

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Skyrizi 600 mg concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke flacon bevat 600 mg risankizumab in 10,0 ml oplossing.

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat)

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Skyrizi is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met matig tot ernstig actieve ziekte van Crohn die onvoldoende hebben gereageerd op, niet meer reageren op of intolerant waren voor conventionele behandeling of een biologische behandeling.

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

De aanbevolen dosering is 600 mg, toegediend via intraveneuze infusie in week 0, week 4 en week 8, en daarna 360 mg, toegediend via subcutane injectie in week 12 en vervolgens eenmaal per 8 weken. Als een patiënt na 24 weken behandeling niet gereageerd heeft, dient stopzetten van de therapie te worden overwogen.

Zie voor de dosering van het volgende subcutane doseringsschema rubriek 4.2 van de Samenvattingen van de Productkenmerken van Skyrizi 360 mg oplossing voor injectie in een patroon en van Skyrizi 90 mg voorgevulde spuit.

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).

Er is beperkte informatie beschikbaar over patiënten in de leeftijd van ≥ 65 jaar.

Nier- of leverfunctiestoornis

Er zijn geen specifieke onderzoeken uitgevoerd om het effect van een lever- of nierfunctiestoornis op de farmacokinetiek van Skyrizi 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 Skyrizi voor de behandeling van de ziekte van Crohn bij patiënten jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld.

Patiënten met overgewicht

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

Wijze van toediening

Voor intraveneuze infusie.

Skyrizi 600 mg concentraat voor oplossing voor infusie is uitsluitend voor intraveneus gebruik. Het moet worden toegediend over een periode van minimaal één uur. Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

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 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 om 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 geschiedenis van latente of actieve tb bij wie niet met zekerheid is vast te stellen of deze adequaat is behandeld.

Vaccinaties

Voordat de behandeling met risankizumab wordt gestart, dient te worden overwogen om alle vaccinaties toe te dienen in overeenstemming met de van toepassing zijnde vaccinatie-richtlijnen. 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 ten minste 21 weken na het stoppen van de behandeling met risankizumab (zie rubriek 5.2).

Overgevoeligheid

Als een ernstige overgevoeligheidsreactie optreedt, dient de toediening van risankizumab onmiddellijk te worden gestaakt en dient een gepaste behandeling te worden gestart.

Hulpstoffen met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per flacon, 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

De veiligheid en werkzaamheid van risankizumab in combinatie met immunosuppressiva, inclusief biologics, 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. Daarom kan een risico voor zuigelingen die borstvoeding krijgen tijdens deze korte periode 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 om 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 (van 13,0% bij psoriasis tot 15,6% bij de ziekte van Crohn).

Tabel met bijwerkingen

Bijwerkingen van risankizumab uit klinische onderzoeken (tabel 1) staan vermeld per systeem/orgaanklasse volgens MedDRA en zijn gebaseerd op de volgende classificering: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1: Lijst van bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer vaak	Bovenste-luchtweginfecties ^a
	Vaak	Tinea-infecties ^b
	Soms	Folliculitis
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn ^c
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Pruritus Rash
	Soms	Urticaria
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Vermoeidheid ^d 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, tinea-infectie ^c Inclusief: hoofdpijn, spanningshoofdpijn, sinushoofdpijn ^d Inclusief: vermoeidheid, asthenie ^e Inclusief: injectieplaatskneuzing, -erytheem, -hematoom, -hemorragie, -irritatie, -pijn, -pruritus, -reactie, zwelling van injectieplaats, injectieplaatsverharding, injectieplaatsovergevoeligheid, nodule op injectieplaats, injectieplaatsrash, injectieplaatsurticaria, injectieplaatsvesikels, injectieplaatswarmte		

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Psoriasis

Infecties

De mate van infecties was 75,5 voorvallen per 100 patiëntjaren in het hele psoriasis-programma, inclusief de langetermijnblootstelling aan risankizumab. De meerderheid van de gevallen was niet ernstig en licht tot matig van ernst en gaf geen aanleiding om met de behandeling met risankizumab te stoppen. De mate van ernstige infecties was 1,7 voorvallen per 100 patiëntjaren (zie rubriek 4.4).

Ziekte van Crohn

In het algemeen kwam het waargenomen veiligheidsprofiel bij patiënten met de ziekte van Crohn die werden behandeld met risankizumab overeen met het veiligheidsprofiel dat werd waargenomen bij patiënten met plaque psoriasis.

