 264 (82,5) ^{a,b} | 200 (64,1) ^a | 59,0 (51,2; 66,7) | 61,6 (54,0; 69,2) |

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

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

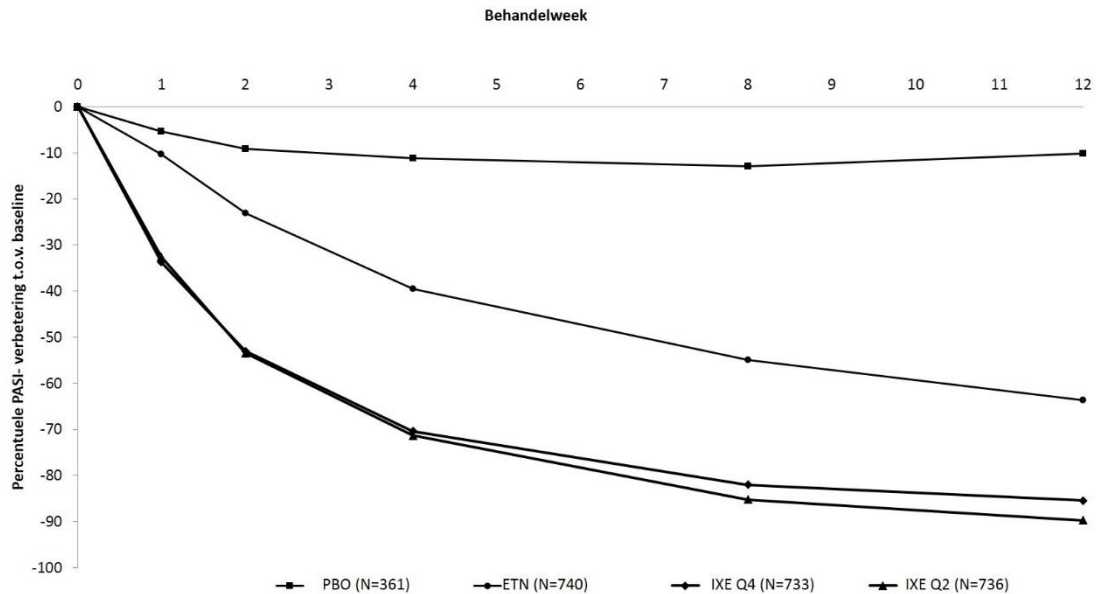
^a $p < 0,001$ vergeleken met placebo

^b $p < 0,001$ vergeleken met etanercept

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

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

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



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

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

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

Behoud van respons in week 60

Patiënten die in UNCOVER-1 en UNCOVER-2 aanvankelijk gerandomiseerd waren naar Taltz en die responders waren in week 12 (d.w.z. sPGA-score van 0,1), werden opnieuw gerandomiseerd naar een additionele 48 weken behandeling met een van de volgende behandelingsregimes: placebo, of Taltz (80 mg elke 4 of 12 weken [Q4W of Q12W]).

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

| Eindpunten | Aantal patiënten (%) | | | | Verschil in responsratio t.o.v. placebo (95% BI) | |
|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| | 80 mg Q4W (inductie) / placebo (onderhoud) (N=191) | 80 mg Q2W (inductie) / placebo (onderhoud) (N=211) | 80 mg Q4W (inductie) / 80 mg Q4W (onderhoud) (N=195) | 80 mg Q2W (inductie) / 80 mg Q4W (onderhoud) (N=211) | 80 mg Q4W (inductie) / 80 mg Q4W (onderhoud) | 80 mg Q2W (inductie) / 80 mg Q4W (onderhoud) |
| Behielden sPGA van "0" (gaaf) of "1" (minimaal) | 12 (6,3) | 16 (7,6) | 134 (68,7) ^a | 173 (78,3) ^a | 62,4 (55,1; 69,8) | 70,7 (64,2; 77,2) |
| Behielden of bereikten sPGA 0 (gaaf) | 3 (1,6) | 6 (2,8) | 96 (49,2) ^a | 130 (58,8) ^a | 47,7 (40,4; 54,9) | 56,0 (49,1; 62,8) |
| Behielden of bereikten PASI 75 | 15 (7,9) | 19 (9,0) | 145 (74,4) ^a | 184 (83,3) ^a | 66,5 (59,3; 73,7) | 74,3 (68,0; 80,5) |
| Behielden of bereikten PASI 90 | 9 (4,7) | 10 (4,7) | 130 (66,7) ^a | 169 (76,5) ^a | 62,0 (54,7; 69,2) | 71,7 (65,4; 78,0) |
| Behielden of bereikten PASI 100 | 3 (1,6) | 6 (2,8) | 97 (49,7) ^a | 127 (57,5) ^a | 48,2 (40,9; 55,4) | 54,6 (47,7; 61,5) |

