

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Taltz 80 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni siringa preriempita contiene 80 mg di ixekizumab in 1 ml.

Ixekizumab è prodotto in cellule CHO con la tecnica del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniezione).

La soluzione è limpida, da incolore a leggermente gialla.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Psoriasi a placche

Taltz è indicato per il trattamento della psoriasi a placche di grado da moderato a severo in adulti che sono candidati ad una terapia sistemica.

Psoriasi a placche pediatrica

Taltz è indicato per il trattamento della psoriasi a placche di grado da moderato a severo in bambini a partire da 6 anni di età e con un peso corporeo di almeno 25 kg e in adolescenti che sono candidati ad una terapia sistemica.

Artrite psoriasica

Taltz, da solo o in associazione a metotrexato è indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica attiva in pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata o che sono intolleranti a uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD) (vedere paragrafo 5.1).

Spondiloartrite assiale

Spondilite anchilosante (spondiloartrite assiale radiografica)

Taltz è indicato per il trattamento della spondilite anchilosante attiva in pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata alla terapia convenzionale.

Spondiloartrite assiale non radiografica

Taltz è indicato per il trattamento della spondiloartrite assiale non radiografica attiva, con segni obiettivi di infiammazione come indicato da valori elevati di proteina C reattiva (PCR) e/o evidenza alla risonanza magnetica (RM), in pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata ai farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Questo medicinale deve essere usato sotto la guida e la supervisione di un medico specialista con esperienza nella diagnosi e nel trattamento delle patologie per le quali è indicato.

Posologia

Psoriasi a placche negli adulti

La dose raccomandata è 160 mg somministrata per via sottocutanea (due iniezioni da 80 mg) alla settimana 0, seguita da una dose di 80 mg (una iniezione) alle settimane 2, 4, 6, 8, 10 e 12, e poi da una dose di mantenimento di 80 mg (una iniezione) ogni 4 settimane (Q4W).

Psoriasi a placche pediatrica (età ≥ 6 anni)

Non ci sono dati disponibili sull'efficacia e la sicurezza nei bambini di età inferiore ai 6 anni (vedere paragrafo 5.1). I dati disponibili non supportano la somministrazione di Taltz se il peso corporeo è inferiore a 25 kg.

La dose raccomandata somministrata per iniezione sottocutanea nei bambini si basa sulle seguenti categorie di peso corporeo:

Peso corporeo del bambino	Dose iniziale raccomandata (settimana 0)	Dose successiva raccomandata ogni 4 settimane (Q4W)
Maggiore di 50 kg	160 mg (2 iniezioni da 80 mg)	80 mg
Da 25 a 50 kg	80 mg	40 mg

Per i bambini a cui vengono prescritti 80 mg, Taltz può essere usato direttamente dalla siringa preriempita.

Per le istruzioni sulla preparazione di Taltz 40 mg, vedere il paragrafo 6.6. Dosi inferiori a 80 mg devono essere preparate da un operatore sanitario.

L'uso di Taltz non è raccomandato nei bambini con un peso corporeo inferiore a 25 kg. I pesi corporei dei bambini devono essere registrati e ricontrollati regolarmente prima della somministrazione.

Artrite psoriasica

La dose raccomandata è 160 mg somministrata per via sottocutanea (due iniezioni da 80 mg) alla settimana 0, seguita successivamente da una dose di 80 mg (una iniezione) ogni 4 settimane. Per i pazienti con artrite psoriasica e concomitante psoriasi a placche di grado da moderato a severo, lo schema di dosaggio raccomandato è lo stesso della psoriasi a placche.

Spondiloartrite assiale (radiografica e non radiografica)

La dose raccomandata è 160 mg (due iniezioni da 80 mg) somministrata per via sottocutanea alla settimana 0, seguita da una dose di 80 mg ogni 4 settimane (vedere paragrafo 5.1 per ulteriori informazioni).

Per tutte le indicazioni (psoriasi a placche negli adulti e nei bambini, artrite psoriasica, spondiloartrite assiale) deve essere presa in considerazione l'interruzione del trattamento nei pazienti che non hanno mostrato alcuna risposta dopo 16-20 settimane di trattamento. Alcuni pazienti con una risposta iniziale parziale possono successivamente migliorare continuando il trattamento oltre le 20 settimane.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani (≥ 65 anni)

Non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Le informazioni nei soggetti di età ≥ 75 anni sono limitate.

Compromissione renale o epatica

Taltz non è stato studiato in queste popolazioni di pazienti. Non possono essere fornite raccomandazioni sulla dose.

Popolazione pediatrica

Psoriasi a placche pediatrica (peso corporeo inferiore a 25 kg ed età inferiore ai 6 anni)

Non c'è un uso rilevante di Taltz nei bambini con peso corporeo inferiore a 25 kg e di età inferiore ai 6 anni nel trattamento della psoriasi a placche di grado da moderato a severo.

Artrite psoriasica pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Taltz nei bambini e adolescenti da 2 anni a meno di 18 anni di età nel trattamento dell'artrite psoriasica (una categoria di artrite idiopatica giovanile) non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Non c'è un uso rilevante di Taltz nei bambini di età inferiore ai 2 anni per l'indicazione dell'artrite psoriasica.

Modo di somministrazione

Uso sottocutaneo.

Taltz è da somministrare mediante iniezione sottocutanea. I siti d'iniezione possono essere alternati. Se possibile, le aree cutanee affette da psoriasi devono essere evitate come sede di iniezione. La soluzione/la siringa non deve essere agitata.

Dopo aver ricevuto adeguate istruzioni sulla tecnica di iniezione sottocutanea, i pazienti possono somministrarsi Taltz da soli, se il personale sanitario lo ritiene opportuno. Comunque, il medico deve assicurare un appropriato controllo periodico dei pazienti. Le istruzioni complete per la somministrazione sono riportate nel foglio illustrativo e nel manuale d'uso.

Dosaggi inferiori a 80 mg che richiedono la preparazione della dose devono essere somministrati solo da un operatore sanitario.

Per le istruzioni sulla preparazione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità grave al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Infezioni attive, clinicamente rilevanti (per esempio tubercolosi attiva; vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Infezioni

Il trattamento con Taltz è associato ad un aumento del tasso di infezioni quali infezione delle vie respiratorie superiori, candidosi orale, congiuntivite e infezioni da tigna (vedere paragrafo 4.8).

Taltz deve essere usato con cautela in pazienti con un'infezione cronica clinicamente importante o con una storia di infezioni ricorrenti. I pazienti devono essere informati di rivolgersi al medico se compaiono segni/sintomi indicativi di un'infezione. Se si sviluppa un'infezione, il paziente deve

essere attentamente monitorato e Taltz deve essere interrotto se il paziente non sta rispondendo alla terapia standard o se l'infezione diventa grave. Il trattamento con Taltz non deve essere ripreso fino a che l'infezione non si risolve.

Taltz non deve essere somministrato a pazienti con tubercolosi (TB) attiva. Prima di iniziare Taltz in pazienti con TB latente, deve essere presa in considerazione una terapia Anti-TB.

Ipersensibilità

Sono state riportate gravi reazioni di ipersensibilità, inclusi alcuni casi di anafilassi, angioedema, orticaria e, raramente, gravi reazioni di ipersensibilità ritardata (10-14 giorni dopo l'iniezione) che hanno incluso orticaria diffusa, dispnea e titoli anticorpali alti. Se si verifica una reazione di ipersensibilità grave, deve essere immediatamente interrotta la somministrazione di Taltz e deve essere iniziata una terapia adeguata.

Malattia infiammatoria intestinale (inclusa malattia di Crohn e colite ulcerosa)

Sono stati riportati casi nuovi o casi di esacerbazioni di malattia infiammatoria intestinale con ixekizumab (vedere paragrafo 4.8). Ixekizumab non è raccomandato in pazienti con malattia infiammatoria intestinale. Se un paziente sviluppa segni e sintomi di una malattia infiammatoria intestinale o ha un'esacerbazione di una preesistente malattia infiammatoria intestinale, ixekizumab deve essere sospeso e deve essere iniziata un'appropriata terapia.

Immunizzazione

Taltz non deve essere usato con vaccini vivi. Non ci sono dati disponibili sulla risposta a vaccini vivi; i dati sulla risposta a vaccini inattivi non sono sufficienti (vedere paragrafo 5.1).

Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per una dose di 80 mg, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Negli studi sulla psoriasi a placche, la sicurezza di Taltz in associazione con altri agenti immunomodulatori o fototerapia non è stata valutata.

Nell'analisi farmacocinetica di popolazione, la clearance di ixekizumab non è stata modificata dalla somministrazione concomitante di corticosteroidi orali, FANS, sulfasalazina o metotrexato.

Substrati del citocromo P450

I risultati di uno studio di interazione condotto su pazienti con psoriasi di grado da moderato a severo hanno evidenziato che la somministrazione per 12 settimane di ixekizumab insieme a sostanze metabolizzate dal CYP3A4 (es., midazolam), CYP2C9 (es., warfarin), CYP2C19 (es., omeprazolo), CYP1A2 (es., caffeina) o CYP2D6 (es., destrometorfano), non ha un impatto clinicamente significativo sulle farmacocinetiche di queste sostanze.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili

Le donne potenzialmente fertili devono usare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e per almeno 10 settimane dopo il trattamento.

Gravidanza

La quantità di dati sull'uso di ixekizumab in donne in gravidanza è limitata. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Taltz durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se ixekizumab sia escreto nel latte materno o sia assorbito per via sistemica dopo ingestione. Tuttavia ixekizumab è escreto a bassi livelli nel latte delle scimmie cynomolgus. Si deve decidere se interrompere l'allattamento al seno o interrompere la terapia con Taltz, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e quello della terapia con Taltz per la donna.

Fertilità

L'effetto di ixekizumab sulla fertilità umana non è stato valutato. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Taltz non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequentemente riportate sono state le reazioni nel sito di iniezione (15,5%) e le infezioni delle vie respiratorie superiori (16,4%) (più frequentemente rinofaringite).

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Le reazioni avverse da studi clinici e dalle segnalazioni post-marketing (Tabella 1) sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi MedDRA. All'interno di ciascuna classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono classificate per frequenza, partendo dalle più frequenti. All'interno di ciascun raggruppamento di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità. Inoltre, la categoria di frequenza corrispondente per ciascuna reazione avversa si basa sulla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$).

Negli studi clinici in cieco e in aperto nella psoriasi a placche, nell'artrite psoriasica, nella spondiloartrite assiale e in altre patologie autoimmuni sono stati trattati con Taltz un totale di 8.956 pazienti. Di questi, 6.385 pazienti sono stati esposti a Taltz per almeno un anno, rappresentando complessivamente 19.833 pazienti adulti-anno di esposizione e 196 bambini che rappresentano complessivamente 207 pazienti-anno di esposizione.

Tabella 1. Elenco delle reazioni avverse negli studi clinici e nelle segnalazioni post-marketing

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Infezioni ed infestazioni	Molto comune	Infezioni delle vie respiratorie superiori
	Comune	Infezione da tigna, Herpes simplex (mucocutaneo)
	Non comune	Influenza, Rinite, Candidiasi orale, Congiuntivite, Cellulite
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non comune	Neutropenia, Trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Angioedema
	Raro	Anafilassi
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Dolore orofaringeo
Patologie gastrointestinali	Comune	Nausea
	Non comune	Malattia infiammatoria intestinale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Orticaria, Eruzione cutanea, Eczema
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Reazioni in sede di iniezione ^a

^a Vedere paragrafo descrizione di reazioni avverse selezionate

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazioni in sede di iniezione

Le più frequenti reazioni in sede di iniezione osservate sono state eritema e dolore. Queste reazioni sono state prevalentemente di gravità da lieve a moderata e non hanno portato all'interruzione di Taltz. Negli studi sulla psoriasi a placche negli adulti, le reazioni in sede di iniezione sono state più comuni nei soggetti con un peso corporeo < 60 kg rispetto al gruppo con peso corporeo ≥ 60 kg (25% vs. 14% per i gruppi combinati Q2W e Q4W). Negli studi sull'artrite psoriasica, le reazioni in sede di iniezione sono state più comuni nei soggetti con un peso corporeo < 100 kg rispetto al gruppo con peso corporeo ≥ 100 kg (24% vs. 13% per i gruppi combinati Q2W e Q4W). Negli studi sulla spondiloartrite assiale, le reazioni in sede di iniezione nei soggetti con un peso corporeo < 100 kg sono state simili a quelle nel gruppo con peso corporeo ≥ 100 kg (14% vs. 9% per i gruppi combinati Q2W e Q4W). L'aumentata frequenza di reazioni in sede di iniezione nei gruppi combinati Q2W e Q4W non ha dato luogo ad un aumento di interruzioni del trattamento né negli studi sulla psoriasi a placche né in quelli sull'artrite psoriasica o sulla spondiloartrite assiale.

Infezioni

Nel periodo di controllo con placebo degli studi clinici di fase III nella psoriasi a placche negli adulti, le infezioni sono state riportate nel 27,2% dei pazienti trattati con Taltz fino a 12 settimane rispetto al 22,9% dei pazienti trattati con placebo.

La maggior parte delle infezioni sono state non gravi e di gravità da lieve a moderata, la maggior parte delle quali non ha richiesto un'interruzione del trattamento. Infezioni gravi si sono verificate in 13

(0,6%) dei pazienti trattati con Taltz e in 3 (0,4%) dei pazienti trattati con placebo (vedere paragrafo 4.4). Durante tutto il periodo di trattamento, le infezioni sono state riportate nel 52,8% dei pazienti trattati con Taltz (46,9 per 100 pazienti-anno). Infezioni gravi sono state riportate nell'1,6% di pazienti trattati con Taltz (1,5 per 100 pazienti-anno).

I tassi di infezione osservati negli studi clinici sull'artrite psoriasica e sulla spondiloartrite assiale sono stati simili a quelli osservati negli studi clinici sulla psoriasi a placche ad eccezione delle frequenze delle reazioni avverse influenza e congiuntivite che sono state comuni nei pazienti con artrite psoriasica.

Valutazione di laboratorio della neutropenia e trombocitopenia

Negli studi sulla psoriasi a placche, il 9% dei pazienti trattati con Taltz ha sviluppato neutropenia. Nella maggior parte dei casi, la conta ematica dei neutrofili è stata ≥ 1.000 cellule/mm³. Tali livelli di neutropenia possono persistere, oscillare o essere transitori. Lo 0,1% dei pazienti trattati con Taltz ha sviluppato una conta dei neutrofili < 1.000 cellule/mm³. In generale, la neutropenia non ha richiesto l'interruzione di Taltz. Il 3% dei pazienti esposti a Taltz è passato da un valore basale piastrinico normale a un valore che variava da < 150.000 cellule/mm³ a ≥ 75.000 cellule/mm³. La trombocitopenia può persistere, oscillare o essere transitoria.

La frequenza della neutropenia e della trombocitopenia negli studi clinici sull'artrite psoriasica e la spondiloartrite assiale è stata simile a quella osservata negli studi sulla psoriasi a placche.

Immunogenicità

Circa il 9-17% dei pazienti adulti con psoriasi a placche trattati con Taltz allo schema di dosaggio raccomandato ha sviluppato anticorpi anti-farmaco, la maggior parte dei quali erano con un basso titolo e non associati con una riduzione della risposta clinica fino a 60 settimane di trattamento. Tuttavia, in circa l'1% dei pazienti trattati con Taltz è stato confermato lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti associati con basse concentrazioni di farmaco e una riduzione della risposta clinica.

Tra i pazienti con artrite psoriasica trattati con Taltz allo schema di dosaggio raccomandato fino a 52 settimane, circa l'11% ha sviluppato anticorpi anti-farmaco, la maggior parte dei quali erano a basso titolo e circa l'8% ha confermato lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti. Non è stata osservata alcuna apparente associazione tra la presenza di anticorpi neutralizzanti e l'impatto sulla concentrazione del farmaco o l'efficacia.

Nei pazienti pediatrici con psoriasi trattati con Taltz al regime posologico raccomandato fino a 12 settimane, 21 pazienti (18%) hanno sviluppato anticorpi anti-farmaco, circa la metà erano a basso titolo e 5 pazienti (4%) hanno sviluppato anticorpi neutralizzanti associati a basse concentrazioni di farmaco. Non è stata osservata associazione con la risposta clinica o eventi avversi.

Tra i pazienti con spondiloartrite assiale radiografica trattati con Taltz allo schema di dosaggio raccomandato fino a 16 settimane, il 5,2% ha sviluppato anticorpi anti-farmaco, la maggior parte dei quali erano con un basso titolo e l'1,5% (3 pazienti) ha sviluppato anticorpi neutralizzanti (NAb). In questi 3 pazienti, i campioni NAb-positivi avevano basse concentrazioni di ixekizumab e nessuno di questi pazienti ha ottenuto una risposta ASAS40. Tra i pazienti con spondiloartrite assiale non radiografica trattati con Taltz allo schema di dosaggio raccomandato fino a 52 settimane, l'8,9% ha sviluppato anticorpi anti-farmaco, tutti a basso titolo, nessun paziente ha sviluppato anticorpi neutralizzanti e non è stata osservata alcuna apparente associazione tra la presenza di anticorpi anti-farmaco e la concentrazione del farmaco, la sicurezza o l'efficacia.

Per tutte le indicazioni, non è stata stabilita con chiarezza un'associazione tra immunogenicità e gli eventi avversi conseguenti al trattamento.

Popolazione pediatrica

Il profilo di sicurezza osservato nei bambini con psoriasi a placche trattati con Taltz ogni 4 settimane è coerente con il profilo di sicurezza osservato nei pazienti adulti con psoriasi a placche, ad eccezione delle frequenze di congiuntivite, influenza e orticaria che sono state comuni. Anche la malattia infiammatoria intestinale è risultata più frequente nei pazienti pediatrici, anche se è stata classificata ancora come non comune. Nello studio clinico pediatrico, la malattia di Crohn si è verificata nello 0,9% dei pazienti nel gruppo Taltz e nello 0% dei pazienti nel gruppo placebo durante il periodo di 12 settimane, controllato con placebo. La malattia di Crohn si è verificata in un totale di 4 soggetti trattati con Taltz (2,0%) durante il periodo controllato con placebo e di mantenimento combinati dello studio clinico pediatrico.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Dosi fino a 180 mg sono state somministrate per via sottocutanea negli studi clinici, senza osservare la comparsa di tossicità limitante la dose. Sovradosaggi fino a 240 mg per via sottocutanea, come somministrazione singola negli studi clinici, sono stati riportati senza alcun evento avverso grave. In caso di sovradosaggio, si raccomanda di monitorare il paziente per riscontrare eventuali segni o sintomi di reazioni avverse e di istituire immediatamente una terapia sintomatica adeguata.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Immunosoppressori, inibitori dell'interleuchina, codice ATC: L04AC13

Meccanismo d'azione

Ixekizumab è un anticorpo monoclonale IgG4 che si lega con alta affinità (< 3 pM) e specificità all'interleuchina 17A (sia IL-17A che IL-17A/F). Elevate concentrazioni di IL-17A sono implicate nella patogenesi della psoriasi promuovendo la proliferazione e l'attivazione dei cheratinociti, così come nella patogenesi dell'artrite psoriasica e della spondiloartrite assiale provocando l'infiammazione che porta a danno osseo erosivo e a formazione patologica di nuovo osso. La neutralizzazione dell'IL-17A da parte di ixekizumab inibisce queste azioni. Ixekizumab non si lega ai ligandi IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E o IL-17F.

I tests *in vitro* di legame hanno confermato che ixekizumab non si lega ai recettori umani Fcγ I, IIa e IIIa o alla componente del complemento C1q.

Effetti farmacodinamici

Ixekizumab modula le risposte biologiche che sono indotte o regolate dall' IL-17A. Sulla base dei dati di biopsia della cute psoriasica da uno studio di fase I, c'è stata una tendenza correlata alla dose verso una riduzione dello spessore epidermico, del numero di cheratinociti proliferanti, delle cellule T e delle cellule dendritiche, così come una riduzione dei marker dell'infiammazione locale dal basale al giorno 43. Come conseguenza diretta, il trattamento con ixekizumab riduce l'eritema, l'indurimento e la desquamazione presente nelle lesioni della psoriasi a placche.

Taltz ha mostrato di ridurre (entro 1 settimana di trattamento) i livelli di proteina C-reattiva, che è un marker di infiammazione.

