**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Skyrizi 150 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen
Skyrizi 150 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit
Skyrizi 75 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Skyrizi 150 mg, oplossing voor injectie in voorgevulde pen

Elke voorgevulde pen bevat 150 mg risankizumab in 1 ml oplossing.

Skyrizi 150 mg, oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

Elke voorgevulde spuit bevat 150 mg risankizumab in 1 ml oplossing.

Skyrizi 75 mg, oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

Elke voorgevulde spuit bevat 75 mg risankizumab in 0,83 ml oplossing.

Risankizumab is een gehumaniseerd immunoglobuline G1 (IgG1) monoklonaal antilichaam dat door middel van DNA-recombinatietechniek wordt geproduceerd in Chinese Hamster Ovariumcellen.

Hulpstoffen met bekend effect

*Alleen de 150 mg, oplossing voor injectie*

Dit geneesmiddel bevat 0,2 mg polysorbaat 20 per dosis van 150 mg.

*Alleen de 75 mg, oplossing voor injectie*

Dit geneesmiddel bevat 68,0 mg sorbitol per dosis van 150 mg.

Dit geneesmiddel bevat 0,34 mg polysorbaat 20 per dosis van 150 mg.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (inj. vloeistof)

Skyrizi 150 mg, oplossing voor injectie in voorgevulde pen en in voorgevulde spuit

De oplossing is kleurloos tot geel en helder tot licht opaalachtig (bijna doorschijnend).

Skyrizi 75 mg, oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

De oplossing is kleurloos tot lichtgeel en helder tot licht opaalachtig (bijna doorschijnend).

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Plaque psoriasis bij volwassenen

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

Plaque psoriasis bij kinderen

Skyrizi is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij kinderen en adolescenten vanaf de leeftijd van 6 jaar die in aanmerking komen voor systemische therapie.

Artritis psoriatica

Skyrizi, als monotherapie of in combinatie met methotrexaat (MTX), is geïndiceerd voor de behandeling van actieve artritis psoriatica bij volwassenen die onvoldoende hebben gereageerd op een of meer ‘disease-modifying antirheumatic drugs’ (DMARD’s) of die niet kunnen verdragen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Dit geneesmiddel is bedoeld voor gebruik onder begeleiding en toezicht van een arts die ervaring heeft met het diagnosticeren en behandelen van aandoeningen waarvoor Skyrizi is geïndiceerd.

Dosering

*Plaque psoriasis bij volwassenen*

De aanbevolen dosering voor volwassen patiënten is 150 mg, toegediend via een subcutane injectie in week 0, in week 4 en daarna iedere 12 weken (ofwel via injectie van twee 75 mg voorgevulde spuiten ofwel via injectie met een 150 mg voorgevulde pen of voorgevulde spuit).

*Plaque psoriasis bij kinderen (van 6 jaar tot jonger dan 18 jaar)*

De aanbevolen dosering voor pediatrische patiënten is gebaseerd op het lichaamsgewicht (tabel 1) en wordt toegediend via een subcutane injectie in week 0, in week 4 en daarna iedere 12 weken.

**Tabel 1. Aanbevolen dosering voor plaque psoriasis bij kinderen**

| **Lichaamsgewicht op het moment van toediening** | **Aanbevolen dosering** |
|---|---|
| < 40 kg | 55 mg (toegediend via injectie van één 55 mg voorgevulde spuit)* |
| ≥ 40 kg | 150 mg (toegediend via injectie van twee 75 mg voorgevulde spuiten of injectie van één 150 mg voorgevulde pen of voorgevulde spuit) |

*Voor kinderen en adolescenten die minder dan 40 kg wegen, zie de Samenvatting van de Productkenmerken van de Skyrizi 55 mg voorgevulde spuit.

*Artritis psoriatica*

De aanbevolen dosering is 150 mg, toegediend via een subcutane injectie in week 0, in week 4 en daarna iedere 12 weken (ofwel via injectie van twee 75 mg voorgevulde spuiten ofwel via injectie met één 150 mg voorgevulde pen of voorgevulde spuit).

Als een patiënt na 16 weken behandeling niet gereageerd heeft, dient voor de bovenstaande indicaties voortzetting van de therapie zorgvuldig te worden overwogen. Bij sommige patiënten met plaque psoriasis die aanvankelijk een partiële respons vertonen, kan de respons later nog verbeteren bij voortzetting van de behandeling na 16 weken.

Gemiste dosis

Als er een dosis is gemist, dient deze zo snel mogelijk alsnog te worden toegediend. Daarna dient de dosering op het oorspronkelijk geplande tijdstip te worden vervolgd.

Speciale populaties

*Ouderen*

Aanpassing van de dosis is niet vereist (zie rubriek 5.2).

*Nier- of leverfunctiestoornis*

Er zijn geen specifieke onderzoeken uitgevoerd om het effect van een lever- of nierfunctiestoornis op de farmacokinetiek van risankizumab te evalueren. Deze aandoeningen hebben naar verwachting geen significante invloed op de farmacokinetiek van monoklonale antilichamen en dosisaanpassingen worden niet nodig geacht (zie rubriek 5.2).

*Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van risankizumab bij kinderen en adolescenten met artritis psoriatica jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Er is geen relevante toepassing van risankizumab bij kinderen jonger dan 6 jaar voor de indicatie matige tot ernstige plaque psoriasis of bij kinderen jonger dan 5 jaar voor de indicatie artritis psoriatica.

*Patiënten met overgewicht*

Dosisaanpassingen zijn niet vereist (zie rubriek 5.2).

Wijze van toediening

Skyrizi wordt toegediend via subcutane injectie.

De injectie moet worden gegeven in het bovenbeen of de buik. Patiënten mogen niet in een gebied injecteren waar de huid pijnlijk, blauw, erythemateus of verhard is of aangedaan is door psoriasis.

Patiënten kunnen Skyrizi bij zichzelf injecteren na een training in de subcutane injectietechniek. Bij kinderen en adolescenten van 10 jaar tot jonger dan 18 jaar wordt aanbevolen dat Skyrizi wordt toegediend door of onder toezicht van een volwassene. Bij kinderen van 6 jaar tot jonger dan 10 jaar moet Skyrizi worden toegediend door een volwassene. Patiënten dienen geïnstrueerd te worden om de ‘Instructies voor gebruik’ in de bijsluiter zorgvuldig door te lezen voordat zij het geneesmiddel toedienen.

De toediening van Skyrizi in de buitenzijde van de bovenarm mag alleen door een beroepsbeoefenaar of verzorgende worden uitgevoerd.

*Skyrizi 75 mg, oplossing voor injectie in voorgevulde spuit*

Voor de volledige dosis van 150 mg moeten er twee voorgevulde spuiten worden toegediend. De twee injecties dienen op verschillende plaatsen van het lichaam te worden toegediend.

## 4.3 Contra-indicaties

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

Klinisch belangrijke actieve infecties (bijvoorbeeld actieve tuberculose, zie rubriek 4.4).

## 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

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

Infecties

Risankizumab kan het risico op een infectie vergroten.

Bij patiënten met een chronische infectie, een voorgeschiedenis van recidiverende infecties of met bekende risicofactoren voor een infectie dient risankizumab met de nodige voorzichtigheid te worden gebruikt. De behandeling met risankizumab mag niet worden gestart bij patiënten met een klinisch belangrijke actieve infectie tot de infectie is verdwenen of voldoende behandeld.

Patiënten die worden behandeld met risankizumab dienen het advies te krijgen een arts te raadplegen als zich verschijnselen of symptomen van een klinisch belangrijke chronische of acute infectie voordoen. Als een patiënt een dergelijke infectie krijgt of niet reageert op de standaardtherapie voor de infectie, dient de patiënt zorgvuldig te worden gecontroleerd en mag risankizumab pas weer worden toegediend als de infectie is verdwenen.

Tuberculose

Voordat de behandeling met risankizumab wordt gestart, moeten patiënten worden geëvalueerd op tuberculose (tb)-infectie. Patiënten die risankizumab krijgen, moeten worden gecontroleerd op verschijnselen of symptomen van actieve tb. Anti-tb-therapie dient te worden overwogen voordat met risankizumab wordt gestart bij patiënten met een voorgeschiedenis van latente of actieve tb bij wie niet met zekerheid is vast te stellen of deze adequaat is behandeld.

Vaccinaties

Vóór het starten van de behandeling met risankizumab dient te worden overwogen om alle vaccinaties toe te dienen in overeenstemming met de van toepassing zijnde vaccinatierichtlijnen. Als een patiënt met een levend vaccin is gevaccineerd (viraal of bacterieel), wordt aangeraden om ten minste 4 weken te wachten voordat gestart wordt met de behandeling met risankizumab. Patiënten die worden behandeld met risankizumab mogen niet worden gevaccineerd met levende vaccins tijdens de behandeling en gedurende tenminste 21 weken na het stoppen van de behandeling met risankizumab (zie rubriek 5.2).

Overgevoeligheid

Ernstige overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie, zijn gemeld bij gebruik van risankizumab (zie rubriek 4.8). Als een ernstige overgevoeligheidsreactie optreedt, moet de toediening van risankizumab onmiddellijk worden gestaakt en dient een gepaste behandeling te worden gestart.

Hulpstoffen met bekend effect

*Skyrizi 150 mg, oplossing voor injectie in voorgevulde pen of voorgevulde spuit*

*Polysorbaat*

Dit geneesmiddel bevat 0,2 mg polysorbaat 20 per dosis van 150 mg. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken.

*Natrium*

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per voorgevulde pen of voorgevulde spuit, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

*Skyrizi 75 mg, oplossing voor injectie in voorgevulde spuit*

*Polysorbaat*

Dit geneesmiddel bevat 0,34 mg polysorbaat 20 per dosis van 150 mg. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken.

*Sorbitol*

Dit geneesmiddel bevat 68,0 mg sorbitol per dosis van 150 mg.
In geval van gelijktijdig gebruik van producten en/of voedingsmiddelen die sorbitol (of fructose) bevatten dient rekening gehouden te worden met aanvullende effecten.

*Natrium*

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis van 150 mg, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er wordt niet verwacht dat risankizumab wordt gemetaboliseerd door leverenzymen of door de nieren wordt uitgescheiden. Interacties tussen risankizumab en remmers, inductoren of substraten van geneesmiddelmetaboliserende enzymen worden niet verwacht en dosisaanpassingen zijn dan ook niet nodig (zie rubriek 5.2).

Gelijktijdige immunosuppressieve therapie of lichttherapie

De veiligheid en werkzaamheid van risankizumab in combinatie met immunosuppressiva, inclusief biologicals of lichttherapie, zijn niet beoordeeld.

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden dienen een betrouwbare anticonceptiemethode te gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 21 weken na de behandeling.

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van risankizumab bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit. Uit voorzorg heeft het de voorkeur om het gebruik van risankizumab te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of risankizumab in de moedermelk wordt uitgescheiden. Van humane IgG's is bekend dat ze in de eerste paar dagen na de geboorte in de moedermelk worden uitgescheiden en dat de waarden daarna snel dalen tot lage concentraties. Risico voor zuigelingen die borstvoeding krijgen tijdens deze korte periode kan niet worden uitgesloten. Er dient te worden besloten of de behandeling met risankizumab moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling met risankizumab voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Het effect van risankizumab op de vruchtbaarheid bij mensen is niet beoordeeld. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft vruchtbaarheid.

