

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Taltz 80 mg, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym.

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

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

\*Iksekizumab jest rekombinowanym, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, wytwarzanym w linii komórkowej jajnika chomika chińskiego (ang. Chinese Hamster Ovary, CHO).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym.

Roztwór jest przejrzysty i bezbarwny do barwy jasnożółtej.

## **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.

*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).

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

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

#### Dawkowanie

*Łuszczyca plackowata*

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.

#### *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.

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.

#### *Osoby w podeszłym wieku ( $\geq 65$ lat)*

Nie jest konieczna modyfikacja dawki (patrz punkt 5.2).

Ilość informacji dotyczących osób w wieku  $\geq 75$  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*

Nie określono jeszcze bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Taltz u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej. Dane nie są dostępne.

Stosowanie produktu leczniczego Taltz u dzieci w wieku poniżej 6 lat w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej nie jest właściwe.

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.

### **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**

##### 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. W przypadku rozwoju takiego zakażenia należy uważnie obserwować pacjenta i przerwać stosowanie produktu leczniczego Taltz, jeśli pacjent nie odpowiada na standardowe leczenie lub 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

Zgłaszano przypadki wystąpienia świeżo rozpoznanej lub zaostrzenia już istniejącej choroby Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Należy zachować ostrożność zalecając leczenie produktem Taltz u pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit, w tym z chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, a także ściśle monitorować stan pacjentów.

##### 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

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w dawce wynoszącej 80 mg, co oznacza że jest w zasadzie „wolny od sodu”.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono oceny bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Taltz w skojarzeniu z innymi lekami immunomodulującymi ani z fototerapią.

W badaniach dotyczących łuszczycy plackowatej nie prowadzono żadnych formalnych badań *in vivo* dotyczących interakcji z innymi lekami. Nie określono roli IL-17 w mechanizmie regulacji aktywności enzymów CYP450. Jednak zwiększone stężenie cytokin podczas przewlekłego procesu zapalnego powoduje zahamowanie wytwarzania niektórych enzymów CYP450. W związku z tym leki przeciwzapalne, takie jak iksekizumab będący inhibitorem aktywności IL-17A, mogą spowodować normalizację stężenia enzymów CYP450 z towarzyszącym zmniejszeniem ekspozycji na podawane jednocześnie leki metabolizowane przez CYP450. Dlatego nie można wykluczyć znaczącego

klinicznie wpływu na substraty CYP450 o wąskim indeksie terapeutycznym, których dawki są indywidualnie dostosowywane (np. warfarynę). Należy rozważyć monitorowanie leczenia po rozpoczęciu podawania iksekizumabu u pacjentów stosujących tego rodzaju produkty lecznicze.

Nie obserwowano żadnych interakcji w przypadku podawania produktu leczniczego Taltz jednocześnie z metotreksatem (MTX) i (lub) z kortykosteroidami u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów.

#### **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 obsługiwanie maszyn**

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

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Streszczenie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej zgłaszanych niepożądanych działań produktu należały odczyny w miejscu wstrzyknięcia oraz infekcje górnych dróg oddechowych (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 ( $\geq 1/10$ ); często (od  $\geq 1/100$  do

< 1/10); niezbyt często (od  $\geq 1/1000$  do < 1/100); rzadko (od  $\geq 1/10\ 000$  do < 1/1000); bardzo rzadko (< 1/10 000).

Ogółem 7339 pacjentów leczono produktem Taltz w badaniach klinicznych ze ślepą próbą i otwartą próbą dotyczących łuszczycy plackowatej, łuszczycowego zapalenia stawów oraz innych chorób autoimmunologicznych. W tej grupie pacjentów 4500 osób przyjmowało produkt leczniczy Taltz co najmniej przez jeden rok, co odpowiada łącznie 13 645,6 pacjento-lat ekspozycji.

W badaniach dotyczących leczenia łuszczycy plackowatej zestawiono trzy badania fazy III z grupą kontrolną placebo, aby przeprowadzić ocenę bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Taltz w porównaniu z placebo w okresie maksymalnie 12 tygodni po rozpoczęciu leczenia. Ocenę przeprowadzono ogółem u 3119 pacjentów (1161 pacjentów przyjmujących dawkę 80 mg co 4 tygodnie (1x4tyg.), 1167 pacjentów przyjmujących dawkę 80 mg co 2 tygodnie (1x2tyg.) i 791 pacjentów przyjmujących placebo).

W badaniach dotyczących leczenia łuszczycowego zapalenia stawów zestawiono dwa kontrolowane placebo badania fazy III, aby przeprowadzić ocenę bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Taltz w porównaniu z placebo w okresie maksymalnie 24 tygodni po rozpoczęciu leczenia. Ocenę przeprowadzono u 678 pacjentów łącznie (229 pacjentów przyjmujących dawkę 80 mg co 4 tygodnie (1x4tyg.), 225 pacjentów przyjmujących dawkę 80 mg co 2 tygodnie (1x2tyg.) i 224 pacjentów przyjmujących placebo). Profil bezpieczeństwa obserwowany u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów leczonych produktem Taltz odpowiada profilowi bezpieczeństwa w łuszczycy plackowatej, poza częstością występowania działań niepożądanych takich, jak grypa i zapalenie spojówek, częstych u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów.