Efficacia e sicurezza clinica

Psoriasi a placche negli adulti

L'efficacia e la sicurezza di Taltz sono state valutate in tre studi di fase III randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, condotti in pazienti adulti (N=3.866) affetti da psoriasi a placche di grado da moderato a severo che erano candidati alla fototerapia o alla terapia sistemica (UNCOVER-1, UNCOVER-2 e UNCOVER-3). L'efficacia e la sicurezza di Taltz sono state valutate anche verso etanercept (UNCOVER-2 e UNCOVER-3). I pazienti randomizzati a Taltz che avevano risposto con un punteggio sPGA (0,1) (static Physician Global Assessment) alla settimana 12 sono stati nuovamente assegnati per randomizzazione a placebo o Taltz per ulteriori 48 settimane (UNCOVER-1 e UNCOVER-2); i pazienti randomizzati a placebo, etanercept o Taltz che non avevano risposto, non avendo raggiunto un punteggio sPGA (0,1), hanno ricevuto Taltz fino a 48 settimane.

Il 64% dei pazienti aveva ricevuto una precedente terapia sistemica (biologica, sistemica convenzionale o psoraleni e raggi ultravioletti A (PUVA)), il 43,5% una precedente fototerapia, il 49,3% una precedente terapia sistemica convenzionale e il 26,4% una precedente terapia biologica. Il 14,9% aveva ricevuto almeno un agente anti-TNF alfa e l'8,7% un anti-IL-12/IL-23. Il 23,4% dei pazienti aveva una storia di artrite psoriasica al basale.

In tutti e tre gli studi, gli endpoints co-primari sono stati la proporzione di pazienti che ha ottenuto una risposta PASI 75 (Psoriasis Area and Severity Index) e una risposta secondo la scala di valutazione sPGA di 0 ("clear") o 1 ("minimal") alla settimana 12 rispetto al placebo. Il punteggio basale mediano PASI era tra 17,4 e 18,3; dal 48,3% al 51,2% dei pazienti aveva un punteggio basale sPGA grave o molto grave e un punteggio basale medio della scala numerica per il prurito (itch Numeric Rating Scale – itch NRS) tra 6,3 e 7,1.

Risposta clinica a 12 settimane

Nello studio UNCOVER-1 sono stati randomizzati (1:1:1) 1.296 pazienti per ricevere placebo o Taltz (80 mg ogni due o quattro settimane [Q2W o Q4W] dopo una dose iniziale di 160 mg) per 12 settimane.

Tabella 2. Risultati di efficacia alla settimana 12 nello studio UNCOVER-1

Endpoints	Numero di pazienti (%)			Differenza del tasso di risposta rispetto al placebo (95% IC)	
	Placebo (N = 431)	Taltz 80 mg Q4W (N = 432)	Taltz 80 mg Q2W (N = 433)	Taltz 80 mg Q4W	Taltz 80 mg Q2W
sPGA "0" (clear) o "1" (minimal)	14 (3,2)	330 (76,4) ^a	354 (81,8) ^a	73,1 (68,8; 77,5)	78,5 (74,5; 82,5)
sPGA "0" (clear)	0	149 (34,5) ^a	160 (37,0) ^a	34,5 (30,0; 39,0)	37,0 (32,4; 41,5)
PASI 75	17 (3,9)	357 (82,6) ^a	386 (89,1) ^a	78,7 (74,7; 82,7)	85,2 (81,7; 88,7)
PASI 90	2 (0,5)	279 (64,6) ^a	307 (70,9) ^a	64,1 (59,6; 68,7)	70,4 (66,1; 74,8)
PASI 100	0	145 (33,6) ^a	153 (35,3) ^a	33,6 (29,1; 38,0)	35,3 (30,8; 39,8)
Riduzione del prurito di un punteggio di un punteggio ≥ 4 secondo la scala NRS ^b	58 (15,5)	305 (80,5) ^a	336 (85,9) ^a	65,0 (59,5; 70,4)	70,4 (65,4; 75,5)

Abbreviazioni: N = numero di pazienti nella popolazione intent-to-treat

Nota: pazienti con dati mancanti sono stati contati come non-responder

^a $p < 0,001$ rispetto al placebo

^b Pazienti con punteggio secondo la scala NRS per il prurito ≥ 4 al basale: placebo N = 374, Taltz 80 mg Q4W N = 379, Taltz 80 mg Q2W N = 391

Nello studio UNCOVER-2 sono stati randomizzati (1:2:2:2) 1.224 pazienti per ricevere placebo o Taltz (80 mg ogni due o quattro settimane [Q2W o Q4W] dopo una dose iniziale di 160 mg) o etanercept 50 mg due volte a settimana per 12 settimane.

Tabella 3. Risultati di efficacia alla settimana 12 nello studio UNCOVER-2

Endpoints	Numero di pazienti (%)				Differenza del tasso di risposta rispetto al placebo (95% IC)	
	Placebo (N = 168)	Taltz 80 mg Q4W (N = 347)	Taltz 80 mg Q2W (N = 351)	Etanercept 50 mg due volte a settimana (N = 358)	Taltz 80 mg Q4W	Taltz 80 mg Q2W
sPGA "0" (clear) o "1" (minimal)	4 (2,4)	253 (72,9) ^{a,b}	292 (83,2) ^{a,b}	129 (36,0) ^a	70,5 (65,3; 75,7)	80,8 (76,3; 85,4)
sPGA "0" (clear)	1 (0,6)	112 (32,3) ^{a,b}	147 (41,9) ^{a,b}	21 (5,9) ^c	31,7 (26,6; 36,7)	41,3 (36,0; 46,6)
PASI 75	4 (2,4)	269 (77,5) ^{a,b}	315 (89,7) ^{a,b}	149 (41,6) ^a	75,1 (70,2; 80,1)	87,4 (83,4; 91,3)
PASI 90	1 (0,6)	207 (59,7) ^{a,b}	248 (70,7) ^{a,b}	67 (18,7) ^a	59,1 (53,8; 64,4)	70,1 (65,2; 75,0)
PASI 100	1 (0,6)	107 (30,8) ^{a,b}	142 (40,5) ^{a,b}	19 (5,3) ^c	30,2 (25,2; 35,2)	39,9 (34,6; 45,1)
Riduzione del prurito di un punteggio ≥ 4 secondo la scala NRS ^d	19 (14,1)	225 (76,8) ^{a,b}	258 (85,1) ^{a,b}	177 (57,8) ^a	62,7 (55,1; 70,3)	71,1 (64,0; 78,2)

Abbreviazioni: N = numero di pazienti nella popolazione intent-to-treat

Nota: pazienti con dati mancanti sono stati contati come non-responder

^a $p < 0,001$ rispetto al placebo;

^b $p < 0,001$ rispetto a etanercept;

^c $p < 0,01$ rispetto al placebo

^d Pazienti con punteggio secondo la scala NRS per il prurito ≥ 4 al basale: placebo N = 135, Taltz 80 mg Q4W N = 293, Taltz 80 mg Q2W N = 303, etanercept N = 306

Nello studio UNCOVER-3 sono stati randomizzati (1:2:2:2) 1.346 pazienti per ricevere placebo o Taltz (80 mg ogni due o quattro settimane [Q2W o Q4W] dopo una dose iniziale di 160 mg) o etanercept 50 mg due volte a settimana per 12 settimane.

Tabella 4. Risultati di Efficacia alla settimana 12 nello studio UNCOVER-3

Endpoints	Numero di pazienti (%)				Differenza del tasso di risposta rispetto al placebo (95% IC)	
	Placebo (N = 193)	Taltz 80 mg Q4W (N = 386)	Taltz 80 mg Q2W (N = 385)	Etanercept 50 mg due volte a settimana (N = 382)	Taltz 80 mg Q4W	Taltz 80 mg Q2W
sPGA "0" (clear) o "1" (minimal)	13 (6,7)	291 (75,4) ^{a,b}	310 (80,5) ^{a,b}	159 (41,6) ^a	68,7 (63,1; 74,2)	73,8 (68,5; 79,1)
sPGA "0" (clear)	0	139 (36,0) ^{a,b}	155 (40,3) ^{a,b}	33 (8,6) ^a	36,0 (31,2; 40,8)	40,3 (35,4; 45,2)
PASI 75	14 (7,3)	325 (84,2) ^{a,b}	336 (87,3) ^{a,b}	204 (53,4) ^a	76,9 (71,8; 82,1)	80,0 (75,1; 85,0)
PASI 90	6 (3,1)	252 (65,3) ^{a,b}	262 (68,1) ^{a,b}	98 (25,7) ^a	62,2 (56,8; 67,5)	64,9 (59,7; 70,2)
PASI 100	0	135 (35,0) ^{a,b}	145 (37,7) ^{a,b}	28 (7,3) ^a	35 (30,2; 39,7)	37,7 (32,8; 42,5)
Riduzione del prurito di un punteggio ≥ 4 secondo la scala NRS ^c	33 (20,9)	250 (79,9) ^{a,b}	264 (82,5) ^{a,b}	200 (64,1) ^a	59,0 (51,2; 66,7)	61,6 (54,0; 69,2)

Abbreviazioni: N = numero di pazienti nella popolazione intent-to-treat

Nota: pazienti con dati mancanti sono stati contati come non-responder

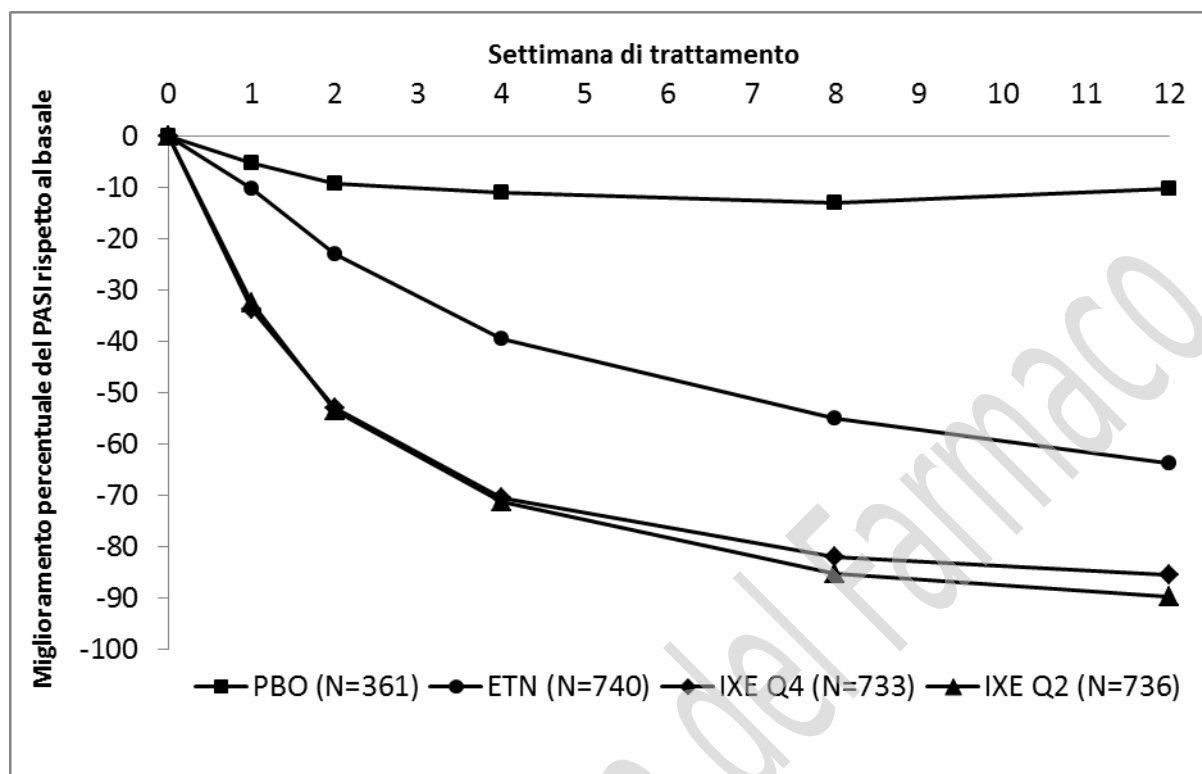
^a $p < 0,001$ rispetto al placebo

^b $p < 0,001$ rispetto a etanercept

^c Pazienti con punteggio secondo la scala NRS per il prurito ≥ 4 al basale: placebo N = 158, Taltz 80 mg Q4W N = 313, Taltz 80 mg Q2W N = 320, etanercept N = 312

Taltz è stato associato a una rapida insorgenza dell'efficacia con una riduzione $> 50\%$ del PASI medio entro la settimana 2 (Figura 1). La percentuale di pazienti che ha raggiunto un PASI 75 è stata significativamente maggiore per Taltz rispetto al placebo e a etanercept fin dalla settimana 1. Circa il 25% dei pazienti trattati con Taltz ha ottenuto un punteggio PASI < 5 entro la settimana 2, più del 55% ha ottenuto un punteggio PASI < 5 entro la settimana 4, ed è aumentata all'85% entro la settimana 12 (rispetto al 3%, 14% e 50% dei pazienti trattati con etanercept). Miglioramenti significativi della gravità del prurito sono stati osservati alla settimana 1 nei pazienti trattati con Taltz.

Figura 1. Miglioramento percentuale del punteggio PASI misurato ad ogni visita dopo il basale (mBOCF) nella popolazione intent-to-treat durante il periodo di induzione del dosaggio - UNCOVER-2 e UNCOVER-3



L'efficacia e la sicurezza di Taltz sono state dimostrate indipendentemente da età, sesso, razza, peso corporeo, gravità al basale secondo PASI, localizzazione delle placche, artrite psoriasica concomitante e un precedente trattamento con un biologico. Taltz è stato efficace in pazienti mai trattati con un medicinale sistemico, in pazienti mai trattati con un medicinale biologico, in pazienti esposti a biologico/anti-TNF e in pazienti che avevano fallito il trattamento con biologico/anti-TNF.

Relativamente ai pazienti identificati come non-responder a etanercept, non avendo raggiunto un punteggio sPGA (0,1), alla settimana 12 nello studio UNCOVER-2 (N = 200) e che sono passati a Taltz 80 mg Q4W dopo un periodo di 4 settimane di washout, il 73% e l'83,5% dei pazienti hanno raggiunto, rispettivamente, un punteggio sPGA (0,1) e un PASI 75 dopo 12 settimane di trattamento con Taltz.

Nei 2 studi clinici che hanno incluso un comparatore attivo (UNCOVER-2 e UNCOVER-3), la percentuale di eventi avversi gravi è stata dell'1,9% sia per etanercept che per Taltz e la percentuale di interruzione del trattamento dovuta agli eventi avversi è stata dell'1,2% per etanercept e del 2,0% per Taltz. La percentuale delle infezioni è stata del 21,5% per etanercept e del 26,0% per Taltz, con una percentuale di infezioni gravi dello 0,4% per etanercept e dello 0,5% per Taltz.

Mantenimento della risposta alla settimana 60

I pazienti originariamente randomizzati a Taltz e che avevano risposto alla terapia alla settimana 12 (cioè con un punteggio sPGA di 0,1) negli studi UNCOVER-1 e UNCOVER-2 sono stati ri-randomizzati a un trattamento con placebo o Taltz (80 mg ogni quattro o dodici settimane [Q4W o Q12W]) per ulteriori 48 settimane.

Per i pazienti che avevano risposto alla terapia con un punteggio sPGA (0,1) alla settimana 12 e che sono stati ri-randomizzati al gruppo in cui la terapia era sospesa (cioè al gruppo placebo), il tempo mediano di ricaduta (sPGA \geq 3) è stato di 164 giorni negli studi integrati UNCOVER-1 e UNCOVER-2. Tra questi pazienti, il 71,5% ha ottenuto nuovamente almeno una risposta sPGA (0,1) entro 12 settimane da quando hanno ricominciato il trattamento con Taltz 80 mg Q4W.

Tabella 5. Mantenimento della risposta e dell'efficacia alla settimana 60 (studi UNCOVER-1 e UNCOVER-2)

Endpoints	Numero di pazienti (%)				Differenza del tasso di risposta rispetto al placebo (95% IC)	
	80 mg Q4W (induzione) / Placebo (mantenimento) (N = 191)	80 mg Q2W (induzione) / Placebo (mantenimento) (N = 211)	80 mg Q4W (induzione) / 80 mg Q4W (mantenimento) (N = 195)	80 mg Q2W (induzione) / 80 mg Q4W (mantenimento) (N = 221)	80 mg Q4W (induzione) / 80 mg Q4W (mantenimento)	80 mg Q2W (induzione) / 80 mg Q4W (mantenimento)
sPGA "0" (clear) o "1" (minimal) mantenuto	12 (6,3)	16 (7,6)	134 (68,7) ^a	173 (78,3) ^a	62,4 (55,1; 69,8)	70,7 (64,2; 77,2)
sPGA "0" (clear) mantenuto o raggiunto	3 (1,6)	6 (2,8)	96 (49,2) ^a	130 (58,8) ^a	47,7 (40,4; 54,9)	56,0 (49,1; 62,8)
PASI 75 mantenuto o raggiunto	15 (7,9)	19 (9,0)	145 (74,4) ^a	184 (83,3) ^a	66,5 (59,3; 73,7)	74,3 (68,0; 80,5)
PASI 90 mantenuto o raggiunto	9 (4,7)	10 (4,7)	130 (66,7) ^a	169 (76,5) ^a	62,0 (54,7; 69,2)	71,7 (65,4; 78,0)
PASI 100 mantenuto o raggiunto	3 (1,6)	6 (2,8)	97 (49,7) ^a	127 (57,5) ^a	48,2 (40,9; 55,4)	54,6 (47,7; 61,5)

Abbreviazioni: N = numero di pazienti nella popolazione presa in analisi

Nota: pazienti con dati mancanti sono stati contati come non-responder

^a $p < 0,001$ rispetto al placebo

Taltz è risultato efficace nel mantenimento della risposta in pazienti mai trattati con un medicinale sistemico, in pazienti mai trattati con un medicinale biologico, in pazienti esposti a biologico/anti-TNF e in pazienti che hanno fallito il trattamento con biologico/anti-TNF.

Sono stati dimostrati miglioramenti significativamente maggiori rispetto al basale alla settimana 12, rispetto al placebo e a etanercept, nella psoriasi ungueale (valutata secondo l'indice NAPSI, Nail Psoriasis Severity Index), nella psoriasi del cuoio capelluto (valutata secondo l'indice PSSI, Psoriasis Scalp Severity Index) e nella psoriasi palmo-plantare (valutata secondo l'indice PPASI, Psoriasis Palmoplantar Severity Index) e questi miglioramenti sono stati mantenuti alla settimana 60 nei pazienti trattati con Taltz che avevano risposto alla terapia con un punteggio sPGA (0,1) alla settimana 12.

Qualità di vita/esiti riportati dal paziente

Alla settimana 12 e in tutti gli studi, Taltz è stato associato con un miglioramento statisticamente significativo della qualità della vita correlata alla salute (*Health-related Quality of Life*, HRQoL) valutata in base al range della riduzione media rispetto al basale dell'indice DLQI (Dermatology Life Quality Index) (Taltz 80 mg Q2W da -10.2 a -11.1, Taltz 80 mg Q4W da -9.4 a -10.7, etanercept da -7.7 a -8.0 e placebo da -1.0 a -2.0). Una percentuale significativamente maggiore di pazienti trattati con Taltz ha ottenuto un DLQI di 0 o 1. In tutti gli studi, una percentuale significativamente maggiore di pazienti trattati con Taltz ha ottenuto una riduzione dell'itch NRS ≥ 4 punti alla settimana 12 (84,6% per Taltz Q2W, 79,2% per Taltz Q4W e 16,5% per il placebo) e il beneficio è stato mantenuto nel corso del tempo fino alla settimana 60 nei pazienti trattati con Taltz che avevano risposto alla terapia con un punteggio sPGA (0 o 1) alla settimana 12. Non c'è alcuna evidenza di

peggioramento della depressione fino a 60 settimane di trattamento con Taltz, valutata mediante la Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self Report.

Studio post-marketing di fase 3b di comparazione diretta

In uno studio in doppio cieco ixekizumab si è dimostrato superiore rispetto a ustekinumab in relazione all'obiettivo primario dello studio risposta PASI 90 alla settimana 12 (Tabella 6). La risposta PASI 75 è risultata superiore già alla settimana 2 ($p < 0,001$) e le risposte PASI 90 e PASI 100 entro la settimana 4 ($p < 0,001$). La superiorità di ixekizumab rispetto a ustekinumab è stata dimostrata anche nei sottogruppi, stratificati in base al peso corporeo.