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

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

## 4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen waren infecties aan de bovenste luchtwegen (13,0% bij psoriasis).

Tabel met bijwerkingen

Bijwerkingen van risankizumab uit klinische onderzoeken (tabel 2) staan vermeld per systeem/orgaanklasse volgens MedDRA en zijn gebaseerd op de volgende classificering: zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100, <1/10); soms (≥1/1.000, <1/100); zelden (≥1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen gegeven in volgorde van afnemende ernst.

**Tabel 2: Lijst van bijwerkingen**

| Systeem/orgaanklasse | Frequentie | Bijwerkingen |
|---|---|---|
| Infecties en parasitaire aandoeningen | Zeer vaak | Bovenste-luchtweginfecties[a] |
| | Vaak | Tinea-infecties[b] |
| | Soms | Folliculitis |
| Immuunsysteemaandoeningen | Zelden | Anafylactische reacties |
| Zenuwstelsel-aandoeningen | Vaak | Hoofdpijn[c] |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Vaak | Pruritus<br>Rash<br>Eczeem |
| | Soms | Urticaria |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Vaak | Vermoeidheid[d]<br>Injectieplaatsreacties[e] |

[a] Inclusief: ademhalingsweginfectie (viraal, bacterieel of niet gespecificeerd), sinusitis (waaronder acute sinusitis), rhinitis, nasofaryngitis, faryngitis (waaronder virale faryngitis), tonsillitis, laryngitis, tracheïtis
[b] Inclusief: tinea pedis, tinea cruris, lichaamstinea, tinea versicolor, tinea manuum, onychomycose, schimmelinfectie van de huid
[c] Inclusief: hoofdpijn, spanningshoofdpijn, sinushoofdpijn
[d] Inclusief: vermoeidheid, asthenie
[e] Inclusief: injectieplaatskneuzing, -erytheem, -hematoom, -hemorragie, -irritatie, -pijn, -pruritus, -reactie, zwelling van injectieplaats, injectieplaatsverharding, injectieplaatsuitslag

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

*Infecties*

De mate van infecties was 75,5 voorvallen per 100 patiëntjaren in klinisch onderzoek naar psoriasis en 43,0 voorvallen per 100 patiëntjaren in klinisch onderzoek naar artritis psoriatica, inclusief de langetermijnblootstelling aan risankizumab. De meerderheid van de gevallen was licht tot matig van ernst (en niet ernstig) en gaf geen aanleiding om met de behandeling met risankizumab te stoppen. De mate van ernstige infecties was 1,7 voorvallen per 100 patiëntjaren in klinisch onderzoek naar psoriasis en 2,6 voorvallen per 100 patiëntjaren in klinisch onderzoek naar artritis psoriatica (zie rubriek 4.4).

*Immunogeniciteit*

Bij volwassen patiënten behandeld met risankizumab bij de aanbevolen klinische dosering tot 52 weken in klinische psoriasisonderzoeken, werden tijdens de behandeling gevormde en neutraliserende antilichamen tegen het geneesmiddel gedetecteerd bij respectievelijk 24% (263/1.079) en 14% (150/1.079) van de beoordeelde patiënten. Bij patiënten blootgesteld aan langdurige behandeling met risankizumab in het verlengingsonderzoek was het waargenomen immunogeniciteitsprofiel bij een behandeling tot 204 weken consistent vergeleken met de eerste 52 weken van behandeling.

Bij de meeste volwassen patiënten met psoriasis werden antilichamen tegen risankizumab, waaronder neutraliserende antilichamen, niet in verband gebracht met veranderingen in de klinische respons of veiligheid. Van enkele patiënten (ongeveer 1%; 7/1.000 in week 16 en 6/598 in week 52) met hoge antilichaamtiters (> 128), leek de klinische respons te zijn verminderd. De incidentie van reacties op de injectieplaats is numeriek hoger in de anti-drug-antilichaam-positieve groep in vergelijking met de anti-drug-antilichaam-negatieve groep op de korte termijn (16 weken: 2,7% vs. 1,3%) en op de langere termijn (52 weken: 5,0% vs. 3,3%). De reacties op de injectieplaats waren allemaal licht tot matig in ernst, er waren geen ernstige reacties en geen enkele reactie gaf aanleiding met risankizumab te stoppen.

Bij pediatrische patiënten van 6 jaar tot jonger dan 18 jaar die in het klinische psoriasisonderzoek tot 52 weken werden behandeld met risankizumab bij de aanbevolen klinische dosering, werden tijdens de behandeling gevormde antilichamen tegen het geneesmiddel en neutraliserende antilichamen gedetecteerd bij respectievelijk 14,8% (13/88) en 2,3% (2/88) van de beoordeelde patiënten. Antilichamen tegen risankizumab werden niet in verband gebracht met veranderingen in de klinische respons of veiligheid; het aantal patiënten dat positief was voor antilichamen tegen risankizumab is echter te klein om definitieve conclusies te trekken over de invloed op de werkzaamheid en veiligheid van risankizumab.

Bij volwassen patiënten die in klinische onderzoeken naar artritis psoriatica tot 28 weken werden behandeld met risankizumab in de aanbevolen klinische dosis, werden tijdens de behandeling gevormde anti-drugantilichamen en neutraliserende antilichamen gedetecteerd bij respectievelijk 12,1% (79/652) en 0% (0/652) van de beoordeelde patiënten. Antilichamen tegen risankizumab werden niet in verband gebracht met veranderingen in klinische respons of veiligheid voor artritis psoriatica.

*Artritis psoriatica*

In het algemeen kwam het waargenomen veiligheidsprofiel bij patiënten met artritis psoriatica die werden behandeld met risankizumab, overeen met het veiligheidsprofiel dat werd waargenomen bij patiënten met plaque psoriasis.

*Pediatrische patiënten*

De veiligheid van risankizumab werd beoordeeld in een vierdelig onderzoek met pediatrische patiënten met matige tot ernstige plaque psoriasis waarin de veiligheid tot 52 weken werd geëvalueerd bij 137 pediatrische patiënten van 6 jaar tot jonger dan 18 jaar. In het algemeen kwam het veiligheidsprofiel dat werd waargenomen bij de met risankizumab behandelde pediatrische patiënten met plaque psoriasis overeen met het veiligheidsprofiel dat werd waargenomen bij volwassen patiënten met plaque psoriasis.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem.

**België**
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

### 4.9 Overdosering

In geval van overdosering wordt aangeraden de patiënt te monitoren op enige verschijnselen of symptomen van bijwerkingen. Daarnaast dient er onmiddellijk een passende symptomatische behandeling in gang te worden gezet.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunosuppressieve middelen, interleukineremmers, ATC-code: L04AC18

Werkingsmechanisme

Risankizumab is een gehumaniseerd immunoglobuline G1 (IgG1) monoklonaal antilichaam dat zich selectief en met hoge affiniteit bindt aan de p19-subeenheid van humaan interleukine-23 (IL-23) cytokine zonder zich aan IL-12 te binden en zo de interactie met het IL-23-receptorcomplex remt. IL-23 is een cytokine die betrokken is bij ontstekingsreacties en immuunresponsen. Door de binding van IL-23 aan zijn receptor te blokkeren, remt risankizumab de IL-23-afhankelijke celsignalering en de afgifte van ontstekingsbevorderende cytokinen.

Farmacodynamische effecten

In een onderzoek met patiënten met psoriasis daalde de expressie van de met de IL-23/IL-17-cascade geassocieerde genen in de huid na enkelvoudige doses risankizumab. Er werd eveneens een afname in epidermale dikte, infiltratie van ontstekingscellen en expressie van psoriasismarkers waargenomen in psoriatische laesies.

In een onderzoek bij patiënten met artritis psoriatica werd in week 24 een statistisch significante en klinisch relevante afname ten opzichte van baseline waargenomen van biomarkers voor IL-23 en IL-17, waaronder serum IL-17A, IL-17F en IL-22 na behandeling met 150 mg risankizumab subcutaan in week 0, week 4 en elke 12 weken daarna.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

*Plaque psoriasis bij volwassenen*

De werkzaamheid en veiligheid van risankizumab werden beoordeeld bij 2.109 patiënten met matige tot ernstige plaque psoriasis in vier gerandomiseerde, dubbelblinde onderzoeken in meerdere centra (ULTIMMA-1, ULTIMMA-2, IMMHANCE en IMMVENT). De in de onderzoeken geïncludeerde patiënten waren 18 jaar of ouder en hadden plaque psoriasis met een aangedaan lichaamsoppervlak (BSA) van ≥10%, een statische *Physician Global Assessment* (sPGA)-score van ≥3 in de algehele beoordeling (plaquedikte/induratie, erytheem en schilfering) van de psoriasis met een ernst van 0 tot en met 4, een *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI)-score van ≥12 en kwamen in aanmerking voor systemische therapie of fototherapie.

In het algemeen hadden patiënten een mediane baseline PASI-score van 17,8, een mediane BSA van 20,0% en een mediane baseline DLQI-score van 13,0. De baseline sPGA-score was ernstig in 19,3% van de patiënten en matig in 80,7% van de patiënten. In totaal had 9,8% van de onderzoeksdeelnemers een voorgeschiedenis van gediagnosticeerde artritis psoriatica.

Over het gehele onderzoeksprogramma was 30,9% van de patiënten naïef voor een systemische therapie (waaronder niet-biologische en biologische therapie), 38,1% was eerder behandeld met lichttherapie of fotochemotherapie, 48,3% was eerder behandeld met niet-biologische systemische therapie, 42,1% was eerder behandeld met biologische therapie en 23,7% was behandeld met ten minste één anti-TNFα-middel voor de behandeling van psoriasis. Patiënten die deze onderzoeken en andere fase 2/3-onderzoeken hadden voltooid, hadden de mogelijkheid om deel te nemen aan een open-label verlengingsonderzoek, LIMMITLESS.