Afkortingen: N = aantal patiënten in de analysepopulatie

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

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

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

Voor sPGA-responders (0,1) in week 12, opnieuw gerandomiseerd naar stoppen met behandeling (d.w.z. placebo), was de mediane tijd tot terugval (sPGA ≥ 3) 164 dagen in de geïntegreerde UNCOVER-1- en UNCOVER-2-studies. Van deze patiënten bereikte 71,5% opnieuw ten minste een sPGA (0,1) respons binnen 12 weken na herstarten van de behandeling met Taltz 80 mg Q4W.

Significant grotere verbeteringen werden aangetoond in week 12 vanaf baseline vergeleken met placebo en etanercept bij nagelpsoriasis (gemeten met de Nail Psoriasis Severity Index [NAPSI]), bij psoriasis

capitis (gemeten met de Psoriasis Scalp Severity Index [PSSI]) en bij palmoplantaire psoriasis (gemeten met de Psoriasis Palmoplantar Severity Index [PPASI]). Deze verbeteringen van nagelpsoriasis, psoriasis capitis en palmoplantaire psoriasis hielden aan tot week 60 bij patiënten behandeld met Taltz die sPGA-responders (0,1) waren in week 12.

Kwaliteit van leven/patiënt-gerapporteerde uitkomsten

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

Postmarketing Phase 3b, direct vergelijkende studie

De werkzaamheid en veiligheid van ixekizumab werden ook onderzocht in een dubbelblinde studie in vergelijking met ustekinumab waarbij ixekizumab superieur was met betrekking tot de primaire doelstelling van de studie (PASI 90 respons op week 12, tabel 6). Intrede van de respons was al vanaf week 2 superieur voor PASI 75 ($p < 0,001$) en voor PASI 90 en PASI 100 op week 4 ($p < 0,001$). Superioriteit van ixekizumab versus ustekinumab werd ook aangetoond tussen subgroepen die naar gewicht waren gestratificeerd.

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

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

* Ixekizumab 160 mg werd gegeven als oplaaddosis gevolgd door 80 mg op week 2, 4, 6, 10 en 12, en 80 mg Q4W hierna

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

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

Werkzaamheid bij genitale psoriasis

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

Personen die naar Taltz werden gerandomiseerd ontvingen een initiële dosis van 160 mg gevolgd door 80 mg elke 2 weken gedurende 12 weken. Het primaire eindpunt was het aantal patiënten die tenminste een respons van “0” (schoon) of “1” (minimaal) bereikten op de sPGA of Genitalia (sPGA of Genitalia 0/1).

Op week 12 bereikten significant meer personen in de Taltz-groep dan in de placebo-groep een sPGA of Genitalia 0/1 en een sPGA 0/1 onafhankelijk van de baseline BSA (baseline BSA 1% - < 10% resp. ≥ 10%: sPGA of Genitalia “0” or “1”: Taltz 71%, resp. 75%; placebo: 0% resp. 13%). Een significant groter aantal patiënten die met Taltz werden behandeld bereikten reductie in PRO’s waaronder ernst van genitale pijn, genitale jeuk, invloed van genitale psoriasis op seksuele activiteit en een Dermatology Quality of Life Index (DLQI).

Tabel 7: Resultaten op week 12 bij volwassenen met genitale psoriasis in de IXORA-Q NRI^a studie

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

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

Artritis psoriatica

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

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

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

Verschijnselen en symptomen

Behandeling met Taltz resulteerde in significante verbetering van de ziekte-activiteit op week 24 vergeleken met placebo (zie tabel 8).