Tabella 6. Tassi di risposta PASI dello studio comparativo di ixekizumab versus ustekinumab

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

* Ixekizumab 160 mg è stata la dose iniziale di carico seguita dalla dose di 80 mg alla settimana 2,4,6,8,10 e 12, e successivamente dalla dose di 80 mg ogni 4 settimane

** Dosaggio in base al peso corporeo: I pazienti trattati con ustekinumab hanno ricevuto 45 mg o 90 mg alla settimana 0 e 4, poi ogni 12 settimane fino alla settimana 52 (dosaggio basato sul peso corporeo come da posologia approvata)

[§] $p < 0,001$ rispetto a ustekinumab (p value fornito solo per l'endpoint primario)

Efficacia nella psoriasi genitale

Uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (IXORA-Q) è stato condotto in 149 soggetti adulti (24% di sesso femminile) con psoriasi genitale di grado da moderato a severo (punteggio sPGA dei genitali ≥ 3), un'area di superficie corporea (BSA) interessata almeno del 1% (il 60,4% aveva un BSA $\geq 10\%$) e un precedente fallimento o intolleranza ad almeno una terapia topica per la psoriasi genitale. I pazienti avevano psoriasi a placche di grado almeno moderato (definita da un punteggio sPGA ≥ 3 e dal fatto che i pazienti fossero candidati alla fototerapia e/o ad una terapia sistemica) da almeno 6 mesi.

I soggetti randomizzati a Taltz hanno ricevuto una dose iniziale di 160 mg, seguita da 80 mg ogni 2 settimane per 12 settimane. L'endpoint primario è stato la proporzione di pazienti che ha ottenuto una risposta secondo la scala di valutazione sPGA dei genitali almeno di 0 ("clear") o 1 ("minimal") (sPGA dei genitali 0/1). Alla settimana 12, un numero significativamente maggiore di soggetti nel gruppo trattato con Taltz rispetto al gruppo trattato con placebo ha ottenuto un sPGA dei genitali 0/1 e un sPGA 0/1 indipendentemente dal BSA basale (BSA basale 1% - $< 10\%$ rispetto a BSA basale $\geq 10\%$: sPGA dei genitali "0" o "1": Taltz 71% rispetto a 75%; placebo: 0% rispetto a 13%). Una proporzione significativamente maggiore di pazienti trattati con Taltz ha ottenuto una riduzione dei patient reported outcomes (PROs) relativamente alla gravità del dolore genitale, prurito genitale, impatto della psoriasi genitale sull'attività sessuale e indice dermatologico della qualità di vita (*Dermatology Life Quality Index, DLQI*).

Tabella 7. Risultati di efficacia alla settimana 12 in adulti con psoriasi genitale nello studio IXORA-Q; NRI ^a

Endpoints	Taltz	Placebo	Differenza rispetto al placebo (95% IC)
Numero di pazienti (N) randomizzati	N=75	N=74	
sPGA dei genitali "0" o "1"	73%	8%	65% (53%, 77%)
sPGA "0" o "1"	73%	3%	71% (60%, 81%)
DLQI 0,1 ^b	45%	3%	43% (31%, 55%)
N con punteggio basale GPSS Itch NRS ≥ 3	N=62	N=60	
GPSS prurito genitale (con un miglioramento ≥ 3)	60%	8%	51% (37%, 65%)
N con punteggio basale SFQ Item 2 ≥ 2	N=37	N=42	
Punteggio SFQ-item 2, "0" (mai limitato) o "1" (raramente limitato)	78%	21%	57% (39%, 75%)

^a Abbreviazioni: NRI = imputazione dei valori dei pazienti che non rispondono alla terapia; sPGA = static Physician Global Assessment; GPSS = Genital Psoriasis Symptom Scale; SFQ = Sexual Frequency Questionnaire; DLQI = Dermatology Life Quality Index; ^b Punteggio totale DLQI di 0,1 indica che la condizione cutanea non ha alcun effetto sulla vita del paziente. sPGA di "0" o "1" è equivalente a "clear" o "minimal"; NRS = Numeric Rating Scale

Psoriasi a placche pediatrica

Uno studio randomizzato, in doppio cieco, multicentrico, controllato con placebo (IXORA-Peds) ha coinvolto 201 bambini da 6 anni a meno di 18 anni di età, con psoriasi a placche di grado da moderato a severo (definita da un punteggio sPGA ≥ 3 , con interessamento $\geq 10\%$ della superficie corporea e un punteggio PASI ≥ 12) che erano candidati alla fototerapia o alla terapia sistemica o non erano controllati adeguatamente da una terapia topica.

I pazienti sono stati randomizzati a placebo (n=56), etanercept (n=30) o Taltz (n=115) con dosaggi stratificati in base al peso corporeo:

- <25 kg: 40 mg alla settimana 0 seguiti da 20 mg Q4W (n=4)
- da 25 kg a 50 kg: 80 mg alla settimana 0 seguiti da 40 mg Q4W (n=50)
- >50 kg: 160 mg alla settimana 0 seguiti da 80 mg Q4W (n=147)

I pazienti randomizzati a etanercept (pazienti con psoriasi severa) hanno ricevuto 0,8 mg/kg, senza superare i 50 mg per dose, ogni settimana dalla settimana 0 fino alla settimana 11.

La risposta al trattamento è stata valutata dopo 12 settimane ed è stata definita dalla percentuale di pazienti che otteneva l'endpoint co-primario rappresentato da un punteggio sPGA di 0 ("clear") o 1 ("almost clear") con almeno 2 punti di miglioramento rispetto al basale e dalla percentuale di pazienti che otteneva una riduzione del punteggio PASI di almeno il 75% (PASI 75) rispetto al basale.

Gli altri risultati valutati alla settimana 12 includevano la percentuale di pazienti che ottenevano PASI 90, PASI 100, sPGA "0" e un miglioramento della gravità del prurito misurata da una riduzione di almeno 4 punti della scala di valutazione numerica per il prurito (itch Numeric Rating Scale – itch NRS) a 11 punti.

I pazienti avevano un punteggio PASI mediano al basale di 17 con un range da 12 a 49. Il punteggio sPGA al basale era severo o molto severo nel 49% dei pazienti. Di tutti i pazienti, il 22% aveva ricevuto prima una fototerapia e il 32% aveva ricevuto prima una terapia convenzionale sistemica per il trattamento della psoriasi.

Il 25% dei pazienti (n=43) aveva meno di 12 anni (il 14% dei pazienti [n=24] aveva da 6 a 9 anni e l'11% dei pazienti [n=19] aveva da 10 a 11 anni); il 75% (n=128) aveva 12 anni o più.

I dati relativi alla risposta clinica sono presentati nella Tabella 8.

Tabella 8. Risultati di efficacia in pazienti pediatriche con psoriasi a placche, NRI

Endpoints	Taltz ^a (N=115) n (%)	Placebo (N=56) n (%)	Differenza rispetto al placebo (95% IC)	Etanercept ^b (N=30) n (%)	Differenza rispetto a etanercept (95% IC) ^b
sPGA "0" (clear) o "1" (almost clear) ^c					
settimana 4	55 (48)	4 (7)	40,7 (29,3; 52,0) ^f	0(0)	36,8 (21,5; 52,2)
settimana 12 ^c	93 (81)	6 (11)	70,2 (59,3; 81,0) ^f	16 (53)	23,0 (0,6; 45,4)
sPGA "0" (clear) ^d	60 (52)	1 (2)	50,4 (40,6; 60,2) ^f	5 (17)	46,5 (26,2; 66,8)
PASI 75 ^c					
settimana 4	62 (54)	5 (9)	45,0 (33,2; 56,8) ^f	3 (10)	34,7 (15,6; 53,8)
settimana 12	102 (89)	14 (25)	63,7 (51,0; 76,4) ^f	19 (63)	20,9 (0,1; 41,7)
PASI 90 ^d	90 (78)	3 (5)	72,9 (63,3; 82,5) ^f	12 (40)	36,3 (14,2; 58,5)
PASI 100 ^d	57 (50)	1 (2)	47,8 (38,0; 57,6) ^f	5 (17)	43,9 (23,4; 64,3)
NRS per il prurito (miglioramento ≥ 4 punti) ^{d, e}	59 (71)	8 (20)	51,1 (35,3; 66,9) ^f	Non valutato	---

Abbreviazioni: N = numero di pazienti nella popolazione intention-to-treat; NRI = imputazione dei valori dei pazienti che non rispondono alla terapia.

^a Alla settimana 0, i soggetti hanno ricevuto 160 mg, 80 mg o 40 mg di Taltz, seguiti da 80 mg, 40 mg o 20 mg ogni 4 settimane, a seconda della categoria di peso corporeo, per 12 settimane.

^b Sono stati eseguiti confronti con etanercept all'interno della sottopopolazione di pazienti con psoriasi severa al di fuori di Stati Uniti e Canada (N per Taltz = 38).

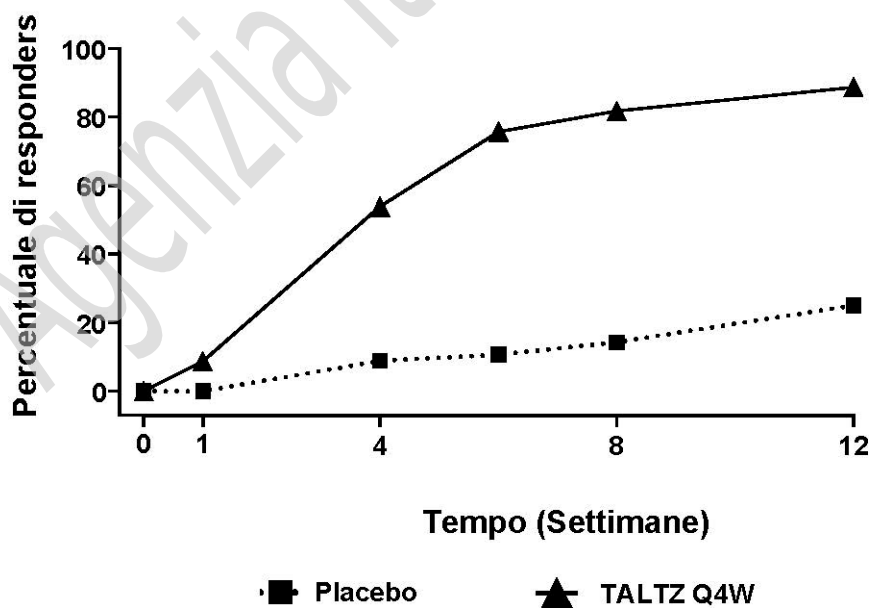
^c Endpoint co-primari.

^d Risultati alla settimana 12.

^e NRS per il prurito (miglioramento ≥ 4) in pazienti con punteggio basale NRS per il prurito ≥ 4 . Il numero di pazienti ITT con un punteggio basale NRS per il prurito ≥ 4 sono i seguenti: Taltz, n = 83; PBO, n = 40.

^f p<0,001

Figura 2. Percentuale di pazienti che ha ottenuto una risposta PASI 75 nella psoriasi pediatrica fino alla settimana 12



I pazienti nel gruppo di trattamento con ixekizumab hanno avuto risposte CDLQI / DLQI (0,1) clinicamente significative più elevate alla settimana 12 (NRI) rispetto al placebo. La differenza tra i gruppi di trattamento era evidente già a partire dalla settimana 4.

Sono stati osservati miglioramenti maggiori rispetto al placebo dal basale alla settimana 12 nella psoriasi ungueale (valutata con l'indice Nail Psoriasis Severity Index [NAPSI=0: Taltz 18% (6/34), placebo 0% (0/12)]), nella psoriasi del cuoio capelluto (valutata con l'indice Psoriasis Scalp Severity Index [PSSI=0: Taltz 69% (70/102), placebo 16% (8/50)]) e nella psoriasi palmo-plantare (valutata con l'indice Psoriasis Palmoplantar Severity Index [PPASI 75: Taltz 53% (9/17), placebo 11% (1/9)]).

Artrite psoriasica

Taltz è stato valutato in due studi di fase III, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, condotti in 780 pazienti affetti da artrite psoriasica attiva (≥ 3 articolazioni gonfie e ≥ 3 articolazioni dolenti). I pazienti presentavano anche una diagnosi di artrite psoriasica (secondo i criteri CASPAR, Classification Criteria for Psoriatic Arthritis) per una mediana di 5,33 anni e presentavano anche lesioni cutanee da psoriasi a placche (94,0%) o una storia documentata di psoriasi a placche, con il 12,1% di pazienti affetti da psoriasi a placche di grado da moderato a severo al basale. Oltre il 58,9% e il 22,3% dei pazienti con artrite psoriasica presentava rispettivamente entesite o dattilite al basale. L'obiettivo primario in entrambi gli studi è stata la risposta ACR 20 (American College of Rheumatology) alla settimana 24.

Nello Studio 1 sull'Artrite Psoriasica (SPIRIT-P1), i pazienti naïve alla terapia biologica con artrite psoriasica attiva sono stati randomizzati a placebo, adalimumab 40 mg una volta ogni 2 settimane (braccio di controllo attivo di riferimento), Taltz 80 mg una volta ogni 2 settimane (Q2W) o 80 mg ogni 4 settimane (Q4W). Entrambi i regimi di dosaggio di Taltz prevedevano una dose iniziale di 160 mg. L'85,3% dei pazienti in questo studio aveva ricevuto un precedente trattamento con uno o più DMARD. Il 53% dei pazienti assumeva in concomitanza MTX ad una dose media settimanale di 15,8 mg. Il 67% dei pazienti con uso concomitante di MTX ne assumeva una dose di 15 mg o maggiore. I pazienti con una risposta inadeguata alla settimana 16 hanno ricevuto una terapia di salvataggio (modifica della terapia di base). I pazienti trattati con Taltz Q2W o Q4W sono rimasti alla loro dose di Taltz assegnata inizialmente. I pazienti che hanno ricevuto adalimumab o placebo sono stati ri-randomizzati 1:1 a Taltz Q2W o Q4W alla settimana 16 o 24 in base alla risposta al trattamento.

Lo Studio 2 sull'Artrite Psoriasica (SPIRIT-P2), ha arruolato pazienti che erano stati precedentemente trattati con un farmaco anti-TNF e avevano interrotto il farmaco anti-TNF per mancanza di efficacia o intolleranza (pazienti anti-TNF-IR). I pazienti sono stati randomizzati a placebo, Taltz 80 mg una volta ogni 2 settimane (Q2W) o 80 mg ogni 4 settimane (Q4W). Entrambi i regimi di dosaggio con Taltz prevedevano una dose iniziale di 160 mg. Il 56% e il 35% dei pazienti aveva avuto una risposta inadeguata rispettivamente a 1 anti-TNF o a 2 anti-TNF. Lo studio SPIRIT-P2 ha valutato 363 pazienti, dei quali il 41% assumeva in concomitanza MTX ad una dose media settimanale di 16,1 mg. Il 73,2% dei pazienti con uso concomitante di MTX ne assumeva una dose di 15 mg o maggiore. I pazienti con una risposta inadeguata alla settimana 16 hanno ricevuto una terapia di salvataggio (modifica della terapia di base). I pazienti trattati con Taltz Q2W o Q4W sono rimasti alla loro dose di Taltz assegnata inizialmente. I pazienti che hanno ricevuto placebo sono stati ri-randomizzati 1:1 a Taltz Q2W o Q4W alla settimana 16 o 24 in base alla risposta al trattamento.

Segni e sintomi

Il trattamento con Taltz ha determinato un miglioramento significativo degli indici di attività della malattia rispetto al placebo alla settimana 24 (vedere Tabella 9).

Tabella 9. Risultati di efficacia negli studi SPIRIT-P1 e SPIRIT-P2 alla settimana 24

Endpoints	SPIRIT-P1						SPIRIT-P2				
	PBO (N = 106)	Taltz Q4W (N = 107)	Taltz Q2W (N = 103)	ADA (N = 101)	Taltz Q4W	Taltz Q2W	PBO (N = 118)	Taltz Q4W (N = 122)	Taltz Q2W (N = 123)	Taltz Q4W	Taltz Q2W
					Differenza del tasso di risposta rispetto al placebo (95% IC)					Differenza del tasso di risposta rispetto al placebo (95% IC)	
Risposta ACR 20, n (%)											
settimana 24	32 (30,2)	62 (57,9)	64 (62,1)	58 (57,4)	27,8 (15,0; 40,6) ^c	31,9 (19,1; 44,8) ^c	23 (19,5)	65 (53,3)	59 (48,0)	33,8 (22,4; 45,2) ^c	28,5 (17,1; 39,8) ^c
Risposta ACR 50, n (%)											
settimana 24	16 (15,1)	43 (40,2)	48 (46,6)	39 (38,6)	25,1 (13,6; 36,6) ^c	31,5 (19,7; 43,3) ^c	6 (5,1)	43 (35,2)	41 (33,3)	30,2 (20,8; 39,5) ^c	28,3 (19,0; 37,5) ^c
Risposta ACR 70, n (%)											
settimana 24	6 (5,7)	25 (23,4)	35 (34,0)	26 (25,7)	17,7 (8,6; 26,8) ^c	28,3 (18,2; 38,5) ^c	0	27 (22,1)	15 (12,2)	22,1 (14,8; 29,5) ^c	12,2 (6,4; 18,0) ^c
Attività minima della malattia (MDA), n (%)											
settimana 24	16 (15,1)	32 (29,9)	42 (40,8)	32 (31,7)	14,8 (3,8; 25,8) ^a	25,7 (14,0; 37,4) ^c	4 (3,4)	34 (27,9)	29 (23,6)	24,5 (15,9; 33,1) ^c	20,2 (12,0; 28,4) ^c
ACR 50 e PASI 100 in pazienti con BSA interessata da psoriasi cutanea al basale ≥3%, n (%)											
settimana 24	1 (1,5)	21 (28,8)	19 (32,2)	9 (13,2)	27,3 (16,5; 38,1) ^c	30,7 (18,4; 43,0) ^b	0 (0,0)	12 (17,6)	10 (14,7)	17,6 (8,6; 26,7) ^c	14,7 (6,3; 23,1) ^c

Abbreviazioni: ACR 20/50/70 = tassi di risposta del 20%/50%/70% secondo l'indice ACR (American College of Rheumatology); ADA = adalimumab; BSA = area di superficie corporea; IC = intervallo di confidenza; Q4W = Taltz 80 mg ogni 4 settimane; Q2W = Taltz 80 mg ogni 2 settimane; N = numero di pazienti nella popolazione analizzata; n = numero di pazienti nella categoria specifica; NRI = imputazione dei valori dei pazienti che non rispondono alla terapia; PASI 100 = miglioramento del 100% secondo l'indice PASI (psoriasis area and severity index); PBO = placebo. Nota: i pazienti che hanno ricevuto terapia di salvataggio alla settimana 16 o hanno interrotto il trattamento o avevano dati mancanti sono stati considerati come non responders per le analisi alla settimana 24.

I DMARD assunti in concomitanza hanno incluso MTX, leflunomide e sulfasalazina.

a $p < 0,05$; b $p < 0,01$; c $p < 0,001$ rispetto al placebo.

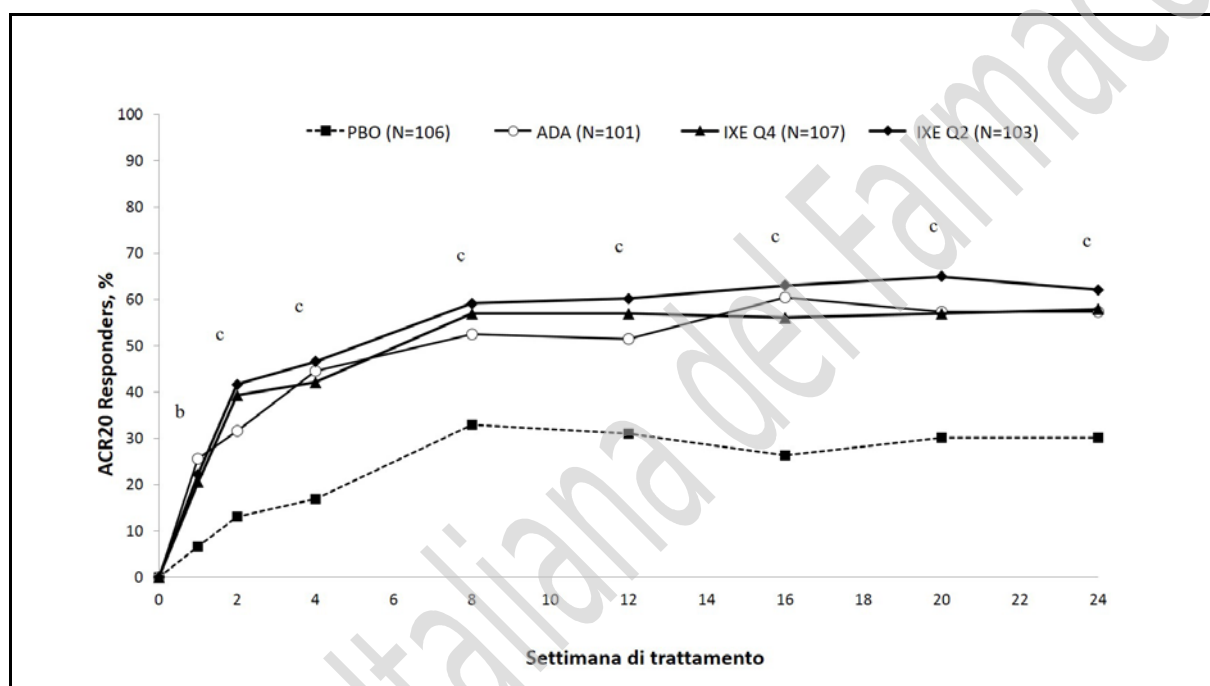
Nei pazienti con dattilite o entesite preesistente, il trattamento con Taltz Q4W ha determinato un miglioramento della dattilite ed entesite alla settimana 24 rispetto al placebo (risoluzione: 78% vs. 24%; $p < 0,001$, e 39% vs. 21%; $p < 0,01$, rispettivamente).