**Tabela 1. Wykaz działań niepożądanych występujących w badaniach klinicznych<sup>a</sup> oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu**

Klasyfikacja organów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Infekcja górnych dróg oddechowych <sup>b</sup>
	Często	Zakażenie grzybicze, Zakażenie wirusem opryszczki pospolitej (śluzówkowo-skinne) <sup>c</sup>
	Niezbyt często	Grypa <sup>i</sup> , Nieżyt błony śluzowej nosa, Kandydoza jamy ustnej <sup>d</sup> , Zapalenie spojówek <sup>i</sup> , Zapalenie tkanki łącznej <sup>e</sup>
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	Neutropenia <sup>g</sup> , Małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Obrzęk naczynioruchowy
	Rzadko	Wstrząs anafilaktyczny <sup>h</sup>
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Ból jamy ustnej i gardła
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Nudności
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Pokrzywka, Wysypka, Wyprysk
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Odczyny w miejscu wstrzyknięcia <sup>f</sup>

<sup>a</sup> Badania kliniczne (fazy III) z grupą kontrolną placebo prowadzone z udziałem pacjentów z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą plackowatą leczonych iksekizumabem w dawce 80 mg podawanej co 2 tygodnie, iksekizumabem w dawce 80 mg podawanej co 4 tygodnie lub placebo

maksymalnie przez 12 tygodni lub z aktywnym łuszczycowym zapaleniem stawów leczonych iksekizumabem w dawce 80 mg podawanej co 2 tygodnie, iksekizumabem w dawce 80 mg podawanej co 4 tygodnie lub placebo maksymalnie przez 24 tygodnie.

<sup>b</sup> Do infekcji górnych dróg oddechowych zalicza się nieżyt błony śluzowej nosa i gardła oraz infekcję górnych dróg oddechowych

<sup>c</sup> Opryszczkę pospolitą (śluzówkowo-skórną) definiuje się jako zdarzenia określone preferowanymi terminami: opryszczkowe zapalenie jamy ustnej, opryszczka pospolita, opryszczka narządów płciowych, opryszczkowe zapalenie skóry i opryszczka narządów płciowych

<sup>d</sup> Kandydozę jamy ustnej zdefiniowano jako zdarzenia, w przypadku których określenia preferowane to „kandydoza jamy ustnej” i „zakażenie grzybicze jamy ustnej”

<sup>e</sup> Zapalenie tkanki łącznej oznacza zapalenie tkanki łącznej wywołane przez gronkowca i zapalenie tkanki łącznej ucha zewnętrznego oraz różę<sup>f</sup> W badaniach dotyczących łuszczyicy plackowatej odczynu 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 odczynu 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). Ani w badaniach dotyczących łuszczyicy plackowatej, ani w badaniach łuszczycowego zapalenia stawów 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.

<sup>g</sup> Na podstawie zgłoszonych działań niepożądanych

<sup>h</sup> Na podstawie zgłoszeń po wprowadzeniu produktu do obrotu

<sup>i</sup> Niepożądane działania leku były podobne u pacjentów leczonych iksekizumabem w badaniach klinicznych dotyczących łuszczyicy plackowatej i łuszczycowego zapalenia stawów, poza częstością występowania grypy (często) i zapalenia spojówek (często) w badaniach klinicznych dotyczących łuszczycowego zapalenia stawów.

## Opis wybranych działań niepożądanych

(Na podstawie danych dotyczących działań niepożądanych zebranych od 4204 pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [4729,7 pacjento-lat] oraz 1117 pacjentów z aktywnym łuszczycowym zapaleniem stawów [1050,6 pacjento-lat], którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę iksekizumabu).

### *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.

### *Zakażenia*

W czasie trwania badań klinicznych fazy III z grupą kontrolną placebo dotyczących łuszczyicy plackowatej, 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 pacjento-lat). Ciężkie zakażenia zgłoszono u 1,6% pacjentów leczonych produktem Taltz (1,5 na 100 pacjento-lat).

Odsetek zakażeń stwierdzony w badaniach klinicznych dotyczących łuszczycowego zapalenia stawów był zbliżony do odsetka odnotowanego w badaniach dotyczących łuszczyicy 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  $\geq 1000$  komórek/mm<sup>3</sup>. 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<sup>3</sup>. 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<sup>3</sup> do  $\geq 75\,000$  płytek krwi/mm<sup>3</sup>. Małopłytkowość może się utrzymywać, okresowo zmieniać lub mieć charakter przemijający.

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

### *Immunogenność*

U około 9-17% pacjentów z łuszczycą plackowatą leczonych produktem Taltz w zalecanych dawkach doszło do rozwoju przeciwciał przeciwleukowych, 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 rozwoju przeciwciał przeciwleukowych, 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.

Nie ustalono wyraźnego związku między immunogennością a zdarzeniami niepożądanymi wynikłymi z leczenia.

### 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, e-mail: ndl@urpl.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). W patogenezie łuszczycy, jak również w patogenezie łuszczycowego zapalenia stawów, pewną rolę odgrywa podwyższone stężenie IL-17A, pobudzając proliferację i aktywację keratynocytów. 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 złuszczenia się skóry w miejscu zmian występujących w przebiegu łuszczycy plackowatej.