*ULTIMMA-1 en ULTIMMA-2*

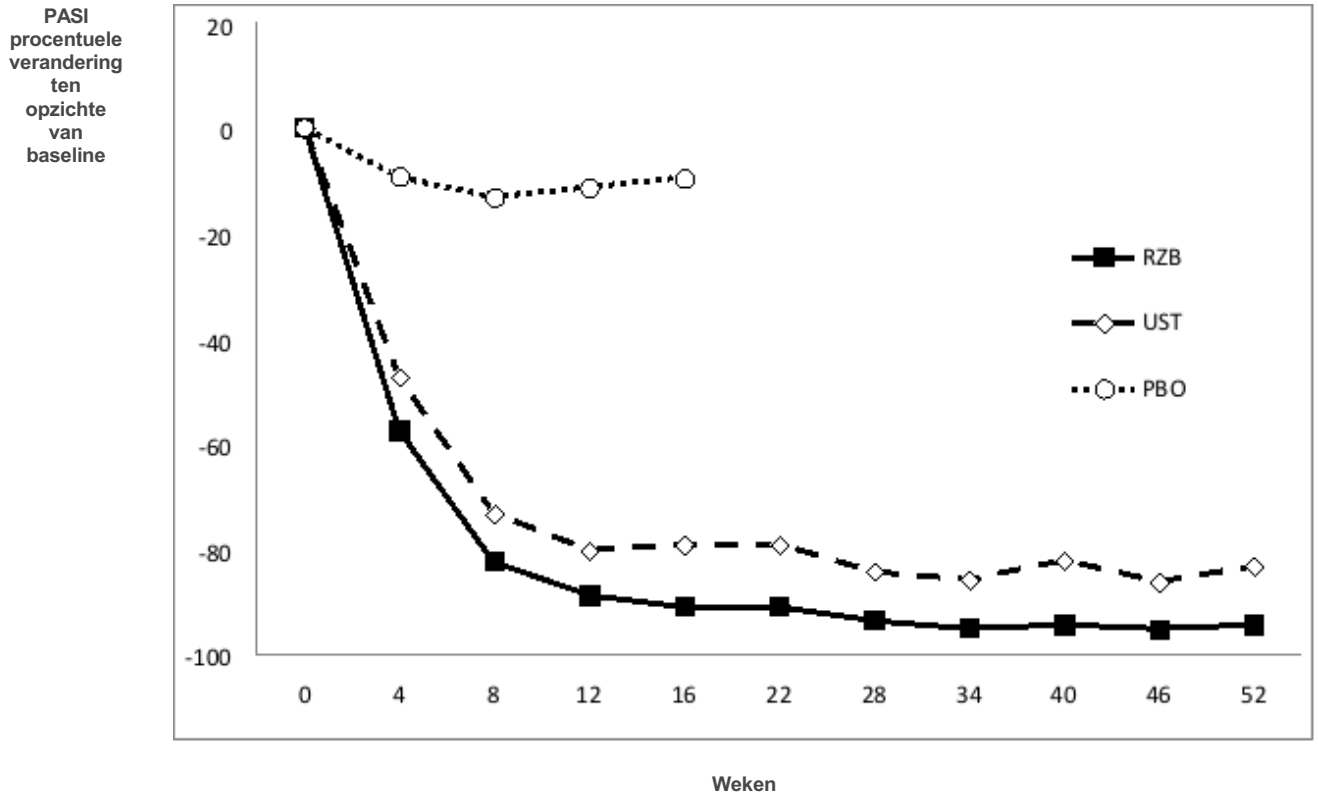
In ULTIMMA-1 en ULTIMMA-2 werden 997 patiënten geïncludeerd (598 gerandomiseerd naar risankizumab 150 mg, 199 naar ustekinumab 45 mg of 90 mg [afhankelijk van het gewicht bij baseline], en 200 naar placebo). Proefpersonen kregen behandeling in week 0, week 4 en daarna iedere 12 weken. De twee co-primaire eindpunten in ULTIMMA-1 en ULTIMMA-2 waren het percentage patiënten dat 1) een PASI 90-respons bereikte en 2) een sPGA-score 'vrij van psoriasis' of 'bijna vrij van psoriasis' (sPGA 0 of 1) bereikte in week 16 versus placebo. De resultaten voor de co-primaire en andere eindpunten zijn weergegeven in tabel 3 en figuur 1.

**Tabel 3: Resultaten van effectiviteit en kwaliteit van leven bij volwassenen met plaque psoriasis in ULTIMMA-1 en ULTIMMA-2**

| | ULTIMMA-1 | | | ULTIMMA-2 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Risankizumab (N=304) n (%) | Ustekinumab (N=100) n (%) | Placebo (N=102) n (%) | Risankizumab (N=294) n (%) | Ustekinumab (N=99) n (%) | Placebo (N=98) n (%) |
| **sPGA 'vrij van psoriasis' of 'bijna vrij van psoriasis' (0 of 1)** | | | | | | |
| **Week 16[a]** | 267 (87,8) | 63 (63,0) | 8 (7,8) | 246 (83,7) | 61 (61,6) | 5 (5,1) |
| **Week 52** | 262 (86,2) | 54 (54,0) | -- | 245 (83,3) | 54 (54,5) | -- |
| **sPGA 'vrij van psoriasis' (0)** | | | | | | |
| **Week 16** | 112 (36,8) | 14 (14,0) | 2 (2,0) | 150 (51,0) | 25 (25,3) | 3 (3,1) |
| **Week 52** | 175 (57,6) | 21 (21,0) | -- | 175 (59,5) | 30 (30,3) | -- |
| **PASI 75** | | | | | | |
| **Week 12** | 264 (86,8) | 70 (70,0) | 10 (9,8) | 261 (88,8) | 69 (69,7) | 8 (8,2) |
| **Week 52** | 279 (91,8) | 70 (70,0) | -- | 269 (91,5) | 76 (76,8) | -- |
| **PASI 90** | | | | | | |
| **Week 16[a]** | 229 (75,3) | 42 (42,0) | 5 (4,9) | 220 (74,8) | 47 (47,5) | 2 (2,0) |
| **Week 52** | 249 (81,9) | 44 (44,0) | -- | 237 (80,6) | 50 (50,5) | -- |
| **PASI 100** | | | | | | |
| **Week 16** | 109 (35,9) | 12 (12,0) | 0 (0,0) | 149 (50,7) | 24 (24,2) | 2 (2,0) |
| **Week 52** | 171 (56,3) | 21 (21,0) | -- | 175 (59,5) | 30 (30,3) | -- |
| **DLQI 0 of 1[b]** | | | | | | |
| **Week 16** | 200 (65,8) | 43 (43,0) | 8 (7,8) | 196 (66,7) | 46 (46,5) | 4 (4,1) |
| **Week 52** | 229 (75,3) | 47 (47,0) | -- | 208 (70,7) | 44 (44,4) | -- |
| **PSS 0 (symptoomvrij)[c]** | | | | | | |
| **Week 16** | 89 (29,3) | 15 (15,0) | 2 (2,0) | 92 (31,3) | 15 (15,2) | 0 (0,0) |
| **Week 52** | 173 (56,9) | 30 (30,0) | -- | 160 (54,4) | 30 (30,3) | -- |

Alle vergelijkingen van risankizumab versus ustekinumab en placebo bereikten p < 0,001 met uitzondering van PASI 75 in week 52 in ULTIMMA-2 (p = 0,001)
[a] Co-primaire eindpunten versus placebo
[b] Geen impact op gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven
[c] *Psoriasis Symptom Scale* (PSS) van 0 betekent geen symptomen van pijn, jeuk, roodheid en brandend gevoel gedurende de laatste 24 uur.

**Figuur 1: Tijdsverloop van gemiddelde procentuele verandering ten opzichte van baseline van de PASI in ULTIMMA-1 en ULTIMMA-2**




RZB = risankizumab
UST = ustekinumab
PBO = placebo
p < 0,001 op elk meetpunt

Analyse van leeftijd, geslacht, ras, lichaamsgewicht ≤ 130 kg, PASI-score bij baseline, gelijktijdige artritis psoriatica, eerdere niet-biologische systemische behandeling, eerdere biologische behandeling en eerder falen van een biological liet geen verschillen zien in de respons op risankizumab tussen deze subgroepen.

Verbeteringen zijn waargenomen voor psoriasis op de hoofdhuid, de nagels, de handpalmen en de voetzolen in week 16 en week 52 bij patiënten die waren behandeld met risankizumab.

**Tabel 4: Gemiddelde veranderingen ten opzichte van baseline in NAPSI, PPASI en PSSI**

| | ULTIMMA-1 | | ULTIMMA-2 | | IMMHANCE | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Risankizumab** | **Placebo** | **Risankizumab** | **Placebo** | **Risankizumab** | **Placebo** |
| **NAPSI: Verandering in week 16 (SE)** | 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) *** |
| **PPASI: Verandering in week 16 (SE)** | 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) *** |
| **PSSI: Verandering in week 16 (SE)** | 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) *** |
| **NAPSI: Verandering in week 52 (SE)** | N=178; -15,7 (0,94) | - | N=183; -16,7 (0,85) | - | - | - |
| **PPASI: Verandering in week 52 (SE)** | N=95; -6,16 (0,296) | - | N=89; -8,35 (0,274) | - | - | - |
| **PSSI: Verandering in week 52 (SE)** | N=269; -17,9 (0,34) | - | N=259; -18,8 (0,24) | - | - | - |

*Nail Psoriasis Severity Index* (NAPSI), *Palmoplantar Psoriasis Severity Index* (PPASI), *Psoriasis Scalp Severity Index* (PSSI) en *Standard Error* (SE)
** P < 0,01 in vergelijking met risankizumab
*** P < 0,001 in vergelijking met risankizumab

Angst en depressie, gemeten aan de hand van de *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS), verbeterden in de risankizumabgroep in week 16 in vergelijking met de placebogroep.

*Behoud van respons*

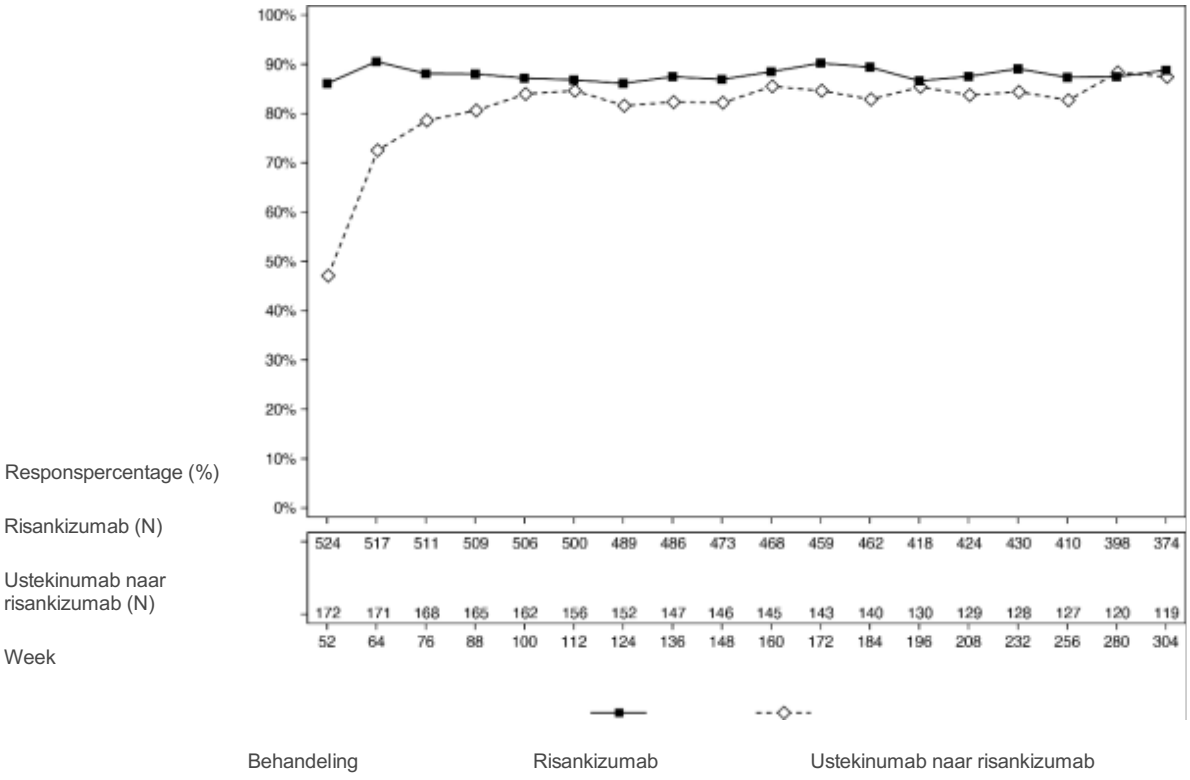
In een geïntegreerde analyse van patiënten die risankizumab kregen in ULTIMMA-1 en ULTIMMA-2 hield bij 79,8% (206/258) van de PASI 100-responders in week 16 die doorgingen met het gebruik van risankizumab hun respons tot in week 52 aan. Bij 88,4% (398/450) van de PASI 90-responders in week 16 hield hun respons tot in week 52 aan.