Nei pazienti che presentavano un coinvolgimento $\geq 3\%$ dell'area di superficie corporea (BSA), il miglioramento delle manifestazioni cutanee alla settimana 12, valutato in base al miglioramento del

75% dello Psoriasis Area Severity Index (PASI 75), è stata del 67% (94/141) per quelli trattati con un regime di dosaggio Q4W e del 9% (12/134) per quelli trattati con placebo ($p < 0,001$). La proporzione di pazienti che ha ottenuto una risposta PASI 75, PASI 90 e PASI 100 alla settimana 24 è stata superiore con Taltz Q4W rispetto al placebo ($p < 0,001$). Nei pazienti con artrite psoriasica e concomitante psoriasi di grado da moderato a severo, Taltz al regime di dosaggio Q2W ha mostrato un tasso di risposta al PASI 75, PASI 90 e PASI 100 superiore rispetto al placebo ($p < 0,001$) e ha dimostrato un beneficio clinicamente significativo rispetto al regime di dosaggio Q4W.

Le risposte al trattamento con Taltz sono state significativamente superiori rispetto a quelle al placebo già alla settimana 1 in termini di ACR 20, alla settimana 4 in termini di ACR 50 e alla settimana 8 in termini di ACR 70 e sono persistite fino alla settimana 24.

Figura 3. Risposta ACR 20 nello studio SPIRIT-P1 fino alla settimana 24



Per entrambi i regimi di dosaggio Taltz Q2W e Q4W: *b* $p < 0,01$ e *c* $p < 0,001$ rispetto al placebo.

Negli studi SPIRIT-P1 e SPIRIT-P2, sono state osservate risposte ACR 20/50/70 simili nei pazienti con artrite psoriasica indipendentemente dal fatto che assumessero in concomitanza cDMARDs, compresa terapia con MTX, oppure no.

Negli studi SPIRIT-P1 e SPIRIT-P2, sono stati dimostrati miglioramenti in tutte le componenti del punteggio ACR, compresa la valutazione del dolore da parte del paziente. Alla settimana 24, la proporzione di pazienti che ha raggiunto una modifica della risposta Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC) è stata maggiore nei p-pazienti trattati con Taltz rispetto al placebo.

Nello studio SPIRIT-P1 l'efficacia, valutata in base a risposta ACR 20/50/70, MDA, risoluzione dell'entesite, risoluzione della dattilite e tasso di risposta PASI 75/90/100, è stata mantenuta fino alla settimana 52.

L'efficacia e la sicurezza di Taltz sono state dimostrate indipendentemente da età, genere, razza, durata della malattia, peso corporeo al basale, coinvolgimento in termini di psoriasi al basale, PCR basale, DAS28-PCR basale, uso concomitante di corticosteroidi e precedente terapia con un farmaco biologico. Taltz è stato efficace in pazienti naïve ai biologici, esposti a biologici e che non avevano risposto ai biologici.

Risposta radiografica

Nello studio SPIRIT-P1, l'inibizione della progressione del danno strutturale è stata valutata radiograficamente ed è stata espressa in termini di variazione del punteggio totale Sharp modificato (mTSS) e dei suoi componenti, l'indice di erosione (ES) e l'indice di restringimento della rima articolare (JSN), alle settimane 24 e 52, rispetto al basale. I dati alla settimana 24 sono presentati nella Tabella 10.

Tabella 10. Variazione dell'indice totale di Sharp modificato nello studio SPIRIT-P1

					Differenza dal placebo (95% IC)	
	PBO (N = 106)	Taltz Q4W (N = 107)	Taltz Q2W (N = 103)	ADA (N = 101)	Taltz Q4W	Taltz Q2W
Punteggio al basale, medio (DS)	17,6 (28,62)	19,2 (32,68)	15,2 (28,86)	15,9 (27,37)	NA	NA
Variazione rispetto al basale alla settimana 24, LSM (ES)	0,51 (0,092)	0,18 (0,090)	0,09 (0,091)	0,13 (0,093)	-0,33 (-0,57;-0,09) ^b	-0,42 (-0,66;-0,19) ^c

Abbreviazioni: ADA = adalimumab; IC = intervallo di confidenza; Q4W = Taltz 80 mg ogni 4 settimane; Q2W = Taltz 80 mg ogni 2 settimane; LSM = media dei minimi quadrati (least squares mean); N = numero di pazienti nella popolazione analizzata; PBO = placebo; ES = errore standard; DS = deviazione standard.

^b $p < 0,01$; ^c $p < 0,001$ rispetto al placebo.

La progressione del danno alle articolazioni valutata radiograficamente è stata inibita da Taltz (Tabella 10) alla settimana 24 e la percentuale di pazienti senza progressione del danno articolare valutata radiograficamente (definita come variazione dell'indice mTSS dal basale $\leq 0,5$) dalla randomizzazione alla settimana 24 è stata 94,8% per Taltz Q2W ($p < 0,001$), 89,0% per Taltz Q4W ($p = 0,026$), 95,8% per adalimumab ($p < 0,001$), tutte rispetto al 77,4% del placebo. Alla settimana 52, la variazione media dal basale dell'indice mTSS è stata 0,27 per placebo/Taltz Q4W, 0,54 per Taltz Q4W/Taltz Q4W e 0,32 per adalimumab/Taltz Q4W. La percentuale di pazienti che non hanno avuto una progressione, valutata radiograficamente, del danno articolare dalla randomizzazione alla settimana 52 è stata 90,9% per placebo/Taltz Q4W, 85,6% per Taltz Q4W/Taltz Q4W e 89,4% per adalimumab/Taltz Q4W.

Funzione fisica e qualità della vita correlata allo stato di salute

Negli studi SPIRIT-P1 e SPIRIT-P2, i pazienti trattati con Taltz Q2W ($p < 0,001$) e Q4W ($p < 0,001$) hanno presentato un miglioramento significativo della funzionalità fisica rispetto ai pazienti trattati con placebo, valutati mediante Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) alla settimana 24 e sono stati mantenuti alla settimana 52 nello studio SPIRIT-P1.

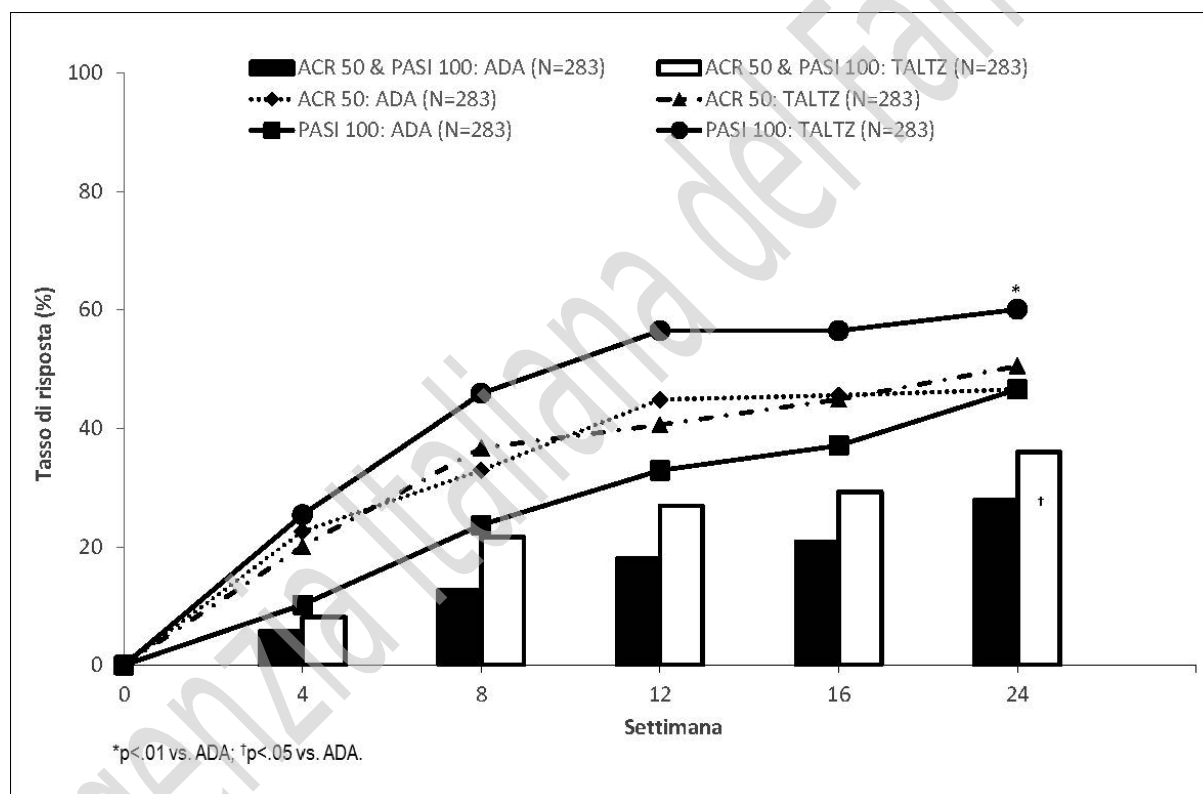
I pazienti trattati con Taltz hanno mostrato miglioramenti nella qualità di vita correlata allo stato di salute, valutata mediante il punteggio riassuntivo delle componenti fisiche del Short Form-36 Health Survey (SF-36 PCS) ($p < 0,001$). Ci sono stati anche miglioramenti dimostrati in termini di fatica misurata con i punteggi del Fatigue severity NRS ($p < 0,001$).

Studio di confronto diretto di fase 4, successivo alla immissione in commercio

L'efficacia e la sicurezza di Taltz sono state valutate in uno studio multicentrico, randomizzato, in aperto, con valutatore in cieco, a gruppi paralleli (SPIRIT-H2H), di confronto con adalimumab (ADA) in 566 pazienti con artrite psoriasica che erano naïve ai farmaci biologici antireumatici modificanti la malattia (bDMARD). I pazienti sono stati stratificati al valore basale sulla base dell'uso concomitante di cDMARD e alla presenza di psoriasi di grado da moderato a severo (PASI \geq 12, BSA \geq 10 e sPGA \geq 3).

In relazione all'obiettivo primario dello studio, Taltz è stato superiore a ADA: raggiungimento simultaneo della risposta ACR 50 e PASI 100 alla settimana 24 (Taltz 36,0% vs ADA 27,9%; $p = 0,036$; intervallo di confidenza del 95% [0,5%, 15,8%]). Taltz ha mostrato anche una non-inferiorità (margine pre-specificato di -12%) rispetto a ADA in termini di ACR 50 (analisi ITT, intention-to-treat: Taltz 50,5% vs ADA 46,6%; 3,9% di differenza vs. ADA; intervallo di confidenza del 95% [-4,3%; 12,1%]; analisi PPS, per protocol set : Taltz : 52,3%, ADA: 53,1%, differenza: -0,8% [IC: -10,3%; 8,7%]) e superiorità in termini di PASI 100 alla settimana 24 (60,1% con Taltz vs 46,6% con ADA, $p=0,001$) che costituiscono gli obiettivi secondari principali dello studio.

Figura 4. Obiettivo primario (ACR 50 & PASI 100 simultanei) e obiettivi secondari principali (ACR 50; PASI 100): tassi di risposta alla settimana 0 – 24 [analisi della popolazione



secondo l'intenzione a trattare (intention-to-treat, ITT), NRI]**

** Taltz 160 mg alla settimana 0, poi 80 mg ogni 2 settimane fino alla settimana 12 e, quindi, ogni 4 settimane per i pazienti con psoriasi a placche di grado da moderato a severo oppure 160 mg alla settimana 0, poi 80 mg ogni 4 settimane per gli altri pazienti, ADA 80 mg alla settimana 0, quindi 40 mg ogni 2 settimane a partire dalla settimana 1 per i pazienti con psoriasi a placche di grado da moderato a severo oppure 40 mg alla settimana 0, poi 40 mg ogni 2 settimane per gli altri pazienti. Il livello di significatività è indicato solo per l'obiettivo (endpoint) che era stato predefinito e testato per i test multipli (multiplicity).

Spondiloartrite assiale

Taltz è stato valutato su un totale di 960 pazienti adulti con spondiloartrite assiale in tre studi randomizzati, controllati con placebo (due studi in pazienti con spondiloartrite assiale radiografica e uno studio in pazienti con spondiloartrite assiale non radiografica).

Spondiloartrite assiale radiografica

Taltz è stato valutato su un totale di 657 pazienti adulti in due studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo (COAST-V e COAST-W) condotti in pazienti adulti che avevano malattia attiva definita come indice BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) ≥ 4 e avevano dolore spinale ≥ 4 secondo una scala di valutazione numerica nonostante la terapia con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS). In entrambi gli studi, al basale i pazienti presentavano sintomi in media da 17 anni (mediana di 16 anni). Al basale, circa il 32% dei pazienti assumeva in concomitanza un cDMARD.

Lo studio COAST-V ha valutato 341 pazienti naïve alla terapia biologica, trattati con Taltz 80 mg o 160 mg alla settimana 0, seguiti da 80 mg ogni 2 settimane (Q2W) o ogni 4 settimane (Q4W), adalimumab 40 mg ogni 2 settimane o placebo. I pazienti che hanno ricevuto placebo sono stati randomizzati nuovamente alla settimana 16 a ricevere Taltz (dose iniziale di 160 mg, seguita da 80 mg Q2W o Q4W). I pazienti trattati con adalimumab sono stati randomizzati nuovamente alla settimana 16 a ricevere Taltz (80 mg Q2W o Q4W).

Lo studio COAST-W ha valutato 316 pazienti trattati in precedenza con 1 o 2 inibitori del TNF (il 90% aveva avuto una risposta inadeguata alla terapia e il 10% era intollerante agli inibitori del TNF). Tutti i pazienti sono stati trattati con Taltz 80 o 160 mg alla settimana 0, seguiti da 80 mg Q2W o Q4W o placebo. I pazienti che hanno ricevuto placebo sono stati randomizzati nuovamente alla settimana 16 a ricevere Taltz (dose iniziale di 160 mg, seguita da 80 mg Q2W o Q4W).

L'endpoint primario in entrambi gli studi è stata la percentuale di pazienti che ha ottenuto una risposta Assessment of SpondyloArthritis International Society 40 (ASAS40) alla settimana 16.

Risposta clinica

In entrambi gli studi, i pazienti trattati con Taltz 80 mg Q2W o 80 mg Q4W hanno dimostrato miglioramenti maggiori rispetto al placebo alla settimana 16 in termini di risposte ASAS20 e ASAS40 (Tabella 11). Le risposte sono state simili nei pazienti indipendentemente dalle terapie concomitanti. Nello studio COAST-W le risposte sono state osservate indipendentemente dal numero di precedenti inibitori del TNF.

Tabella 11. Risultati di efficacia negli studi COAST-V e COAST-W alla settimana 16

	COAST-V, naïve alla terapia biologica				COAST-W, precedente terapia con inibitori del TNF		
	Taltz 80 mg Q4W ^a (N=81)	Placebo (N=87)	Differenza rispetto al placebo ^g	Adalimumab 40 mg Q2W (N=90)	Taltz 80 mg Q4W ^c (N=114)	Placebo (N=104)	Differenza rispetto al placebo ^g
Risposta ASAS20 ^b , n (%), NRI	52 (64,2%)	35 (40,2%)	24,0 (9,3; 38,6)**	53 (58,9%)	55 (48,2%)	31 (29,8%)	18,4 (5,7; 31,1)**
Risposta ASAS40 ^{b,c} , n (%), NRI	39 (48,1%)	16 (18,4%)	29,8 (16,2; 43,3)***	32 (35,6%)	29 (25,4%)	13 (12,5%)	12,9 (2,7; 23,2)*
ASDAS							
Variazione rispetto al basale Basale	-1,4 3,7	-0,5 3,9	-1,0 (-1,3; -0,7) ***	-1,3*** 3,7	-1,2 4,2	-0,1 4,1	-1,1 (-1,3; -0,8) ***
Punteggio BASDAI							
Variazione rispetto al basale Basale	-2,9 6,8 ⁱ	-1,4 6,8 ⁱ	-1,5 (-2,1; -0,9) ***	-2,5*** 6,7 ⁱ	-2,2 7,5	-0,9 7,3	-1,2 (-1,8; -0,7) ***
Punteggio SPARCC della RM della colonna vertebrale^d							
Variazione rispetto al basale Basale	-11,0 14,5	-1,5 15,8	-9,5 (-12,6; -6,4) ***	-11,6*** 20,0	-3,0 8,3	3,3 6,4	-6,3 (-10,0; -2,5) **
BASDAI50 ^e n (%), NRI	34 (42,0%)	15 (17,2%)	24,7 (11,4; 38,1)***	29 (32,2%)*	25 (21,9%) ⁱ	10 (9,6%) ⁱ	12,3 (2,8; 21,8)*
ASDAS <2.1, n (%) (Bassa attività di malattia), NRI	35 (43,2%) ^h	11 (12,6%) ^h	30,6 (17,7; 43,4)***	34 (37,8%)*** ^h	20 (17,5%)	5 (4,8%)	12,7 (4,6; 20,8) **
ASDAS <1.3, n (%) (Malattia inattiva), NRI	13 (16,0%)	2 (2,3%)	13,8 (5,2; 22,3) **	14 (15,6%)**	4 (3,5%) ⁱ	1 (1,0%) ⁱ	2,5 (-1,3; 6,4)
ASAS HI^f							
Variazione rispetto al basale Basale	-2,4 7,5	-1,3 8,1	-1,1 (-2,0; -0,3) *	-2,3* 8,2	-1,9 10,0	-0,9 9,0	-1,0 (-1,9; -0,1) *
SF-36 PCS							
Variazione rispetto al basale Basale	7,7 34,0	3,6 32,0	4,1 (1,9; 6,2) ***	6,9** 33,5	6,6 27,5	1,4 30,6	5,2 (3,0; 7,4) ***

Abbreviazioni: N = numero di pazienti nella popolazione intent-to-treat; NRI = imputazione dei valori dei pazienti che non rispondono alla terapia; i pazienti con dati mancanti sono stati contati come non-responder.

ASAS HI = Assessment of SpondyloArthritis International Society Health Index; ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; Variazione rispetto al basale = variazione della media dei minimi quadrati (LSM) dal basale alla settimana 16; SPARCC = Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (scala di 23 unità discovertebrali)

^a Alla settimana 0, i pazienti hanno ricevuto 80 mg o 160 mg of Taltz.

^b Una risposta ASAS20 è definita come un miglioramento $\geq 20\%$ e un miglioramento assoluto rispetto al basale ≥ 1 unità (range 0 - 10) in ≥ 3 dei 4 domini (valutazione globale del paziente, dolore spinale, funzione e infiammazione), e nessun peggioramento $\geq 20\%$ e ≥ 1 unità (range 0-10) nel rimanente dominio. Una risposta ASAS40 è definita come un miglioramento $\geq 40\%$ e un miglioramento assoluto rispetto al basale ≥ 2 unità in ≥ 3 dei 4 domini senza nessun peggioramento nel dominio rimanente.

^c Endpoint primario.

^d Il numero di pazienti ITT con dati di RM al basale sono i seguenti: COAST-V: Taltz, n = 81; PBO, n = 82; ADA, n=85. COAST-W: Taltz, n = 58; PBO, n = 51.

^e Risposta BASDAI50 definita come un miglioramento del punteggio BASDAI rispetto al basale $\geq 50\%$.

^f ASAS HI: Assessment of SpondyloArthritis International Society Health Index (ASAS HI) per tutti i domini.

^g I valori riportati sono la differenza in % (IC 95%) per le variabili categoriche, e la differenza di LSM (IC 95%) per le variabili continue.

