

▼ 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

Skyrizi 150 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym  
Skyrizi 150 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce  
Skyrizi 75 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Skyrizi 150 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 150 mg ryzankizumabu w 1 ml roztworu.

Skyrizi 150 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Każda ampułko-strzykawka zawiera 150 mg ryzankizumabu w 1 ml roztworu.

Skyrizi 75 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Każda ampułko-strzykawka zawiera 75 mg ryzankizumabu w 0,83 ml roztworu.

Ryzankizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym należącym do podklasy 1 immunoglobuliny typu G (IgG1), wytworzonym w komórkach jajnika chomika chińskiego z wykorzystaniem techniki rekombinacji DNA.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu (wyłącznie dla 75 mg roztwór do wstrzykiwań)

Ten produkt leczniczy zawiera 68,0 mg sorbitolu w dawce 150 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie)

Skyrizi 150 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym i w ampułko-strzykawce

Roztwór jest bezbarwny do żółtego i przezroczysty do lekko opalizującego.

Skyrizi 75 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Roztwór jest bezbarwny do jasnożółtego i przezroczysty do lekko opalizującego.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

#### Łuszczyca plackowata

Produkt leczniczy Skyrizi jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u osób dorosłych, które kwalifikują się do leczenia ogólnego.

#### Łuszczycowe zapalenie stawów

Produkt leczniczy Skyrizi w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest wskazany w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, u których odpowiedź na jeden lub więcej leków modyfikujących przebieg choroby (ang. *disease-modifying anti-rheumatic drugs*, DMARDs) jest niewystarczająca lub które nie tolerują takiego leczenia.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Niniejszy produkt leczniczy jest przeznaczony do stosowania zgodnie z zaleceniami i pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu chorób, w których wskazany jest produkt leczniczy Skyrizi.

#### Dawkowanie

Zalecana dawka to 150 mg podawana we wstrzyknięciach podskórnych w tygodniu 0. i w tygodniu 4., a następnie co 12 tygodni (dwa wstrzyknięcia dawki 75 mg w ampułko-strzykawce lub jedno wstrzyknięcie dawki 150 mg we wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym lub w ampułko-strzykawce).

Należy rozważyć zaprzestanie leczenia u pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi po 16 tygodniach leczenia. U niektórych pacjentów z łuszczycą plackowatą z początkową częściową odpowiedzią na leczenie może następnie wystąpić poprawa, gdy leczenie jest kontynuowane dłużej niż przez 16 tygodni.

#### Pominięcie podania dawki

W przypadku pominięcia dawki, należy ją podać jak najszybciej. Kolejną dawkę należy podać w ustalonym pierwotnie czasie.

#### Specjalne populacje

##### *Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat i starsi)*

Nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2).  
Dane o stosowaniu u osób w wieku  $\geq 65$  lat są ograniczone.

##### *Zaburzenia czynności nerek lub wątroby*

Nie przeprowadzono badań w celu oceny wpływu zaburzeń czynności wątroby lub nerek na farmakokinetykę ryzankizumabu. Ogólnie, nie oczekuje się, aby te zaburzenia miały istotny wpływ na farmakokinetykę przeciwciał monoklonalnych i nie uważa się, aby konieczne było dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2).

### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności ryzankizumabu u dzieci i młodzieży w wieku od 5 do 18 lat. Dane nie są dostępne.

Nie jest właściwe stosowanie ryzankizumabu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dzieci w wieku poniżej 6 lat lub łuszczycowego zapalenia stawów u dzieci w wieku poniżej 5 lat.

### *Pacjenci z nadwagą*

Nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2).

### Sposób podawania

Produkt leczniczy Skyrizi podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

Wstrzyknięcie musi być podane w udo lub brzuch. Pacjenci nie powinni wykonywać wstrzyknięć w okolicach, gdzie występuje bolesność skóry, siniaki, zaczerwienienie, stwardnienie lub zmiany łuszczycowe.

Po odpowiednim przeszkoleniu zapoznającym z techniką podskórnego wstrzykiwania, pacjenci mogą samodzielnie wstrzykiwać sobie produkt leczniczy Skyrizi. Należy poinformować pacjentów o konieczności zapoznania się z „Instrukcją użycia leku” w ulotce dołączonej do opakowania przed podaniem produktu.

Wstrzyknięcia produktu leczniczego Skyrizi w górną zewnętrzną powierzchnię ramienia może wykonywać wyłącznie personel medyczny lub opiekun pacjenta.

### *Skyrizi 75 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce*

Aby podać pełną dawkę 150 mg, należy wstrzyknąć zawartość dwóch ampułko-strzykawek. Oba wstrzyknięcia muszą być wykonane w różnych częściach ciała.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Istotne klinicznie czynne zakażenia (np. czynna gruźlica, patrz punkt 4.4).

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

### Identyfikowalność

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

### Zakażenia

Ryzankizumab może zwiększać ryzyko zakażenia.

U pacjentów z przewlekłym zakażeniem, nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub znanymi czynnikami ryzyka zakażenia należy zachować ostrożność podczas stosowania ryzankizumabu. Nie należy rozpoczynać leczenia ryzankizumabem u pacjentów z jakimkolwiek istotnym klinicznie czynnym zakażeniem do czasu jego wyleczenia lub do czasu wdrożenia odpowiedniego leczenia.

Pacjentów leczonych ryzankizumabem należy poinformować o konieczności zgłoszenia się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych lub podmiotowych istotnego klinicznie przewlekłego lub ostrego zakażenia. Jeśli u pacjenta wystąpi takie zakażenie lub nie ma odpowiedzi na standardowe leczenie zakażenia, pacjent powinien być ściśle monitorowany, a ryzankizumabu nie należy podawać aż do momentu ustąpienia objawów zakażenia.

### Gruźlica

Przed rozpoczęciem leczenia ryzankizumabem, pacjentów należy poddać badaniom w celu wykluczenia zakażenia gruźlicą. Pacjentów otrzymujących ryzankizumab należy monitorować, aby ustalić, czy nie występują u nich objawy przedmiotowe i podmiotowe czynnej gruźlicy. Przed rozpoczęciem podawania ryzankizumabu należy rozważyć zastosowanie terapii przeciwgruźliczej u pacjentów z utajoną lub czynną gruźlicą w wywiadzie, u których nie można potwierdzić właściwie przeprowadzonego leczenia.

### Szczepienia

Przed rozpoczęciem leczenia ryzankizumabem należy rozważyć przeprowadzenie wszystkich właściwych szczepień zgodnie z obowiązującymi zaleceniami odnośnie szczepień. Jeśli pacjent otrzymał żywą szczepionkę (wirusową lub bakteryjną) zaleca się, aby poczekać co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia ryzankizumabem. Pacjenci leczeni ryzankizumabem nie powinni otrzymywać żywych szczepionek w trakcie leczenia i przez co najmniej 21 tygodni po jego zakończeniu (patrz punkt 5.2).

### Reakcje nadwrażliwości

W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości, należy natychmiast przerwać podawanie ryzankizumabu i rozpocząć właściwe leczenie.

### Substancje pomocnicze o znanym działaniu

*Skyrizi 150 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym lub w ampulko-strzykawce*

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym lub w ampulko-strzykawce, co oznacza, że jest uznawany za „wolny od sodu”.

*Skyrizi 75 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce*

Ten produkt leczniczy zawiera 68,0 mg sorbitolu w dawce 150 mg. Należy uwzględnić addytywne działanie jednocześnie podawanych produktów zawierających sorbitol (lub fruktozę) oraz spożywanego w diecie sorbitolu (lub fruktozy).

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w dawce 150 mg, co oznacza, że jest uznawany za „wolny od sodu”.

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

Nie oczekuje się, aby ryzankizumab był metabolizowany przez enzymy wątrobowe lub wydalany przez nerki. Nie oczekuje się interakcji pomiędzy ryzankizumabem a inhibitorami, induktorami lub substratami enzymów metabolizujących produkty lecznicze i nie ma konieczności dostosowania dawki (patrz punkt 5.2).

### Równoczesne stosowanie terapii immunosupresyjnej lub fototerapii

Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności ryzankizumabu w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi, w tym z produktami biologicznymi lub fototerapią.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę zapobiegania ciąży w trakcie leczenia i przez co najmniej 21 tygodni po jego zakończeniu.

### Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane (mniej niż 300 kobiet w ciąży) dotyczące stosowania ryzankizumabu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję. W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania ryzankizumabu w okresie ciąży.

### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy ryzankizumab przenika do mleka ludzkiego. Wiadomo, że ludzkie immunoglobuliny typu G (IgG) przenikają do mleka matki w ciągu pierwszych kilku dni po porodzie, a wkrótce potem ich stężenie się obniża. W konsekwencji, w tym krótkim okresie nie można wykluczyć ryzyka dla karmionego piersią niemowlęcia. Należy podjąć decyzję, czy przerwać leczenie ryzankizumabem lub go nie stosować, biorąc pod uwagę korzyści karmienia piersią dla dziecka i korzyści leczenia ryzankizumabem dla kobiety.

### Płodność

Nie badano wpływu ryzankizumabu na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na płodność.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

## **4.8 Działania niepożądane**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zakażenia górnych dróg oddechowych (od 13% w łuszczycy do 15,6% w chorobie Leśniowskiego-Crohna).

### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Wykaz działań niepożądanych ryzankizumabu ustalono na podstawie danych z badań klinicznych (Tabela 1) stosowania w łuszczycy i w łuszczycowym zapaleniu stawów i przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i częstością występowania: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ) i bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabela 1: Wykaz działań niepożądanych**

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstość występowania</b>	<b>Działania niepożądane</b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenia górnych dróg oddechowych <sup>a</sup>
	Często	Grzybica dermatofitowa <sup>b</sup>
	Niezbyt często	Zapalenie mieszków włosowych
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy <sup>c</sup>
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Świąd Wysypka
	Niezbyt często	Pokrzywka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Uczucie zmęczenia <sup>d</sup> Odczyny w miejscu wstrzyknięcia <sup>e</sup>
<sup>a</sup> W tym: zakażenie dróg oddechowych (wirusowe, bakteryjne lub nieokreślone), zapalenie zatok (w tym ostre), nieżyt nosa, zapalenie nosogardła, zapalenie gardła (w tym wirusowe), zapalenie migdałków podniebiennych, zapalenie krtani, zapalenie tchawicy <sup>b</sup> W tym: grzybica stóp, grzybica pachwin, grzybica skóry gładkiej, łupież pstry, grzybica dłoni, grzybica paznokci, zakażenie grzybicze skóry <sup>c</sup> W tym: ból głowy, napięciowy ból głowy, zatokowy ból głowy <sup>d</sup> W tym: uczucie zmęczenia, astenia <sup>e</sup> W tym: zasinienie, rumień, krwiatek, krwotok, podrażnienie, ból, świąd, odczyn, obrzęk, stwardnienie, wysypka w miejscu wstrzyknięcia		

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### *Zakażenia*

Częstość występowania zakażeń wynosiła 75,5 zdarzeń/100 pacjentolat w badaniach klinicznych w łuszczycy i 43,0 zdarzeń/100 pacjentolat w badaniach klinicznych w łuszczycowym zapaleniu stawów, włączając długotrwałe narażenie na ryzankizumab. W większości przypadków zakażenia nie były ciężkie, miały nasilenie łagodne do umiarkowanego i nie prowadziły do zaprzestania stosowania ryzankizumabu. Częstość występowania ciężkich zakażeń wynosiła 1,7 zdarzeń/100 pacjentolat w badaniach klinicznych w łuszczycy i 2,6 zdarzeń/100 pacjentolat w badaniach w łuszczycowym zapaleniu stawów (patrz punkt 4.4).

#### Łuszczycowe zapalenie stawów

Ogólnie, profil bezpieczeństwa stosowania obserwowany u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów leczonych ryzankizumabem był zgodny z profilem bezpieczeństwa stosowania obserwowanym u pacjentów z łuszczycą plackowatą.

#### *Immunogenność*

Jak wszystkie białka o zastosowaniu leczniczym, ryzankizumab jest potencjalnie immunogeny. Wykrycie wytworzenia przeciwciał w znacznym stopniu zależy od czułości i swoistości zastosowanego testu.

U pacjentów leczonych ryzankizumabem w zalecanej dawce klinicznej przez okres do 52 tygodni w badaniach klinicznych w łuszczycy, związane z leczeniem przeciwciała przeciw lekowi

i przeciwciała neutralizujące wykryto u odpowiednio 24% (263/1079) i 14% (150/1079) zbadanych pacjentów.

U większości pacjentów z łuszczycą obecność przeciwciał przeciw ryzankizumabowi, w tym przeciwciał neutralizujących, nie wiązała się ze zmianami w odpowiedzi klinicznej lub bezpieczeństwie stosowania. U nielicznych pacjentów (w przybliżeniu 1%: 7/1000 w 16. tygodniu i 6/598 w 52. tygodniu) z wysokimi mianami przeciwciał (> 128) odpowiedź kliniczna była zmniejszona. Częstość występowania odczynów w miejscu wstrzyknięcia jest liczbowo większa w grupach z przeciwciałami przeciw lekowi w porównaniu do grup bez przeciwciał przeciw lekowi w krótkim okresie (16 tygodni: 2,7% vs 1,3%) i dłuższym okresie leczenia (> 52 tygodnie: 5,0% vs 3,3%). Odczyny w miejscu wstrzyknięcia miały nasilenie łagodne do umiarkowanego, żaden odczyn nie był ciężki i żaden nie prowadził do zaprzestania stosowania ryzankizumabu.

U pacjentów leczonych ryzankizumabem w zalecanej dawce klinicznej przez okres do 28 tygodni w badaniach klinicznych w łuszczycowym zapaleniu stawów, związane z leczeniem przeciwciała przeciwko lekowi i przeciwciała neutralizujące wykryto u odpowiednio 12,1% (79/652) i 0% (0/652) zbadanych pacjentów. W łuszczycowym zapaleniu stawów obecność przeciwciał przeciw ryzankizumabowi nie wiązała się ze zmianami w odpowiedzi klinicznej lub bezpieczeństwie stosowania.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Dane o stosowaniu u osób w wieku  $\geq 65$  lat są ograniczone.

#### 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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

## **4.9 Przedawkowanie**

W przypadku przedawkowania zaleca się monitorowanie pacjenta, aby stwierdzić, czy nie występują jakiegokolwiek objawy przedmiotowe lub podmiotowe działań niepożądanych, oraz natychmiastowe wdrożenie właściwego leczenia objawowego.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin, kod ATC: L04AC18

#### Mechanizm działania

Ryzankizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym należącym do podklasy 1 immunoglobuliny typu G (IgG1), które z wysokim powinowactwem selektywnie wiąże się z podjednostką p19 ludzkiej cytokiny interleukiny 23 (IL-23) bez wiązania się z IL-12 i hamuje jej interakcję z kompleksem receptora dla IL-23. IL-23 jest cytokiną zaangażowaną w odpowiedź zapalną i immunologiczną. Blokując wiązanie IL-23 z jej receptorem, ryzankizumab hamuje zależną od IL-23 sygnalizację międzykomórkową i uwalnianie cytokin prozapalnych.

## Działanie farmakodynamiczne

W badaniu osób z łuszczycą, ekspresja genów związanych z osią IL-23/IL-17 zmniejszyła się w skórze po podaniu pojedynczych dawek ryzankizumabu. Obserwowano również zmniejszenie grubości naskórka, nacieku zapalnego i ekspresji markerów łuszczycy w zmianach łuszczycowych.

W badaniu u osób z łuszczycowym zapaleniem stawów w 24. tygodniu obserwowano statystycznie istotne i klinicznie znaczące zmniejszenie względem wartości wyjściowej biomarkerów związanych z IL-23 i IL-17, w tym stężeń w surowicy IL-17A, IL-17F i IL-22, po leczeniu ryzankizumabem w dawce 150 mg podawanym podskórnie w tygodniu 0, tygodniu 4., a następnie co 12 tygodni.

## Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

### *Łuszczyca plackowata*

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ryzankizumabu oceniano u 2 109 pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w czterech wieloośrodkowych, randomizowanych, podwójnie zaślepienych badaniach klinicznych (ULTIMMA-1, ULTIMMA-2, IMMSTANCE i IMMVENT). Do badania włączono pacjentów w wieku 18 lat i starszych, którzy mieli łuszczycę plackowatą ze zmienioną chorobowo powierzchnią ciała (ang. *body surface area*, BSA) na co najmniej 10% powierzchni skóry, ogólną ocenę lekarską (ang. *static Physician Global Assessment*, sPGA) nasilenia łuszczycy (grubość/stwardnienie zmiany łuszczycowej, rumień oraz złuszczenie) co najmniej 3 w skali od 0 do 4, wynik co najmniej 12 punktów w skali oceny powierzchni i nasilenia łuszczycy (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*, PASI) i kwalifikowali się do leczenia ogólnego lub fototerapii.