Van de patiënten die risankizumab kregen in ULTIMMA-1 en ULTIMMA-2, bleven 525 patiënten elke 12 weken risankizumab krijgen in LIMMITLESS. Hiervan voltooiden er 376 (71,6%) nog eens 252 weken open-label behandeling. Van de proefpersonen die in het onderzoek bleven, bleven de in week 52 met risankizumab bereikte verbeteringen in de percentages PASI 90 en een sPGA van ‘vrij van psoriasis’ of ‘bijna vrij van psoriasis’ behouden tot en met week 304.

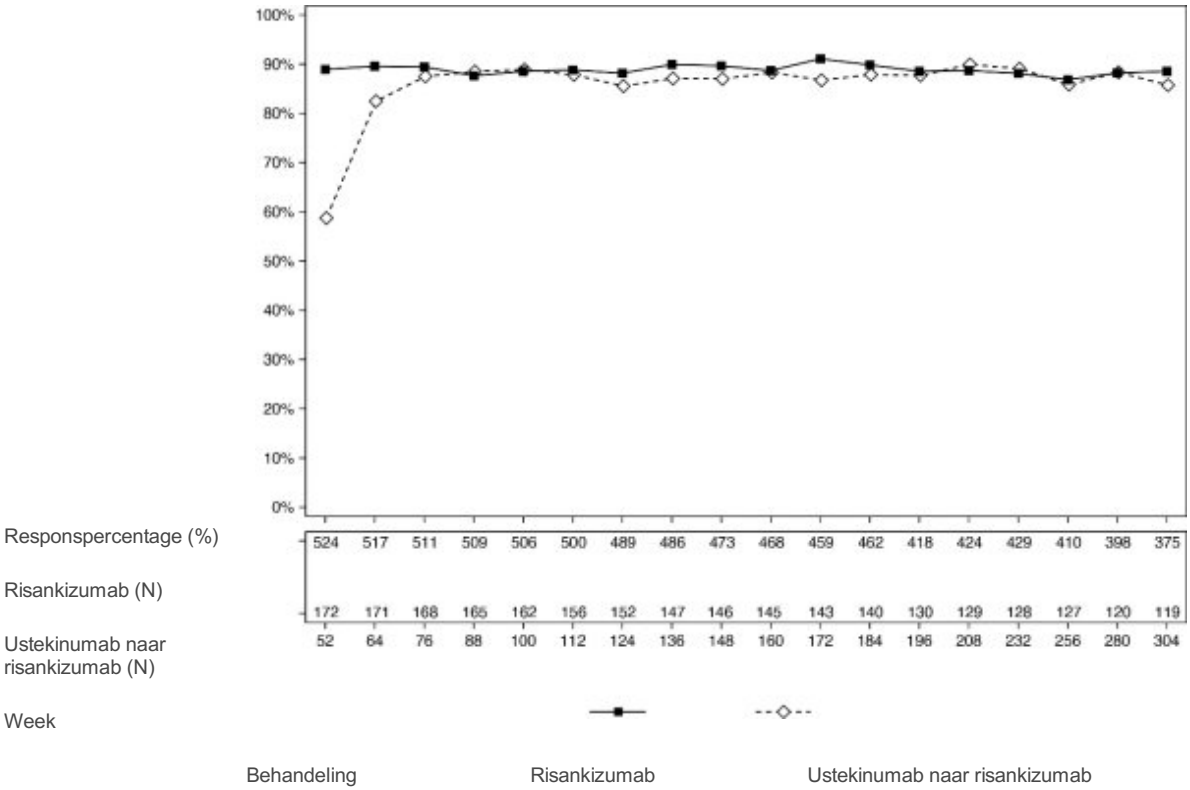
Van de patiënten die ustekinumab kregen in ULTIMMA-1 en ULTIMMA-2, kregen 172 patiënten elke 12 weken risankizumab in LIMMITLESS. Hiervan voltooiden er 116 (67,4%) het onderzoek, waaronder 252 weken open-label behandeling met risankizumab gedurende en een follow-up aan het einde van het onderzoek. Van de proefpersonen die in het onderzoek bleven, stegen de percentages PASI 90 en een sPGA-respons van ‘vrij van psoriasis’ of ‘bijna vrij van psoriasis’ van week 52 tot en met week 76 en bleven deze daarna behouden tot en met week 304.

Figuur 2 en 3 geven de responspercentages weer voor respectievelijk PASI 90 en een sPGA van ‘vrij van psoriasis’ of ‘bijna vrij van psoriasis’ bij proefpersonen die een open-label behandeling van 252 weken voltooiden in LIMMITLESS.

**Figuur 2: Percentage proefpersonen die een PASI 90-respons (OC) bereikten in LIMMITLESS**




**Figuur 3: Percentage proefpersonen die een sPGA van 'vrij van psoriasis' of 'bijna vrij van psoriasis' bereikten per bezoek (OC) in LIMMITLESS**




Verbeteringen in de *Dermatology Life Quality Index* (DLQI 0 of 1) bleven behouden bij patiënten die in het open-label verlengingsonderzoek LIMMITLESS

tot en met week 304 continu een behandeling met risankizumab kregen.

Het veiligheidsprofiel bij meer dan 5 jaar blootstelling aan risankizumab kwam overeen met het waargenomen profiel bij maximaal 16 weken.

*IMMHANCE*

In IMMHANCE werden 507 patiënten geïncludeerd (407 gerandomiseerd naar risankizumab 150 mg en 100 naar placebo). Patiënten werden behandeld in week 0, week 4 en daarna iedere 12 weken. De patiënten die oorspronkelijk risankizumab kregen en in week 28 een sPGA 'vrij van psoriasis' of 'bijna vrij van psoriasis' hadden, werden opnieuw gerandomiseerd naar een groep waarin de behandeling met risankizumab iedere 12 weken tot en met week 88 (met een follow-up 16 weken na de laatste dosis risankizumab) werd voortgezet of naar een groep waarin de behandeling werd gestaakt.

In week 16 was risankizumab superieur aan placebo op de co-primaire eindpunten van sPGA 'vrij van psoriasis' of 'bijna vrij van psoriasis' (83,5% risankizumab vs. 7,0% placebo) en PASI 90 (73,2% risankizumab vs. 2,0% placebo).

Van de 31 patiënten uit het IMMHANCE-onderzoek met latente tuberculose (TB) die tijdens het onderzoek geen profylaxe kregen, ontwikkelde geen enkele patiënt actieve TB gedurende de gemiddelde follow-upperiode van 55 weken met risankizumab.

Van de patiënten met sPGA 'vrij van psoriasis' of 'bijna vrij van psoriasis' in week 28 in IMMHANCE, behield 81,1% (90/111) van de patiënten die opnieuw gerandomiseerd waren naar voortzetting van de behandeling met risankizumab deze respons in week 104 in vergelijking met 7,1% (16/225) van de patiënten die opnieuw waren gerandomiseerd naar stopzetten van het gebruik met risankizumab. Van deze patiënten bereikte 63,1% (70/111) van de opnieuw gerandomiseerde patiënten naar voortzetting van de behandeling met risankizumab een sPGA 'vrij van psoriasis' in week 104 in vergelijking met 2,2% (5/225) van de patiënten die werden gerandomiseerd naar het stopzetten van het gebruik met risankizumab.

Van de patiënten die een sPGA bereikten van 'vrij van psoriasis' of 'bijna vrij van psoriasis' in week 28 en een terugval hadden naar 'matige psoriasis' of 'ernstige psoriasis' na het stopzetten van het gebruik van risankizumab, bereikte 83,7% (128/153) opnieuw een sPGA 'vrij van psoriasis' of 'bijna vrij van psoriasis' na 16 weken opnieuw behandelen. Verlies van een sPGA 'vrij van psoriasis' of 'bijna vrij van psoriasis' werd al vanaf 12 weken na een gemiste dosis geobserveerd. Van de patiënten die opnieuw werden gerandomiseerd naar stopzetten van de behandeling had 80,9% (182/225) een terugval. De mediane tijd tot terugval was 295 dagen. Er zijn geen karakteristieken gevonden die de tijd tot verlies van respons of de kans om opnieuw te reageren op individueel patiëntniveau kunnen voorspellen.

*IMMVENT*

In IMMVENT werden 605 patiënten geïncludeerd (301 gerandomiseerd naar risankizumab en 304 naar adalimumab). Patiënten die waren gerandomiseerd naar risankizumab kregen 150 mg geneesmiddel in week 0, week 4 en daarna iedere 12 weken. Patiënten die waren gerandomiseerd naar adalimumab kregen 80 mg in week 0, 40 mg in week 1 en 40 mg eenmaal per 2 weken tot in week 15. Vanaf week 16 werd bij patiënten die adalimumab kregen de behandeling voortgezet of werd overgestapt op een andere behandeling, afhankelijk van de respons:

- Patiënten met <PASI 50 werden omgezet naar risankizumab
- Patiënten met PASI 50 tot <PASI 90 werden opnieuw gerandomiseerd naar ofwel voortzetting van adalimumab ofwel omgezet naar risankizumab
- Patiënten met PASI 90 gingen door met behandeling met adalimumab

De resultaten staan weergegeven in tabel 5.