Tabel 8. Resultaten werkzaamheid in SPIRIT-P1 en SPIRIT-P2 op week 24

| Eindpunten | SPIRIT-P1 | | | | | SPIRIT-P2 | | | | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------|---------------------------|------------------|----------------------------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------|---------------------------|----------------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| | PBO (N = 106) | Taltz Q4W (N = 107) | Taltz Q2W (N = 103) | ADA (N = 101) | Vershil in responsratio t.o.v. placebo (95% BI) | PBO (N = 118) | Taltz Q4W (N = 122) | Taltz Q2W (N = 123) | Vershil in responsratio t.o.v. placebo (95% BI) | | |
| ACR 20 respons, n (%) | | | | | | | | | | | |
| Week 24 | 32 (30,2) | 62 (57,9) | 64 (62,1) | 58 (57,4) | 27,8 (15,0; 40,6) ^c | 31,9 (19,1; 44,8) ^c | 23 (19,5) | 65 (53,3) | 59 (48,0) | 33,8 (22,4; 45,2) ^c | 28,5 (17,1; 39,8) ^c |
| ACR 50 respons, n (%) | | | | | | | | | | | |
| Week 24 | 16 (15,1) | 43 (40,2) | 48 (46,6) | 39 (38,6) | 25,1 (13,6; 36,6) ^c | 31,5 (19,7; 43,3) ^c | 6 (5,1) | 43 (35,2) | 41 (33,3) | 30,2 (20,8; 39,5) ^c | 28,3 (19,0; 37,5) ^c |
| ACR 70 respons, n (%) | | | | | | | | | | | |
| Week 24 | 6 (5,7) | 25 (23,4) | 35 (34,0) | 26 (25,7) | 17,7 (8,6; 26,8) ^c | 28,3 (18,2; 38,5) ^c | 0 | 27 (22,1) | 15 (12,2) | 22,1 (14,8; 29,5) ^c | 12,2 (6,4; 18,0) ^c |
| Minimale ziekte activiteit (MDA) n (%) | | | | | | | | | | | |
| Week 24 | 16 (15,1) | 32 (29,9) | 42 (40,8) | 32 (31,7) | 14,8 (3,8; 25,8) ^a | 25,7 (14,0; 37,4) ^c | 4 (3,4) | 34 (27,9) | 29 (23,6) | 24,5 (15,9; 33,1) ^c | 20,2 (12,0; 28,4) ^c |
| ACR 50 en PASI 100 bij patiënten met $\geq 3\%$ BSA psoriasis aantasting van de huid op baseline, n (%) | | | | | | | | | | | |
| Week 24 | 1 (1,5) | 21 (28,8) | 19 (32,2) | 9 (13,2) | 27,3 (16,5; 38,1) ^c | 30,7 (18,4; 43,0) ^b | 0 (0,0) | 12 (17,6) | 10 (14,7) | 17,6 (8,6; 26,7) ^c | 14,7 (6,3; 23,1) ^c |

Afkortingen: ACR 20/50/70 = American College of Rheumatology 20%/50%/70% respons percentage; ADA = adalimumab; BSA = body surface area (lichaamsoppervlak); BI = Betrouwbaarheidsinterval; Q4W = Taltz 80 mg elke 4 weken; Q2W = Taltz 80 mg elke 2 weken; N = aantal patiënten in de analyse populatie; n = aantal patiënten in de gespecificeerde categorie; NRI = non-responder imputation; PASI 100 = psoriasis area and severity index 100% verbetering; PBO = placebo.

Opmerking: patiënten die op week 16 rescuemedicatie hebben ontvangen of die gestopt zijn of waarvan data ontbreekt zijn toegerekend als non-responders voor de week 24 analyses.

Gelijktijdig gebruikte cDMARDs zijn methotrexaat, leflunomide en sulfasalazine.

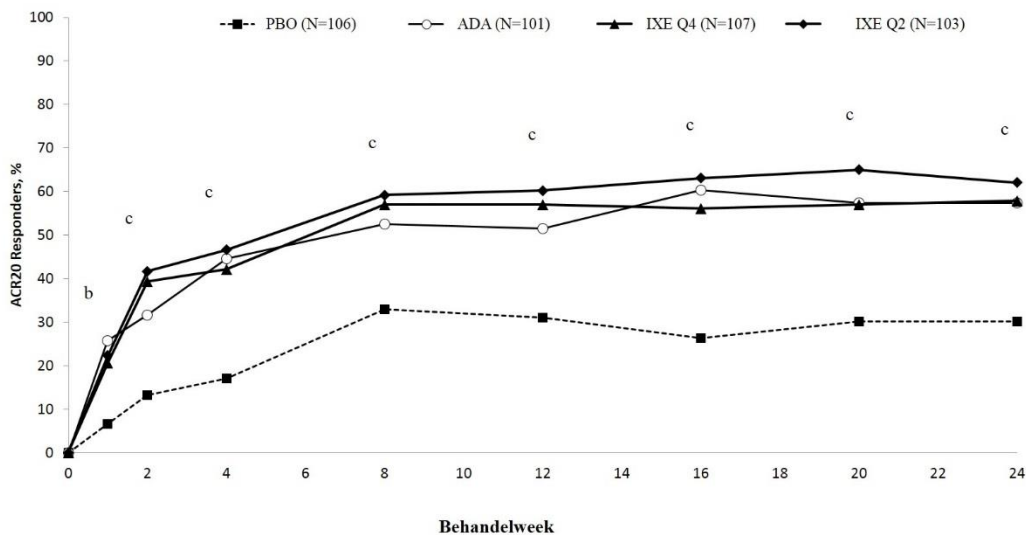
a $p < 0,05$; b $p < 0,01$; c $p < 0,001$ vergeleken met placebo.