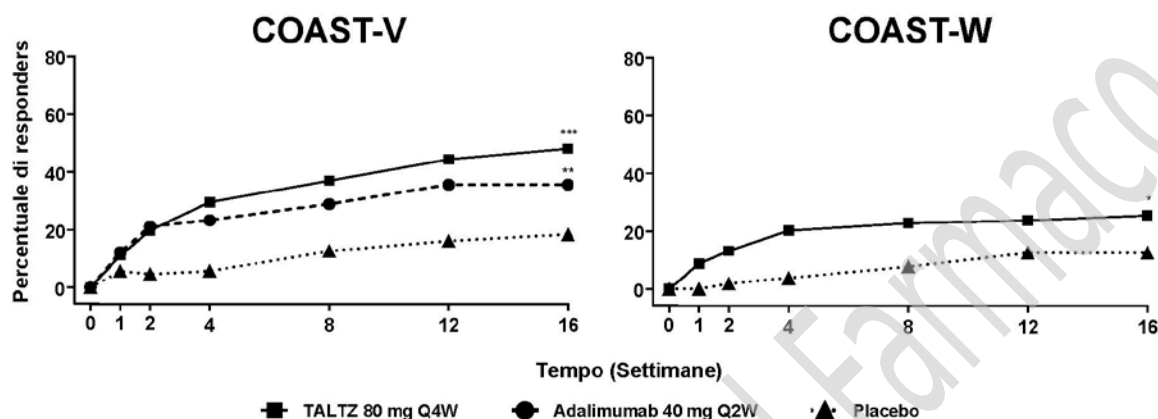
^h Analisi a posteriori, non aggiustata per confronti multipli.

ⁱ Analisi pre-specificata, non corretta per confronti multipli.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ rispetto al placebo.

Sono stati osservati miglioramenti nei principali componenti dei criteri di risposta ASAS40 (dolore spinale, BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), valutazione globale del paziente, rigidità) e in altre misure dell'attività di malattia, inclusi i valori di PCR, alla settimana 16.

Figura 5. Percentuale di pazienti che ha ottenuto risposte ASAS40 negli studi COAST-V e COAST-W fino alla settimana 16, NRI^a



^a I pazienti con dati mancanti sono stati contati come non-responder.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ rispetto a placebo.

Sono state osservate risposte ASAS40 simili nei pazienti, indipendentemente dai livelli di PCR al basale, dai punteggi ASDAS al basale e dai punteggi basali SPARCC della risonanza magnetica della colonna vertebrale. La risposta ASAS40 è stata dimostrata indipendentemente da età, genere, razza, durata della malattia, peso corporeo al basale, punteggio BASDAI al basale e precedente trattamento biologico.

Negli studi COAST-V e COAST-W l'efficacia, in base agli endpoints riportati nella Tabella 11 comprendenti i tassi di risposta ASAS20, ASAS40, ASDAS, BASDAI e ASAS HI, è stata mantenuta fino alla settimana 52.

Esiti correlati allo stato di salute

Il dolore spinale ha mostrato miglioramenti rispetto al placebo a partire dalla settimana 1 e mantenuti fino alla settimana 16 [Taltz vs placebo: COAST-V -3,2 vs -1,7; COAST-W -2,4 vs -1,0]; affaticamento e mobilità spinale hanno mostrato miglioramenti rispetto al placebo alla settimana 16. I miglioramenti del dolore spinale, dell'affaticamento e della mobilità spinale si sono mantenuti fino alla settimana 52.

Spondiloartrite assiale non radiografica

Taltz è stato valutato in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 52 settimane (COAST-X), condotto in 303 pazienti adulti, con spondiloartrite assiale attiva da almeno 3 mesi. I pazienti dovevano avere segni oggettivi di infiammazione come indicato da valori elevati di proteina C-reattiva (PCR) e/o da evidenza di sacroileite alla risonanza magnetica (RM) e nessuna evidenza radiografica definitiva di danno strutturale a carico delle articolazioni sacroiliache. I pazienti avevano malattia attiva definita come indice BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) ≥ 4 e avevano dolore spinale ≥ 4 su scala numerica (Numerical Rating Scale, NRS) da 0 a 10, nonostante la terapia con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS). I pazienti sono stati trattati con Taltz 80 mg o 160 mg alla settimana 0, seguiti da 80 mg ogni 2 settimane (Q2W) o 80 mg ogni 4 settimane (Q4W) o con placebo. Un aggiustamento della dose e/o inizio di una terapia concomitante (FANS, cDMARDs, corticosteroidi, analgesici) sono stati consentiti a partire dalla settimana 16.

Al basale, i pazienti avevano sintomi di spondiloartrite assiale non radiografica in media da 11 anni. Approssimativamente il 39% dei pazienti stava assumendo una terapia concomitante di cDMARD.

L'endpoint primario è stata la percentuale di pazienti che ha ottenuto una risposta Assessment of SpondyloArthritis International Society 40 (ASAS40) alla settimana 16.

Risposta clinica

Una percentuale maggiore di pazienti trattati con Taltz 80 mg Q4W ha ottenuto una risposta ASAS40 rispetto a placebo alla settimana 16 (Tabella 12). Le risposte sono state simili indipendentemente dalle terapie concomitanti.

Tabella 12. Risultati di efficacia alla settimana 16 nello studio COAST-X, NRI^{a,b}

	Taltz 80 mg Q4W^c (N=96)	Placebo (N=105)	Differenza dal placebo^h
Risposta ASAS20 ^d , n (%), NRI	52(54,2%)	41 (39,0%)	15,1 (1,5; 28,8)*
Risposta ASAS40 ^{d,e} , n (%), NRI	34 (35,4%)	20 (19,0%)	16,4 (4,2; 28,5)**
ASDAS			
Variazione rispetto al basale	-1,1	-0,6	-0,5 (-0,8; -0,3)***
<i>Basale</i>	3,8	3,8	
Punteggio BASDAI			
Variazione rispetto al basale	-2,2	-1,5	-0,7 (-1,3; -0,1)*
<i>Basale</i>	7,0	7,2	
Punteggio SPARCC della RM delle articolazioni sacroiliache^f			
Variazione rispetto al basale	-3,4	-0,3	-3,1 (-4,6; -1,6)***
<i>Basale</i>	5,1	6,3	
ASDAS <2,1; n (%) (Bassa attività di malattia), NRI ^g	26 (27,7%)	13 (12,4%)	15,3 (4,3; 26,3)**
SF-36 PCS			
Variazione rispetto al basale	8,1	5,2	2,9 (0,6; 5,1)*
<i>Basale</i>	33,5	32,6	

^a *Abbreviazioni: N = numero di pazienti nella popolazione intent-to-treat; NRI = imputazione dei valori dei pazienti che non rispondono alla terapia; ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; Variazione rispetto al basale = variazione della media dei minimi quadrati (LSM) dal basale alla settimana 16; SPARCC = Spondyloarthritis Research Consortium of Canada.*

^b *I pazienti con dati mancanti sono stati contati come non-responder*

^c *Alla settimana 0, i pazienti hanno ricevuto 80 mg o 160 mg di Taltz.*

^d *Una risposta ASAS20 è definita come un miglioramento $\geq 20\%$ e un miglioramento assoluto dal basale ≥ 1 unità (range 0 - 10) in ≥ 3 dei 4 domini (valutazione globale del paziente, dolore spinale, funzione e infiammazione), e nessun deterioramento $\geq 20\%$ e ≥ 1 unità (range 0-10) nel rimanente dominio. Una risposta ASAS40 è definita come un miglioramento $\geq 40\%$ e un miglioramento assoluto dal basale ≥ 2 unità in ≥ 3 dei 4 domini senza nessun deterioramento nel dominio rimanente.*

^e *Endpoint primario alla settimana 16.*

^f *Il numero di pazienti ITT con dati di RM al basale e alla settimana 16 sono i seguenti: Taltz, n = 85; PBO, n = 90.*

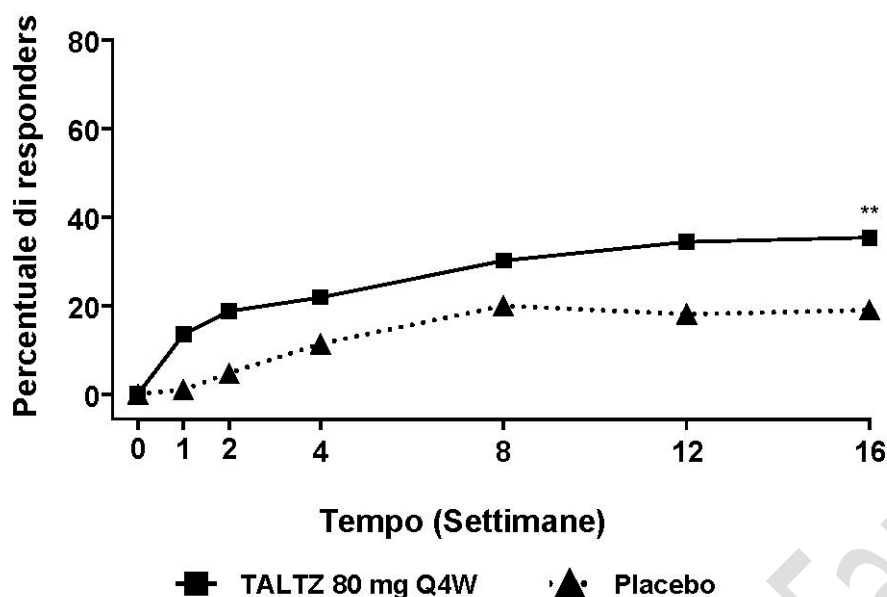
^g *I pazienti con dati mancanti sono stati contati come non-responder. Le percentuali si basano sul numero di pazienti nella popolazione ITT con ASDAS $\geq 2,1$ al basale.*

^h *I valori riportati sono la differenza in % (IC 95%) per le variabili categoriche, e la differenza di LSM (IC 95%) per le variabili continue.*

** p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001 rispetto a placebo.*

Il miglioramento nei principali componenti dei criteri di risposta ASAS40 (dolore spinale, BASFI, valutazione globale del paziente, rigidità) e in altre misure dell'attività della malattia hanno dimostrato un significativo miglioramento clinico alla settimana 16.

Figura 6. Percentuale di pazienti che ha ottenuto una risposta ASAS40 nello studio COAST-X fino alla settimana 16, NRI^a



^a I pazienti con dati mancanti sono stati contati come non-responder.

** $p < 0,01$ rispetto a placebo.

L'efficacia è stata mantenuta fino alla settimana 52 come valutato dagli endpoint presentati nella Tabella 12.

Esiti relativi allo stato di salute

Il dolore spinale ha mostrato miglioramenti rispetto al placebo a partire dalla settimana 1 e sono stati mantenuti fino alla settimana 16 [Taltz vs placebo: COAST-X: -2,4 vs -1,5]. Inoltre, un numero maggiore di pazienti trattati con Taltz rispetto a quelli trattati con placebo hanno ottenuto uno stato di salute buono (ASAS HI ≤ 5) alla settimana 16 e alla settimana 52.

Immunizzazione

In uno studio su soggetti sani, non sono stati identificati problemi di sicurezza per due vaccini inattivati (antipneumococco e antitetanico), ricevuti dopo due dosi di ixekizumab (160 mg seguiti da una seconda dose di 80 mg due settimane dopo). Tuttavia, i dati relativi l'immunizzazione sono stati insufficienti per stabilire una conclusione su una risposta immune adeguata a questi vaccini dopo somministrazione di Taltz.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Taltz in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della psoriasi a placche e dell'artrite psoriasica/spondiloartrite assiale (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo una singola dose per via sottocutanea di ixekizumab nei pazienti con psoriasi, le concentrazioni di picco medie sono state raggiunte entro 4-7 giorni, all'interno di un intervallo di dose tra 5 a 160 mg. La media (DS) della concentrazione plasmatica massima (C_{max}) di ixekizumab, dopo la dose iniziale di 160 mg, è stata 19,9 (8,15) $\mu\text{g/ml}$.

Dopo la dose iniziale di 160 mg, lo stato stazionario è stato raggiunto entro la settimana 8 con un dosaggio di 80 mg ogni 2 settimane (Q2W). Le medie (DS) stimate per $C_{max,ss}$ e $C_{trough,ss}$ sono 21,5 (9,16) $\mu\text{g/ml}$ e 5,23 (3,19) $\mu\text{g/ml}$.

Dopo il passaggio dalla dose di 80 mg ogni 2 settimane (Q2W) alla dose di 80 mg ogni 4 settimane (Q4W) alla settimana 12, lo stato stazionario sarebbe raggiunto dopo circa 10 settimane. Le medie (DS) stimate $C_{max,ss}$ e $C_{trough,ss}$ sono 14,6 (6,04) $\mu\text{g/ml}$ e 1,87 (1,30) $\mu\text{g/ml}$.

Tra le analisi effettuate, la biodisponibilità media di ixekizumab dopo somministrazione sottocutanea era tra il 54 % e il 90 %.

Distribuzione

Dalle analisi farmacocinetiche di popolazione, il volume di distribuzione totale medio allo stato stazionario è stato 7,11 L.

Biotrasformazione

Ixekizumab è un anticorpo monoclonale e ci si aspetta che sia degradato in piccoli peptidi e aminoacidi attraverso le vie cataboliche nello stesso modo delle immunoglobuline endogene.

Eliminazione

Nell'analisi farmacocinetica (PK) di popolazione, la clearance sierica media è stata 0,0161 L/ora. La clearance è indipendente dalla dose. L'emivita media di eliminazione, come stimata dall'analisi farmacocinetica di popolazione, è di 13 giorni nei pazienti con psoriasi a placche.

Linearità/non linearità

L'esposizione (AUC) è aumentata proporzionalmente in un range di dosaggio da 5 a 160 mg somministrati per via sottocutanea.

Proprietà farmacocinetiche in tutte le indicazioni

Le proprietà farmacocinetiche di Taltz sono risultate simili nelle indicazioni psoriasi a placche, artrite psoriasica, spondiloartrite assiale radiografica e spondiloartrite assiale non radiografica.

Pazienti anziani

Dei 4.204 pazienti con psoriasi a placche esposti a Taltz negli studi clinici, un totale di 301 pazienti aveva un'età pari o superiore a 65 anni e 36 pazienti avevano un'età pari o superiore a 75 anni. Dei 1.118 pazienti con artrite psoriasica esposti a Taltz negli studi clinici, un totale di 122 pazienti aveva un'età pari o superiore a 65 anni e 6 pazienti avevano un'età pari o superiore a 75 anni.

Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione con un numero limitato di pazienti anziani ($n = 94$ con un'età ≥ 65 anni e $n = 12$ con un'età ≥ 75 anni), la clearance nei pazienti anziani e nei pazienti con meno di 65 anni è stata simile.

Compromissione renale o epatica

Non sono stati effettuati studi specifici di farmacologia clinica per valutare gli effetti della compromissione renale ed epatica sulla farmacocinetica di ixekizumab. Si stima che l'eliminazione renale di ixekizumab immodificato, una IgG MAb, dovrebbe essere bassa o di scarsa importanza; similmente, le IgG MAb sono eliminate principalmente tramite il catabolismo intracellulare e non ci si aspetta che la clearance di ixekizumab sia influenzata dalla compromissione epatica.

Popolazione pediatrica

Ai pazienti pediatrici affetti da psoriasi (da 6 anni a meno di 18 anni di età) è stato somministrato ixekizumab al regime di dosaggio pediatrico raccomandato per 12 settimane. I pazienti di peso > 50 kg e da 25 a 50 kg presentavano una concentrazione minima media \pm DS allo stato stazionario di $3,8 \pm 2,2$ μ g/ml e $3,9 \pm 2,4$ μ g/ml, rispettivamente, alla settimana 12.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi di tossicità a dosi ripetute, di valutazioni di *safety pharmacology* e di studi di tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

La somministrazione di ixekizumab a scimmie cynomolgus per 39 settimane per via sottocutanea a dosi fino a 50 mg/kg a settimana non ha prodotto tossicità d'organo o effetti indesiderati sulla funzione immune (ad es. risposta anticorpale dipendente dalle cellule T e attività cellulare NK). Una dose settimanale per via sottocutanea di 50 mg/kg somministrata alle scimmie è circa 19 volte la dose iniziale di 160 mg di Taltz e nelle scimmie determina un'esposizione (AUC) che è almeno 61 volte maggiore rispetto all'esposizione media prevista allo stato stazionario nell'uomo a cui è stato somministrato lo schema di dosaggio raccomandato.

Non sono stati condotti studi preclinici per valutare il potenziale carcinogenico o mutagenico di ixekizumab.

Non sono stati osservati effetti sugli organi riproduttivi, cicli mestruali o sperma nelle scimmie cynomolgus sessualmente mature che sono state trattate con ixekizumab per 13 settimane con una dose settimanale di 50 mg/kg per via sottocutanea.

Negli studi di tossicità dello sviluppo, è stato dimostrato che ixekizumab attraversava la placenta ed era presente nel sangue dei nascituri fino all'età di 6 mesi. Una più alta incidenza di mortalità post-natale si è verificata nella prole di scimmie a cui è stato somministrato ixekizumab rispetto ai controlli simultanei. Ciò era principalmente correlato al parto anticipato o all'incuria materna verso la prole, risultati comuni negli studi sui primati non umani e considerati clinicamente irrilevanti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio citrato
Acido citrico, anidro
Sodio cloruro
Polisorbato 80
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Taltz può essere conservato non refrigerato fino a un massimo di 5 giorni ad una temperatura non superiore a 30 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

1 ml di soluzione in una siringa di vetro chiaro tipo I.

Confezioni da 1, 2 o 3 siringhe preriempite.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Le istruzioni per l'uso della siringa, incluse nel foglio illustrativo, devono essere seguite attentamente.

La siringa preriempita è solo monouso.

Taltz non deve essere usato se si osservano particelle o se la soluzione appare torbida e/o chiaramente marrone.

Taltz non deve essere usato se è stato congelato.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Preparazione della dose da 40 mg di ixekizumab per bambini di peso corporeo di 25-50 kg

Le dosi di ixekizumab da 40 mg devono essere preparate e somministrate da un operatore sanitario qualificato. Usare solo Taltz 80 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita per preparare le dosi pediatriche prescritte da 40 mg.

1. Trasferire l'intero contenuto della siringa preriempita in un flaconcino di vetro sterile e trasparente. **NON** agitare o ruotare il flaconcino.
2. Usare una siringa monouso da 0,5 ml o 1 ml e un ago sterile per prelevare la dose prescritta (0,5 ml per 40 mg) dal flaconcino.
3. Sostituire l'ago e usare un ago sterile calibro 27 per fare l'iniezione al paziente. Eliminare il medicinale inutilizzato nel flaconcino.

La dose di ixekizumab preparata deve essere somministrata entro 4 ore dalla foratura del flaconcino sterile a temperatura ambiente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Paesi Bassi.

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1085/004

EU/1/15/1085/005

EU/1/15/1085/006

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 25 aprile 2016

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Taltz 80 mg soluzione iniettabile in penna preriempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni penna preriempita contiene 80 mg di ixekizumab in 1 ml.

Ixekizumab è prodotto in cellule CHO con la tecnica del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

La soluzione è limpida, da incolore a leggermente gialla.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Psoriasi a placche

Taltz è indicato per il trattamento della psoriasi a placche di grado da moderato a severo in adulti che sono candidati ad una terapia sistemica.

Psoriasi a placche pediatrica

Taltz è indicato per il trattamento della psoriasi a placche di grado da moderato a severo in bambini a partire da 6 anni di età e con un peso corporeo di almeno 25 kg e in adolescenti che sono candidati ad una terapia sistemica.

Artrite psoriasica

Taltz, da solo o in associazione a metotrexato è indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica attiva in pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata o che sono intolleranti a uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD) (vedere paragrafo 5.1).

Spondiloartrite assiale

Spondilite anchilosante (spondiloartrite assiale radiografica)

Taltz è indicato per il trattamento della spondilite anchilosante attiva in pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata alla terapia convenzionale.

Spondiloartrite assiale non radiografica

Taltz è indicato per il trattamento della spondiloartrite assiale non radiografica attiva, con segni obiettivi di infiammazione come indicato da valori elevati di proteina C reattiva (PCR) e/o evidenza alla risonanza magnetica (RM), in pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata ai farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Questo medicinale deve essere usato sotto la guida e la supervisione di un medico specialista con esperienza nella diagnosi e nel trattamento delle patologie per le quali è indicato.

Posologia

Psoriasi a placche negli adulti

La dose raccomandata è 160 mg somministrata per via sottocutanea (due iniezioni da 80 mg) alla settimana 0, seguita da una dose di 80 mg (una iniezione) alle settimane 2, 4, 6, 8, 10 e 12, e poi da una dose di mantenimento di 80 mg (una iniezione) ogni 4 settimane (Q4W).