**Tabel 5: Resultaten van effectiviteit en kwaliteit van leven in week 16 bij volwassenen met plaque psoriasis in IMMVENT**

| | **Risankizumab (N=301) n (%)** | **Adalimumab (N=304) n (%)** |
|---|---|---|
| **sPGA 'vrij van psoriasis' of 'bijna vrij van psoriasis'** | 252 (83,7) | 183 (60,2) |
| **PASI 75** | 273 (90,7) | 218 (71,7) |
| **PASI 90[a]** | 218 (72,4) | 144 (47,4) |
| **PASI 100** | 120 (39,9) | 70 (23,0) |
| **DLQI 0 of 1[b]** | 198 (65,8) | 148 (48,7) |
| Alle vergelijkingen bereikten p < 0,001<br>[a] Co-primaire eindpunten<br>[b] Geen effect op gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven | | |

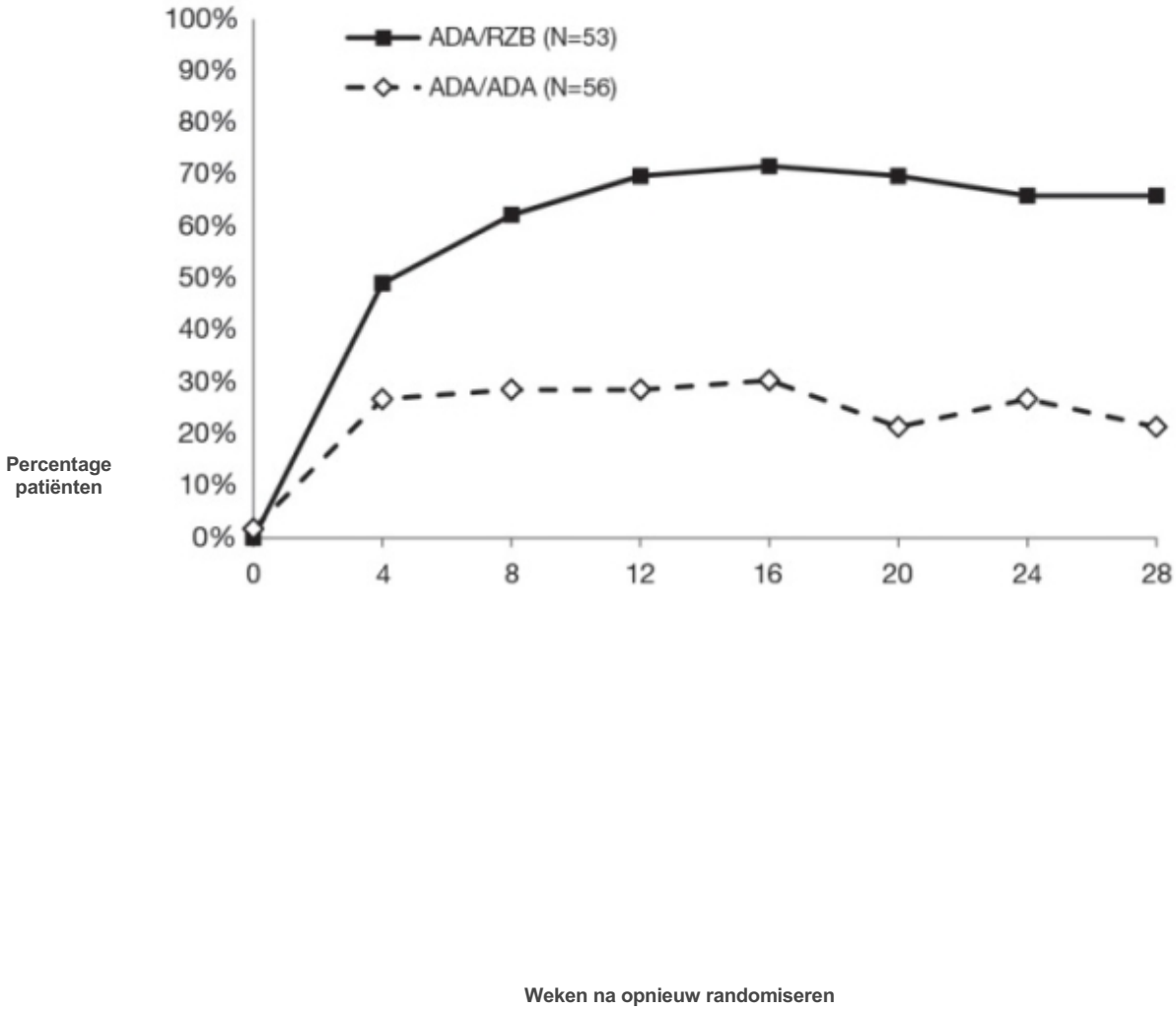
Voor patiënten die PASI 50 tot PASI < 90 hadden met adalimumab in week 16 en die opnieuw gerandomiseerd waren, werden de verschillen in PASI 90-responspercentages tussen omzetting naar risankizumab en voortzetting van adalimumab 4 weken na opnieuw randomiseren waargenomen (respectievelijk 49,1% vs. 26,8%).

Resultaten in week 28 na opnieuw randomiseren zijn weergegeven in tabel 6 en figuur 4.

**Tabel 6: Resultaten van effectiviteit in week 28 na opnieuw randomiseren in IMMVENT**

| | Omgezet naar risankizumab (N = 53) n (%) | Voortzetting op adalimumab (N = 56) n (%) |
|---|---|---|
| **PASI 90** | 35 (66,0) | 12 (21,4) |
| **PASI 100** | 21 (39,6) | 4 (7,1) |
| Alle vergelijkingen bereikten p < 0,001 | | |

**Figuur 4: Tijdsverloop van PASI 90 na opnieuw randomiseren in IMMVENT**




ADA/ADA: Patiënten gerandomiseerd naar adalimumab en voortgezette behandeling met adalimumab
ADA/RZB: Patiënten gerandomiseerd naar adalimumab en omgezet naar risankizumab
p < 0,05 in week 4 en p < 0,001 op elk meetpunt te beginnen in week 8

Bij 270 patiënten die omgezet werden van adalimumab naar risankizumab zonder uitwasperiode, was het veiligheidsprofiel van risankizumab vergelijkbaar met dat van patiënten die met risankizumab begonnen na een uitwasperiode van eventuele eerdere systemische therapieën.

*Plaque psoriasis op de hoofdhuid of in de schaamstreek*

De werkzaamheid en veiligheid van risankizumab werden beoordeeld in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek in meerdere centra (UNLIMMITED) bij proefpersonen van 18 jaar en ouder met matige tot ernstige psoriasis van de hoofdhuid (UNLIMMITED-S), gedefinieerd als een score ≥ 12 op de Psoriasis Scalp Severity Index (PSSI), een score ≥ 3 op de scalp Investigator Global Assessment (scalp IGA), en ≥ 30% van de hoofdhuid aangedaan, of matige tot ernstige psoriasis van de schaamstreek (UNLIMMITED-G), gedefinieerd als een score ≥ 3 op de static Physician's Global Assessment of Genitalia (sPGA-G) bij baseline. Alle proefpersonen hadden bij baseline een BSA ≥ 1% en een sPGA-score ≥ 3.

In onderzoek UNLIMMITED werden de proefpersonen gerandomiseerd naar subcutane toediening van risankizumab 150 mg of placebo in week 0 en 4. Vanaf week 16 kregen alle proefpersonen risankizumab 150 mg iedere 12 weken tot de laatste dosis in week 40.

*Oppervlakte van de hoofdhuid (UNLIMMITED-S)*

In UNLIMMITED-S werden 105 proefpersonen geïncludeerd. Het aangedane lichaamsoppervlak bij baseline was ≥ 10% voor 61,9% van de proefpersonen en < 10% voor 38,1% van de proefpersonen. Het gemiddelde aangedane lichaamsoppervlak bij baseline was 16,8%. Bij baseline had 76,2% van de proefpersonen een sPGA = 3 en 23,8% had sPGA = 4.

Bij baseline was 54,3% van de proefpersonen naïef voor een systemische therapie (waaronder niet-biologische en biologische therapie), 0% was eerder behandeld met lichttherapie, 15,2% was eerder behandeld met niet-biologische systemische therapie en 37,1% was eerder behandeld met biologische therapie.

De resultaten voor de primaire en belangrijkste secundaire eindpunten zijn weergegeven in tabel 7.

**Tabel 7. Werkzaamheidsresultaten bij volwassenen met psoriasis op de hoofdhuid in UNLIMMITED-S in week 16**

| **Eindpunt** | **Risankizumab (N=51) n (%)** | **Placebo (N=54) n (%)** | **Behandelingsverschil (95%-BI)** |
|---|---|---|---|
| **IGA hoofdhuid 'vrij van psoriasis' of 'bijna vrij van psoriasis' (0 of 1)[a]** | 31 (60,8) | 7 (13,0) | 47,0 [31,2; 62,8] |
| **PSSI 75[b]** | 38 (74,5) | 12 (22,2) | 52,9 [37,5; 68,3] |
| **PSSI 90[c]** | 27 (52,9) | 7 (13,0) | 39,8 [24,4; 55,2] |
| **PSSI 100[d]** | 23 (45,1) | 7 (13,0) | 31,2 [15,4; 46,9] |
| **Gemiddelde verandering in PSS ten opzichte van baseline** | N=44 -6,0 | N=49 -1,0 | -5,0 [-6,6; -3,3] |

Alle vergelijkingen bereikten p < 0,001, gecorrigeerd behandelingsverschil (95%-BI)
[a] Primair eindpunt
[b] Bereiken van ≥ 75% verbetering in PSSI ten opzichte van baseline
[c] Bereiken van ≥ 90% verbetering in PSSI ten opzichte van baseline
[d] Bereiken van 100% verbetering in PSSI ten opzichte van baseline

Van de proefpersonen die behandeld werden met risankizumab bereikte in week 16 een groter percentage een score van 0 op de IGA hoofdhuid dan bij placebo (respectievelijk 41,2% en 11,1%).

Respons op de numerieke beoordelingsschaal (NRS) voor jeuk aan de hoofdhuid, gedefinieerd als het bereiken van een verbetering (afname) van ≥ 4 punten ten opzichte van baseline op de Scalp Itch NRS bij proefpersonen die bij baseline een score ≥ 4 hadden, werd in week 16 bereikt bij een groter percentage proefpersonen behandeld met risankizumab dan met placebo (respectievelijk 50,0% en 11,1%).

Van de proefpersonen die behandeld werden met risankizumab bereikte in week 16 een groter percentage een score van 0 of 1 op de DLQI (geen impact op de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven) dan bij placebo (respectievelijk 47,1% en 11,1%).

*Schaamstreek (UNLIMMITED-G)*

In UNLIMMITED-G werden 109 proefpersonen geïncludeerd. Het aangedane lichaamsoppervlak bij baseline was ≥ 10% voor 63,3% van de proefpersonen en < 10% voor 36,7% van de proefpersonen. Het gemiddelde aangedane lichaamsoppervlak bij baseline was 17,2%. Bij baseline had 80,7% van de proefpersonen een sPGA = 3 en 19,3% had sPGA = 4.

Bij baseline was 61,5%% van de proefpersonen naïef voor een systemische therapie (waaronder niet-biologische en biologische therapie), 2,8% was eerder behandeld met lichttherapie, 16,5% was eerder behandeld met niet-biologische systemische therapie en 25,7% was eerder behandeld met biologische therapie.

De resultaten voor de primaire en alle secundaire eindpunten zijn weergegeven in tabel 8.

**Tabel 8. Resultaten voor werkzaamheid bij volwassenen met psoriasis in de schaamstreek in UNLIMMITED-G in week 16**

| Eindpunt | Risankizumab (N=55) n (%) | Placebo (N=54) n (%) | Behandelingsverschil (95%-BI) |
|---|---|---|---|
| **sPGA-G 'vrij van psoriasis' of 'minimaal' (0 of 1)[a]** | 38 (69,1) | 7 (13,0) | 57,0 [42,3; 71,7] |
| **sPGA 'vrij van psoriasis' (0)** | 28 (50,9) | 3 (5,6) | 46,7 [32,6; 60,8] |
| **DLQI 0 of 1[b]** | 33 (60,0) | 2 (3,7) | 56,5 [43,0; 70,0] |
| **Afname ≥ 4 punten op de GPI-NRS ten opzichte van baseline[c]** | N=41 20 (48,8) | N=45 3 (6,7) | 43,0 [26,6; 59,3] |
| **Score 0 (nooit) of 1 (zelden) op item 2 van de GenPs-SFQ[d,e]** | N=31 22 (71,0) | N=32 7 (21,9) | 46,1 [26,7; 65,6] |

Alle vergelijkingen bereikten p < 0,001, gecorrigeerd behandelingsverschil (95%-BI)
[a] Primair eindpunt
[b] Een totale score van 0 of 1 op de DLQI geeft aan dat de huidaandoening geen impact heeft op de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven van de patiënt
[c] Verbetering in de ernst van de jeuk in de schaamstreek, gemeten als een afname met ten minste 4 punten op de 11-punts numerieke beoordelingsschaal voor jeuk in de schaamstreek door psoriasis (GPI-NRS) van de Genital Psoriasis Symptom Scale (GPSS) bij proefpersonen met bij baseline een score ≥ 4
[d] Met item 2 van de Genital Psoriasis Sexual Frequency Questionnaire (GenPs-SFQ) meet men de door de patiënt ervaren impact op de seksuele gezondheid als gevolg van psoriasis in de schaamstreek wat betreft de frequentie van seksuele activiteit (geslachtsgemeenschap of andere activiteiten) in de afgelopen week (hierbij wordt een schaal gebruikt van 0 tot 4, waarbij een hogere score een grotere mate van beperking aangeeft)
[e] Bij proefpersonen met bij baseline een score ≥ 2

Proefpersonen die werden behandeld met risankizumab, bereikten een grotere afname van de ernst van symptomen van psoriasis in de schaamstreek (jeuk, pijn, ongemak, stekend gevoel, brandend gevoel, roodheid, schilferen en kloven) ten opzichte van baseline, gemeten aan de hand van de GPSS in week 16 vergeleken met placebo. De verandering in de totale score op de GPSS in week 16 ten opzichte van baseline was respectievelijk -26,5 voor risankizumab en -1,0 voor placebo.