Infecties

De mate van infecties in de gebundelde gegevens van de 12 weken durende inductie-onderzoeken was 83,3 voorvallen per 100 patiëntjaren bij patiënten die werden behandeld met intraveneus 600 mg risankizumab, vergeleken met 117,7 voorvallen per 100 patiëntjaren bij placebo. De mate van ernstige infecties was 3,4 voorvallen per 100 patiëntjaren bij patiënten die werden behandeld met intraveneus 600 mg risankizumab, vergeleken met 16,7 voorvallen per 100 patiëntjaren bij placebo (zie rubriek 4.4).

De mate van infecties in het 52 weken durende onderzoek naar de onderhoudsbehandeling was 57,7 voorvallen per 100 patiëntjaren bij patiënten die werden behandeld met subcutaan 360 mg risankizumab na inductie met risankizumab, vergeleken met 76,0 voorvallen per 100 patiëntjaren bij patiënten die placebo kregen na inductie met risankizumab. De mate van ernstige infecties was 6,0 voorvallen per 100 patiëntjaren bij patiënten die werden behandeld met subcutaan 360 mg risankizumab na inductie met risankizumab, vergeleken met 5,0 voorvallen per 100 patiëntjaren bij patiënten die placebo kregen na inductie met risankizumab (zie rubriek 4.4).

Immunogeniciteit

Bij patiënten met de ziekte van Crohn die in klinische onderzoeken naar de ziekte van Crohn gedurende maximaal 64 weken werden behandeld met risankizumab in de aanbevolen intraveneuze inductie- en subcutane onderhoudsdoses, werden tijdens de behandeling gevormde antilichamen tegen het geneesmiddel en neutraliserende antilichamen gedetecteerd bij respectievelijk 3,4% (2/58) en 0% (0/58) van de beoordeelde patiënten.

Antilichamen tegen risankizumab, waaronder neutraliserende antilichamen, waren niet geassocieerd met veranderingen in de klinische respons of veiligheid.

Ouderen

Er is beperkte veiligheidsinformatie bij ouderen met een leeftijd van ≥ 65 jaar.

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 zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

In geval van overdosering wordt aangeraden de patiënt te monitoren op tekenen 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 fase 2-onderzoek met patiënten met de ziekte van Crohn was de expressie van de met de IL-23/Th17-cascade geassocieerde genen in darmweefsel na meervoudige doses risankizumab gedaald. Afnames in fecaal calprotectine (FCP), C-reactieve proteïne (CRP) in serum en IL-22 werden ook waargenomen na meervoudige doses in fase 3-inductieonderzoeken met patiënten met de ziekte van Crohn. Afnames in FCP, CRP en serum-IL-22 hielden aan tot en met week 52 van het onderzoek naar de onderhoudsbehandeling.

Klinische werkzaamheid

De werkzaamheid en veiligheid van risankizumab werden beoordeeld bij 1.419 patiënten met matig tot ernstig actieve ziekte van Crohn in drie gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische onderzoeken in meerdere centra. De in de onderzoeken geïnccludeerde patiënten waren 16 jaar of ouder en hadden een CDAI (*Crohn's Disease Activity Index*, score voor de klinische activiteit van de ziekte van Crohn) van 220 tot 450, een gemiddelde dagelijkse SF (*Stool Frequency*, frequentie van ontlasting) ≥ 4 en/of een gemiddelde dagelijkse APS (*abdominal pain score*, score voor abdominale pijn) ≥ 2 en een SES-CD (*Simplified Endoscopic Score for Crohn's disease*, vereenvoudigde endoscopieschaal voor de ziekte van Crohn) ≥ 6 , of ≥ 4 voor geïsoleerde ziekte in het ileum, met uitsluiting van de versmallende component en bevestigd door een centrale beoordelaar.

Er waren twee 12 weken durende intraveneuze-inductiestudies (ADVANCE en MOTIVATE), die een uitbreidingsperiode van 12 weken hadden voor patiënten die in week 12 geen klinische SF-/APS-respons hadden bereikt (afname in SF $\geq 30\%$ en/of afname in APS $\geq 30\%$ en beide niet slechter dan bij baseline). ADVANCE en MOTIVATE werden gevolgd door een 52 weken durend, gerandomiseerd 'withdrawal'-onderzoek (stopstudie) met subcutane onderhoudsbehandeling (FORTIFY). In dit onderzoek werden patiënten opgenomen met een klinische SF-/APS-respons op intraveneuze inductiebehandeling, wat een behandelingsperiode van minimaal 64 weken betekende.