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

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

##### *Łuszczycy plackowata*

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Taltz oceniano w trzech badaniach fazy III z randomizacją, podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo u dorosłych pacjentów z umiarkowanie ciężką lub ciężką łuszczycą plackowatą zakwalifikowanych do fototerapii lub terapii układowej (UNCOVER-1, UNCOVER-2 i UNCOVER-3). Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Taltz oceniano również w porównaniu z etanerceptem (UNCOVER-2 i UNCOVER-3). Pacjenci randomizowani do grupy leczonej produktem Taltz, u których 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 produktem Taltz przez dodatkowych 48 tygodni (UNCOVER-1 i UNCOVER-2); pacjenci randomizowani do grupy otrzymującej placebo, do grupy leczonej etanerceptem lub do grupy leczonej produktem Taltz, u których nie wykazano odpowiedzi w skali sPGA (0,1), otrzymywali produkt leczniczy Taltz maksymalnie przez 48 tygodni.

Wśród 3866 pacjentów włączonych do tych badań z grupą kontrolną, u 64% stosowano wcześniej leczenie układowe (leki biologiczne, tradycyjne leczenie układowe lub psoralen i promieniowanie ultrafioletowe A (PUVA)), u 43,5% stosowano wcześniej fototerapię, u 49,3% stosowano wcześniej tradycyjne leczenie układowe, a u 26,4% stosowano wcześniej leki biologiczne w leczeniu łuszczycy. 14,9% spośród wszystkich pacjentów otrzymywało co najmniej jeden lek z grupy antagonistów TNF alfa, a 8,7% otrzymywało 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 pierwszorzędnymi 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. U pacjentów z wszystkich grup leczonych 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*

Do badania UNCOVER-1 rekrutowano 1296 pacjentów. Pacjenci zostali losowo przydzieleni (w stosunku 1:1:1) do grupy otrzymującej placebo lub do grupy leczonej produktem Taltz (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)	Taltz 80 mg co 4 tygodnie (N = 432)	Taltz 80 mg co 2 tygodnie (N = 433)	Taltz 80 mg co 4 tygodnie	Taltz 80 mg co 2 tygodnie
Wynik w skali sPGA „0” (brak zmian) lub „1” (zmiany minimalne)	14 (3,2)	330 (76,4) <sup>a</sup>	354 (81,8) <sup>a</sup>	73,1 (68,8; 77,5)	78,5 (74,5; 82,5)
Wynik w skali sPGA „0” (brak zmian)	0	149 (34,5) <sup>a</sup>	160 (37,0) <sup>a</sup>	34,5 (30,0; 39,0)	37,0 (32,4; 41,5)
PASI 75	17 (3,9)	357 (82,6) <sup>a</sup>	386 (89,1) <sup>a</sup>	78,7 (74,7; 82,7)	85,2 (81,7; 88,7)
PASI 90	2 (0,5)	279 (64,6) <sup>a</sup>	307 (70,9) <sup>a</sup>	64,1 (59,6; 68,7)	70,4 (66,1; 74,8)
PASI 100	0	145 (33,6) <sup>a</sup>	153 (35,3) <sup>a</sup>	33,6 (29,1; 38,0)	35,3 (30,8; 39,8)
Zmniejszenie świądu w skali NRS $\geq$ 4 <sup>b</sup>	58 (15,5)	305 (80,5) <sup>a</sup>	336 (85,9) <sup>a</sup>	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*

<sup>a</sup> *p < 0,001 w porównaniu z placebo*

<sup>b</sup> *Pacjenci, u których wyjściowy wynik oceny świądu w skali NRS wyniósł co najmniej 4: placebo N = 374, Taltz 80 mg co 4 tygodnie N = 379, Taltz 80 mg co 2 tygodnie N = 391*

Do badania UNCOVER-2 rekrutowano 1224 pacjentów. Pacjenci zostali losowo przydzieleni (w stosunku 1:2:2:2) do grupy otrzymującej placebo lub do grupy leczonej produktem Taltz (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)	Taltz 80 mg co 4 tygodnie (N = 347)	Taltz 80 mg co 2 tygodnie (N = 351)	Etanercept 50 mg dwa razy w tygodniu (N = 358)	Taltz 80 mg co 4 tygodnie	Taltz 80 mg co 2 tygodnie
Wynik w skali sPGA „0” (brak zmian) lub „1” (zmiany minimalne)	4 (2,4)	253 (72,9) <sup>a</sup>	292 (83,2) <sup>a</sup>	129 (36,0)	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) <sup>a,b</sup>	147 (41,9) <sup>a,b</sup>	21 (5,9) <sup>c</sup>	31,7 (26,6; 36,7)	41,3 (36,0; 46,6)
PASI 75	4 (2,4)	269 (77,5) <sup>a,b</sup>	315 (89,7) <sup>a,b</sup>	149 (41,6) <sup>a</sup>	75,1 (70,2; 80,1)	87,4 (83,4; 91,3)
PASI 90	1 (0,6)	207 (59,7) <sup>a,b</sup>	248 (70,7) <sup>a,b</sup>	67 (18,7) <sup>a</sup>	59,1 (53,8; 64,4)	70,1 (65,2; 75,0)
PASI 100	1 (0,6)	107 (30,8) <sup>a,b</sup>	142 (40,5) <sup>a,b</sup>	19 (5,3) <sup>c</sup>	30,2 (25,2; 35,2)	39,9 (34,6; 45,1)
Zmniejszenie świądu w skali NRS $\geq 4^d$	19 (14,1)	225 (76,8) <sup>a,b</sup>	258 (85,1) <sup>a,b</sup>	177 (57,8) <sup>a</sup>	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*