Van de proefpersonen die behandeld werden met risankizumab bereikte een groter percentage een afname van ten minste 2 punten op de Patient's Global Assessment of Genital Psoriasis (PatGA-Genital) dan van de proefpersonen die placebo kregen (respectievelijk 71,7% en 22,9%). Al deze proefpersonen hadden bij baseline een score ≥ 2.

Het veiligheidsprofiel van risankizumab in onderzoeken UNLIMMITED-S en UNLIMMITED-G was in overeenstemming met het veiligheidsprofiel waargenomen in eerdere onderzoeken bij patiënten met plaque psoriasis.

*Artritis psoriatica*

Het is aangetoond dat risankizumab verbetering brengt in de verschijnselen en symptomen, het lichamelijk functioneren, de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven en het aandeel patiënten zonder radiografische progressie bij volwassenen met actieve artritis psoriatica (PsA).

De veiligheid en werkzaamheid van risankizumab zijn in 2 gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken beoordeeld bij 1407 patiënten met actieve PsA (964 in KEEPSAKE1 en 443 in KEEPSAKE2).

Patiënten in deze onderzoeken hadden al ten minste 6 maanden de diagnose PsA volgens de Classification Criteria for Psoriatic Arthritis (CASPAR), een mediane duur van PsA van 4,9 jaar bij baseline, ≥ 5 gevoelige gewrichten en ≥ 5 gezwollen gewrichten, en actieve plaque psoriasis of nagelpsoriasis bij baseline. 55,9% van de patiënten had ≥ 3% BSA met actieve plaque psoriasis. 63,4% en 27,9% van de patiënten hadden respectievelijk enthesitis en dactylitis. In KEEPSAKE1, waar nagelpsoriasis verder werd onderzocht, had 67,3% nagelpsoriasis.

In beide onderzoeken werden de patiënten gerandomiseerd naar 150 mg risankizumab of placebo in week 0, 4 en 16. Vanaf week 28 kregen alle patiënten elke 12 weken risankizumab.

In KEEPSAKE1 hadden alle patiënten eerder onvoldoende respons op niet-biologische DMARD-therapie of verdroegen ze die niet, en waren zij naïef voor biologische therapie. In KEEPSAKE2 had 53,5% van de patiënten eerder onvoldoende respons op niet-biologische DMARD-therapie of verdroeg die niet, en 46,5% van de patiënten had eerder onvoldoende respons op biologische therapie of verdroeg die niet.

In beide onderzoeken kreeg 59,6% van de patiënten gelijktijdig methotrexaat (MTX), 11,6% kreeg gelijktijdig een andere niet-biologische DMARD dan MTX en 28,9% kreeg risankizumab als monotherapie.

Klinische respons

Behandeling met risankizumab leidde tot een significante verbetering in de gemeten ziekteactiviteit in vergelijking met placebo in week 24. Voor beide onderzoeken was het primaire eindpunt het aandeel patiënten dat in week 24 een ACR-respons (American College of Rheumatology) van 20 bereikte. De belangrijkste resultaten voor de werkzaamheid zijn weergegeven in tabel 9.

**Tabel 9. Resultaten voor werkzaamheid in onderzoek KEEPSAKE1 en KEEPSAKE2**

| | KEEPSAKE1 | | KEEPSAKE2 | |
|---|---|---|---|---|
| **Eindpunt** | **Placebo N = 481** n (%) | **Risankizumab N = 483** n (%) | **Placebo N = 219** n (%) | **Risankizumab N = 224** n (%) |
| **ACR20-respons** | | | | |
| Week 16 | 161 (33,4) | 272 (56,3) [a] | 55 (25,3) | 108 (48,3) [a] |
| Week 24 | 161 (33,5) | 277 (57,3) [a] | 58 (26,5) | 115 (51,3) [a] |
| Week 52* | - | 338/433 (78,1) | - | 131/191 (68,6) |
| **ACR50-respons** | | | | |
| Week 24 | 54 (11,3) | 162 (33,4) [b] | 20 (9,3) | 59 (26,3) [b] |
| Week 52* | - | 209/435 (48,0) | - | 72/192 (37,5) |
| **ACR70-respons** | | | | |
| Week 24 | 23 (4,7) | 74 (15,3) [b] | 13 (5,9) | 27 (12,0) [c] |
| Week 52* | - | 125/437 (28,6) | - | 37/192 (19,3) |
| **Verdwijnen van enthesitis (LEI=0)** | | | | |
| Week 24* | 156/448 (34,8) [d] | 215/444 (48,4) [a, d] | - | - |
| Week 52* | - | 244/393 (62,1) [d] | - | - |
| **Verdwijnen van dactylitis (LDI=0)** | | | | |
| Week 24* | 104/204 (51,0) [e] | 128/188 (68,1) [a, e] | - | - |
| Week 52* | - | 143/171 (83,6) [e] | - | - |
| **MDA-respons (minimale ziekteactiviteit)** | | | | |
| Week 24 | 49 (10,2) | 121 (25,0) [a] | 25 (11,4) | 57 (25,6) [a] |
| Week 52* | - | 183/444 (41,2) | - | 61/197 (31,0) |

* gegevens van beschikbare patiënten weergegeven als waargenomen n/N (%)

. multipliciteit gecontroleerd p≤0,001 vergelijking risankizumab vs. placebo.

. nominaal p≤0,001 vergelijking risankizumab vs. placebo.

. nominaal p≤0,05 vergelijking risankizumab vs. placebo.

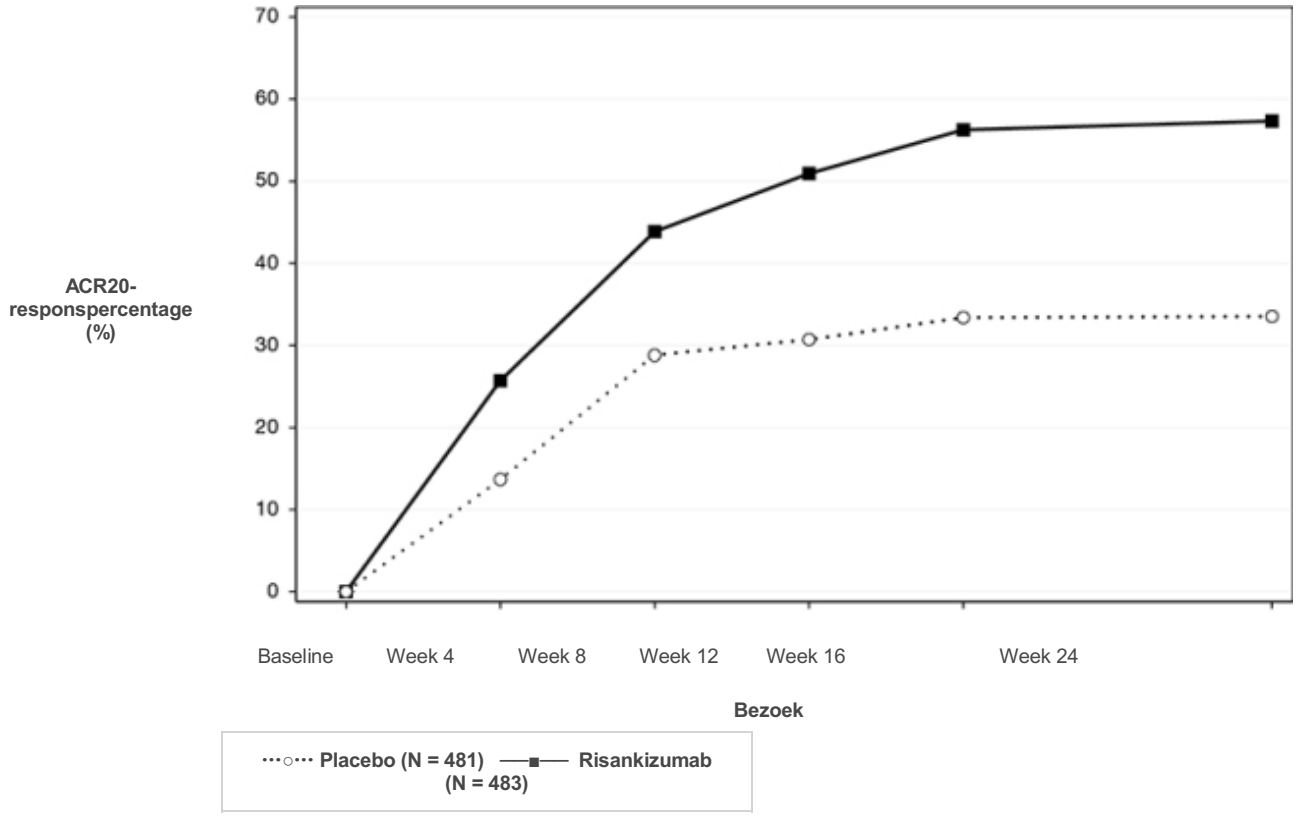
. Samenvatting van gebundelde gegevens van KEEPSAKE1 en KEEPSAKE2 voor patiënten met baseline LEI >0.

. Samenvatting van gebundelde gegevens van KEEPSAKE1 en KEEPSAKE2 voor patiënten met baseline LDI >0.

*Respons na verloop van tijd*

In KEEPSAKE1 werd al vanaf week 4 in de risankizumab-groep een grotere ACR20-respons waargenomen dan in de placebogroep (25,7%) en het verschil tussen de behandelingen hield aan tot week 24 (figuur 5).

**Figuur 5. Percentage patiënten dat in onderzoek KEEPSAKE1 een ACR20-respons bereikt tot en met week 24**




Bij 19,6% van de patiënten in KEEPSAKE2 werd al vanaf week 4 een grotere ACR20-respons waargenomen met risankizumab dan met placebo.

De waargenomen respons in de risankizumab-groepen was vergelijkbaar ongeacht gelijktijdig gebruik van niet-biologische DMARD's, aantal eerdere niet-biologische DMARD's, leeftijd, geslacht, ras en BMI. In KEEPSAKE2 werd respons waargenomen ongeacht eerdere biologische therapie.