U pacjentów uczestniczących w badaniach mediana początkowej punktacji PASI wynosiła 17,8, mediana BSA wynosiła 20,0% i mediana początkowej punktacji wskaźnika jakości życia zależnej od dolegliwości skórnych (ang. *Dermatology Life Quality Index*, DLQI) wynosiła 13,0. Początkowa ocena w skali sPGA u 19,3% pacjentów wskazywała na ciężkie nasilenie, a u 80,7% pacjentów na umiarkowane nasilenie. Łącznie 9,8% pacjentów miało rozpoznane łuszczycowe zapalenie stawów w wywiadzie.

We wszystkich badaniach w leczeniu łuszczycy 30,9% pacjentów nie stosowało wcześniej leczenia ogólnego (w tym leczenia niebiologicznego i biologicznego), 38,1% było leczonych wcześniej fototerapią lub fotochemioterapią, 48,3% otrzymało wcześniej niebiologiczne leczenie ogólnoustrojowe, 42,1% otrzymało wcześniej leczenie biologiczne, a 23,7% otrzymało wcześniej co najmniej jeden lek przeciw czynnikowi martwicy nowotworu alfa (TNF $\alpha$ ).

## ULTIMMA-1 i ULTIMMA-2

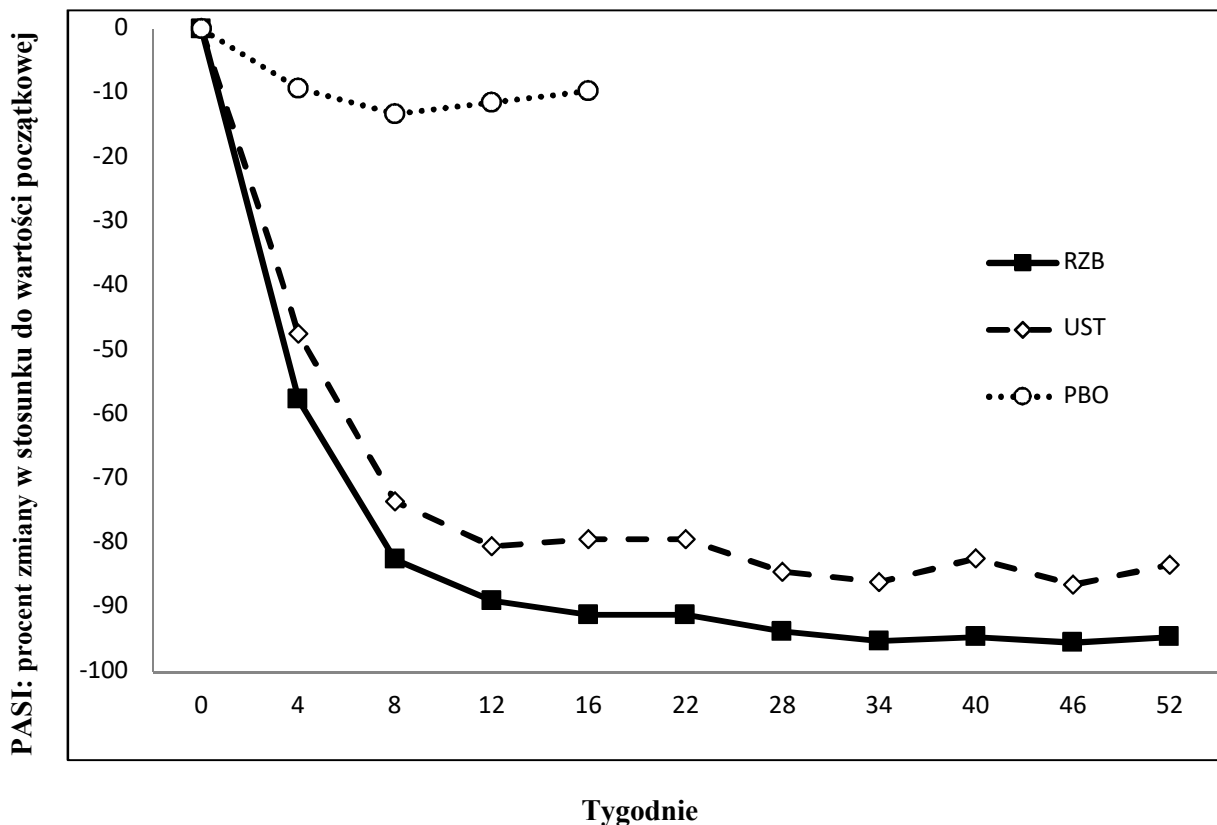
Do badań ULTIMMA-1 i ULTIMMA-2 włączono 997 pacjentów [598 losowo przydzielono ryzankizumab w dawce 150 mg, 199 ustekinumab w dawce 45 mg lub 90 mg (dawkowanie ustalone na podstawie początkowej masy ciała), a 200 placebo]. Pacjenci otrzymywali leczenie w tygodniu 0. i w tygodniu 4., a następnie co 12 tygodni. Dwa łączne pierwszorzędowe punkty końcowe badań ULTIMMA-1 i ULTIMMA-2 stanowił odsetek pacjentów, którzy osiągnęli: 1) odpowiedź PASI 90 oraz 2) ocenę sPGA skóra czysta lub prawie czysta (sPGA 0 lub 1) w 16. tygodniu w porównaniu do otrzymujących placebo. Wyniki dla łącznych pierwszorzędowych i innych punktów końcowych przedstawiono w Tabeli 2 oraz na Rycinie 1.



**Tabela 2: Wyniki skuteczności i jakość życia u dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą w badaniach ULTIMMA-1 i ULTIMMA-2**

	ULTIMMA-1			ULTIMMA-2		
	Ryzankizumab (N=304) n (%)	Ustekinumab (N=100) n (%)	Placebo (N=102) n (%)	Ryzankizumab (N=294) n (%)	Ustekinumab (N=99) n (%)	Placebo (N=98) n (%)
<b>sPGA skóra czysta lub prawie czysta (0 lub 1)</b>						
<b>Tydzień 16<sup>a</sup></b>	267 (87,8)	63 (63,0)	8 (7,8)	246 (83,7)	61 (61,6)	5 (5,1)
<b>Tydzień 52</b>	262 (86,2)	54 (54,0)	--	245 (83,3)	54 (54,5)	--
<b>sPGA skóra czysta (0)</b>						
<b>Tydzień 16</b>	112 (36,8)	14 (14,0)	2 (2,0)	150 (51,0)	25 (25,3)	3 (3,1)
<b>Tydzień 52</b>	175 (57,6)	21 (21,0)	--	175 (59,5)	30 (30,3)	--
<b>PASI 75</b>						
<b>Tydzień 12</b>	264 (86,8)	70 (70,0)	10 (9,8)	261 (88,8)	69 (69,7)	8 (8,2)
<b>Tydzień 52</b>	279 (91,8)	70 (70,0)	--	269 (91,5)	76 (76,8)	--
<b>PASI 90</b>						
<b>Tydzień 16<sup>a</sup></b>	229 (75,3)	42 (42,0)	5 (4,9)	220 (74,8)	47 (47,5)	2 (2,0)
<b>Tydzień 52</b>	249 (81,9)	44 (44,0)	--	237 (80,6)	50 (50,5)	--
<b>PASI 100</b>						
<b>Tydzień 16</b>	109 (35,9)	12 (12,0)	0 (0,0)	149 (50,7)	24 (24,2)	2 (2,0)
<b>Tydzień 52</b>	171 (56,3)	21 (21,0)	--	175 (59,5)	30 (30,3)	--
<b>DLQI 0 lub 1<sup>b</sup></b>						
<b>Tydzień 16</b>	200 (65,8)	43 (43,0)	8 (7,8)	196 (66,7)	46 (46,5)	4 (4,1)
<b>Tydzień 52</b>	229 (75,3)	47 (47,0)	--	208 (70,7)	44 (44,4)	--
<b>PSS 0 (bez objawów)<sup>c</sup></b>						
<b>Tydzień 16</b>	89 (29,3)	15 (15,0)	2 (2,0)	92 (31,3)	15 (15,2)	0 (0,0)
<b>Tydzień 52</b>	173 (56,9)	30 (30,0)	--	160 (54,4)	30 (30,3)	--
Dla wszystkich porównań ryzankizumabu do ustekinumabu i placebo osiągnięto wartość $p < 0,001$ , z wyjątkiem PASI 75 w 52. tygodniu w badaniu ULTIMMA-2, gdzie $p = 0,001$						
<sup>a</sup> Łączne pierwszorzędowe punkty końcowe w porównaniu do placebo						
<sup>b</sup> Bez wpływu na jakość życia związaną ze stanem zdrowia						
<sup>c</sup> Wynik w skali oceny objawów łuszczycy (ang. <i>Psoriasis Symptom Scale</i> , PSS) równy 0 oznacza brak objawów bólu, świądu, zaczerwienienia i pieczenia w ciągu poprzedzających 24 godzin.						