<sup>a</sup>  $p < 0,001$  w porównaniu z placebo

<sup>b</sup>  $p < 0,001$  w porównaniu z etanerceptem

<sup>c</sup>  $p < 0,01$  w porównaniu z placebo

<sup>d</sup> Pacjenci, u których wyjściowy wynik oceny świądu w skali NRS wyniósł co najmniej 4: placebo N = 135, Taltz 80 mg co 4 tygodnie N = 293, Taltz 80 mg co 2 tygodnie N = 306, Etanercept N = 306

Do badania UNCOVER-3 rekrutowano 1346 pacjentów. Pacjenci zostali przydzieleni losowo (w stosunku 1:2:2:2) do grupy otrzymującej placebo lub do grupy leczonej produktem Taltz (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)	Taltz 80 mg co 4 tygodnie (N = 386)	Taltz 80 mg co 2 tygodnie (N = 385)	Etanercept 50 mg dwa razy w tygodniu (N = 382)	Taltz 80 mg co 4 tygodnie	Taltz 80 mg co 2 tygodnie
Wynik w skali sPGA „0” (brak zmian) lub „1” (zmiany minimalne)	13 (6,7)	291 (75,4) <sup>a,b</sup>	310 (80,5) <sup>a,b</sup>	159 (41,6) <sup>a</sup>	68,7 (63,1; 74,2)	73,8 (68,5; 79,1)
Wynik w skali sPGA „0” (brak zmian)	0	139 (36,0) <sup>a,b</sup>	155 (40,3) <sup>a,b</sup>	33 (8,6) <sup>a</sup>	36,0 (31,2; 40,8)	40,3 (35,4; 45,2)
PASI 75	14 (7,3)	325 (84,2) <sup>a,b</sup>	336 (87,3) <sup>a,b</sup>	204 (53,4) <sup>a</sup>	76,9 (71,8; 82,1)	80,0 (75,1; 85,0)
PASI 90	6 (3,1)	252 (65,3) <sup>a,b</sup>	262 (68,1) <sup>a,b</sup>	98 (25,7) <sup>a</sup>	62,2 (56,8; 67,5)	64,9 (59,7; 70,2)
PASI 100	0	135 (35,0) <sup>a,b</sup>	145 (37,7) <sup>a,b</sup>	28 (7,3) <sup>a</sup>	35 (30,2; 39,7)	37,7 (32,8; 42,5)
Zmniejszenie świądu w skali NRS $\geq 4^c$	33 (20,9)	250 (79,9) <sup>a,b</sup>	264 (82,5) <sup>a,b</sup>	200 (64,1) <sup>a</sup>	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*

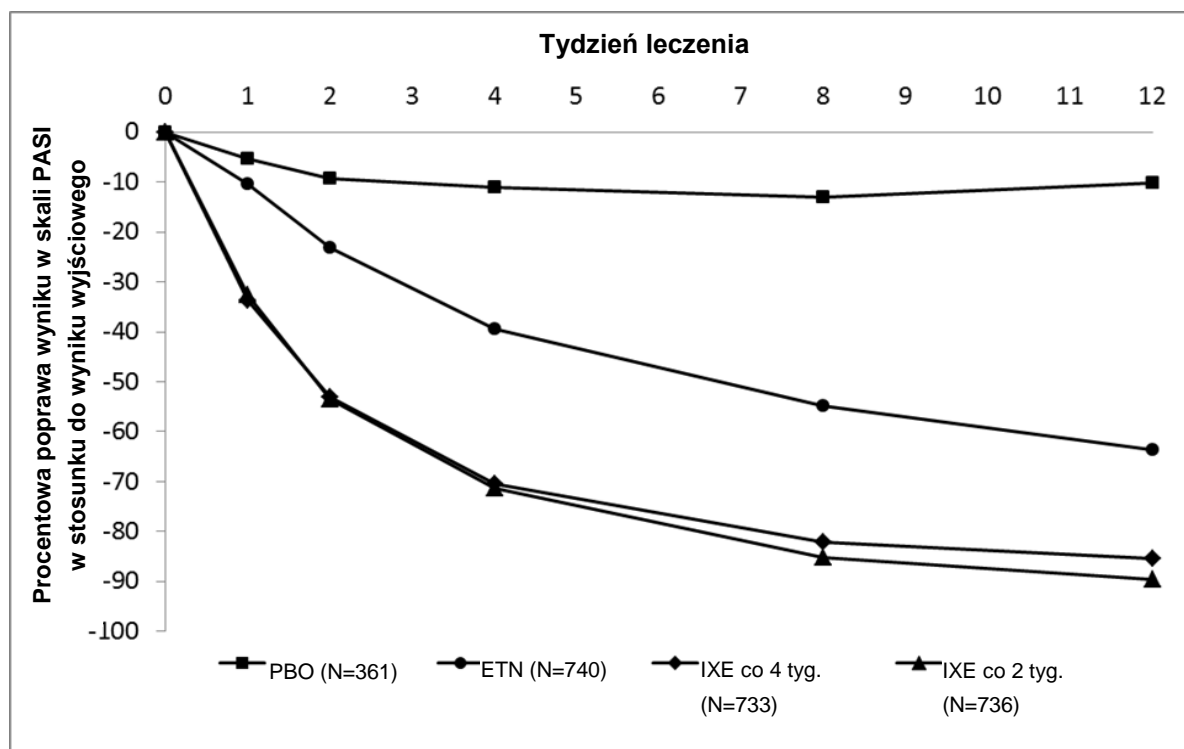
<sup>a</sup> *p < 0,001 w porównaniu z placebo*