Het veiligheidsprofiel van risankizumab met blootstelling tot 52 weken kwam overeen met het profiel dat tot 24 weken werd waargenomen.

In beide onderzoeken was het aandeel patiënten met gewijzigde PsA-responscriteria (PsARC) bij patiënten die risankizumab kregen in week 24 hoger dan met placebo. Daarnaast bereikten patiënten met risankizumab in week 24 een grotere verbetering in de Disease Activity Score 28 joints (ziekteactiviteitscore 28 gewrichten) met CRP (DAS28-CRP) in vergelijking met placebo. De verbeteringen bleven tot en met week 52 in stand voor PsARC en DAS28-CRP.

Behandeling met risankizumab leidde tot verbeteringen in individuele ACR-componenten, de Health Assessment Questionnaire-Disability Index HAQ-DI, pijnbeoordeling en ultrasensitief C-reactief proteïne (hsCRP) in vergelijking met placebo.

Behandeling met risankizumab leidde tot statistisch significante verbetering in de huidmanifestatie van psoriasis bij patiënten met PsA.

Behandeling met risankizumab leidde tot statistisch significante verbetering in de aangepaste Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI) en de 5-puntsscores voor Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis (PGA-F) bij patiënten met nagelpsoriasis bij baseline (67,3%) in KEEPSAKE1. Deze verbetering bleef in stand tot en met week 52 (zie tabel 10).

**Tabel 10. Resultaten voor werkzaamheid bij nagelpsoriasis in KEEPSAKE1**

| | Placebo<br>N = 338 | Risankizumab<br>N = 309 |
|---|---|---|
| **Verandering in mNAPSI ten opzichte van baseline [a]** | | |
| Week 24 | -5,57 | -9,76 [b] |
| Week 52 | - | -13,64 |
| **Verandering in PGA-F ten opzichte van baseline [a]** | | |
| Week 24 | -0,4 | -0,8 [b] |
| Week 52 | - | -1,2 |
| **PGA-F 'vrij van nagelpsoriasis' of 'bijna vrij van nagelpsoriasis' en ≥2 graden verbetering [c]** | | |
| Week 24 n (%) | 30 (15,9) | 71<br>(37,8) [d] |
| Week 52 n (%) | - | 105 (58,0) |

a. Samengevat voor patiënten met nagelpsoriasis bij baseline (placebo N = 338, risankizumab N = 309, in week 52 voor mNAPSI waargenomen risankizumab N = 290, voor PGA-F waargenomen risankizumab N = 291).

b. Multipliciteit gecontroleerd p≤0,001 vergelijking risankizumab vs. placebo.

c. Samengevat voor patiënten met nagelpsoriasis en een globale algehele score van PGA-F van 'mild', 'matig' of 'ernstig' bij baseline (placebo N = 190, risankizumab N = 188, in week 52 waargenomen risankizumab N = 181).

d. Nominaal p≤0,001 vergelijking risankizumab vs. placebo.

Radiografische respons

In KEEPSAKE1 werd de remming van de progressie van structurele schade radiografisch beoordeeld en uitgedrukt als de verandering in de aangepaste Total Sharp Score (mTSS) in week 24 ten opzichte van baseline. De mTSS-score werd voor PsA aangepast door toevoeging van DIP-handgewrichten (distale interfalangeale gewrichten). In week 24 was de gemiddelde progressie van structurele schade met risankizumab (gemiddelde mTSS 0,23) niet statistisch significant in vergelijking met placebo (gemiddelde mTSS 0,32). In week 24 was het aandeel patiënten zonder radiografische progressie (gedefinieerd als een verandering ten opzichte van baseline in mTSS ≤ 0) met risankizumab (92,4%) hoger dan met placebo (87,7%). Deze verbetering bleef in stand tot en met week 52.

Lichamelijk functioneren en gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven

In beide onderzoeken was de verbetering in lichamelijk functioneren ten opzichte van baseline bij patiënten behandeld met risankizumab statistisch significant volgens de beoordeling met HAQ-DI in week 24 (KEEPSAKE1 (-0,31) in vergelijking met placebo (-0,11) (p ≤0,001)), (KEEPSAKE2 (-0,22) in vergelijking met placebo (-0,05) (p ≤0,001)). In week 24 bereikte een groter aandeel van de patiënten in de risankizumab-groep een klinisch relevante afname van ten minste 0,35 van de HAQ-DI-score ten opzichte van baseline dan in de placebogroep. Verbeteringen in lichamelijk functioneren bleven in stand tot en met week 52.

In beide onderzoeken vertoonden patiënten met risankizumab in week 24 significante verbeteringen in de samenvattingsscores van de lichamelijke component V2 van de Short Form Health Survey (SF-36) en in de Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue score (FACIT-F) in vergelijking met placebo, waarbij de verbeteringen in stand bleven tot en met week 52.

Bij baseline werd psoriatische spondylitis gemeld bij 19,6% (7,9% gediagnosticeerd via radiografie of MRI) van de patiënten in KEEPSAKE1 en bij 19,6% (5% gediagnosticeerd via radiografie of MRI) van de patiënten in KEEPSAKE2. Patiënten met klinisch beoordeelde psoriatische spondylitis die werden behandeld met risankizumab, lieten in week 24 verbeteringen ten opzichte van baseline zien in de scores op de Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) in vergelijking met placebo. Verbeteringen bleven in stand tot en met week 52. Er is onvoldoende bewijs voor werkzaamheid van risankizumab bij patiënten met radiografisch of via MRI bevestigde spondylitis ankylopoetica-achtige psoriatische artropathie, vanwege het kleine aantal patiënten dat is onderzocht.

Pediatrische patiënten

*Plaque psoriasis bij kinderen*

De werkzaamheid, veiligheid en farmacokinetiek van risankizumab werden beoordeeld bij in totaal 137 pediatrische patiënten van 6 jaar tot jonger dan 18 jaar in een vierdelig onderzoek (OptIMMize-1), waarin respectievelijk 12, 82, 13 en 30 patiënten werden geïncludeerd in deel 1, 2, 3 en 4. Patiënten die dit onderzoek voltooiden, kregen de gelegenheid om mee te doen aan het open-label verlengingsonderzoek, OptIMMize-2.

*OptIMMize-1*

Deel 2 was een gerandomiseerde, met actieve behandeling gecontroleerde cohort waarbij de werkzaamheid geblindeerd was voor de beoordelaar en waarin pediatrische patiënten van 12 jaar tot jonger dan 18 jaar werden geïncludeerd. Deel 4 was en een eenarmig, open-label cohort waarin pediatrische patiënten van 6 jaar tot jonger dan 12 jaar werden geïncludeerd. Geïncludeerde patiënten hadden matige tot ernstige plaque psoriasis, gedefinieerd als

aangedaan lichaamsoppervlak van ≥ 10% met sPGA-score van ≥ 3 of een PASI-score van ≥ 12.

In deel 2 en deel 4 kregen patiënten met een lichaamsgewicht van ≥ 40 kg risankizumab 150 mg toegediend en patiënten met een lichaamsgewicht van < 40 kg kregen risankizumab 55 mg toegediend in week 0, week 4 en daarna iedere 12 weken. De co-primaire eindpunten waren sPGA 'vrij van psoriasis' of 'bijna vrij van psoriasis' (0 of 1) en PASI 75 in week 16.

In deel 2 hadden patiënten een mediane baseline PASI-score van 15,7 en een mediane BSA van 18,0%. In totaal had 3,7% eerder biologische therapie gekregen. Patiënten werden 2:1 gerandomiseerd naar toediening van risankizumab (N=54) of ustekinumab (N=28). Patiënten die werden gerandomiseerd naar ustekinumab, kregen 0,75 mg/kg voor patiënten van < 60 kg; 45 mg voor patiënten van 60 tot < 100 kg; 90 mg voor patiënten van ≥ 100 kg, in week 0 en week 4. In week 16 werden patiënten met ustekinumab omgezet naar toediening van risankizumab iedere 12 weken daarna. De behandeling duurde maximaal 68 weken.

In deel 4 hadden patiënten een mediane baseline PASI-score van 14,7 en een mediane BSA van 14,5%. In totaal had 3,3% eerder biologische therapie gekregen. De behandeling duurde 52 weken.

De werkzaamheidsresultaten met gebruikmaking van beschrijvende statistieken in OptIMMize-1 in week 16 van de initiële behandeling worden hieronder weergegeven (zie tabel 11).

**Tabel 11. Werkzaamheidsresultaten in OptIMMize-1 in week 16**

| | **Deel 2** | | **Deel 4** |
|---|---|---|---|
| | **Risankizumab (N=54) n (%)** | **Ustekinumab (N=28) n (%)** | **Risankizumab (N=30) n (%)** |
| **sPGA van 'vrij van psoriasis' of 'bijna vrij van psoriasis' (0 of 1)[a]** | 43 (79,6) | 21 (75,0) | 27 (90,0) |
| **PASI 75 [a]** | 46 (85,2) | 24 (85,7) | 26 (86,7) |
| **PASI 90** | 35 (64,8) | 17 (60,7) | 23 (76,7) |
| **PASI 100** | 22 (40,7) | 5 (17,9) | 13 (43,3) |
| **sPGA van 'vrij van psoriasis' (0)** | 22 (40,7) | 5 (17,9) | 13 (43,3) |
| [a] Co-primaire eindpunten | | | |

De werkzaamheid bleef behouden tot en met week 52, zoals beoordeeld met de eindpunten die worden weergegeven in tabel 11.

In deel 2 werden patiënten die oorspronkelijk risankizumab kregen en sPGA 'vrij van psoriasis' of 'bijna vrij van psoriasis' bereikten in week 16, opnieuw gerandomiseerd naar voortzetting van risankizumab iedere 12 weken tot en met week 52 (N=22) of stopzetting van de therapie (N=21). In week 52 handhaafde 95,5% (21/22) van de patiënten die risankizumab voortzetten, sPGA 'vrij van psoriasis' of 'bijna vrij van psoriasis' in vergelijking met 42,9% (9/21) van diegenen die behandeling met risankizumab stopzetten.

In deel 2 werden bij patiënten die werden behandeld met risankizumab en ustekinumab verbeteringen ten opzichte van baseline gemeld voor gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven, zoals gemeten met de *Children's Dermatology Life Quality Index*-score (CDLQI: respectievelijk -7,4 en -6,8) in week 16 van de initiële behandeling.

In deel 2 had bij de patiënten met een baseline jeukscore van ten minste 4 punten 64,9% (24/37) van de patiënten behandeld met risankizumab en 57,1% (8/14) van de patiënten behandeld met ustekinumab een verbetering voor jeuk in week 16 van de initiële behandeling, zoals gemeten met een afname van ten minste 4 punten ten opzichte van baseline op een 11-punts numerieke beoordelingsschaal voor jeuk.

*OptIMMize-2*

In OptIMMize-2 werden de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid op lange termijn van 150 mg of 55 mg (op basis van het lichaamsgewicht) risankizumab iedere 12 weken beoordeeld bij 129 pediatrische patiënten van 6 jaar tot jonger dan 18 jaar met matige tot ernstige plaque psoriasis die hun deelname aan OptIMMize-1 hadden voltooid. In OptIMMize-2 bleven de responspercentages voor PASI 75/90/100 en sPGA van 'vrij van psoriasis' of 'bijna vrij van psoriasis' gehandhaafd bij de 36 patiënten die de behandeling met risankizumab voortzetten tot en met week 108.