ADVANCE en MOTIVATE

In de onderzoeken ADVANCE en MOTIVATE werden patiënten gerandomiseerd naar toediening van risankizumab in een dosis van 600 mg (aanbevolen dosis) of 1.200 mg, of placebo, in week 0, week 4 en week 8.

In ADVANCE had 58% (491/850) van de patiënten onvoldoende respons op of was intolerant voor een of meer behandelingen met biologicals (eerder falen van een biological), en 42% (359/850) had onvoldoende respons op of was intolerant voor conventionele behandeling maar niet voor behandeling met biologicals (zonder eerder falen van een biological). Van de patiënten zonder eerder falen van een biological in ADVANCE was 87% (314/359) niet eerder behandeld met een biological. De overige 13% had eerder een biological gekregen, maar had nooit onvoldoende respons of intolerantie vertoond. Alle patiënten in MOTIVATE hadden eerder onvoldoende respons gehad op een biological.

In beide onderzoeken bereikte, vergeleken met placebo, een groter aandeel van de patiënten die werden behandeld met risankizumab de co-primaire eindpunten van klinische remissie in week 12 en endoscopische respons in week 12. Verbeterde klinische SF-/APS-respons en klinische remissie waren al in week 4 significant bij patiënten die werden behandeld met risankizumab en bleven steeds verbeteren tot en met week 12 (tabel 2).

Tabel 2. Werkzaamheidsresultaten in ADVANCE en MOTIVATE

	ADVANCE			MOTIVATE		
	Placebo i.v. (N=175) %	Risankizumab 600 mg i.v. (N=336) %	Behandelings- verschil ^d (95%-BI)	Placebo i.v. (N=187) %	Risankizumab 600 mg i.v. (N=191) %	Behandeling sverschil ^d (95%-BI)
Co-primaire eindpunten						
Klinische remissie in week 12^e	22%	43%	22% [14%; 30%] ^a	19%	35%	15% [6%; 24%] ^b
Endoscopische respons in week 12^f	12%	40%	28% [21%; 35%] ^a	11%	29%	18% [10%; 25%] ^a
Extra eindpunten						
Verbeterde klinische SF-/APS-respons in week 4^g	31%	46%	15% [6%; 23%] ^b	32%	45%	14% [4%; 23%] ^c
Verbeterde klinische SF-/APS-respons in week 12^g	42%	63%	21% [12%; 30%] ^a	39%	62%	23% [13%; 33%] ^a
CDAI < 150 in week 4	10%	18%	8% [1%; 14%] ^c	11%	21%	10% [2%; 17%] ^c
CDAI < 150 in week 12	25%	45%	21% [12%; 29%] ^a	20%	42%	22% [13%; 31%] ^a
Genezing van de mucosa in week 12^h	(N=173) 8%	(N=336) 21%	14% [8%; 19%] ^a	(N=186) 4%	(N=190) 14%	9% [4%; 15%] ^b
Endoscopische remissie in week 12ⁱ	9%	24%	15% [9%; 21%] ^a	4%	19%	15% [9%; 21%] ^a
^a Statistisch significant indien gecorrigeerd voor multipliciteit, voor de vergelijking van risankizumab vs. placebo ($p < 0,001$). ^b Statistisch significant indien gecorrigeerd voor multipliciteit, voor de vergelijking van risankizumab vs. placebo ($p \leq 0,01$). ^c Nominale $p \leq 0,05$, vergelijking risankizumab vs. placebo. ^d Gecorrigeerd behandelingsverschil. ^e Klinische remissie gebaseerd op SF/APS: gemiddelde dagelijkse SF $\leq 2,8$ en niet slechter dan bij baseline en gemiddelde dagelijkse AP-score ≤ 1 en niet slechter dan bij baseline. ^f Endoscopische respons: afname van de SES-CD met meer dan 50% ten opzichte van baseline, of een afname met minimaal 2 punten voor patiënten met een score 4 bij baseline en geïsoleerde ziekte in het ileum. ^g Verbeterde klinische SF-/APS-respons: een afname van $\geq 60\%$ in de gemiddelde dagelijkse SF en/of een afname van $\geq 35\%$ in de gemiddelde dagelijkse AP-score en beide niet slechter dan bij baseline, en/of klinische remissie. ^h Genezing van de mucosa: SES-CD-subscore voor ulceroppervlak van 0 bij patiënten die bij baseline een subscore van ≥ 1 hadden. ⁱ Endoscopische remissie: SES-CD ≤ 4 en een verlaging ten opzichte van baseline met ten minste 2 punten en in geen enkele afzonderlijke variabele een subscore groter dan 1.						