**Rycina 1: Średnie procentowe zmiany w początkowej odpowiedzi PASI w badaniach ULTIMMA-1 i ULTIMMA-2 - przebieg w czasie**



RZB = ryzankizumab

UST = ustekinumab

PBO = placebo

$p < 0,001$  w każdym punkcie czasowym

W analizie uwzględniającej wiek, płeć, rasę, masę ciała  $\leq 130$  kg, początkową punktację PASI, współistniejące łuszczycowe zapalenie stawów, wcześniejsze niebiologiczne leczenie ogólnoustrojowe, wcześniejsze leczenie biologiczne oraz wcześniejsze niepowodzenie leczenia biologicznego nie stwierdzono różnic w odpowiedzi na ryzankizumab między tymi podgrupami.

U pacjentów leczonych ryzankizumabem obserwowano w 16. tygodniu i 52. tygodniu poprawę stanu skóry w zakresie zmian łuszczycowych na owłosionej skórze głowy, paznokciach oraz na dłoniach i podeszwach stóp.

**Tabela 3: Średnie zmiany w początkowej odpowiedzi NAPSI, PPASI i PSSI**

	ULTIMMA-1		ULTIMMA-2		IMMHANCE	
	Ryzankizuma b	Placeb o	Ryzankizuma b	Placeb o	Ryzankizuma b	Placeb o
<b>NAPSI: zmiana w 16. tygodni u (SE)</b>	N=178; -9,0 (1,17)	N=56; 2,1 (1,86) ***	N=177; -7,5 (1,03)	N=49; 3,0 (1,76) ***	N=235; -7,5 (0,89)	N=58; 2,5 (1,70) ***
<b>PPASI: zmiana w 16. tygodni u (SE)</b>	N=95; -5,93 (0,324)	N=34; -3,17 (0,445) ***	N=86; -7,24 (0,558)	N=23; -3,74 (1,025) **	N=113; -7,39 (0,654)	N=26; -0,27 (1,339) ***
<b>PSSI: zmiana w 16. tygodni u (SE)</b>	N=267; -17,6 (0,47)	N=92; -2,9 (0,69) ***	N=252; -18,4 (0,52)	N=83; -4,6 (0,82) ***	N=357; -20,1 (0,40)	N=88; -5,5 (0,77) ***
<b>NAPSI: zmiana w 52. tygodni u (SE)</b>	N=178; -15,7 (0,94)	-	N=183; -16,7 (0,85)	-	-	-
<b>PPASI: zmiana w 52. tygodni u (SE)</b>	N=95; -6,16 (0,296)	-	N=89; -8,35 (0,274)	-	-	-
<b>PSSI: zmiana w 52. tygodni u (SE)</b>	N=269; -17,9 (0,34)	-	N=259; -18,8 (0,24)	-	-	-

NAPSI = skala oceny nasilenia łuszczyca paznokci (ang. *Nail Psoriasis Severity Index*), PPASI = skala oceny nasilenia łuszczyca skóry dłoni i podeszw (ang. *Palmoplantar Psoriasis Severity Index*), PSSI = skala oceny nasilenia owłosionej skóry głowy (ang. *Psoriasis Scalp Severity Index*) i SE = błąd standardowy (ang. *Standard Error*)  
 \*\* P < 0,01 w porównaniu do ryzankizumabu  
 \*\*\* P < 0,001 w porównaniu do ryzankizumabu

Poziom lęku i depresji mierzony w Szpitalnej Skali Lęku i Depresji (ang. *Hospital Anxiety and Depression Scale*, HADS) zmniejszył się w 16. tygodniu w grupie leczonej ryzankizumabem w porównaniu do grupy otrzymującej placebo.

#### Utrzymywanie się odpowiedzi

Zbiorcza analiza pacjentów otrzymujących ryzankizumab w badaniach ULTIMMA-1 i ULTIMMA-2, którzy osiągnęli odpowiedź PASI 100 w 16. tygodniu, wykazała, że u 79,8% (206/258) pacjentów kontynuujących stosowanie ryzankizumabu odpowiedź na leczenie utrzymywała się w 52. tygodniu. W przypadku pacjentów z odpowiedzią PASI 90 w 16. tygodniu, u 88,4% (398/450) ta odpowiedź utrzymywała się w 52. tygodniu.

Profil bezpieczeństwa stosowania ryzankizumabu przy ekspozycji wynoszącej do 77 tygodni był zgodny z profilem obserwowanym w okresie do 16 tygodni.

#### IMMHANCE

Do badania IMMANCE włączono 507 pacjentów (407 losowo przydzielono ryzankizumab w dawce 150 mg, a 100 placebo). Pacjenci otrzymywali leczenie w tygodniu 0. i w tygodniu 4., a następnie co 12 tygodni. Pacjenci, którzy pierwotnie otrzymywali ryzankizumab i uzyskali ocenę skóra czysta lub prawie czysta w skali sPGA w 28. tygodniu byli powtórnie randomizowani i przydzieleni do grupy

kontynuującej stosowanie ryzankizumabu co 12 tygodni do tygodnia 88. włącznie (z okresem kontrolnej obserwacji trwającym 16 tygodni po podaniu ostatniej dawki ryzankizumabu) lub do grupy, w której odstawiono leczenie.

W 16. tygodniu, ryzankizumab wykazał wyższą skuteczność niż placebo w osiągnięciu łącznych pierwszorzędowych punktów końcowych: oceny sPGA skóra czysta lub prawie czysta (ryzankizumab 83,5% vs placebo 7,0%) oraz odpowiedzi PASI 90 (ryzankizumab 73,2% vs placebo 2,0%).

Spośród 31 uczestników badania IMMSTANCE z utajoną gruźlicą, u których nie zastosowano profilaktycznego leczenia przeciwgruźliczego w okresie uczestniczenia w badaniu, u żadnego nie rozwinęła się czynna postać gruźlicy w trwającym średnio 55 tygodni okresie obserwacji, gdy otrzymywali ryzankizumab.

Spośród uczestników badania IMMSTANCE z oceną sPGA skóra czysta lub prawie czysta w 28. tygodniu, u 81,1% (90/111) pacjentów powtórnie randomizowanych i kontynuujących leczenie ryzankizumabem, taka odpowiedź utrzymywała się w 104. tygodniu w porównaniu z 7,1% (16/225) powtórnie randomizowanych i przydzielonych do grupy, której odstawiono leczenie ryzankizumabem. Z tych uczestników badania, 63,1% (70/111) pacjentów powtórnie randomizowanych i przydzielonych do grupy kontynuującej stosowanie ryzankizumabu uzyskało ocenę skóra czysta w skali sPGA w 104. tygodniu w porównaniu z 2,2% (5/225) osób, powtórnie randomizowanych i przydzielonych do grupy, w której odstawiono leczenie ryzankizumabem.

Spośród uczestników badania, którzy uzyskali ocenę sPGA skóra czysta lub prawie czysta w 28. tygodniu i u których po odstawieniu leczenia ryzankizumabem doszło do nawrotu zmian skórnych o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim w skali sPGA, 83,7% (128/153) odzyskało ocenę sPGA skóra czysta lub prawie czysta po 16 tygodniach ponownego leczenia. Utrata oceny sPGA skóra czysta lub prawie czysta była obserwowana już 12 tygodni po pominięciu dawki leku. Spośród uczestników badania powtórnie randomizowanych i przydzielonych do grupy, w której odstawiono leczenie, u 80,9% (182/225) doszło do nawrotu, a mediana czasu do nawrotu wynosiła 295 dni. Nie zidentyfikowano charakterystycznych parametrów pozwalających na określenie przewidywanego czasu do utraty odpowiedzi na leczenie lub prawdopodobieństwa odzyskania takiej odpowiedzi indywidualnie dla danego pacjenta.

## IMMVENT

Do badania IMMVENT włączono 605 pacjentów (301 losowo przydzielono leczenie ryzankizumabem i 304 adalimumabem). Pacjenci, którym losowo przydzielono leczenie ryzankizumabem otrzymywali dawkę 150 mg w tygodniu 0. i tygodniu 4., a następnie co 12 tygodni. Pacjenci, którym losowo przydzielono leczenie adalimumabem otrzymywali dawkę 80 mg w tygodniu 0., dawkę 40 mg w tygodniu 1. oraz dawkę 40 mg co drugi tydzień do 15. tygodnia włącznie. Począwszy od 16. tygodnia, pacjenci, którzy otrzymywali adalimumab kontynuowali stosowanie tego leku lub doszło do zmiany leczenia na podstawie odpowiedzi na dotychczasowe leczenie

- < PASI 50 zmiana na ryzankizumab
- PASI 50 do < PASI 90 powtórna randomizacja do grupy kontynuującej stosowanie adalimumabu lub zmiana leczenia na ryzankizumab
- PASI 90 kontynuowanie stosowania adalimumabu.