<sup>b</sup> *p < 0,001 w porównaniu z etanerceptem*

<sup>c</sup> *Pacjenci, u których wyjściowy wynik oceny świądu w skali NRS wyniósł co najmniej 4: placebo N = 158, Taltz 80 mg co 4 tygodnie N = 313, Taltz 80 mg co 2 tygodnie N = 320, Etanercept N = 312*

Taltz 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 produktem Taltz niż w grupie otrzymującej placebo i w grupie leczonej etanerceptem. U około 25% pacjentów leczonych produktem Taltz 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 produktem Taltz 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 produktu leczniczego Taltz niezależnie od wieku, płci, rasy, masy ciała, wyjściowego wyniku w skali PASI, umiejscowienia zmian łuszczykowych, współistniejącego łuszczykowego zapalenia stawów i wcześniejszego stosowania leków biologicznych. Taltz 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.

Skuteczność u osób nieodpowiadających na etanercept: 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 produktu leczniczego Taltz 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 produktem Taltz.

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 produktem Taltz, a wskaźnik rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych wyniósł 1,2% w grupie leczonej etanerceptem i 2,0% w grupie leczonej produktem Taltz. Współczynnik występowania zakażeń wyniósł 21,5% w grupie leczonej etanerceptem i 26,0% w grupie leczonej produktem Taltz, przy czym nasilenie większości tych zdarzeń było łagodne lub umiarkowane. Współczynnik występowania ciężkich zakażeń wyniósł 0,4% w grupie leczonej etanerceptem i 0,5% w grupie leczonej produktem Taltz.

#### *Utrzymywanie się odpowiedzi po upływie 60 tygodni*

W badaniach UNCOVER-1 i UNCOVER-2 pacjentów randomizowanych początkowo do grupy leczonej produktem Taltz, 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 Taltz (80 mg co cztery lub dwaście tygodni [1x4tyg. lub 1x12tyg.]).

**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) <sup>a</sup>	173 (78,3) <sup>a</sup>	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) <sup>a</sup>	130 (58,8) <sup>a</sup>	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) <sup>a</sup>	184 (83,3) <sup>a</sup>	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) <sup>a</sup>	169 (76,5) <sup>a</sup>	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) <sup>a</sup>	127 (57,5) <sup>a</sup>	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*

*<sup>a</sup> p < 0,001 w porównaniu z placebo*

Taltz 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.

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  $\geq$  3) wyniosła 164 dni. U 71,5% spośród tych pacjentów uzyskano co najmniej

odpowieź sPGA (0,1) w ciągu 12 tygodni po wznowieniu leczenia produktem Taltz podawanym w dawce 80 mg co 4 tygodnie.

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 obserwowana w łuszczycy paznokci, owłosionej skóry głowy oraz skóry dłoni i podeszew stóp utrzymywała się po upływie 60 tygodni u pacjentów leczonych produktem Taltz, u których po 12 tygodniach wykazano odpowieź na leczenie sPGA (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) (Taltz 80 mg co 2 tygodnie, zmiana w zakresie od -10,2 do -11,1, Taltz 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 produktem Taltz uzyskano wynik DLQI 0 lub 1. W badaniach u osób leczonych produktem Taltz wykazano istotną statystycznie poprawę dotyczącą łagodzenia świądu na podstawie wyniku oceny świądu w skali numerycznej (ang. NRS - Numeric Rating Scale).

U istotnie większego odsetka pacjentów leczonych produktem Taltz uzyskano zmniejszenie wyniku oceny świądu w skali NRS  $\geq 4$  punktów po 12 tygodniach (84,6% w przypadku stosowania produktu Taltz co 2 tygodnie, 79,2% w przypadku stosowania produktu Taltz co 4 tygodnie i 16,5% w grupie placebo). Korzyści leczenia utrzymywały się w czasie do 60 tygodni u pacjentów leczonych produktem Taltz, u których uzyskano odpowieź na leczenie sPGA (0 lub 1) po 12 tygodniach. Nie ma dowodów wskazujących na nasilenie objawów depresji po 60 tygodniach leczenia produktem Taltz na podstawie oceny krótkiego wykazu samodzielnie zgłaszanych objawów depresyjnych (ang. Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self Report).

#### *Bezpośrednie badanie porównawcze fazy 3b, po wprowadzeniu produktu do obrotu*

Skuteczność i bezpieczeństwo iksekizumabu oceniano w badaniu z podwójnie ślełą próbą w porównaniu z ustekinumabem. Wykazano przewagę iksekizumabu pod względem osiągnięcia pierwszorzędowego punktu końcowego (wynik w skali 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%) <sup>§§</sup>	114 (68,7%)	124 (91,2%) <sup>§</sup>	136 (81,9%)	120 (88,2%) <sup>§§</sup>	126 (75,9%)
PASI 90, n (%)	99 (72,8%) <sup>§§§</sup>	70 (42,2%)	113 (83,1%) <sup>§§§</sup>	98 (59,0%)	104 (76,5%) <sup>§§</sup>	98 (59,0%)
PASI 100, n (%)	49 (36,0%) <sup>§</sup>	24 (14,5%)	67 (49,3%) <sup>§§</sup>	39 (23,5%)	71 (52,2%) <sup>§</sup>	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)

<sup>§</sup>  $p < 0,001$  w porównaniu z ustekinumabem (wartość podana tylko dla pierwszorzędowego punktu końcowego)

### 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  $\geq 3$ ) (sPGA – ang. *static physician global assessment*), którzy osiągnęli minimalny wynik w skali BSA (BSA – ang. *body surface area*) 1% (60,4% osiągnęło wynik BSA  $\geq 10\%$ ) 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  $\geq 3$  i kwalifikująca się do fototerapii i (lub) terapii ogólnoustrojowej) przez co najmniej 6 miesięcy.