In week 12 bereikte, vergeleken met placebo, een groter aandeel van de patiënten die werden behandeld met risankizumab een afname van de CDAI met minimaal 100 punten ten opzichte van baseline (ADVANCE, risankizumab = 60%, placebo = 37%, $p < 0,001$; MOTIVATE, risankizumab = 60%, placebo = 30%, $p < 0,001$).

In week 12 bereikte, vergeleken met placebo, een groter aandeel van de patiënten die werden behandeld met risankizumab zowel een verbeterde klinische SF-/APS-respons als een endoscopische respons (ADVANCE, risankizumab = 31%, placebo = 8%, $p < 0,001$; MOTIVATE, risankizumab = 21%, placebo = 7%, $p < 0,001$).

De resultaten voor de co-primaire eindpunten voor de subgroepen (zonder multipliciteit toe te staan) van patiënten met en zonder eerder falen van een biological zijn weergegeven in tabel 3.

Tabel 3. Werkzaamheidsresultaten in week 12 in subgroepen van patiënten met eerder falen van behandeling met een biological en patiënten zonder eerder falen van behandeling met een biological in ADVANCE

	ADVANCE		
	Placebo i.v.	Risankizumab 600 mg	Behandelingsverschil (95%-BI)
Klinische remissie per SF/AP-score			
Eerder falen van een biological	23% (N=97)	41% (N=195)	18% [7%; 29%]
Zonder eerder falen van een biological	21% (N=78)	48% (N=141)	27% [15%; 39%]
Endoscopische respons			
Eerder falen van een biological	11% (N=97)	33% (N=195)	21% [12%; 31%]
Zonder eerder falen van een biological	13% (N=78)	50% (N=141)	38% [27%; 49%]

In ADVANCE bereikte, vergeleken met placebo, een groter aandeel van de patiënten die werden behandeld met risankizumab, met en zonder eerder falen van een biological, een CDAI < 150 (met eerder falen van biological: risankizumab = 42%, placebo = 26%; zonder eerder falen van biological: risankizumab = 49%, placebo = 23%).

CD-gerelateerde ziekenhuisopnames

De percentages CD-gerelateerde ziekenhuisopnames tot en met week 12 waren bij patiënten die werden behandeld met risankizumab lager dan bij placebo (ADVANCE: risankizumab = 3%, placebo = 12%, $p < 0,001$; MOTIVATE: risankizumab = 3%, placebo = 11%, $p \leq 0,01$).

FORTIFY

In het onderzoek naar de onderhoudsbehandeling FORTIFY werden 462 patiënten beoordeeld met een klinische SF-/APS-respons na 12 weken i.v. inductiebehandeling met risankizumab in de onderzoeken ADVANCE en MOTIVATE. Patiënten werden gerandomiseerd naar ofwel voortzetting van een onderhoudsschema met subcutaan (s.c.) 360 mg risankizumab (aanbevolen dosis), ofwel toediening van s.c. 180 mg risankizumab eenmaal per 8 weken, ofwel stopzetting van de risankizumab-inductie en toediening van s.c. placebo eenmaal per 8 weken, gedurende maximaal 52 weken.

De co-primaire eindpunten waren klinische remissie in week 52 en endoscopische respons in week 52. Co-primaire eindpunten werden ook gemeten bij patiënten met en zonder eerder falen van een biological (zie tabel 4).