Wyniki przedstawiono w Tabeli 4.

**Tabela 4: Wyniki skuteczności i jakość życia w 16. tygodniu u dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą w badaniu IMMVENT**

	<b>Ryzankizumab (N=301) n (%)</b>	<b>Adalimumab (N=304) n (%)</b>
<b>sPGA skóra czysta lub prawie czysta<sup>a</sup></b>	252 (83,7)	183 (60,2)
<b>PASI 75</b>	273 (90,7)	218 (71,7)
<b>PASI 90<sup>a</sup></b>	218 (72,4)	144 (47,4)
<b>PASI 100</b>	120 (39,9)	70 (23,0)
<b>DLQI 0 lub 1<sup>b</sup></b>	198 (65,8)	148 (48,7)
Dla wszystkich porównań osiągnięto $p < 0,001$		
<sup>a</sup> Łączne pierwszorzędowe punkty końcowe		
<sup>b</sup> Bez wpływu na jakość życia związaną ze stanem zdrowia		

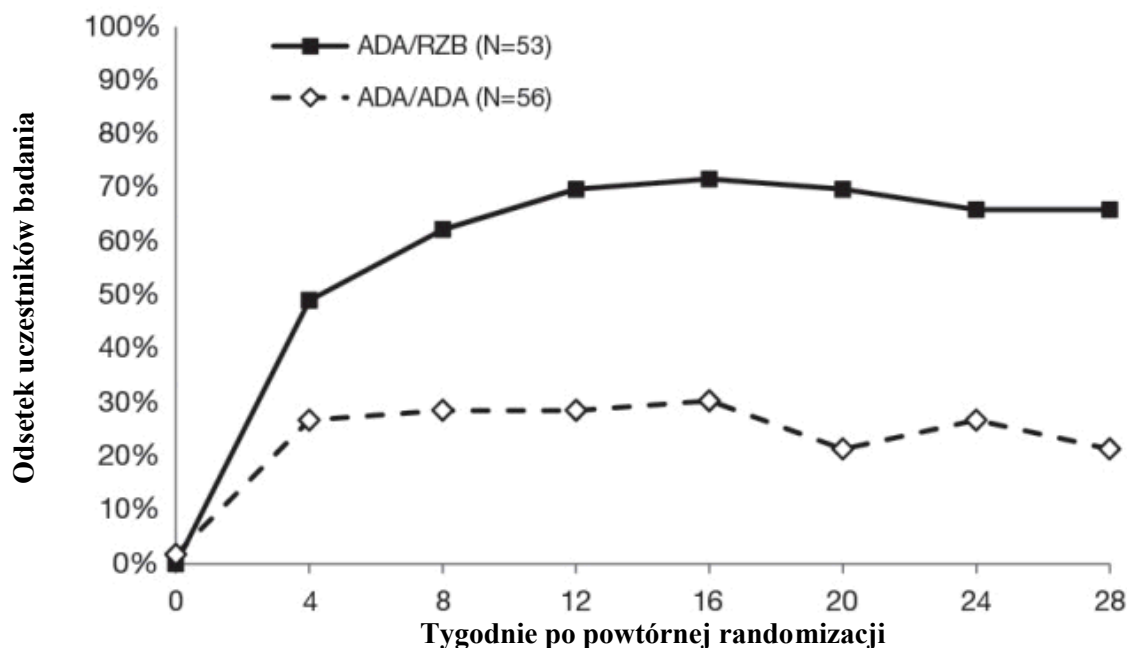
U pacjentów, którzy w 16. tygodniu osiągnęli odpowiedź PASI 50 do < PASI 90 stosując adalimumab i zostali powtórnie randomizowani, różnice w odsetkach odpowiedzi PASI 90 między pacjentami, którzy zmienili leczenie na ryzankizumab, a kontynuującymi leczenie adalimumabem stwierdzono 4 tygodnie po powtórnej randomizacji (odpowiednio 49,1% vs 26,8%).

Wyniki osiągnięte 28 tygodni po powtórnej randomizacji przedstawiono w Tabeli 5 i na Rycinie 2.

**Tabela 5: Wyniki skuteczności leczenia osiągnięte 28 tygodni po powtórnej randomizacji w badaniu IMMVENT**

	<b>Zmiana leczenia na ryzankizumab (N=53) n (%)</b>	<b>Kontynuacja leczenia adalimumabem (N=56) n (%)</b>
<b>PASI 90</b>	35 (66,0)	12 (21,4)
<b>PASI 100</b>	21 (39,6)	4 (7,1)
Dla wszystkich porównań osiągnięto $p < 0,001$		

**Rycina 2: Odpowiedź PASI 90 po powtórnej randomizacji w badaniu IMMVENT- przebieg w czasie**



ADA/ADA: Pacjenci, którym losowo przydzielono adalimumab i kontynuowali leczenie adalimumabem

ADA/RZB: Pacjenci, którym losowo przydzielono adalimumab i zmieniono leczenie na ryzankizumab

P < 0,05 w tygodniu 4 i p < 0,001 w każdym punkcie czasowym począwszy od tygodnia 8

U 270 uczestników badania, którzy zmienili leczenie z adalimumabu na ryzankizumab bez okresu wypłukiwania, profil bezpieczeństwa stosowania ryzankizumabu był podobny jak u uczestników, którzy rozpoczęli stosowanie ryzankizumabu po okresie wypłukiwania każdego przyjmowanego wcześniej leku o działaniu ogólnym.

#### *Łuszczycowe zapalenie stawów*

Wykazano, że u dorosłych osób z czynnym łuszczycowym zapaleniem stawów (ŁZS), ryzankizumab powoduje poprawę objawów przedmiotowych i podmiotowych, funkcjonowania fizycznego i jakości życia związanej ze zdrowiem oraz zwiększa odsetek uczestników, u których nie stwierdzono postępu choroby w badaniu radiologicznym.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność ryzankizumabu oceniano u 1 407 osób z czynnym ŁZS uczestniczących w 2 randomizowanych badaniach klinicznych podwójnie zaślepionych z grupą kontrolną otrzymującą placebo (964 w badaniu KEEPSAKE1 i 443 w badaniu KEEPSAKE2).

Osoby uczestniczące w tych badaniach miały ŁZS rozpoznane od co najmniej 6 miesięcy na podstawie kryteriów klasyfikacyjnych łuszczycowego zapalenia stawów (ang. *Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*, CASPAR), wyjściowo mediana czasu trwania ŁZS wynosiła 4,9 lat, stwierdzono obecność  $\geq 5$  bolesnych i  $\geq 5$  obrzękniętych stawów oraz wyjściowo czynną łuszczycę plackowatą lub łuszczycę paznokci. U 55,9% osób czynna łuszczycza plackowata zajmowała  $\geq 3\%$  powierzchni ciała, a odpowiednio 63,4% i 27,9% osób miało zapalenie przyczepów ścięgniastych i zapalenie palców. W badaniu KEEPSAKE1, w którym uczestników dodatkowo oceniano pod kątem łuszczycy paznokci, łuszczycę paznokci miało 67,3%.

W obu badaniach, uczestnikom losowo przydzielano ryzankizumab w dawce 150 mg lub placebo w tygodniach 0, 4. i 16. Począwszy od 28. tygodnia wszyscy uczestnicy otrzymywali ryzankizumab co 12 tygodni.

W badaniu KEEPSAKE1 wszyscy uczestnicy wcześniej wykazali niewystarczającą odpowiedź na leczenie lekami z grupy niebiologicznych DMARDs lub takiego leczenia nie tolerowali i nie otrzymali wcześniej leczenia biologicznego. W badaniu KEEPSAKE2 53,5% uczestników wcześniej wykazało niewystarczającą odpowiedź na leczenie lekami z grupy niebiologicznych DMARDs lub takiego leczenia nie tolerowali, a u 46,5% uczestników wcześniejsza odpowiedź na leczenie biologiczne była niewystarczająca lub takiego leczenia nie tolerowali.

W obu badaniach 59,6% uczestników otrzymywało jednocześnie metotreksat (MTX), 11,6% otrzymywało jednocześnie leki z grupy niebiologicznych DMARDs inne niż MTX, a 28,9% otrzymywało ryzankizumab w monoterapii.

### Odpowiedź kliniczna

W 24. tygodniu leczenie ryzankizumabem w porównaniu z placebo skutkowało istotną poprawą w miarach aktywności choroby. W obu badaniach pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek uczestników, którzy w 24. tygodniu osiągnęli odpowiedź ACR20 (poprawa o  $\geq 20\%$  wg *American College of Rheumatology*). Istotne wyniki skuteczności przedstawiono w Tabeli 6.