Pacjentom randomizowanym do grupy otrzymującej TALTZ podano dawkę początkową 160 mg a następnie stosowano dawkę 80 mg co 2 tygodnie przez 12 tygodni. Pierwszorzędownym 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 TALTZ 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  $\geq 10\%$ : sPGA narządów płciowych “0” lub “1”: Taltz 71%, odpowiednio 75%, placebo: 0%, odpowiednio 13%). U znacząco większego odsetka pacjentów leczonych produktem TALTZ, 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 7: Ocena skuteczności po 12 tygodniach u dorosłych pacjentów z łuszczycą okolic płciowych w badaniu IXORA-Q; NRI<sup>a</sup>**

Punkty końcowe	TALTZ	Placebo	Różnica w porównaniu z placebo (95% CI)
<b>Liczba randomizowanych pacjentów (N)</b>	<b>N=75</b>	<b>N=74</b>	
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 <sup>b</sup>	45%	3%	43% (31%, 55%)
<b>Liczba pacjentów (N) z wyjściowym nasileniem świądu wg Numerycznej Skali Szacunkowej dla Skali Ciężkości Łuszczycy Okolic Płciowych <math>\geq 3</math></b>	<b>N=62</b>	<b>N=60</b>	
Nasilenie świądu wg Numerycznej Skali Szacunkowej dla Skali Ciężkości Łuszczycy Okolic Płciowych (poprawa o $\geq 3$ punktów)	60%	8%	51% (37%, 65%)
<b>Liczba pacjentów (N) z wyjściowym wynikiem w skali SFQ punkt 2 kwestionariusza <math>\geq 2</math></b>	<b>N=37</b>	<b>N=42</b>	
Wynik w skali SFQ punkt 2 kwestionariusza, “0” (bez wpływu) or “1” (nieznaczny wpływ)	78%	21%	57% (39%, 75%)

<sup>a</sup> 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;<sup>b</sup> 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

#### *Łuszczycowe zapalenie stawów*

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Taltz oceniano w dwóch randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach fazy III z podwójnie ślepa próbą z udziałem 780 pacjentów z aktywnym łuszczycowym zapaleniem stawów ( $\geq 3$  stawy obrzęknięte i  $\geq 3$  stawy bolesne). U pacjentów uczestniczących w tych badaniach rozpoznano łuszczycowe zapalenie stawów na podstawie kryteriów klasyfikacyjnych łuszczycowego zapalenia stawów [ang. Classification Criteria for Psoriatic Arthritis, CASPAR] trwające średnio 5,33 roku. U zrandomizowanych pacjentów 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 ścięgniastych i *dactylitis* (zapalenie palców – palce kiełbaskowate). W obydwu badaniach pierwszorzędnym punktem końcowym była odpowiedź ACR 20 uzyskana po 24 tygodniach.

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 we wstrzyknięciach podskórnych, do grupy leczonej adalimumabem podawanym w dawce 40 mg raz na 2 tygodnie (referencyjna grupa kontrolna leczona aktywnie), do grupy leczonej produktem Taltz podawanym w dawce 80 mg raz na 2 tygodnie (1x2tyg.) lub do grupy leczonej produktem Taltz podawanym w dawce 80 mg raz na 4 tygodnie (1x4tyg.). W obydwu schematach dawkowania produktu Taltz 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 ze wszystkich grup, u których po 16 tygodniach stwierdzono niedostateczną odpowiedź, zastosowano leczenie „ratunkowe” (modyfikacja terapii podstawowej). Pacjenci przyjmujący Taltz 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 produktem Taltz podawanym 1x2 tyg. lub do grupy leczonej produktem Taltz podawanym 1x4tyg.

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 we wstrzyknięciach podskórnych, do grupy leczonej produktem Taltz podawanym w dawce 80 mg raz na 2 tygodnie (1x2tyg.) lub do grupy leczonej produktem Taltz podawanym w dawce 80 mg raz na 4 tygodnie (1x4tyg.). W obydwu schematach dawkowania produktu Taltz 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 z wszystkich grup leczenia, u których po 16 tygodniach stwierdzono niedostateczną odpowiedź, zastosowano leczenie doraźne (modyfikacja terapii podstawowej). Pacjenci przyjmujący Taltz 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 produktem Taltz podawanym 1x2 tyg. lub do grupy leczonej produktem Taltz podawanym 1x4tyg.



*Objawy przedmiotowe i podmiotowe*

Leczenie produktem Taltz spowodowało po 24 tygodniach istotną poprawę parametrów aktywności choroby w porównaniu z placebo (patrz Tabela 8).