Tabel 4. Werkzaamheidsresultaten in FORTIFY in week 52 (64 weken na de start van de inductiedosis)

	FORTIFY		
	i.v. risankizumab-inductie/ s.c. placebo^f (N=164) %	i.v. risankizumab-inductie/ s.c. 360 mg risankizumab (N=141) %	Behandelingsverschil (95%-BI)
Co-primaire eindpunten			
Klinische remissie	40%	52%	15% [5%; 25%] ^{a,g}
Eerder falen van een biological	34% (N=123)	48% (N=102)	14% [1%; 27%]
Zonder eerder falen van een biological	56% (N=41)	62% (N=39)	5% [-16%; 27%]
Endoscopische respons	22%	47%	28% [19%; 37%] ^{b,g}
Eerder falen van een biological	20% (N=123)	44% (N=102)	23% [11%; 35%]
Zonder eerder falen van een biological	27% (N=41)	54% (N=39)	27% [6%; 48%]
Extra eindpunten			
Verbeterde klinische SF-/APS-respons	49%	59%	13% [2%; 23%] ^{c,g}
Behoud van klinische remissie^h	(N=91) 51%	(N=72) 69%	21% [6%; 35%] ^{d,g}
Endoscopische remissie	13%	39%	28% [20%; 37%] ^{c,g}
Genezing van de mucosa	(N=162) 10%	(N=141) 31%	22% [14%; 30%] ^{c,g}
^a Statistisch significant indien gecorrigeerd voor multiplicititeit, voor de vergelijking van risankizumab vs. placebo ($p \leq 0,01$). ^b Statistisch significant indien gecorrigeerd voor multiplicititeit, voor de vergelijking van risankizumab vs. placebo ($p < 0,001$). ^c Nominale $p < 0,001$, vergelijking risankizumab vs. placebo, zonder algemene type I-foutcontrole. ^d Nominale $p \leq 0,01$, vergelijking risankizumab vs. placebo, zonder algemene type I-foutcontrole. ^e Nominale $p \leq 0,05$, vergelijking risankizumab vs. placebo, zonder algemene type I-foutcontrole. ^f De groep met alleen inductiebehandeling bestond uit patiënten die een klinische respons op inductiebehandeling met risankizumab hadden bereikt en gerandomiseerd waren naar placebo in het onderzoek naar de onderhoudsbehandeling (FORTIFY). ^g Gecorrigeerd behandelingsverschil. ^h Behoud van klinische remissie: klinische remissie in week 52 bij patiënten met klinische remissie in week 0.			

Diepe remissie (zowel klinische als endoscopische remissie) in week 52 werd in hogere percentages waargenomen bij patiënten die werden behandeld met i.v. risankizumab/ s.c. risankizumab dan bij patiënten die werden behandeld met i.v. risankizumab/ s.c. placebo (respectievelijk 28% vs. 10%, nominale $p < 0,001$).

In week 52 bereikte een groter aandeel van de patiënten die werden behandeld met i.v. risankizumab/ s.c. risankizumab een CDAI < 150 , vergeleken met i.v. risankizumab/ s.c. placebo (respectievelijk 52% vs. 41%, nominale $p \leq 0,01$). Een groter percentage patiënten die werden behandeld met i.v. risankizumab/ s.c. risankizumab bereikte een afname van de CDAI-score ten opzichte van baseline met minimaal 100 punten dan bij i.v. risankizumab/ s.c. placebo (respectievelijk 62% vs. 48%, nominale $p \leq 0,01$).

Eenennegentig patiënten die in de onderzoeken ADVANCE en MOTIVATE 12 weken na inductie met risankizumab geen klinische SF-/APS-respons vertoonden, kregen in week 12 en week 20 een subcutane dosis risankizumab van 360 mg. Van deze patiënten bereikte 64% (58/91) een klinische SF-/APS-respons in week 24; 33 van deze patiënten die een klinische SF-/APS-respons bereikten, werden opgenomen in het onderzoek FORTIFY en bleven eenmaal per 8 weken s.c. 360 mg risankizumab krijgen, tot maximaal 52 weken. Van deze patiënten bereikte 55% (18/33) klinische remissie en 45% (15/33) bereikte endoscopische respons in week 52.

Tijdens het FORTIFY-onderzoek verdween bij 30 patiënten de respons op de behandeling met s.c. 360 mg risankizumab. Deze patiënten kregen noodbehandeling met risankizumab (1 enkelvoudige intraveneuze dosis van 1.200 mg, gevolgd door eenmaal per 8 weken s.c. 360 mg). Van deze patiënten bereikte 57% (17/30) een klinische SF-/APS-respons in week 52. Daarnaast bereikten 20% (6/30) en 34% (10/29) van de patiënten respectievelijk klinische remissie en endoscopische respons in week 52.