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

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van risankizumab was vergelijkbaar voor patiënten met plaque psoriasis en patiënten met artritis psoriatica.

Absorptie

Risankizumab vertoonde een lineair farmacokinetisch profiel met dosisproportionele toename van de blootstelling over het dosisbereik van 18 tot 300 mg en 0,25 tot 1 mg/kg subcutaan toegediend, en over het dosisbereik van 200 tot 1.200 mg en 0,01 tot 5 mg/kg intraveneus toegediend.

Na subcutane toediening werden piekplasmaconcentraties bereikt tussen 3-14 dagen na de toediening met een geschatte absolute biologische beschikbaarheid van 89%. Bij een dosering van 150 mg in week 0, week 4 en daarna eenmaal per 12 weken, bedroegen de geschatte steady-state piek- en dalplasmaconcentraties respectievelijk 12 en 2 µg/ml.

Bio-equivalentie is aangetoond tussen een enkele injectie met 150 mg risankizumab en twee injecties met 75 mg risankizumab in een voorgevulde spuit. Ook is er bio-equivalentie aangetoond tussen een voorgevulde spuit en een voorgevulde pen met 150 mg risankizumab.

Distributie

Het gemiddelde (±standaarddeviatie) steady-state distributievolume ($V_{ss}$) van risankizumab was 11,4 (±2,7) liter in fase 3-onderzoeken bij patiënten met psoriasis, wat erop wijst dat de distributie van risankizumab hoofdzakelijk beperkt blijft tot de vasculaire en interstitiële ruimten.

Biotransformatie

Therapeutische IgG monoklonale antilichamen worden gewoonlijk op dezelfde manier als endogene IgG's via katabole routes afgebroken in kleine peptiden en aminozuren. Risankizumab wordt naar verwachting niet gemetaboliseerd door cytochroom-P450-enzymen.

Eliminatie

De gemiddelde (±standaarddeviatie) systemische klaring (CL) van risankizumab bedroeg 0,3 (±0,1) liter/dag in fase 3-onderzoeken bij patiënten met psoriasis. De gemiddelde terminale eliminatiehalfwaardetijd van risankizumab varieerde van 28 tot 29 dagen in fase 3-onderzoeken bij patiënten met psoriasis.

Als IgG1 monoklonaal antilichaam zal risankizumab naar verwachting niet via glomerulusfiltratie in de nieren worden gefilterd of als intact molecuul in de urine worden uitgescheiden.

Lineariteit/non-lineariteit

Risankizumab vertoonde een lineair farmacokinetisch profiel met min of meer dosisproportionele toenames in systemische blootstelling ($C_{max}$ en AUC) in de beoordeelde dosisbereiken van 18 tot 300 mg of 0,25 tot 1 mg/kg subcutane toediening bij gezonde proefpersonen of proefpersonen met psoriasis.

Interacties

Een onderzoek naar interacties is uitgevoerd bij patiënten met plaque psoriasis om het effect van herhaalde toediening van risankizumab op de farmacokinetiek van cytochroom-P450 (CYP)-gevoelige onderzoekssubstraten te beoordelen. De blootstelling aan cafeïne (CYP1A2-substraat), warfarine (CYP2C9-substraat), omeprazol (CYP2C19-substraat), metoprolol (CYP2D6-substraat) en midazolam (CYP3A-substraat) na behandeling met risankizumab was vergelijkbaar met de blootstellingen voorafgaand aan de behandeling met risankizumab, wat erop wijst dat er geen sprake is van interacties door deze enzymen die klinisch van betekenis zijn.

Farmacokinetische populatieanalyses toonden aan dat de blootstelling aan risankizumab niet werd beïnvloed door gelijktijdige behandeling bij sommige patiënten met plaque psoriasis of artritis psoriatica tijdens de klinische onderzoeken.

Speciale populaties

*Pediatrische patiënten*

Blootstellingen aan risankizumab bij patiënten van 6 jaar tot jonger dan 18 jaar met plaque psoriasis waren vergelijkbaar met die bij volwassenen. Bij de aanbevolen doseringsschema's die bij deze patiënten werden geëvalueerd, bedroegen de geschatte mediane steady-state piek- en dalplasmaconcentraties respectievelijk 15,7 en 2,3 µg/ml bij patiënten met een lichaamsgewicht van ≥ 40 kg, en respectievelijk 11,1 en 1,6 µg/ml bij patiënten met een lichaamsgewicht van < 40 kg.

*Ouderen*

Van de 2.234 patiënten met plaque psoriasis die werden blootgesteld aan risankizumab, waren er 243 65 jaar of ouder en 24 patiënten 75 jaar of ouder. Van de 1.542 patiënten met artritis psoriatica die aan risankizumab werden blootgesteld, waren er 246 patiënten 65 jaar of ouder en 34 patiënten 75 jaar of ouder. Er werden geen algemene verschillen in de blootstelling aan risankizumab waargenomen tussen oudere en jongere patiënten die risankizumab kregen.

*Patiënten met verminderde nier- of leverfunctie*

Er zijn geen specifieke onderzoeken uitgevoerd om het effect van een verminderde nier- of leverfunctie op de farmacokinetiek van risankizumab te bepalen. In farmacokinetische populatieanalyses hadden de serumcreatininespiegels, de creatinineklaring en de leverfunctiewaarden (ALAT/ASAT/bilirubine) geen invloed van betekenis op de klaring van risankizumab bij patiënten met plaque psoriasis of artritis psoriatica.

Als IgG1 monoklonaal antilichaam wordt risankizumab hoofdzakelijk geëlimineerd via intracellulair katabolisme en wordt niet verwacht dat het wordt gemetaboliseerd via hepatische cytochroom-P450-enzymen of wordt uitgescheiden door de nieren.

*Lichaamsgewicht*

De klaring en het distributievolume van risankizumab nemen toe naarmate het lichaamsgewicht toeneemt, wat tot een verminderde werkzaamheid kan leiden in patiënten met een hoog lichaamsgewicht (> 130 kg). Deze bevinding is echter gebaseerd op een beperkt aantal patiënten. Aanpassing van de dosis op basis van lichaamsgewicht wordt momenteel niet aanbevolen bij volwassen patiënten.

*Geslacht of ras*

De klaring van risankizumab werd bij volwassen patiënten met plaque psoriasis of artritis psoriatica niet significant beïnvloed door geslacht of ras. Er werden in een klinisch farmacokinetisch onderzoek bij gezonde vrijwilligers geen verschillen van betekenis in de blootstelling aan risankizumab waargenomen bij Chinese of Japanse patiënten in vergelijking met Kaukasische patiënten.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van toxiciteitsonderzoeken met herhaalde dosering, waaronder farmacologische veiligheidsbeoordelingen en een verbeterd pre- en postnataal ontwikkelingstoxiciteitsonderzoek bij Cynomolgus-apen met doses tot 50 mg/kg/week (die tot blootstellingen leiden van ongeveer 70 keer de klinische blootstelling van de maximaal aanbevolen humane dosis [MRHD]).

Er zijn geen mutageniteits- en carcinogeniteitsonderzoeken uitgevoerd met risankizumab. In een 26 weken durend chronisch toxicologisch onderzoek bij Cynomolgus-apen met doses tot 50 mg/kg/week (ongeveer 70 keer de klinische blootstelling van de MRHD), werden er geen pre-neoplastische of neoplastische laesies waargenomen en werden er geen ongewenste effecten op het gebied van immunotoxiciteit of cardiovasculaire bijwerkingen opgemerkt.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Skyrizi 150 mg, oplossing voor injectie in voorgevulde pen en voorgevulde spuit

Natriumacetaattrihydraat
Azijnzuur
Trehalosedihydraat
Polysorbaat 20
Water voor injecties

Skyrizi 75 mg, oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

Dinatriumsuccinaathexahydraat
Barnsteenzuur
Sorbitol
Polysorbaat 20
Water voor injecties

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

### 6.3 Houdbaarheid

2 jaar

## 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C). Niet in de vriezer bewaren.
De voorgevulde pen of de voorgevulde spuit(en) in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

De Skyrizi 150 mg voorgevulde pen of voorgevulde spuit mag tot 24 uur buiten de koelkast worden bewaard (tot maximaal 25 °C) in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Skyrizi 150 mg, oplossing voor injectie in voorgevulde pen

Voorgevulde glazen spuit ingebouwd in een pen, met een automatische naaldhuls.

Skyrizi 150 mg, oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

Voorgevulde glazen spuit met een vaste naald en naalddop, met ingebouwde automatische naaldbeschermer.

Skyrizi 150 mg is verkrijgbaar in verpakkingen met 1 voorgevulde pen of 1 voorgevulde spuit.

Skyrizi 75 mg, oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

Voorgevulde glazen spuit met een naald en naalddop, met ingebouwde automatische naaldbeschermer.

Skyrizi 75 mg is verkrijgbaar in verpakkingen met 2 voorgevulde spuiten en 2 alcoholdoekjes.

Mogelijk worden niet alle typen verpakkingen in de handel gebracht.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Skyrizi 150 mg, oplossing voor injectie in voorgevulde pen

Vóór het injecteren moeten patiënten de verpakkingsdoos uit de koelkast halen en deze (30 tot 90 minuten) op kamertemperatuur laten komen buiten direct zonlicht, zonder de voorgevulde pen uit de doos te halen.

De oplossing moet kleurloos tot geel en helder tot licht opaalachtig zijn.

Skyrizi 150 mg, oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

Vóór het injecteren kunnen patiënten de verpakkingsdoos uit de koelkast halen en deze (15 tot 30 minuten) op kamertemperatuur laten komen buiten direct zonlicht, zonder de voorgevulde spuit uit de doos te halen.

De oplossing moet kleurloos tot geel en helder tot licht opaalachtig zijn.

Skyrizi 75 mg, oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

Vóór het injecteren kunnen patiënten de verpakkingsdoos uit de koelkast halen en deze (15 tot 30 minuten) op kamertemperatuur laten komen buiten direct zonlicht, zonder de voorgevulde spuiten uit de doos te halen.

De oplossing moet kleurloos tot lichtgeel en helder tot licht opaalachtig zijn.

Voor de volledige dosis van 150 mg moeten er twee voorgevulde spuiten worden toegediend.

Algemene speciale voorzorgsmaatregelen

Het wordt aangeraden elke voorgevulde pen of voorgevulde spuit vóór gebruik visueel te inspecteren. De oplossing kan een paar doorzichtige tot witte productgerelateerde deeltjes bevatten. Skyrizi mag niet worden gebruikt als de oplossing troebel of verkleurd is of als het grote deeltjes bevat. Schud niet met de voorgevulde pen of voorgevulde spuit.

Uitgebreide instructies voor gebruik zijn te vinden in de bijsluiter.

**Elke voorgevulde pen of voorgevulde spuit is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik.**

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

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Duitsland

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

Skyrizi 150 mg, oplossing voor injectie in voorgevulde pen

EU/1/19/1361/002

Skyrizi 150 mg, oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

EU/1/19/1361/003

Skyrizi 75 mg, oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

EU/1/19/1361/001

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 april 2019
Datum van laatste verlenging: 5 januari 2024

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

**06/2026**

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

1