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

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

De responsen op behandeling met Taltz zijn significant groter dan met placebo, vanaf week 1 voor ACR 20, week 4 voor ACR 50 en week 8 voor ACR 70. Ze hielden aan tot week 24.

Figure 2. ACR 20 respons in SPIRIT-P1 over de tijd gezien tot Week 24



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

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

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

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

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

Radiografische respons

In SPIRIT-P1 is de remming van progressie van structurele schade radiografisch beoordeeld en uitgedrukt in de verandering in aangepaste Total Sharp Score (mTSS) en zijn componenten, de Erosion Score (ES) en de Joint Space Narrowing score (JSN) op weken 24 en 52 ten opzichte van de uitgangswaarde. De gegevens uit week 24 zijn weergegeven in tabel 9.

Tabel 9. Verandering in aangepaste Total Sharp Score in SPIRIT-P1

| | | | | | Verschil met placebo (95% BI) | |
|--------------------------------------------------|---------------|---------------------|---------------------|---------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| | PBO (N = 106) | Taltz Q4W (N = 107) | Taltz Q2W (N = 103) | ADA (N = 101) | Taltz Q4W | Taltz Q2W |
| Baseline score, gemiddelde (SD) | 17,6 (28,62) | 19,2 (32,68) | 15,2 (28,86) | 15,9 (27,37) | nvt | nvt |
| Verandering t.o.v. baseline op week 24, LSM (SF) | 0,51 (0,092) | 0,18 (0,090) | 0,09 (0,091) | 0,13 (0,093) | -0,33 (-0,57; -0,09) ^b | -0,42 (-0,66; -0,19) ^c |

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

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

Radiografisch vastgestelde progressie van gewrichtsschade werd geremd door Taltz (tabel 9) op week 24 en het percentage patiënten zonder radiografisch vastgestelde progressie van gewrichtsschade (gedefinieerd als een verandering t.o.v. baseline in mTSS van $\leq 0,5$) vanaf randomisatie tot week 24 was 94,8% voor Taltz Q2W ($p < 0,001$), 89,0% voor Taltz Q4W ($p = 0,026$), en 95,8% voor adalimumab ($p < 0,001$), allen in vergelijking met 77,4% voor placebo. Op week 52 was de gemiddelde verandering t.o.v. de uitgangswaarde in mTSS 0,27 voor placebo/Taltz Q4W; 0,54 voor Taltz Q4W/Taltz Q4W en 0,32 voor adalimumab/Taltz Q4W. Het percentage patiënten zonder radiografisch vastgestelde progressie van gewrichtsschade vanaf randomisatie tot week 52 was 90,9% voor placebo/Taltz Q4W; 85,6% voor Taltz Q4W/Taltz Q4W en 89,4% voor adalimumab/Taltz Q4W.

Fysiek functioneren en gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven

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

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

Vaccinaties

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

Pediatrische patiënten

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

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

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

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

Distributie

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

Biotransformatie

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

Eliminatie

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

Lineariteit/non-lineariteit

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

Artritis psoriatica

De farmacokinetische eigenschappen van Taltz gezien bij patiënten met artritis psoriatica zijn vergelijkbaar met die bij patiënten met plaque psoriasis. De biologische beschikbaarheid van Taltz bij patiënten met artritis psoriatica is in de orde van 61- 84%, gebaseerd op het farmacokinetische model van deze populatie.

Ouderen

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

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

Nier- of leverfunctiestoornis

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

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

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumcitraat
Citraanzuur, watervrij
Natriumchloride
Polysorbaat 80
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

1 ml oplossing in een heldere type I-glazen injectiespuit. De injectiespuit is gevat in een wegwerpen met een enkele dosis. Verpakkingen van 1, 2, of 3 voorgevulde pennen. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies voor gebruik

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

De voorgevulde pen is alleen voor eenmalig gebruik.

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

Taltz dat bevroren is geweest, mag niet worden gebruikt.

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

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

Eli Lilly Nederland BV, Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nederland.

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

EU/1/15/1085/001

EU/1/15/1085/002

EU/1/15/1085/003

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 april 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

23 mei 2018

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