**Tabela 6. Wyniki skuteczności w badaniach KEEPSAKE1 i KEEPSAKE2**

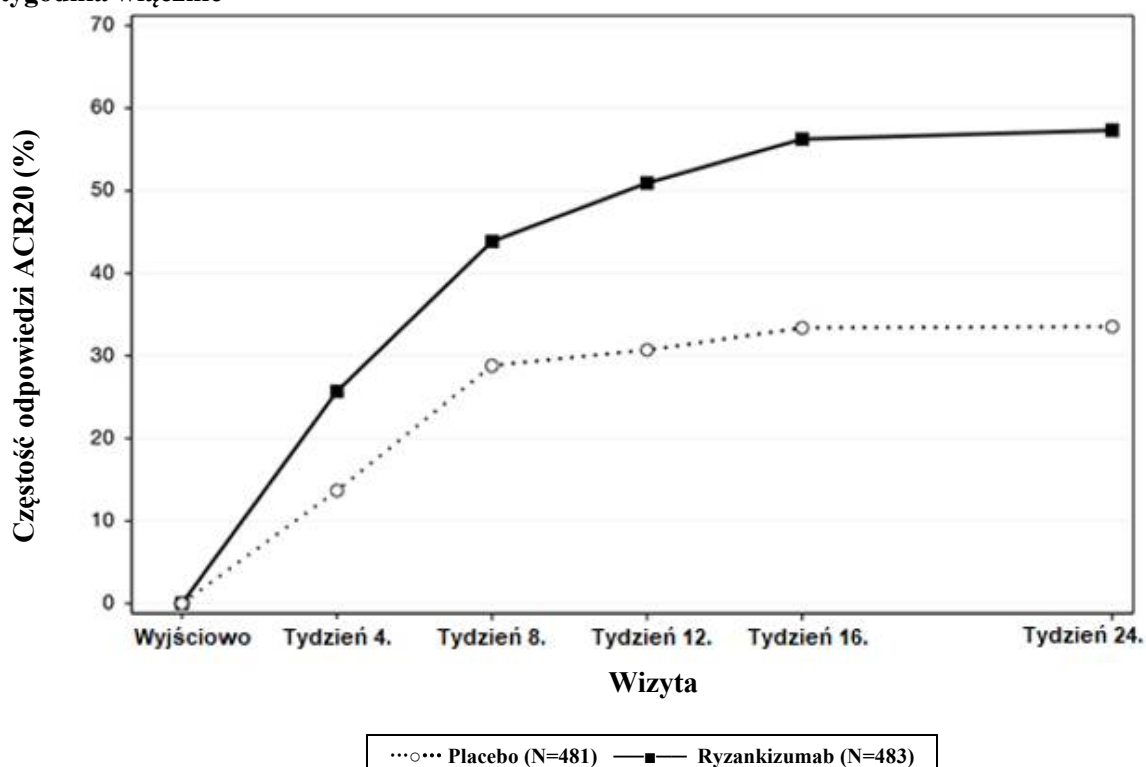
Punkt końcowy	KEEPSAKE1		KEEPSAKE2	
	Placebo N=481 n (%)	Ryzankizumab N=483 n (%)	Placebo N=219 n (%)	Ryzankizumab N=224 n (%)
<b>Odpowiedź ACR20</b>				
Tydzień 16.	161 (33,4)	272 (56,3) <sup>a</sup>	55 (25,3)	108 (48,3) <sup>a</sup>
Tydzień 24.	161 (33,5)	277 (57,3) <sup>a</sup>	58 (26,5)	115 (51,3) <sup>a</sup>
Tydzień 52.*	-	338/433 (78,1)	-	131/191 (68,6)
<b>Odpowiedź ACR50</b>				
Tydzień 24.	54 (11,3)	162 (33,4) <sup>b</sup>	20 (9,3)	59 (26,3) <sup>b</sup>
Tydzień 52.*	-	209/435 (48,0)	-	72/192 (37,5)
<b>Odpowiedź ACR70</b>				
Tydzień 24.	23 (4,7)	74 (15,3) <sup>b</sup>	13 (5,9)	27 (12,0) <sup>c</sup>
Tydzień 52.*	-	125/437 (28,6)	-	37/192 (19,3)
<b>Ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgniastych (LEI=0)</b>				
Tydzień 24.*	156/448 (34,8) <sup>d</sup>	215/444 (48,4) <sup>a,d</sup>	-	-
Tydzień 52.*	-	244/393 (62,1) <sup>d</sup>	-	-
<b>Ustąpienie zapalenia palców (LDI=0)</b>				
Tydzień 24.*	104/204 (51,0) <sup>e</sup>	128/188 (68,1) <sup>a,e</sup>	-	-
Tydzień 52.*	-	143/171 (83,6) <sup>e</sup>	-	-
<b>Osiągnięcie minimalnej aktywności choroby (ang. <i>Minimal Disease Activity</i>, MDA)</b>				
Tydzień 24.	49 (10,2)	121 (25,0) <sup>a</sup>	25 (11,4)	57 (25,6) <sup>a</sup>
Tydzień 52.*	-	183/444 (41,2)	-	61/197 (31,0)
*dane dla dostępnych uczestników badania przedstawiono w formacie n/N obserwowanych (%)				
a) kontrolowane na wielokrotność $p \leq 0,001$ , porównanie ryzankizumab vs placebo				
b) nominalna wartość $p \leq 0,001$ , porównanie ryzankizumab vs placebo				
c) nominalna wartość $p \leq 0,05$ , porównanie ryzankizumab vs placebo				
d) Podsumowanie z połączonych danych z badań KEEPSAKE1 i KEEPSAKE2 dla uczestników z wyjściowym wskaźnikiem LEI >0.				

e) Podsumowanie z połączonych danych z badań KEEPSAKE1 i KEEPSAKE2 dla uczestników z wyjściowym wskaźnikiem LDI >0.

### Odpowiedź na leczenie – przebieg w czasie

W badaniu KEEPSAKE1 większy odsetek odpowiedzi ACR20 obserwowano w grupie otrzymującej ryzankizumab w porównaniu z placebo już w 4. tygodniu (25,7%) i ta różnica między grupami utrzymywała się do 24. tygodnia (Rycina 3).

**Rycina 3. Procent uczestników osiągających odpowiedź ACR20 w badaniu KEEPSAKE1 do 24. tygodnia włącznie**



Większy odsetek odpowiedzi ACR20 dla ryzankizumabu *versus* placebo obserwowano już w 4. tygodniu u 19,6% uczestników badania KEEPSAKE2.

W grupach otrzymujących ryzankizumab obserwowane odpowiedzi na leczenie były podobne niezależnie od jednocześnie stosowanych leków z grupy niebiologicznych DMARDs, liczby wcześniej stosowanych leków z grupy niebiologicznych DMARDs, wieku, płci, rasy i BMI. W badaniu KEEPSAKE2 odpowiedzi na leczenie obserwowano niezależnie od wcześniej stosowanego leczenia biologicznego.

Profil bezpieczeństwa stosowania ryzankizumabu przy narażeniu przez okres do 52 tygodni był zgodny z profilem obserwowanym w okresie do 24 tygodni.

W obu badaniach odsetek uczestników spełniających zmodyfikowane kryteria PsARC (ang. *PsA Response Criteria*) w 24. tygodniu był większy u uczestników otrzymujących ryzankizumab w porównaniu z placebo. Ponadto, uczestnicy otrzymujący ryzankizumab osiągnęli większą poprawę ocenianą wskaźnikiem aktywności choroby (ang. *Disease Activity Score*) (dla 28 stawów) z uwzględnieniem stężenia białka C-reaktywnego (DAS28-CRP) w porównaniu z placebo w 24. tygodniu. Poprawa mierzona PsARC i DAS28-CRP utrzymywała się do 52. tygodnia włącznie.

Leczenie ryzankizumabem skutkowało poprawą w zakresie poszczególnych składowych kryteriów ACr, w kwestionariuszu oceny stanu zdrowia – wskaźnik niepełnosprawności (ang. *Health*



*Assessment Questionnaire – Disability Index, HAQ-DI*), w ocenie dolegliwości bólowych oraz stężeniu wysoko czułego białka C-reaktywnego (hsCRP) w porównaniu z placebo.

U uczestników z ŁZS leczenie ryzankizumabem skutkowało statystycznie istotną poprawą skórnych objawów łuszczycy.