Gezondheidsgerelateerde resultaten en resultaten voor kwaliteit van leven

Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven werd beoordeeld met de IBDQ (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*) en de SF-36 (*36-Item Short Form Health Survey*). Verbetering in vermoeidheid werd beoordeeld met de FACIT-Fatigue-schaal (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue-schaal*). Werkproductiviteit werd beoordeeld middels de WPAI-CD-vragenlijst (*Work Productivity and Activity Impairment CD questionnaire*).

In ADVANCE en MOTIVATE bereikten patiënten die werden behandeld met risankizumab in week 12 klinisch relevante verbeteringen ten opzichte van baseline in de IBDQ-totaalscore, alle IBDQ-domeinscores (darmsymptomen, systemische functie, emotionele functie en sociale functie), de SF-36 *Physical and Mental Component Summary Score*, de FACIT-Fatigue en WPAI-CD, vergeleken met placebo. Voor WPAI-CD werden er grotere verminderingen van beperkingen tijdens het werk, algehele werkbelemmeringen en belemmering van activiteit aangetoond in ADVANCE, en een grotere afname van belemmering van activiteit werd aangetoond in MOTIVATE. Deze verbeteringen bleven tot en met week 52 behouden bij patiënten die werden behandeld met i.v. risankizumab/ s.c. risankizumab in FORTIFY.

Pediatrische patiënten

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Risankizumab vertoonde een lineair farmacokinetisch profiel met dosisproportionele toename van de blootstelling over het dosisbereik van 18 tot 360 mg en 0,25 tot 1 mg/kg subcutaan toegediend, en over het dosisbereik van 200 tot 1.800 mg en 0,01 tot 5 mg/kg intraveneus toegediend.

Na subcutane toediening van risankizumab werden piekplasmaconcentraties bereikt tussen 3 en 14 dagen na de toediening met een geschatte absolute biologische beschikbaarheid van 74-89%. 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.

Bij patiënten met de ziekte van Crohn die werden behandeld met een intraveneuze (i.v.) inductiedosis van 600 mg in week 0, 4 en 8, gevolgd door een subcutane (s.c.) onderhoudsdosis van 360 mg in week 12 en daarna eenmaal per 8 weken, worden de maximale mediane piek- en dalconcentraties

geschat op respectievelijk 156 en 38,8 µg/ml tijdens de inductieperiode (week 8-12) en de mediane piek- en dalconcentraties bij steady-state op respectievelijk 28,0 en 8,13 µg/ml tijdens de onderhoudsperiode (week 40-48).

Distributie

Het gemiddelde ($\pm$ standaarddeviatie) steady-state distributievolume (V_{ss}) van risankizumab was 11,4 ($\pm 2,7$) 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. Bij een typische patiënt van 70 kg met de ziekte van Crohn was V_{ss} 7,68 l.

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 ($\pm$ standaarddeviatie) systemische klaring (CL) van risankizumab bedroeg 0,3 ($\pm 0,1$) 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. Voor een typische patiënt van 70 kg met de ziekte van Crohn was de CL 0,30 l/dag en de terminale eliminatiehalfwaardetijd 21 dagen.

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 mg tot 360 mg of 0,25 mg/kg tot 1 mg/kg subcutane toediening en 200 tot 1.800 mg en 0,01 mg/kg tot 5 mg/kg intraveneuze toediening bij gezonde proefpersonen of proefpersonen met psoriasis of de ziekte van Crohn.

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 gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die tijdens de klinische onderzoeken door sommige patiënten met plaque psoriasis werden gebruikt. Een vergelijkbare afwezigheid van beïnvloeding door gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen werd op basis van farmacokinetische populatieanalyse waargenomen bij de ziekte van Crohn.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van risankizumab bij pediatrische patiënten jonger dan 16 jaar is niet vastgesteld. Van de 1.574 patiënten met de ziekte van Crohn die werden blootgesteld aan risankizumab, waren er 12 in de leeftijd van 16 tot 17 jaar. De blootstellingen aan risankizumab bij patiënten van 16 tot 17 jaar met de ziekte van Crohn waren vergelijkbaar met die bij volwassenen. Op basis van de farmacokinetische populatieanalyses bleek leeftijd geen significante invloed te hebben op de blootstellingen aan risankizumab.