Psoriasi a placche pediatrica (età ≥ 6 anni)

Non ci sono dati disponibili sull'efficacia e la sicurezza nei bambini di età inferiore ai 6 anni (vedere paragrafo 5.1). I dati disponibili non supportano la somministrazione di Taltz se il peso corporeo è inferiore a 25 kg.

La dose raccomandata somministrata per iniezione sottocutanea nei bambini si basa sulle seguenti categorie di peso corporeo:

Peso corporeo del bambino	Dose iniziale raccomandata (settimana 0)	Dose successiva raccomandata ogni 4 settimane (Q4W)
Maggiore di 50 kg	160 mg (2 iniezioni da 80 mg)	80 mg
Da 25 a 50 kg	80 mg	40 mg

Le dosi di ixekizumab da 40 mg devono essere preparate e somministrate da un operatore sanitario qualificato usando la siringa preriempita Taltz 80 mg/1 ml in commercio.

Usare la penna preriempita Taltz 80 mg solo in quei bambini che richiedono una dose di 80 mg e non richiedono preparazione della dose.

L'uso di Taltz non è raccomandato nei bambini con un peso corporeo inferiore a 25 kg. I pesi corporei dei bambini devono essere registrati e ricontrollati regolarmente prima della somministrazione.

Artrite psoriasica

La dose raccomandata è 160 mg somministrata per via sottocutanea (due iniezioni da 80 mg) alla settimana 0, seguita successivamente da una dose di 80 mg (una iniezione) ogni 4 settimane. Per i pazienti con artrite psoriasica e concomitante psoriasi a placche di grado da moderato a severo, lo schema di dosaggio raccomandato è lo stesso della psoriasi a placche.

Spondiloartrite assiale (radiografica e non radiografica)

La dose raccomandata è 160 mg (due iniezioni da 80 mg) somministrata per via sottocutanea alla settimana 0, seguita da una dose di 80 mg ogni 4 settimane (vedere paragrafo 5.1 per ulteriori informazioni).

Per tutte le indicazioni (psoriasi a placche negli adulti e nei bambini, artrite psoriasica, spondiloartrite assiale) deve essere presa in considerazione l'interruzione del trattamento nei pazienti che non hanno mostrato alcuna risposta dopo 16-20 settimane di trattamento. Alcuni pazienti con una risposta iniziale parziale possono successivamente migliorare continuando il trattamento oltre le 20 settimane.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani (≥ 65 anni)

Non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Le informazioni nei soggetti di età ≥ 75 anni sono limitate.

Compromissione renale o epatica

Taltz non è stato studiato in queste popolazioni di pazienti. Non possono essere fornite raccomandazioni sulla dose.

Popolazione pediatrica

Psoriasi a placche pediatrica (peso corporeo inferiore a 25 kg ed età inferiore ai 6 anni)

Non c'è un uso rilevante di Taltz nei bambini con peso corporeo inferiore a 25 kg e di età inferiore ai 6 anni nel trattamento della psoriasi a placche di grado da moderato a severo.

Artrite psoriasica pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Taltz nei bambini e adolescenti da 2 anni a meno di 18 anni di età nel trattamento dell'artrite psoriasica (una categoria di artrite idiopatica giovanile) non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Non c'è un uso rilevante di Taltz nei bambini di età inferiore ai 2 anni per l'indicazione dell'artrite psoriasica.

Modo di somministrazione

Uso sottocutaneo.

Taltz è da somministrare mediante iniezione sottocutanea. I siti d'iniezione possono essere alternati. Se possibile, le aree cutanee affette da psoriasi devono essere evitate come sede di iniezione. La soluzione/la penna non deve essere agitata.

Dopo aver ricevuto adeguate istruzioni sulla tecnica di iniezione sottocutanea, i pazienti possono somministrarsi Taltz da soli, se il personale sanitario lo ritiene opportuno. Comunque, il medico deve assicurare un appropriato controllo periodico dei pazienti. Le istruzioni complete per la somministrazione sono riportate nel foglio illustrativo e nel manuale d'uso.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità grave al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Infezioni attive, clinicamente rilevanti (per esempio tubercolosi attiva; vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Infezioni

Il trattamento con Taltz è associato ad un aumento del tasso di infezioni quali infezione delle vie respiratorie superiori, candidosi orale, congiuntivite e infezioni da tigna (vedere paragrafo 4.8).

Taltz deve essere usato con cautela in pazienti con un'infezione cronica clinicamente importante o con una storia di infezioni ricorrenti. I pazienti devono essere informati di rivolgersi al medico se compaiono segni/sintomi indicativi di un'infezione. Se si sviluppa un'infezione, il paziente deve essere attentamente monitorato e Taltz deve essere interrotto se il paziente non sta rispondendo alla terapia standard o se l'infezione diventa grave. Il trattamento con Taltz non deve essere ripreso fino a che l'infezione non si risolve.

Taltz non deve essere somministrato a pazienti con tubercolosi (TB) attiva. Prima di iniziare Taltz in pazienti con TB latente, deve essere presa in considerazione una terapia Anti-TB.

Ipersensibilità

Sono state riportate gravi reazioni di ipersensibilità, inclusi alcuni casi di anafilassi, angioedema, orticaria e, raramente, gravi reazioni di ipersensibilità ritardata (10-14 giorni dopo l'iniezione) che hanno incluso orticaria diffusa, dispnea e titoli anticorpali alti. Se si verifica una reazione di ipersensibilità grave, deve essere immediatamente interrotta la somministrazione di Taltz e deve essere iniziata una terapia adeguata.

Malattia infiammatoria intestinale (inclusa malattia di Crohn e colite ulcerosa)

Sono stati riportati casi nuovi o casi di esacerbazioni di malattia infiammatoria intestinale con ixekizumab (vedere paragrafo 4.8). Ixekizumab non è raccomandato in pazienti con malattia infiammatoria intestinale. Se un paziente sviluppa segni e sintomi di una malattia infiammatoria intestinale o ha un'esacerbazione di una preesistente malattia infiammatoria intestinale, ixekizumab deve essere sospeso e deve essere iniziata un'appropriata terapia.

Immunizzazione

Taltz non deve essere usato con vaccini vivi. Non ci sono dati disponibili sulla risposta a vaccini vivi; i dati sulla risposta a vaccini inattivi non sono sufficienti (vedere paragrafo 5.1).

Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per una dose di 80 mg, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Negli studi sulla psoriasi a placche, la sicurezza di Taltz in associazione con altri agenti immunomodulatori o fototerapia non è stata valutata.

Nell'analisi farmacocinetica di popolazione, la clearance di ixekizumab non è stata modificata dalla somministrazione concomitante di corticosteroidi orali, FANS, sulfasalazina o metotrexato.

Substrati del citocromo P450

I risultati di uno studio di interazione condotto su pazienti con psoriasi di grado da moderato a severo hanno evidenziato che la somministrazione per 12 settimane di ixekizumab insieme a sostanze metabolizzate dal CYP3A4 (es., midazolam), CYP2C9 (es., warfarin), CYP2C19 (es., omeprazolo), CYP1A2 (es., caffeina) o CYP2D6 (es., destrometorfano), non ha un impatto clinicamente significativo sulle farmacocinetiche di queste sostanze.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili

Le donne potenzialmente fertili devono usare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e per almeno 10 settimane dopo il trattamento.

Gravidanza

La quantità di dati sull'uso di ixekizumab in donne in gravidanza è limitata. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Taltz durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se ixekizumab sia escreto nel latte materno o sia assorbito per via sistemica dopo ingestione. Tuttavia ixekizumab è escreto a bassi livelli nel latte delle scimmie cynomolgus. Si deve decidere se interrompere l'allattamento al seno o interrompere la terapia con Taltz, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e quello della terapia con Taltz per la donna.

Fertilità

L'effetto di ixekizumab sulla fertilità umana non è stato valutato. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Taltz non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequentemente riportate sono state le reazioni nel sito di iniezione (15,5%) e le infezioni delle vie respiratorie superiori (16,4%) (più frequentemente rinofaringite).

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Le reazioni avverse da studi clinici e dalle segnalazioni post-marketing (Tabella 1) sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi MedDRA. All'interno di ciascuna classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono classificate per frequenza, partendo dalle più frequenti. All'interno di ciascun raggruppamento di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità. Inoltre, la categoria di frequenza corrispondente per ciascuna reazione avversa si basa sulla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$).

Negli studi clinici in cieco e in aperto nella psoriasi a placche, nell'artrite psoriasica, nella spondiloartrite assiale e in altre patologie autoimmuni sono stati trattati con Taltz un totale di 8.956 pazienti. Di questi, 6.385 pazienti sono stati esposti a Taltz per almeno un anno, rappresentando complessivamente 19.833 pazienti adulti-anno di esposizione e 196 bambini che rappresentano complessivamente 207 pazienti-anno di esposizione.

Tabella 1. Elenco delle reazioni avverse negli studi clinici e nelle segnalazioni post-marketing

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Infezioni ed infestazioni	Molto comune	Infezioni delle vie respiratorie superiori
	Comune	Infezione da tigna, Herpes simplex (mucocutaneo)
	Non comune	Influenza, Rinite, Candidiasi orale, Congiuntivite, Cellulite
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non comune	Neutropenia, Trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Angioedema
	Raro	Anafilassi
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Dolore orofaringeo
Patologie gastrointestinali	Comune	Nausea
	Non comune	Malattia infiammatoria intestinale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Orticaria, Eruzione cutanea, Eczema
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Reazioni in sede di iniezione ^a

^a Vedere paragrafo descrizione di reazioni avverse selezionate

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazioni in sede di iniezione

Le più frequenti reazioni in sede di iniezione osservate sono state eritema e dolore. Queste reazioni sono state prevalentemente di gravità da lieve a moderata e non hanno portato all'interruzione di Taltz. Negli studi sulla psoriasi a placche negli adulti, le reazioni in sede di iniezione sono state più comuni nei soggetti con un peso corporeo < 60 kg rispetto al gruppo con peso corporeo ≥ 60 kg (25% vs. 14% per i gruppi combinati Q2W e Q4W). Negli studi sull'artrite psoriasica, le reazioni in sede di iniezione sono state più comuni nei soggetti con un peso corporeo < 100 kg rispetto al gruppo con peso corporeo ≥ 100 kg (24% vs. 13% per i gruppi combinati Q2W e Q4W). Negli studi sulla spondiloartrite assiale, le reazioni in sede di iniezione nei soggetti con un peso corporeo < 100 kg sono state simili a quelle nel gruppo con peso corporeo ≥ 100 kg (14% vs. 9% per i gruppi combinati Q2W e Q4W). L'aumentata frequenza di reazioni in sede di iniezione nei gruppi combinati Q2W e Q4W non ha dato luogo ad un aumento di interruzioni del trattamento né negli studi sulla psoriasi a placche né in quelli sull'artrite psoriasica o sulla spondiloartrite assiale.

Infezioni

Nel periodo di controllo con placebo degli studi clinici di fase III nella psoriasi a placche negli adulti, le infezioni sono state riportate nel 27,2% dei pazienti trattati con Taltz fino a 12 settimane rispetto al 22,9% dei pazienti trattati con placebo.

La maggior parte delle infezioni sono state non gravi e di gravità da lieve a moderata, la maggior parte delle quali non ha richiesto un'interruzione del trattamento. Infezioni gravi si sono verificate in 13 (0,6%) dei pazienti trattati con Taltz e in 3 (0,4%) dei pazienti trattati con placebo (vedere paragrafo

4.4). Durante tutto il periodo di trattamento, le infezioni sono state riportate nel 52,8% dei pazienti trattati con Taltz (46,9 per 100 pazienti-anno). Infezioni gravi sono state riportate nell'1,6% di pazienti trattati con Taltz (1,5 per 100 pazienti-anno).

I tassi di infezione osservati negli studi clinici sull'artrite psoriasica e sulla spondiloartrite assiale sono stati simili a quelli osservati negli studi clinici sulla psoriasi a placche ad eccezione delle frequenze delle reazioni avverse influenza e congiuntivite che sono state comuni nei pazienti con artrite psoriasica.

Valutazione di laboratorio della neutropenia e trombocitopenia

Negli studi sulla psoriasi a placche, il 9% dei pazienti trattati con Taltz ha sviluppato neutropenia. Nella maggior parte dei casi, la conta ematica dei neutrofili è stata ≥ 1.000 cellule/mm³. Tali livelli di neutropenia possono persistere, oscillare o essere transitori. Lo 0,1% dei pazienti trattati con Taltz ha sviluppato una conta dei neutrofili < 1.000 cellule/mm³. In generale, la neutropenia non ha richiesto l'interruzione di Taltz. Il 3% dei pazienti esposti a Taltz è passato da un valore basale piastrinico normale a un valore che variava da < 150.000 cellule/mm³ a ≥ 75.000 cellule/mm³. La trombocitopenia può persistere, oscillare o essere transitoria.

La frequenza della neutropenia e della trombocitopenia negli studi clinici sull'artrite psoriasica e la spondiloartrite assiale è stata simile a quella osservata negli studi sulla psoriasi a placche.

Immunogenicità

Circa il 9-17% dei pazienti adulti con psoriasi a placche trattati con Taltz allo schema di dosaggio raccomandato ha sviluppato anticorpi anti-farmaco, la maggior parte dei quali erano con un basso titolo e non associati con una riduzione della risposta clinica fino a 60 settimane di trattamento. Tuttavia, in circa l'1% dei pazienti trattati con Taltz è stato confermato lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti associati con basse concentrazioni di farmaco e una riduzione della risposta clinica.

Tra i pazienti con artrite psoriasica trattati con Taltz allo schema di dosaggio raccomandato fino a 52 settimane, circa l'11% ha sviluppato anticorpi anti-farmaco, la maggior parte dei quali erano a basso titolo e circa l'8% ha confermato lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti. Non è stata osservata alcuna apparente associazione tra la presenza di anticorpi neutralizzanti e l'impatto sulla concentrazione del farmaco o l'efficacia.

Nei pazienti pediatrici con psoriasi trattati con Taltz al regime posologico raccomandato fino a 12 settimane, 21 pazienti (18%) hanno sviluppato anticorpi anti-farmaco, circa la metà erano a basso titolo e 5 pazienti (4%) hanno sviluppato anticorpi neutralizzanti associati a basse concentrazioni di farmaco. Non è stata osservata associazione con la risposta clinica o eventi avversi.

Tra i pazienti con spondiloartrite assiale radiografica trattati con Taltz allo schema di dosaggio raccomandato fino a 16 settimane, il 5,2% ha sviluppato anticorpi anti-farmaco, la maggior parte dei quali erano con un basso titolo e l'1,5% (3 pazienti) ha sviluppato anticorpi neutralizzanti (NAb). In questi 3 pazienti, i campioni NAb-positivi avevano basse concentrazioni di ixekizumab e nessuno di questi pazienti ha ottenuto una risposta ASAS40. Tra i pazienti con spondiloartrite assiale non radiografica trattati con Taltz allo schema di dosaggio raccomandato fino a 52 settimane, l'8,9% ha sviluppato anticorpi anti-farmaco, tutti a basso titolo, nessun paziente ha sviluppato anticorpi neutralizzanti e non è stata osservata alcuna apparente associazione tra la presenza di anticorpi anti-farmaco e la concentrazione del farmaco, la sicurezza o l'efficacia.

Per tutte le indicazioni, non è stata stabilita con chiarezza un'associazione tra immunogenicità e gli eventi avversi conseguenti al trattamento.

Popolazione pediatrica

Il profilo di sicurezza osservato nei bambini con psoriasi a placche trattati con Taltz ogni 4 settimane è coerente con il profilo di sicurezza osservato nei pazienti adulti con psoriasi a placche, ad eccezione delle frequenze di congiuntivite, influenza e orticaria che sono state comuni. Anche la malattia infiammatoria intestinale è risultata più frequente nei pazienti pediatrici, anche se è stata classificata ancora come non comune. Nello studio clinico pediatrico, la malattia di Crohn si è verificata nello 0,9% dei pazienti nel gruppo Taltz e nello 0% dei pazienti nel gruppo placebo durante il periodo di 12 settimane, controllato con placebo. La malattia di Crohn si è verificata in un totale di 4 soggetti trattati con Taltz (2,0%) durante il periodo controllato con placebo e di mantenimento combinati dello studio clinico pediatrico.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Dosi fino a 180 mg sono state somministrate per via sottocutanea negli studi clinici, senza osservare la comparsa di tossicità limitante la dose. Sovradosaggi fino a 240 mg per via sottocutanea, come somministrazione singola negli studi clinici, sono stati riportati senza alcun evento avverso grave. In caso di sovradosaggio, si raccomanda di monitorare il paziente per riscontrare eventuali segni o sintomi di reazioni avverse e di istituire immediatamente una terapia sintomatica adeguata.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Immunosoppressori, inibitori dell'interleuchina, codice ATC: L04AC13

Meccanismo d'azione

Ixekizumab è un anticorpo monoclonale IgG4 che si lega con alta affinità (< 3 pM) e specificità all'interleuchina 17A (sia IL-17A che IL-17A/F). Elevate concentrazioni di IL-17A sono implicate nella patogenesi della psoriasi promuovendo la proliferazione e l'attivazione dei cheratinociti, così come nella patogenesi dell'artrite psoriasica e della spondiloartrite assiale provocando l'infiammazione che porta a danno osseo erosivo e a formazione patologica di nuovo osso. La neutralizzazione dell'IL-17A da parte di ixekizumab inibisce queste azioni. Ixekizumab non si lega ai ligandi IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E o IL-17F.

I tests *in vitro* di legame hanno confermato che ixekizumab non si lega ai recettori umani Fcγ I, IIa e IIIa o alla componente del complemento C1q.

Effetti farmacodinamici

Ixekizumab modula le risposte biologiche che sono indotte o regolate dall' IL-17A. Sulla base dei dati di biopsia della cute psoriasica da uno studio di fase I, c'è stata una tendenza correlata alla dose verso una riduzione dello spessore epidermico, del numero di cheratinociti proliferanti, delle cellule T e delle cellule dendritiche, così come una riduzione dei marker dell'infiammazione locale dal basale al giorno 43. Come conseguenza diretta, il trattamento con ixekizumab riduce l'eritema, l'indurimento e la desquamazione presente nelle lesioni della psoriasi a placche.

Taltz ha mostrato di ridurre (entro 1 settimana di trattamento) i livelli di proteina C-reattiva, che è un marker di infiammazione.

Efficacia e sicurezza clinica

Psoriasi a placche negli adulti

L'efficacia e la sicurezza di Taltz sono state valutate in tre studi di fase III randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, condotti in pazienti adulti (N=3.866) affetti da psoriasi a placche di grado da moderato a severo che erano candidati alla fototerapia o alla terapia sistemica (UNCOVER-1, UNCOVER-2 e UNCOVER-3). L'efficacia e la sicurezza di Taltz sono state valutate anche verso etanercept (UNCOVER-2 e UNCOVER-3). I pazienti randomizzati a Taltz che avevano risposto con un punteggio sPGA (0,1) (static Physicians Global Assessment) alla settimana 12 sono stati nuovamente assegnati per randomizzazione a placebo o Taltz per ulteriori 48 settimane (UNCOVER-1 e UNCOVER-2); i pazienti randomizzati a placebo, etanercept o Taltz che non avevano risposto, non avendo raggiunto un punteggio sPGA (0,1), hanno ricevuto Taltz fino a 48 settimane.

Il 64% dei pazienti aveva ricevuto una precedente terapia sistemica (biologica, sistemica convenzionale o psoraleni e raggi ultravioletti A (PUVA)), il 43,5% una precedente fototerapia, il 49,3% una precedente terapia sistemica convenzionale e il 26,4% una precedente terapia biologica. Il 14,9% aveva ricevuto almeno un agente anti-TNF alfa e l'8,7% un anti-IL-12/IL-23. Il 23,4% dei pazienti aveva una storia di artrite psoriasica al basale.

In tutti e tre gli studi, gli endpoints co-primari sono stati la proporzione di pazienti che ha ottenuto una risposta PASI 75 (Psoriasis Area and Severity Index) e una risposta secondo la scala di valutazione sPGA di 0 ("clear") o 1 ("minimal") alla settimana 12 rispetto al placebo. Il punteggio basale mediano PASI era tra 17,4 e 18,3; dal 48,3% al 51,2% dei pazienti aveva un punteggio basale sPGA grave o molto grave e un punteggio basale medio della scala numerica per il prurito (itch Numeric Rating Scale – itch NRS) tra 6,3 e 7,1.