**Tabela 8. Wyniki oceny skuteczności po 24 tygodniach w badaniach SPIRIT-P1 i SPIRIT-P2**

Punkty końcowe	SPIRIT-P1						SPIRIT-P2					
	PBO (N = 106)	Taltz Co 4 tygodnie (N = 107)	Taltz co 2 tygodnie (N = 103)	ADA (N = 101)	Różnica wskaźnika odpowiedzi na leczenie w porównaniu z placebo (95% CI)		PBO (N = 118)	Taltz co 4 tygodnie (N = 122)	Taltz co 2 tygodnie (N = 123)	Różnica wskaźnika odpowiedzi na leczenie w porównaniu z placebo (95% CI)		
<b>Odpowiedź ACR 20, n (%)</b>												
Tydzień 24.	32 (30,2)	62 (57,9)	64 (62,1)	58 (57,4)	27,8 (15,0; 40,6) <sup>c</sup>	31,9 (19,1; 44,8) <sup>c</sup>	23 (19,5)	65 (53,3)	59 (48,0)	33,8 (22,4; 45,2) <sup>c</sup>	28,5 (17,1; 39,8) <sup>c</sup>	
<b>Odpowiedź ACR 50, n (%)</b>												
Tydzień 24.	16 (15,1)	43 (40,2)	48 (46,6)	39 (38,6)	25,1 (13,6; 36,6) <sup>c</sup>	31,5 (19,7; 43,3) <sup>c</sup>	6 (5,1)	43 (35,2)	41 (33,3)	30,2 (20,8; 39,5) <sup>c</sup>	28,3 (19,0; 37,5) <sup>c</sup>	
<b>Odpowiedź ACR 70, n (%)</b>												
Tydzień 24.	6 (5,7)	25 (23,4)	35 (34,0)	26 (25,7)	17,7 (8,6; 26,8) <sup>c</sup>	28,3 (18,2; 38,5) <sup>c</sup>	0	27 (22,1)	15 (12,2)	22,1 (14,8; 29,5) <sup>c</sup>	12,2 (6,4; 18,0) <sup>c</sup>	
<b>Minimalna aktywność choroby (MDA, ang. <i>Minimal Disease Activity</i>), n (%)</b>												
Tydzień 24.	16 (15,1)	32 (29,9)	42 (40,8)	32 (31,7)	14,8 (3,8; 25,8) <sup>a</sup>	25,7 (14,0; 37,4) <sup>c</sup>	4 (3,4)	34 (27,9)	29 (23,6)	24,5 (15,9; 33,1) <sup>c</sup>	20,2 (12,0; 28,4) <sup>c</sup>	
<b>Odpowiedź ACR 50 i PASI 100 u pacjentów, u których w punkcie wyjścia skórne zmiany łuszczycowe obejmowały <math>\geq 3\%</math> pola powierzchni ciała, n (%)<sup>d</sup></b>												
Tydzień 24.	1 (1,5)	21 (28,8)	19 (32,2)	9 (13,2)	27,3 (16,5; 38,1) <sup>c</sup>	30,7 (18,4; 43,0) <sup>b</sup>	0 (0,0)	12 (17,6)	10 (14,7)	17,6 (8,6; 26,7) <sup>c</sup>	14,7 (6,3; 23,1) <sup>c</sup>	

*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. = Taltz podawany w dawce 80 mg co 4 tygodnie; 1x2tyg. = Taltz 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.*

*Jednocześnie stosowane klasyczne LMPCh to MTX, leflunomid i sulfasalazyna.*

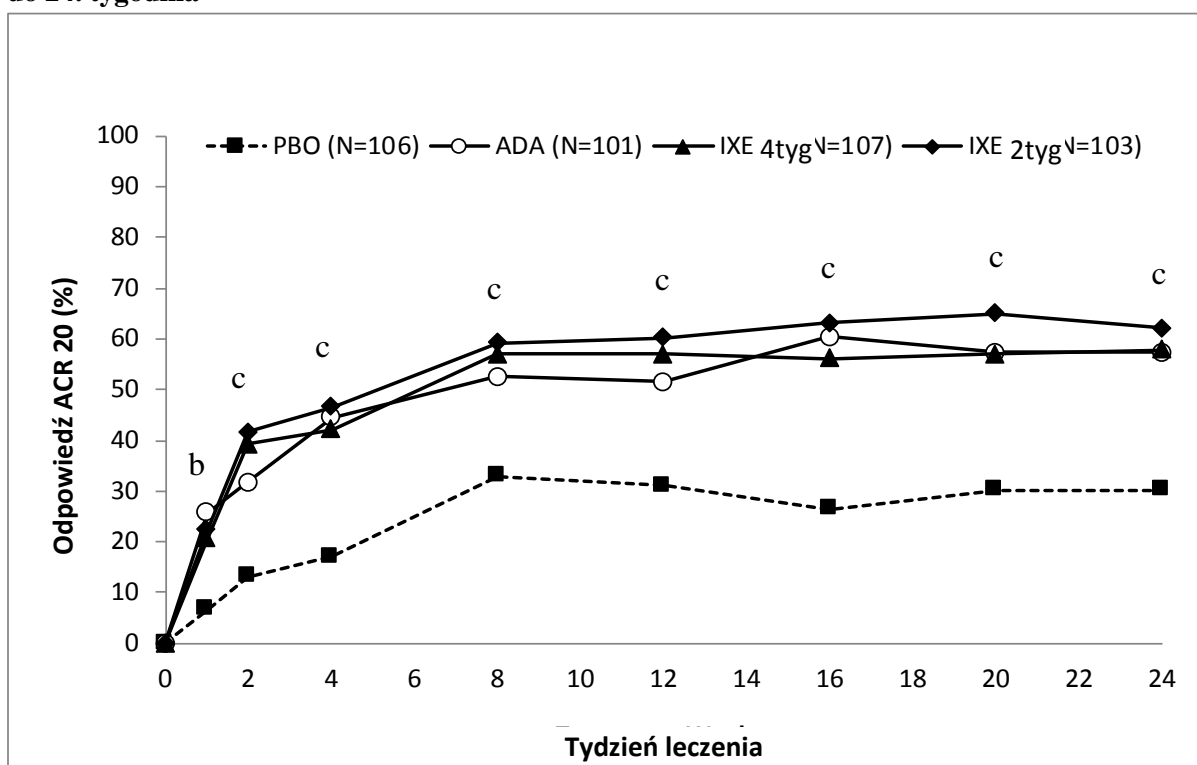
*<sup>a</sup> p<0,05; <sup>b</sup> p<0,01; <sup>c</sup> p<0,001 w porównaniu z placebo.*