Leczenie ryzankizumabem skutkowało statystycznie istotną poprawą zmodyfikowanego wskaźnika nasilenia łuszczycy paznokci (ang. *modified Nail Psoriasis Severity Index, mNAPSI*) oraz 5 punktowej ogólnej oceny łuszczycy paznokci przez lekarza (ang. *Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis, PGA-F*) u uczestników z łuszczycą paznokci w czasie rozpoczynania udziału w badaniu KEEPSAKE1 (67,3%). Ta poprawa utrzymywała się do 52. tygodnia włącznie (patrz Tabela 7).

**Tabela 7. Wyniki skuteczności w łuszczycy paznokci w badaniu KEEPSAKE1**

	<b>Placebo N=338</b>	<b>Ryzankizumab N=309</b>
<b>mNAPSI – zmiana względem wartości wyjściowej <sup>a</sup></b>		
Tydzień 24.	-5,57	-9,76 <sup>b</sup>
Tydzień 52.	-	-13,64
<b>PGA-F - zmiana względem wartości wyjściowej <sup>a</sup></b>		
Tydzień 24.	-0,4	-0,8 <sup>b</sup>
Tydzień 52.	-	-1,2
<b>PGA-F czysta/minimalna i poprawa <math>\geq 2</math>. stopnia <sup>c</sup></b>		
Tydzień 24. n (%)	30 (15,9)	71 (37,8) <sup>d</sup>
Tydzień 52. n (%)	-	105 (58,0)
<sup>a)</sup> Podsumowanie dla uczestników z wyjściową łuszczycą paznokci (placebo N=338; ryzankizumab N=309; w 52. tygodniu, dla mNAPSI, obserwowani uczestnicy otrzymujący ryzankizumab N=290, dla PGA-F, obserwowani uczestnicy otrzymujący ryzankizumab N=291). <sup>b)</sup> Kontrolowane na wielokrotność $p \leq 0,001$ , porównanie ryzankizumab vs placebo. <sup>c)</sup> Podsumowanie dla uczestników z łuszczycą paznokci i wyjściową ogólną oceną w skali PGA-F „łagodna”, „umiarkowana” lub „ciężka” (placebo N=190; ryzankizumab N=188, w 52. tygodniu obserwowani uczestnicy otrzymujący ryzankizumab N=181). <sup>d)</sup> Nominalna wartość $p \leq 0,001$ , porównanie ryzankizumab vs placebo.		

#### Odpowiedź radiologiczna

W badaniu KEEPSAKE1 zahamowanie postępu uszkodzeń strukturalnych oceniano metodą radiologiczną i wyrażano jako zmianę w 24. tygodniu względem wartości wyjściowej w zmodyfikowanej całkowitej skali Sharpa (ang. *modified Total Sharp Score, mTSS*). Ocenę w skali mTSS zmodyfikowano uwzględniając w niej dystalne stawy międzypaliczkowe (DIP) rąk. W 24. tygodniu średni postęp uszkodzenia strukturalnego w grupie otrzymującej ryzankizumab (średnia ocena mTSS 0,23) nie był statystycznie istotny w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (średnia ocena mTSS 0,32). W 24. tygodniu odsetek pacjentów, u których nie stwierdzono postępu choroby w badaniu radiologicznym (definiowany jako zmiana mTSS  $\leq 0$  względem wartości wyjściowej) był większy w grupie otrzymującej ryzankizumab (92,4%) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (87,7%). Odpowiedź ta utrzymywała się do 52. tygodnia włącznie.

## Funkcjonowanie fizyczne i jakość życia związana ze zdrowiem

W obu badaniach w 24. tygodniu u uczestników leczonych ryzankizumabem wykazano statystycznie istotną poprawę względem wartości wyjściowej w zakresie funkcjonowania fizycznego na podstawie oceny wskaźnika HAQ-DI (KEEPSAKE1, -0,31) w porównaniu z placebo (-0,11) ( $p \leq 0,001$ ), (KEEPSAKE2, -0,22) w porównaniu z placebo (-0,05) ( $p \leq 0,001$ ). W 24. tygodniu u istotnie większego odsetka uczestników osiągnięto klinicznie znaczące zmniejszenie wskaźnika HAQ-DI o co najmniej 0,35 od wartości wyjściowej w grupie otrzymującej ryzankizumab w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Poprawę w zakresie funkcjonowania fizycznego utrzymano do 52. tygodnia włącznie.

W obu badaniach w 24. tygodniu u uczestników leczonych ryzankizumabem wystąpiła istotna poprawa łącznego wyniku oceny składowych dotyczących zdrowia fizycznego w kwestionariuszu SF-36 V2 oraz wyniku dotyczącego zmęczenia w skali FACIT-Fatigue w porównaniu z placebo. Poprawę utrzymano do 52. tygodnia włącznie.

Wyjściowo zgłoszono występowanie postaci osiowej łuszczykowego zapalenia stawów u 19,6% uczestników w badaniu KEEPSAKE1 (u 7,9% rozpoznanie na podstawie badania rentgenowskiego lub rezonansem magnetycznym) i u 19,6% uczestników w badaniu KEEPSAKE2 (u 5% rozpoznanie na podstawie badania rentgenowskiego lub rezonansem magnetycznym). W 24. tygodniu uczestnicy z klinicznym rozpoznaniem postaci osiowej łuszczykowego zapalenia stawów, których leczono ryzankizumabem wykazali poprawę wskaźnika aktywności zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ang. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*, BASDAI) względem wartości wyjściowej w porównaniu z placebo. Poprawa utrzymywała się do 52. tygodnia włącznie. Dowody na skuteczność ryzankizumabu u uczestników z artropatią łuszczykową przypominającą zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa potwierdzoną badaniem rentgenowskim lub rezonansu magnetycznego są niewystarczające z powodu niewielkiej liczby przebadanych osób.

## Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań ryzankizumabu w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu łuszczyki plackowatej i łuszczykowego zapalenia stawów (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Farmakokinetyka ryzankizumabu była podobna u uczestników badań klinicznych z łuszczyką plackowatą i z łuszczykowym zapaleniem stawów.

### Wchłanianie

Ryzankizumab wykazał liniową farmakokinetykę z proporcjonalnym do dawki zwiększeniem ekspozycji w zakresach wielkości dawki 18 mg do 300 mg i 0,25 mg/kg mc. do 1 mg/kg mc. po podaniu podskórnym oraz 200 mg do 1200 mg i 0,01 mg/kg mc. do 5 mg/kg mc. po podaniu dożylnym.

Po wstrzyknięciu podskórnym, ryzankizumab osiągał maksymalne stężenie w osoczu między 3. - 14. dniem, a oszacowana bezwzględna biodostępność wynosiła 89%. Po podaniu dawki 150 mg w tygodniu 0. i w tygodniu 4., a następnie co 12 tygodni, oszacowane maksymalne i minimalne stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym wynosiły odpowiednio 12 µg/ml i 2 µg/ml.

Wykazano biorównoważność pomiędzy pojedynczym wstrzyknięciem ryzankizumabu w dawce 150 mg a dwoma wstrzyknięciami ryzankizumabu w dawce 75 mg w ampułko-strzykawce. Biorównoważność wykazano również pomiędzy ryzankizumabem w dawce 150 mg w ampułko-strzykawce a wstrzykiwaczem półautomatycznym napełnionym.

## Dystrybucja

W badaniach III fazy u pacjentów z łuszczycą średnia ( $\pm$ odchylenie standardowe) objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym ( $V_{SS}$ ) ryzankizumabu wynosiła 11,4 ( $\pm$ 2,7) l, co wskazuje, że dystrybucja ryzankizumabu jest przede wszystkim ograniczona do przestrzeni naczyniowej i śródmiąższowej.

## Metabolizm

Stosowane w leczeniu przeciwciała monoklonalne IgG są zwykle rozkładane do mniejszych peptydów i aminokwasów za pośrednictwem szlaków katabolicznych, w taki sam sposób jak endogenne immunoglobuliny typu G (IgG). Nie oczekuje się, aby ryzankizumab był metabolizowany przez enzymy cytochromu P450.

## Eliminacja

W badaniach III fazy u pacjentów z łuszczycą, średni ( $\pm$ odchylenie standardowe) klirens ogólnoustrojowy (CL) ryzankizumabu wynosił 0,3 ( $\pm$ 0,1) l/dobę. W badaniach III fazy u pacjentów z łuszczycą, średni okres półtrwania ryzankizumabu w końcowej fazie eliminacji wynosił od 28 do 29 dni.

Ryzankizumab jest przeciwciałem monoklonalnym IgG1 i dlatego nie oczekuje się, aby był usuwany przez nerki w procesie filtracji kłębuszkowej lub wydalany z moczem jako nienaruszona cząsteczka.