Risposta clinica a 12 settimane

Nello studio UNCOVER-1 sono stati randomizzati (1:1:1) 1.296 pazienti per ricevere placebo o Taltz (80 mg ogni due o quattro settimane [Q2W o Q4W] dopo una dose iniziale di 160 mg) per 12 settimane.

Tabella 2. Risultati di efficacia alla settimana 12 nello studio UNCOVER-1

Endpoints	Numero di pazienti (%)			Differenza del tasso di risposta rispetto al placebo (95% IC)	
	Placebo (N = 431)	Taltz 80 mg Q4W (N = 432)	Taltz 80 mg Q2W (N = 433)	Taltz 80 mg Q4W	Taltz 80 mg Q2W
sPGA "0" (clear) o "1" (minimal)	14 (3,2)	330 (76,4) ^a	354 (81,8) ^a	73,1 (68,8; 77,5)	78,5 (74,5; 82,5)
sPGA "0" (clear)	0	149 (34,5) ^a	160 (37,0) ^a	34,5 (30,0; 39,0)	37,0 (32,4; 41,5)
PASI 75	17 (3,9)	357 (82,6) ^a	386 (89,1) ^a	78,7 (74,7; 82,7)	85,2 (81,7; 88,7)
PASI 90	2 (0,5)	279 (64,6) ^a	307 (70,9) ^a	64,1 (59,6; 68,7)	70,4 (66,1; 74,8)
PASI 100	0	145 (33,6) ^a	153 (35,3) ^a	33,6 (29,1; 38,0)	35,3 (30,8; 39,8)
Riduzione del prurito di un punteggio di un punteggio ≥ 4 secondo la scala NRS ^b	58 (15,5)	305 (80,5) ^a	336 (85,9) ^a	65,0 (59,5; 70,4)	70,4 (65,4; 75,5)

Abbreviazioni: N = numero di pazienti nella popolazione intent-to-treat

Nota: pazienti con dati mancanti sono stati contati come non-responder

^a $p < 0,001$ rispetto al placebo

^b Pazienti con punteggio secondo la scala NRS per il prurito ≥ 4 al basale: placebo N = 374, Taltz 80 mg Q4W N = 379, Taltz 80 mg Q2W N = 391

Nello studio UNCOVER-2 sono stati randomizzati (1:2:2:2) 1.224 pazienti per ricevere placebo o Taltz (80 mg ogni due o quattro settimane [Q2W o Q4W] dopo una dose iniziale di 160 mg) o etanercept 50 mg due volte a settimana per 12 settimane.

Tabella 3. Risultati di efficacia alla settimana 12 nello studio UNCOVER-2

Endpoints	Numero di pazienti (%)				Differenza del tasso di risposta rispetto al placebo (95% IC)	
	Placebo (N = 168)	Taltz 80 mg Q4W (N = 347)	Taltz 80 mg Q2W (N = 351)	Etanercept 50 mg due volte a settimana (N = 358)	Taltz 80 mg Q4W	Taltz 80 mg Q2W
sPGA "0" (clear) o "1" (minimal)	4 (2,4)	253 (72,9) ^{a,b}	292 (83,2) ^{a,b}	129 (36,0) ^a	70,5 (65,3;75,7)	80,8 (76,3;85,4)
sPGA "0" (clear)	1 (0,6)	112 (32,3) ^{a,b}	147 (41,9) ^{a,b}	21 (5,9) ^c	31,7 (26,6; 36,7)	41,3 (36,0; 46,6)
PASI 75	4 (2,4)	269 (77,5) ^{a,b}	315 (89,7) ^{a,b}	149 (41,6) ^a	75,1 (70,2; 80,1)	87,4 (83,4; 91,3)
PASI 90	1 (0,6)	207 (59,7) ^{a,b}	248 (70,7) ^{a,b}	67 (18,7) ^a	59,1 (53,8; 64,4)	70,1 (65,2; 75,0)
PASI 100	1 (0,6)	107 (30,8) ^{a,b}	142 (40,5) ^{a,b}	19 (5,3) ^c	30,2 (25,2; 35,2)	39,9 (34,6; 45,1)
Riduzione del prurito di un punteggio ≥ 4 secondo la scala NRS ^d	19 (14,1)	225 (76,8) ^{a,b}	258 (85,1) ^{a,b}	177 (57,8) ^a	62,7 (55,1; 70,3)	71,1 (64,0; 78,2)

Abbreviazioni: N = numero di pazienti nella popolazione intent-to-treat

Nota: pazienti con dati mancanti sono stati contati come non-responder

^a $p < 0,001$ rispetto al placebo

^b $p < 0,001$ rispetto a etanercept

^c $p < 0,01$ rispetto al placebo

^d Pazienti con punteggio secondo la scala NRS per il prurito ≥ 4 al basale: placebo N = 135, Taltz 80 mg Q4W N = 293, Taltz 80 mg Q2W N = 303, etanercept N = 306

Nello studio UNCOVER-3 sono stati randomizzati (1:2:2:2) 1.346 pazienti per ricevere placebo o Taltz (80 mg ogni due o quattro settimane [Q2W o Q4W] dopo una dose iniziale di 160 mg) o etanercept 50 mg due volte a settimana per 12 settimane.

Tabella 4. Risultati di Efficacia alla settimana 12 nello studio UNCOVER-3

Endpoints	Numero di pazienti (%)				Differenza del tasso di risposta rispetto al placebo (95% IC)	
	Placebo (N = 193)	Taltz 80 mg Q4W (N = 386)	Taltz 80 mg Q2W (N = 385)	Etanercept 50 mg due volte a settimana (N = 382)	Taltz 80 mg Q4W	Taltz 80 mg Q2W
sPGA "0" (clear) o "1" (minimal)	13 (6,7)	291 (75,4) ^{a,b}	310 (80,5) ^{a,b}	159 (41,6) ^a	68,7 (63,1; 74,2)	73,8 (68,5; 79,1)
sPGA "0" (clear)	0	139 (36,0) ^{a,b}	155 (40,3) ^{a,b}	33 (8,6) ^a	36,0 (31,2; 40,8)	40,3 (35,4; 45,2)
PASI 75	14 (7,3)	325 (84,2) ^{a,b}	336 (87,3) ^{a,b}	204 (53,4) ^a	76,9 (71,8; 82,1)	80,0 (75,1; 85,0)
PASI 90	6 (3,1)	252 (65,3) ^{a,b}	262 (68,1) ^{a,b}	98 (25,7) ^a	62,2 (56,8; 67,5)	64,9 (59,7; 70,2)
PASI 100	0	135 (35,0) ^{a,b}	145 (37,7) ^{a,b}	28 (7,3) ^a	35 (30,2; 39,7)	37,7 (32,8; 42,5)
Riduzione del prurito di un punteggio ≥ 4 secondo la scala NRS ^c	33 (20,9)	250 (79,9) ^{a,b}	264 (82,5) ^{a,b}	200 (64,1) ^a	59,0 (51,2; 66,7)	61,6 (54,0; 69,2)

Abbreviazioni: N = numero di pazienti nella popolazione intent-to-treat

Nota: pazienti con dati mancanti sono stati contati come non-responder

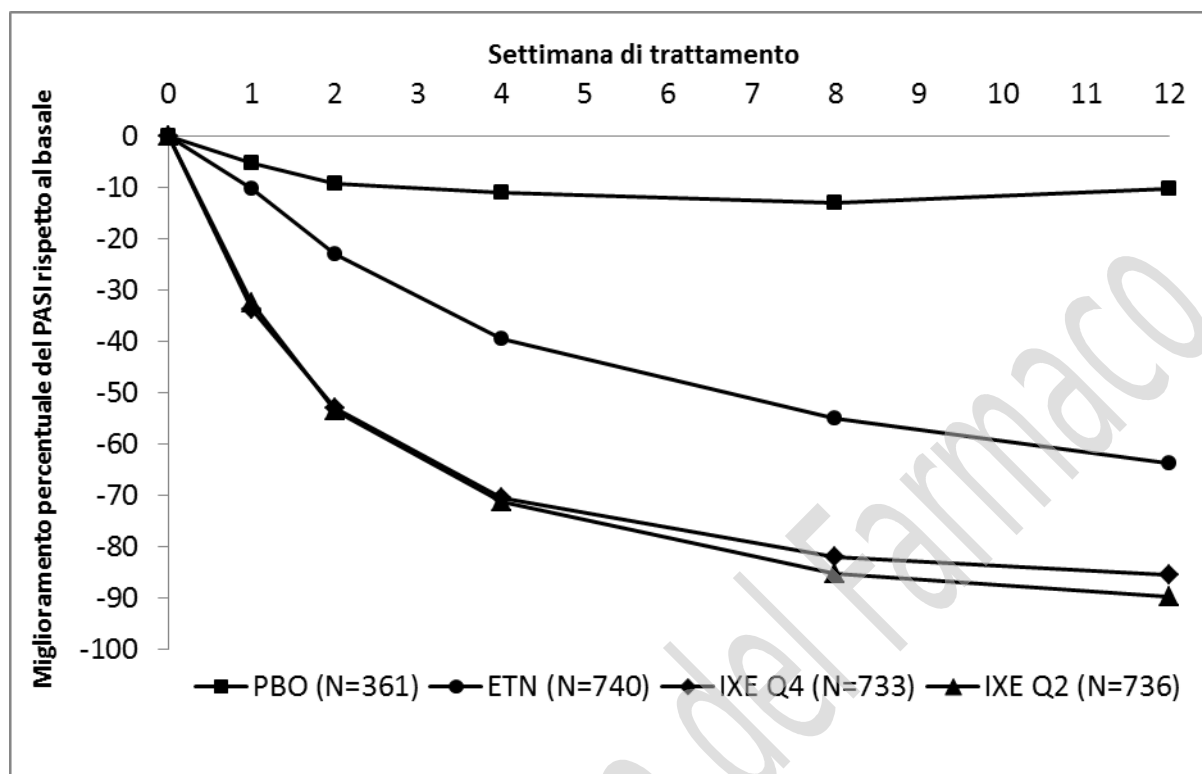
^a $p < 0,001$ rispetto al placebo

^b $p < 0,001$ rispetto a etanercept

^c Pazienti con punteggio secondo la scala NRS per il prurito ≥ 4 al basale: placebo N = 158, Taltz 80 mg Q4W N = 313, Taltz 80 mg Q2W N = 320, etanercept N = 312

Taltz è stato associato a una rapida insorgenza dell'efficacia con una riduzione $> 50\%$ del PASI medio entro la settimana 2 (Figura 1). La percentuale di pazienti che ha raggiunto un PASI 75 è stata significativamente maggiore per Taltz rispetto al placebo e a etanercept fin dalla settimana 1. Circa il 25% dei pazienti trattati con Taltz ha ottenuto un punteggio PASI < 5 entro la settimana 2, più del 55% ha ottenuto un punteggio PASI < 5 entro la settimana 4, ed è aumentata all'85% entro la settimana 12 (rispetto al 3%, 14% e 50% dei pazienti trattati con etanercept). Miglioramenti significativi della gravità del prurito sono stati osservati alla settimana 1 nei pazienti trattati con Taltz.

Figura 1. Miglioramento percentuale del punteggio PASI misurato ad ogni visita dopo il basale (mBOCF) nella popolazione intent-to-treat durante il periodo di induzione del dosaggio - UNCOVER-2 e UNCOVER-3



L'efficacia e la sicurezza di Taltz sono state dimostrate indipendentemente da età, sesso, razza, peso corporeo, gravità al basale secondo PASI, localizzazione delle placche, artrite psoriasica concomitante e un precedente trattamento con un biologico. Taltz è stato efficace in pazienti mai trattati con un medicinale sistemico, in pazienti mai trattati con un medicinale biologico, in pazienti esposti a biologico/anti-TNF e in pazienti che avevano fallito il trattamento con biologico/anti-TNF.

Relativamente ai pazienti identificati come non-responder a etanercept, non avendo raggiunto un punteggio sPGA (0,1), alla settimana 12 nello studio UNCOVER-2 (N = 200) e che sono passati a Taltz 80 mg Q4W dopo un periodo di 4 settimane di washout, il 73% e l'83,5% dei pazienti hanno raggiunto, rispettivamente, un punteggio sPGA (0,1) e un PASI 75 dopo 12 settimane di trattamento con Taltz.

Nei 2 studi clinici che hanno incluso un comparatore attivo (UNCOVER-2 e UNCOVER-3), la percentuale di eventi avversi gravi è stata dell'1,9% sia per etanercept che per Taltz e la percentuale di interruzione del trattamento dovuta agli eventi avversi è stata dell'1,2% per etanercept e del 2,0% per Taltz. La percentuale delle infezioni è stata del 21,5% per etanercept e del 26,0% per Taltz, con una percentuale di infezioni gravi dello 0,4% per etanercept e dello 0,5% per Taltz.

Mantenimento della risposta alla settimana 60

I pazienti originariamente randomizzati a Taltz e che avevano risposto alla terapia alla settimana 12 (cioè con un punteggio sPGA di 0,1) negli studi UNCOVER-1 e UNCOVER-2 sono stati ri-randomizzati a un trattamento con placebo o Taltz (80 mg ogni quattro o dodici settimane [Q4W o Q12W]) per ulteriori 48 settimane.

Per i pazienti che avevano risposto alla terapia con un punteggio sPGA (0,1) alla settimana 12 e che sono stati ri-randomizzati al gruppo in cui la terapia era sospesa (cioè al gruppo placebo), il tempo mediano di ricaduta (sPGA \geq 3) è stato di 164 giorni negli studi integrati UNCOVER-1 e UNCOVER-2. Tra questi pazienti, il 71,5% ha ottenuto nuovamente almeno una risposta sPGA (0,1) entro 12 settimane da quando hanno ricominciato il trattamento con Taltz 80 mg Q4W.

Tabella 5. Mantenimento della risposta e dell'efficacia alla settimana 60 (studi UNCOVER-1 e UNCOVER-2)

Endpoints	Numero di pazienti (%)				Differenza del tasso di risposta rispetto al placebo (95% IC)	
	80 mg Q4W (induzione) / Placebo (mantenimento) (N = 191)	80 mg Q2W (induzione) / Placebo (mantenimento) (N = 211)	80 mg Q4W (induzione) / 80 mg Q4W (mantenimento) (N = 195)	80 mg Q2W (induzione) / 80 mg Q4W (mantenimento) (N = 221)	80 mg Q4W (induzione) / 80 mg Q4W (mantenimento)	80 mg Q2W (induzione) / 80 mg Q4W (mantenimento)
sPGA "0" (clear) o "1" (minimal) mantenuto	12 (6,3)	16 (7,6)	134 (68,7) ^a	173 (78,3) ^a	62,4 (55,1; 69,8)	70,7 (64,2; 77,2)
sPGA "0" (clear) mantenuto o raggiunto	3 (1,6)	6 (2,8)	96 (49,2) ^a	130 (58,8) ^a	47,7 (40,4; 54,9)	56,0 (49,1; 62,8)
PASI 75 mantenuto o raggiunto	15 (7,9)	19 (9,0)	145 (74,4) ^a	184 (83,3) ^a	66,5 (59,3; 73,7)	74,3 (68,0; 80,5)
PASI 90 mantenuto o raggiunto	9 (4,7)	10 (4,7)	130 (66,7) ^a	169 (76,5) ^a	62,0 (54,7; 69,2)	71,7 (65,4; 78,0)
PASI 100 mantenuto o raggiunto	3 (1,6)	6 (2,8)	97 (49,7) ^a	127 (57,5) ^a	48,2 (40,9; 55,4)	54,6 (47,7; 61,5)

Abbreviazioni: N = numero di pazienti nella popolazione presa in analisi

Nota: pazienti con dati mancanti sono stati contati come non-responder

^a $p < 0,001$ rispetto al placebo

Taltz è risultato efficace nel mantenimento della risposta in pazienti mai trattati con un medicinale sistemico, in pazienti mai trattati con un medicinale biologico, in pazienti esposti a biologico/anti-TNF e in pazienti che hanno fallito il trattamento con biologico/anti-TNF.

Sono stati dimostrati miglioramenti significativamente maggiori rispetto al basale alla settimana 12, rispetto al placebo e a etanercept, nella psoriasi ungueale (valutata secondo l'indice NAPSI, Nail Psoriasis Severity Index), nella psoriasi del cuoio capelluto (valutata secondo l'indice PSSI, Psoriasis Scalp Severity Index) e nella psoriasi palmo-plantare (valutata secondo l'indice PPASI, Psoriasis Palmoplantar Severity Index) e questi miglioramenti sono stati mantenuti alla settimana 60 nei pazienti trattati con Taltz che avevano risposto alla terapia con un punteggio sPGA (0,1) alla settimana 12.

Qualità di vita/esiti riportati dal paziente

Alla settimana 12 e in tutti gli studi, Taltz è stato associato con un miglioramento statisticamente significativo della qualità della vita correlata alla salute (*Health-related Quality of Life*, HRQoL) valutata in base al range della riduzione media rispetto al basale dell'indice DLQI (Dermatology Life Quality Index) (Taltz 80 mg Q2W da -10.2 a -11.1, Taltz 80 mg Q4W da -9.4 a -10.7, etanercept da -7.7 a -8.0 e placebo da -1.0 a -2.0). Una percentuale significativamente maggiore di pazienti trattati con Taltz ha ottenuto un DLQI di 0 o 1. In tutti gli studi, una percentuale significativamente maggiore di pazienti trattati con Taltz ha ottenuto una riduzione dell'itch NRS ≥ 4 punti alla settimana 12 (84,6% per Taltz Q2W, 79,2% per Taltz Q4W e 16,5% per il placebo) e il beneficio è stato mantenuto nel corso del tempo fino alla settimana 60 nei pazienti trattati con Taltz che avevano risposto alla terapia con un punteggio sPGA (0 o 1) alla settimana 12. Non c'è alcuna evidenza di

peggioramento della depressione fino a 60 settimane di trattamento con Taltz, valutata mediante la Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self Report.

Studio post-marketing di fase 3b di comparazione diretta

In uno studio in doppio cieco ixekizumab si è dimostrato superiore rispetto a ustekinumab in relazione all'obiettivo primario dello studio risposta PASI 90 alla settimana 12 (Tabella 6). La risposta PASI 75 è risultata superiore già alla settimana 2 ($p < 0,001$) e le risposte PASI 90 e PASI 100 entro la settimana 4 ($p < 0,001$). La superiorità di ixekizumab rispetto a ustekinumab è stata dimostrata anche nei sottogruppi, stratificati in base al peso corporeo.

Tabella 6. Tassi di risposta PASI dello studio comparativo di ixekizumab versus ustekinumab

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

* Ixekizumab 160 mg è stata la dose iniziale di carico seguita dalla dose di 80 mg alla settimana 2,4,6,8,10 e 12, e successivamente dalla dose di 80 mg ogni 4 settimane

** Dosaggio in base al peso corporeo: I pazienti trattati con ustekinumab hanno ricevuto 45 mg o 90 mg alla settimana 0 e 4, poi ogni 12 settimane fino alla settimana 52 (dosaggio basato sul peso corporeo come da posologia approvata)

[§] $p < 0,001$ rispetto a ustekinumab (p value fornito solo per l'endpoint primario)

Efficacia nella psoriasi genitale

Uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (IXORA-Q) è stato condotto in 149 soggetti adulti (24% di sesso femminile) con psoriasi genitale di grado da moderato a severo (punteggio sPGA dei genitali ≥ 3), un'area di superficie corporea (BSA) interessata almeno del 1% (il 60,4% aveva un BSA $\geq 10\%$) e un precedente fallimento o intolleranza ad almeno una terapia topica per la psoriasi genitale. I pazienti avevano psoriasi a placche di grado almeno moderato (definita da un punteggio sPGA ≥ 3 e dal fatto che i pazienti fossero candidati alla fototerapia e/o ad una terapia sistemica) da almeno 6 mesi.

I soggetti randomizzati a Taltz hanno ricevuto una dose iniziale di 160 mg, seguita da 80 mg ogni 2 settimane per 12 settimane. L'endpoint primario è stato la proporzione di pazienti che ha ottenuto una risposta secondo la scala di valutazione sPGA dei genitali almeno di 0 ("clear") o 1 ("minimal") (sPGA dei genitali 0/1). Alla settimana 12, un numero significativamente maggiore di soggetti nel gruppo trattato con Taltz rispetto al gruppo trattato con placebo ha ottenuto un sPGA dei genitali 0/1 e un sPGA 0/1 indipendentemente dal BSA basale (BSA basale 1% - $< 10\%$ rispetto a BSA basale $\geq 10\%$: sPGA dei genitali "0" o "1": Taltz 71% rispetto a 75%; placebo: 0% rispetto a 13%). Una proporzione significativamente maggiore di pazienti trattati con Taltz ha ottenuto una riduzione dei patient reported outcomes (PROs) relativamente alla gravità del dolore genitale, prurito genitale, impatto della psoriasi genitale sull'attività sessuale e indice dermatologico della qualità di vita (*Dermatology Life Quality Index, DLQI*).