U pacjentów z istniejącym wcześniej *dactylitis* (zapaleniem palców) lub zapaleniem przyczepów ścięgniastych, leczenie produktem Taltz 1x4tyg. spowodowało zmniejszenie *dactylitis* i zapalenia przyczepów ścięgniastych 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  $\geq 3\%$  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 Taltz 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 Taltz 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 Taltz 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.

**Rycina 2. Odpowiedź ACR 20 w badaniu SPIRIT-P1 w miarę upływu czasu maksymalnie do 24. tygodnia**



W grupach otrzymujących Taltz 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 produktem Taltz niż w grupie placebo.

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

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

#### *Odpowiedź widoczna w obrazie radiologicznym*

W badaniu SPIRIT-P1 zahamowanie procesu postępowania uszkodzeń struktury stawów oceniano w badaniach radiologicznych 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 zwiężenia 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 9.

**Tabela 9. 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)	Taltz co 4 tygodnie (N = 107)	Taltz co 2 tygodnie (N = 103)	ADA (N = 101)	Taltz co 4 tygodnie	Taltz 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) <sup>b</sup>	-0,42 (-0,66; -0,19) <sup>c</sup>

Wykaz skrótów: ADA = adalimumab; CI (confidence interval) = przedział ufności; 1x4tyg. = Taltz podawany w dawce 80 mg co 4 tygodnie; 1x2tyg. = Taltz 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.

<sup>b</sup>  $p < 0,01$ ; <sup>c</sup>  $p < 0,001$  w porównaniu z placebo.

Progresja uszkodzenia stawów w badaniach radiologicznych była hamowana przez Taltz (Tabela 9) w 24. tygodniu, a odsetek pacjentów bez cech progresji radiologicznej (zdefiniowanej jako zmiana wyniku w skali mTSS o  $\leq 0,5$  punktu w porównaniu z wynikiem wyjściowym) w okresie liczącym od randomizacji do 24. tygodnia wynosił 94,8% w grupie otrzymującej Taltz 1x2tyg. ( $p < 0,001$ ), 89,0% w grupie otrzymującej Taltz 1x4tyg. ( $p < 0,001$ ), 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/Taltz 1x4tyg., 0,54 w grupie otrzymującej Taltz 1x4tyg./Taltz 1x4tyg. i 0,32 w grupie otrzymującej adalimumab/Taltz 1x4tyg. Odsetek pacjentów, u których nie zaobserwowano progresji radiologicznej od randomizacji do 52. tygodnia wynosił 90,9% w grupie otrzymującej placebo/Taltz 1x4tyg., 85,6% w grupie otrzymującej Taltz 1x4tyg./Taltz 1x4tyg. i 89,4% w grupie otrzymującej adalimumab/Taltz 1x4tyg.

#### *Sprawność fizyczna i jakość życia zależna od stanu zdrowia*

W badaniach SPIRIT-P1 i SPIRIT-P2 u pacjentów leczonych produktem Taltz 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 produktem Taltz 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 ( $p < 0,001$ ).

### 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 produktu Taltz.

### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Taltz w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu łuszczycy plackowatej i łuszczycowego zapalenia stawów (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 osiągnęto 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)  $\mu\text{g/ml}$ .

Po podaniu dawki początkowej wynoszącej 160 mg stężenie stanu stacjonarnego osiągnęto 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)  $\mu\text{g/ml}$  oraz 5,23 (3,19)  $\mu\text{g/ml}$ .

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)  $\mu\text{g/ml}$  oraz 1,87 (1,30)  $\mu\text{g/ml}$ .

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 (AUC) zwiększał się proporcjonalnie do dawki.

### Łuszczycowe zapalenie stawów

Właściwości farmakokinetyczne produktu leczniczego Taltz u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów były podobne do obserwowanych u chorych z łuszczycą plackowatą. Na podstawie analizy w modelu farmakokinetyki populacyjnej ustalono, że biodostępność produktu Taltz u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów waha się w przedziale 61-84%.

### Osoby w podeszłym wieku

Spośród 4204 pacjentów z łuszczycą plackowatą przyjmujących produkt leczniczy Taltz 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 produkt leczniczy Taltz 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  $\geq 65$  lat i  $n = 12$  w wieku  $\geq 75$  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.

## **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 u małp należących do gatunku makaka jawańskiego, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Podawanie iksekizumabu małpom 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 produktu leczniczego Taltz 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 miesięczkowy ani nasienie u dojrzałych płciowo małp należących do gatunku makaka jawańskiego, 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 małą 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**

Sodu cytrynian  
Kwas cytrynowy bezwodny  
Sodu chlorek  
Polisorbat 80  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres trwałości**

2 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).  
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**

#### Instrukcja użycia

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 Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Holandia.

**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

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

25 maja 2018

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