## Liniowość lub nielineowość

Po podaniu podskórnym u zdrowych osób lub pacjentów z łuszczycą ryzankizumab wykazywał liniową farmakokinetykę z w przybliżeniu proporcjonalnym do dawki zwiększeniem ekspozycji ogólnoustrojowej ( $C_{max}$  oraz AUC) w ocenianych zakresach wielkości dawki 18 mg do 300 mg lub 0,25 mg/kg mc. do 1 mg/kg mc. podanej podskórnice.

## Interakcje

U pacjentów z łuszczycą plackowatą przeprowadzono badanie interakcji, aby ocenić wpływ wielokrotnego podawania ryzankizumabu na farmakokinetykę substratów markerów aktywności cytochromu P450 (CYP). Ekspozycja na kofeinę (substrat CYP1A2), warfarynę (substrat CYP2C9), omeprazol (substrat CYP2C19), metoprolol (substrat CYP2D6) i midazolam (substrat CYP3A) po leczeniu ryzankizumabem była porównywalna do ekspozycji przed leczeniem ryzankizumabem, co wskazuje na brak klinicznie istotnych interakcji z udziałem tych enzymów.

Analizy farmakokinetyki populacyjnej wykazały, że na ekspozycję na ryzankizumab nie wpływało równoczesne leczenie stosowane przez niektórych pacjentów z łuszczycą plackowatą lub łuszczycowym zapaleniem stawów podczas badań klinicznych.

## Specjalne grupy pacjentów

### Dzieci i młodzież

Nie ustalono farmakokinetyki ryzankizumabu u dzieci i młodzieży.

### Pacjenci w podeszłym wieku

Spośród 2 234 pacjentów z łuszczycą plackowatą otrzymujących ryzankizumab, 243 pacjentów miało 65 lat lub więcej, a 24 pacjentów miało 75 lat lub więcej. Spośród 1 542 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów otrzymujących ryzankizumab, 246 pacjentów miało 65 lat lub więcej, a 34 pacjentów miało 75 lat i więcej. Ogólnie, nie stwierdzono różnic w ekspozycji na ryzankizumab między młodszymi i starszymi pacjentami, którzy otrzymali ryzankizumab.

### Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Nie przeprowadzono specjalnych badań w celu oceny wpływu zaburzeń czynności nerek lub wątroby na farmakokinetykę ryzankizumabu. Na podstawie analiz farmakokinetyki populacyjnej można stwierdzić, że stężenie kreatyniny w surowicy, klirens kreatyniny oraz markery czynności wątroby (AlAT/AspAT/bilirubina) nie miały znaczącego wpływu na klirens ryzankizumabu u osób z łuszczycą plackowatą lub z łuszczycowym zapaleniem stawów.

Jako przeciwciało monoklonalne IgG1 ryzankizumab jest głównie wydalany w wyniku wewnątrzkomórkowych procesów katabolicznych i nie oczekuje się, aby był metabolizowany z udziałem enzymów wątrobowych cytochromu P450 lub wydalany przez nerki.

### Masa ciała

Klirens i objętość dystrybucji ryzankizumabu zwiększają się wraz ze zwiększaniem się masy ciała, co może prowadzić do zmniejszonej skuteczności u pacjentów z dużą masą ciała (> 130 kg). Jednakże powyższa obserwacja dotyczy ograniczonej liczby pacjentów. Obecnie nie zaleca się dostosowywania dawki w zależności od masy ciała pacjenta.

### Płeć lub rasa

Płeć lub rasa nie wpływały istotnie na klirens ryzankizumabu u dorosłych osób z łuszczycą plackowatą lub łuszczycowym zapaleniem stawów. W klinicznym badaniu farmakokinetyki nie zaobserwowano klinicznie znaczących różnic w ekspozycji na ryzankizumab u chińskich i japońskich uczestników badania w porównaniu z uczestnikami rasy kaukaskiej.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne uzyskane w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym, w tym badania bezpieczeństwa farmakologicznego oraz badanie toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa przeprowadzone na małpach *cynomolgus* nie ujawniły żadnego szczególnego zagrożenia dla ludzi. Małpom podawano dawki do 50 mg/kg mc./tydzień [co dawało ekspozycję około 70 razy większą niż ekspozycja kliniczna po podaniu maksymalnej zalecanej dawki u ludzi (ang. *maximum recommended human dose*, MRHD)].

Nie badano potencjalnego działania mutagennego lub rakotwórczego ryzankizumabu. W trwającym 26 tygodni badaniu toksyczności przewlekłej na małpach *cynomolgus*, w którym stosowano dawki do 50 mg/kg mc./tydzień (ekspozycja była około 70 razy większa niż ekspozycja kliniczna po podaniu MRHD) nie zaobserwowano zmian przednowotworowych lub nowotworowych oraz nie stwierdzono niepożądanych działań immunotoksycznych lub oddziaływania na układ sercowo-naczyniowy.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Skyrizi 150 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym i w ampułko-strzykawce

Sodu octan trójwodny  
Kwas octowy  
Trehaloza dwuwodna  
Polisorbat 20  
Woda do wstrzykiwań

### Skyrizi 75 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Disodu bursztynian sześciowodny  
Kwas bursztynowy  
Sorbitol  
Polisorbat 20  
Woda do wstrzykiwań

#### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

#### **6.3 Okres ważności**

2 lata

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

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony lub ampułko-strzykawkę(-i) w opakowaniu zewnętrznym (pudełku tekturowym) w celu ochrony przed światłem.

Produkt leczniczy Skyrizi 150 mg we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym lub w ampułko-strzykawce można przechowywać poza lodówką (w temperaturze do maksymalnie 25°C) przez okres do 24 godzin w oryginalnym pudełku tekturowym w celu ochrony przed światłem.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

##### Skyrizi 150 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym

Ampułko-strzykawka ze szkła we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym z automatyczną osłonką igły.

##### Skyrizi 150 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Ampułko-strzykawka ze szkła z zamocowaną na stałe igłą z nasadką osłaniającą oraz z automatycznym zabezpieczeniem igły.

Produkt leczniczy Skyrizi 150 mg jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony lub 1 ampułko-strzykawkę.

##### Skyrizi 75 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Ampułko-strzykawka ze szkła z zamocowaną na stałe igłą z nasadką osłaniającą oraz z automatycznym zabezpieczeniem igły.

Produkt leczniczy Skyrizi 75 mg jest dostępny w opakowaniach zawierających 2 ampułko-strzykawki i 2 gaziki nasączone alkoholem.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

### Skyrizi 150 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym

Przed wykonaniem wstrzyknięcia należy wyjąć z lodówki lek w pudełku tekturowym i pozostawić do osiągnięcia temperatury pokojowej, chroniąc przed bezpośrednim światłem słonecznym (oczekać 30 do 90 minut). Nie wyjmować wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego z pudełka tekturowego.

Roztwór powinien być bezbarwny do żółtego i przezroczysty do lekko opalizującego.

### Skyrizi 150 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Przed wykonaniem wstrzyknięcia, można wyjąć z lodówki lek w pudełku tekturowym i pozostawić do osiągnięcia temperatury pokojowej, chroniąc przed bezpośrednim światłem słonecznym (oczekać 15 do 30 minut). Nie wyjmować ampułko-strzykawki z pudełka tekturowego.

Roztwór powinien być bezbarwny do żółtego i przezroczysty do lekko opalizującego.

### Skyrizi 75 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Przed wykonaniem wstrzyknięcia, można wyjąć z lodówki lek w pudełku tekturowym i pozostawić do osiągnięcia temperatury pokojowej chroniąc przed bezpośrednim światłem słonecznym (oczekać 15 do 30 minut). Nie wyjmować ampułko-strzykawek z pudełka tekturowego.

Roztwór powinien być bezbarwny do jasnożółtego i przezroczysty do lekko opalizującego.

Aby podać pełną dawkę 150 mg, należy wstrzyknąć zawartość dwóch ampułko-strzykawek.

### Ogólne specjalne środki ostrożności

Przed podaniem należy dokładnie obejrzeć każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony lub każdą ampułko-strzykawkę. Roztwór może zawierać kilka przezroczystych lub białych cząstek pochodzących z produktu. Produktu leczniczego Skyrizi nie należy stosować, jeśli roztwór jest mętny lub ma zmienioną barwę, lub zawiera duże cząstki. Nie wstrząsać wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego ani ampułko-strzykawki.

Szczegółowe instrukcje użycia leku znajdują się w ulotce dołączonej do opakowania.

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony lub każda ampułko-strzykawka przeznaczone są wyłącznie do jednorazowego użycia.

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

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Niemcy

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Skyrizi 150 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym

EU/1/19/1361/002

Skyrizi 150 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

EU/1/19/1361/003

Skyrizi 75 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

EU/1/19/1361/001

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 kwietnia 2019

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

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