Ouderen

Van de 2.234 patiënten met plaque psoriasis die werden blootgesteld aan risankizumab, waren er 243 in de leeftijd van 65 jaar of ouder en waren 24 patiënten 75 jaar of ouder. Van de 1.574 patiënten met de ziekte van Crohn die werden blootgesteld aan risankizumab, waren er 72 in de leeftijd van 65 jaar of ouder en waren 5 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 psoriasis of de ziekte van Crohn.

Als IgG1 monoklonaal antilichaam wordt risankizumab hoofdzakelijk geëlimineerd via intracellulair katabolisme en er 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 met plaque psoriasis. Aanpassing van de dosis op basis van lichaamsgewicht wordt momenteel niet aanbevolen.

Geslacht of ras

De klaring van risankizumab werd bij volwassen patiënten met plaque psoriasis of de ziekte van Crohn niet significant beïnvloed door geslacht of ras. Er werden in klinische farmacokinetische onderzoeken met 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 uitgebreid pre- en postnataal ontwikkelingstoxiciteitsonderzoek bij Cynomolgus-ape met doses tot 50 mg/kg/week, die tot blootstellingen leiden van 10 keer de klinische blootstelling tijdens inductie met een dosis van eenmaal per 4 weken intraveneus 600 mg en 39 keer de klinische blootstelling tijdens een onderhoudsbehandeling van eenmaal per 8 weken s.c. 360 mg.

Er zijn geen mutageniteits- en carcinogeniteitsonderzoeken uitgevoerd met risankizumab. In een 26 weken durend chronisch toxicologisch onderzoek bij Cynomolgus-aper met doses tot 50 mg/kg/week (7 keer de klinische blootstelling tijdens inductie met een dosis van eenmaal per 4 weken intraveneus 600 mg en 28 keer de klinische blootstelling tijdens een onderhoudsbehandeling van eenmaal per 8 weken s.c. 360 mg), 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

Natriumacetaattrihydraat
Azijnzuur
Trehalosedihydraat
Polysorbaat 20
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

Verdunde oplossing voor intraveneuze infusie

De chemische en fysische stabiliteit na opening zijn aangetoond gedurende 20 uur bij 2°C tot 8°C (beschermd tegen licht) of maximaal 4 uur (cumulatieve tijd vanaf het begin van verdunning tot het begin van de infusie) bij kamertemperatuur (beschermd tegen licht). Blootstelling aan binnenlicht is acceptabel tijdens opslag en toediening bij kamertemperatuur.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient de bereide infusievloeistof onmiddellijk te worden gebruikt. Indien de infusievloeistof niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de bewaartijden en -omstandigheden voorafgaand aan het gebruik. De infusievloeistof mag niet langer worden bewaard dan 20 uur bij 2°C tot 8°C.

Niet in de vriezer bewaren.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren.
De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.
Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

10,0 ml concentraat voor oplossing voor infusie in een glazen flacon, afgesloten met een gecoate rubberen stop.

Skyrizi is leverbaar in verpakkingen met 1 flacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Vóór toediening moeten de oplossingen visueel gecontroleerd worden op aanwezigheid van deeltjes of verkleuring. De oplossing moet kleurloos tot lichtgeel en helder tot licht opaalachtig zijn. De vloeistof kan kleine witte of doorzichtige deeltjes bevatten. Het geneesmiddel en de verdunningen daarvan mogen niet worden gebruikt als de oplossing verkleurd of troebel is, of als er vreemde deeltjes in zitten.

Instructies voor verdunning

Dit geneesmiddel dient te worden bereid door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg met gebruik van aseptische technieken. Het moet vóór toediening worden verdund.

De oplossing voor infusie wordt bereid door het concentraat te verdunnen in een intraveneuze infusiezak of glazen fles met daarin 5% dextrose in water (D5W) of 0,9% zoutoplossing (600 mg/10 ml in 100 ml, 250 ml of 500 ml), tot een eindconcentratie van ongeveer 1,2 mg/ml tot 6 mg/ml.

Vóór de start van de intraveneuze infusie dient de inhoud van de intraveneuze infusiezak of glazen fles op kamertemperatuur te zijn.

Dien de infusie van de verdunde oplossing toe over een periode van minimaal één uur.

De oplossing in de flacon en de verdunningen mogen niet worden geschud.

Elke flacon 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

EU/1/19/1361/004

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 april 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

01/2024

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