Tabella 7. Risultati di efficacia alla settimana 12 in adulti con psoriasi genitale nello studio IXORA-Q; NRI ^a

Endpoints	Taltz	Placebo	Differenza rispetto al placebo (95% IC)
Numero di pazienti (N) randomizzati	N=75	N=74	
sPGA dei genitali "0" o "1"	73%	8%	65% (53%, 77%)
sPGA "0" o "1"	73%	3%	71% (60%, 81%)
DLQI 0,1 ^b	45%	3%	43% (31%, 55%)
N con punteggio basale GPSS Itch NRS ≥ 3	N=62	N=60	
GPSS prurito genitale (con un miglioramento ≥ 3)	60%	8%	51% (37%, 65%)
N con punteggio basale SFQ Item 2 ≥ 2	N=37	N=42	
Punteggio SFQ-item 2, "0" (mai limitato) o "1" (raramente limitato)	78%	21%	57% (39%, 75%)

^a Abbreviazioni: NRI = imputazione dei valori dei pazienti che non rispondono alla terapia; sPGA = static Physician Global Assessment; GPSS = Genital Psoriasis Symptom Scale; SFQ = Sexual Frequency Questionnaire; DLQI = Dermatology Life Quality Index; ^b Punteggio totale DLQI di 0,1 indica che la condizione cutanea non ha alcun effetto sulla vita del paziente. sPGA di "0" o "1" è equivalente a "clear" o "minimal"; NRS = Numeric Rating Scale

Psoriasi a placche pediatrica

Uno studio randomizzato, in doppio cieco, multicentrico, controllato con placebo (IXORA-Peds) ha coinvolto 201 bambini da 6 anni a meno di 18 anni di età, con psoriasi a placche di grado da moderato a severo (definita da un punteggio sPGA ≥ 3 , con interessamento $\geq 10\%$ della superficie corporea e un punteggio PASI ≥ 12) che erano candidati alla fototerapia o alla terapia sistemica o non erano controllati adeguatamente da una terapia topica.

I pazienti sono stati randomizzati a placebo (n=56), etanercept (n=30) o Taltz (n=115) con dosaggi stratificati in base al peso corporeo:

- <25 kg: 40 mg alla settimana 0 seguiti da 20 mg Q4W (n=4)
- da 25 kg a 50 kg: 80 mg alla settimana 0 seguiti da 40 mg Q4W (n=50)
- >50 kg: 160 mg alla settimana 0 seguiti da 80 mg Q4W (n=147)

I pazienti randomizzati a etanercept (pazienti con psoriasi severa) hanno ricevuto 0,8 mg/kg, senza superare i 50 mg per dose, ogni settimana dalla settimana 0 fino alla settimana 11.

La risposta al trattamento è stata valutata dopo 12 settimane ed è stata definita dalla percentuale di pazienti che otteneva l'endpoint co-primario rappresentato da un punteggio sPGA di 0 ("clear") o 1 ("almost clear") con almeno 2 punti di miglioramento rispetto al basale e dalla percentuale di pazienti che otteneva una riduzione del punteggio PASI di almeno il 75% (PASI 75) rispetto al basale.

Gli altri risultati valutati alla settimana 12 includevano la percentuale di pazienti che ottenevano PASI 90, PASI 100, sPGA "0" e un miglioramento della gravità del prurito misurata da una riduzione di almeno 4 punti della scala di valutazione numerica per il prurito (itch Numeric Rating Scale – itch NRS) a 11 punti.

I pazienti avevano un punteggio PASI mediano al basale di 17 con un range da 12 a 49. Il punteggio sPGA al basale era severo o molto severo nel 49% dei pazienti. Di tutti i pazienti, il 22% aveva ricevuto prima una fototerapia e il 32% aveva ricevuto prima una terapia convenzionale sistemica per il trattamento della psoriasi.

Il 25% dei pazienti (n=43) aveva meno di 12 anni (il 14% dei pazienti [n=24] aveva da 6 a 9 anni e l'11% dei pazienti [n=19] aveva da 10 a 11 anni); il 75% (n=128) aveva 12 anni o più.

I dati relativi alla risposta clinica sono presentati nella Tabella 8.

Tabella 8. Risultati di efficacia in pazienti pediatrici con psoriasi a placche, NRI

Endpoints	Taltz ^a (N=115) n (%)	Placebo (N=56) n (%)	Differenza rispetto al placebo (95% IC)	Etanercept ^b (N=30) n (%)	Differenza rispetto a etanercept (95% IC) ^b
sPGA "0" (clear) o "1" (almost clear) ^c					
settimana 4	55 (48)	4 (7)	40,7 (29,3; 52,0) ^f	0(0)	36,8 (21,5; 52,2)
settimana 12 ^c	93 (81)	6 (11)	70,2 (59,3; 81,0) ^f	16 (53)	23,0 (0,6; 45,4)
sPGA "0" (clear) ^d	60 (52)	1 (2)	50,4 (40,6; 60,2) ^f	5 (17)	46,5 (26,2; 66,8)
PASI 75 ^c					
settimana 4	62 (54)	5 (9)	45,0 (33,2; 56,8) ^f	3 (10)	34,7 (15,6; 53,8)
settimana 12	102 (89)	14 (25)	63,7 (51,0; 76,4) ^f	19 (63)	20,9 (0,1; 41,7)
PASI 90 ^d	90 (78)	3 (5)	72,9 (63,3; 82,5) ^f	12 (40)	36,3 (14,2; 58,5)
PASI 100 ^d	57 (50)	1 (2)	47,8 (38,0; 57,6) ^f	5 (17)	43,9 (23,4; 64,3)
NRS per il prurito (miglioramento ≥ 4 punti) ^{d, e}	59 (71)	8 (20)	51,1 (35,3; 66,9) ^f	Non valutato	---

Abbreviazioni: N = numero di pazienti nella popolazione intention-to-treat; NRI = imputazione dei valori dei pazienti che non rispondono alla terapia.

^a Alla settimana 0, i soggetti hanno ricevuto 160 mg, 80 mg o 40 mg di Taltz, seguiti da 80 mg, 40 mg o 20 mg ogni 4 settimane, a seconda della categoria di peso corporeo, per 12 settimane.

^b Sono stati eseguiti confronti con etanercept all'interno della sottopopolazione di pazienti con psoriasi severa al di fuori di Stati Uniti e Canada (N per Taltz = 38).

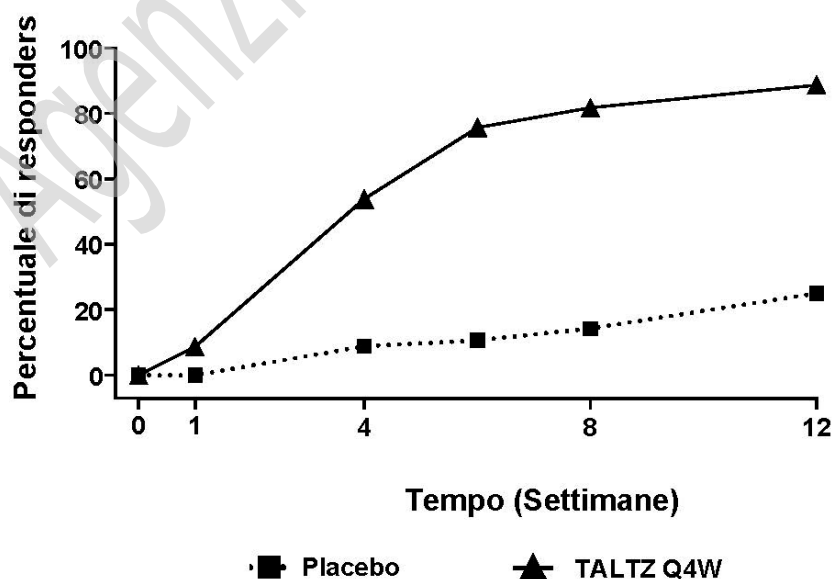
^c Endpoint co-primari.

^d Risultati alla settimana 12.

^e NRS per il prurito (miglioramento ≥ 4) in pazienti con punteggio basale NRS per il prurito ≥ 4 . Il numero di pazienti ITT con un punteggio basale NRS per il prurito ≥ 4 sono i seguenti: Taltz, n = 83; PBO, n = 40.

^f p<0,001

Figura 2. Percentuale di pazienti che ha ottenuto una risposta PASI 75 nella psoriasi pediatrica fino alla settimana 12



I pazienti nel gruppo di trattamento con ixekizumab hanno avuto risposte CDLQI / DLQI (0,1) clinicamente significative più elevate alla settimana 12 (NRI) rispetto al placebo. La differenza tra i gruppi di trattamento era evidente già a partire dalla settimana 4.

Sono stati osservati miglioramenti maggiori rispetto al placebo dal basale alla settimana 12 nella psoriasi ungueale (valutata con l'indice Nail Psoriasis Severity Index [NAPSI=0: Taltz 18% (6/34), placebo 0% (0/12)]), nella psoriasi del cuoio capelluto (valutata con l'indice Psoriasis Scalp Severity Index [PSSI=0: Taltz 69% (70/102), placebo 16% (8/50)]) e nella psoriasi palmo-plantare (valutata con l'indice Psoriasis Palmoplantar Severity Index [PPASI 75: Taltz 53% (9/17), placebo 11% (1/9)]).

Artrite psoriasica

Taltz è stato valutato in due studi di fase III, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, condotti in 780 pazienti affetti da artrite psoriasica attiva (≥ 3 articolazioni gonfie e ≥ 3 articolazioni dolenti). I pazienti presentavano anche una diagnosi di artrite psoriasica (secondo i criteri CASPAR, Classification Criteria for Psoriatic Arthritis) per una mediana di 5,33 anni e presentavano anche lesioni cutanee da psoriasi a placche (94,0%) o una storia documentata di psoriasi a placche, con il 12,1% di pazienti affetti da psoriasi a placche di grado da moderato a severo al basale. Oltre il 58,9% e il 22,3% dei pazienti con artrite psoriasica presentava rispettivamente entesite o dattilite al basale. L'obiettivo primario in entrambi gli studi è stata la risposta ACR 20 (American College of Rheumatology) alla settimana 24.

Nello Studio 1 sull'Artrite Psoriasica (SPIRIT-P1), i pazienti naïve alla terapia biologica con artrite psoriasica attiva sono stati randomizzati a placebo, adalimumab 40 mg una volta ogni 2 settimane (braccio di controllo attivo di riferimento), Taltz 80 mg una volta ogni 2 settimane (Q2W) o 80 mg ogni 4 settimane (Q4W). Entrambi i regimi di dosaggio di Taltz prevedevano una dose iniziale di 160 mg. L'85,3% dei pazienti in questo studio aveva ricevuto un precedente trattamento con uno o più DMARD. Il 53% dei pazienti assumeva in concomitanza MTX ad una dose media settimanale di 15,8 mg. Il 67% dei pazienti con uso concomitante di MTX ne assumeva una dose di 15 mg o maggiore. I pazienti con una risposta inadeguata alla settimana 16 hanno ricevuto una terapia di salvataggio (modifica della terapia di base). I pazienti trattati con Taltz Q2W o Q4W sono rimasti alla loro dose di Taltz assegnata inizialmente. I pazienti che hanno ricevuto adalimumab o placebo sono stati ri-randomizzati 1:1 a Taltz Q2W o Q4W alla settimana 16 o 24 in base alla risposta al trattamento.

Lo Studio 2 sull'Artrite Psoriasica (SPIRIT-P2), ha arruolato pazienti che erano stati precedentemente trattati con un farmaco anti-TNF e avevano interrotto il farmaco anti-TNF per mancanza di efficacia o intolleranza (pazienti anti-TNF - IR). I pazienti sono stati randomizzati a placebo, Taltz 80 mg una volta ogni 2 settimane (Q2W) o 80 mg ogni 4 settimane (Q4W). Entrambi i regimi di dosaggio con Taltz prevedevano una dose iniziale di 160 mg. Il 56% e il 35% dei pazienti aveva avuto una risposta inadeguata rispettivamente a 1 anti-TNF o a 2 anti-TNF. Lo studio SPIRIT-P2 ha valutato 363 pazienti, dei quali il 41% assumeva in concomitanza MTX ad una dose media settimanale di 16,1 mg. Il 73,2% dei pazienti con uso concomitante di MTX ne assumeva una dose di 15 mg o maggiore. I pazienti con una risposta inadeguata alla settimana 16 hanno ricevuto una terapia di salvataggio (modifica della terapia di base). I pazienti trattati con Taltz Q2W o Q4W sono rimasti alla loro dose di Taltz assegnata inizialmente. I pazienti che hanno ricevuto placebo sono stati ri-randomizzati 1:1 a Taltz Q2W o Q4W alla settimana 16 o 24 in base alla risposta al trattamento.

Segni e sintomi

Il trattamento con Taltz ha determinato un miglioramento significativo degli indici di attività della malattia rispetto al placebo alla settimana 24 (vedere Tabella 9).

Tabella 9. Risultati di efficacia negli studi SPIRIT-P1 e SPIRIT-P2 alla settimana 24

Endpoints	SPIRIT-P1						SPIRIT-P2				
	PBO (N = 106)	Taltz Q4W (N = 107)	Taltz Q2W (N = 103)	ADA (N = 101)	Taltz Q4W	Taltz Q2W	PBO (N = 118)	Taltz Q4W (N = 122)	Taltz Q2W (N = 123)	Taltz Q4W	Taltz Q2W
					Differenza del tasso di risposta rispetto al placebo (95% IC)					Differenza del tasso di risposta rispetto al placebo (95% IC)	
Risposta ACR 20, n (%)											
settimana 24	32 (30,2)	62 (57,9)	64 (62,1)	58 (57,4)	27,8 (15,0; 40,6) ^c	31,9 (19,1; 44,8) ^c	23 (19,5)	65 (53,3)	59 (48,0)	33,8 (22,4; 45,2) ^c	28,5 (17,1; 39,8) ^c
Risposta ACR 50, n (%)											
settimana 24	16 (15,1)	43 (40,2)	48 (46,6)	39 (38,6)	25,1 (13,6; 36,6) ^c	31,5 (19,7; 43,3) ^c	6 (5,1)	43 (35,2)	41 (33,3)	30,2 (20,8; 39,5) ^c	28,3 (19,0; 37,5) ^c
Risposta ACR 70, n (%)											
settimana 24	6 (5,7)	25 (23,4)	35 (34,0)	26 (25,7)	17,7 (8,6; 26,8) ^c	28,3 (18,2; 38,5) ^c	0	27 (22,1)	15 (12,2)	22,1 (14,8; 29,5) ^c	12,2 (6,4; 18,0) ^c
Attività minima della malattia (MDA), n (%)											
settimana 24	16 (15,1)	32 (29,9)	42 (40,8)	32 (31,7)	14,8 (3,8; 25,8) ^a	25,7 (14,0; 37,4) ^c	4 (3,4)	34 (27,9)	29 (23,6)	24,5 (15,9; 33,1) ^c	20,2 (12,0; 28,4) ^c
ACR 50 e PASI 100 in pazienti con BSA interessata da psoriasi cutanea al basale ≥3%, n (%)											
settimana 24	1 (1,5)	21 (28,8)	19 (32,2)	9 (13,2)	27,3 (16,5; 38,1) ^c	30,7 (18,4; 43,0) ^b	0 (0,0)	12 (17,6)	10 (14,7)	17,6 (8,6; 26,7) ^c	14,7 (6,3; 23,1) ^c

Abbreviazioni: ACR 20/50/70 = tassi di risposta del 20%/50%/70% secondo l'indice ACR (American College of Rheumatology); ADA = adalimumab; BSA = area di superficie corporea; IC = intervallo di confidenza; Q4W = Taltz 80 mg ogni 4 settimane; Q2W = Taltz 80 mg ogni 2 settimane;

N = numero di pazienti nella popolazione analizzata; n = numero di pazienti nella categoria specifica; NRI = imputazione dei valori dei pazienti che non rispondono alla terapia; PASI 100 = miglioramento del 100% secondo l'indice PASI (psoriasis area and severity index); PBO = placebo.

Nota: i pazienti che hanno ricevuto terapia di salvataggio alla settimana 16 o hanno interrotto il trattamento o avevano dati mancanti sono stati considerati come non responders per le analisi alla settimana 24.

I DMARD assunti in concomitanza hanno incluso MTX, leflunomide e sulfasalazina.

a $p < 0,05$; b $p < 0,01$; c $p < 0,001$ rispetto al placebo.

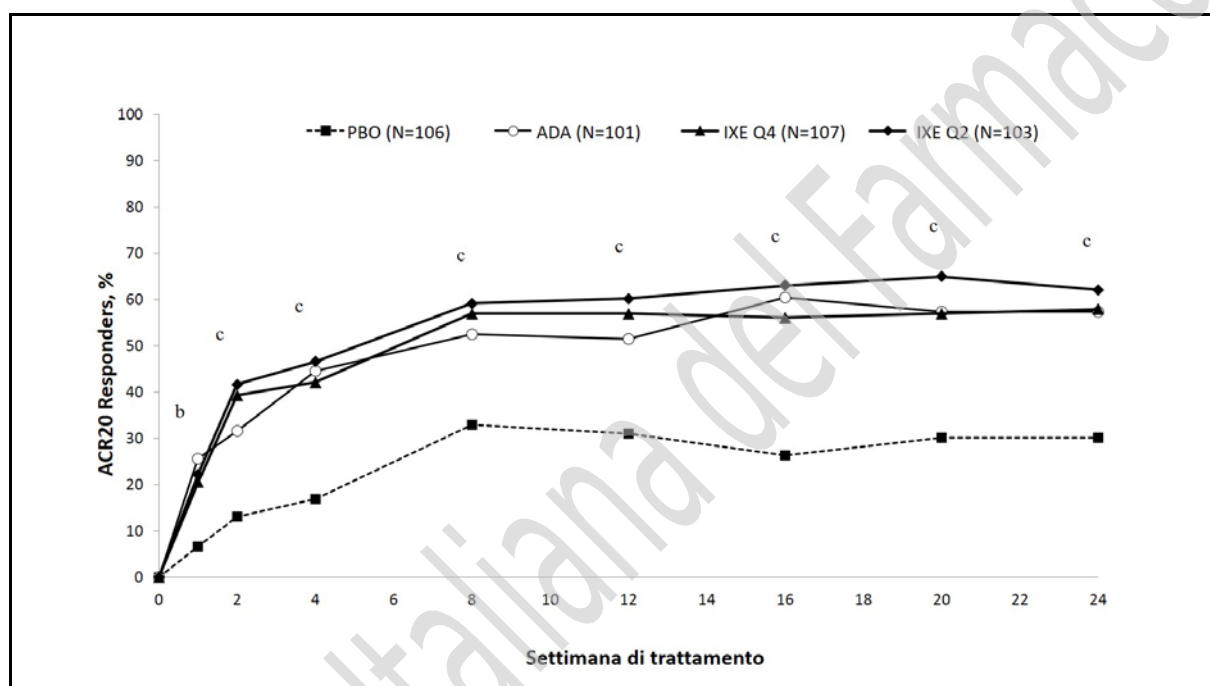
Nei pazienti con dattilite o entesite preesistente, il trattamento con Taltz Q4W ha determinato un miglioramento della dattilite ed entesite alla settimana 24 rispetto al placebo (risoluzione: 78% vs. 24%; $p < 0,001$, e 39% vs. 21%; $p < 0,01$, rispettivamente).

Nei pazienti che presentavano un coinvolgimento $\geq 3\%$ dell'area di superficie corporea (BSA), il miglioramento delle manifestazioni cutanee alla settimana 12, valutato in base al miglioramento del

75% dello Psoriasis Area Severity Index (PASI75), è stata del 67% (94/141) per quelli trattati con un regime di dosaggio Q4W e del 9% (12/134) per quelli trattati con placebo ($p<0,001$). La proporzione di pazienti che ha ottenuto una risposta PASI 75, PASI 90 e PASI 100 alla settimana 24 è stata superiore con Taltz Q4W rispetto al placebo ($p<0,001$). Nei pazienti con artrite psoriasica e concomitante psoriasi di grado da moderato a severo, Taltz al regime di dosaggio Q2W ha mostrato un tasso di risposta al PASI 75, PASI 90 e PASI 100 superiore rispetto al placebo ($p<0,001$) e ha dimostrato un beneficio clinicamente significativo rispetto al regime di dosaggio Q4W.

Le risposte al trattamento con Taltz sono state significativamente superiori rispetto a quelle al placebo già alla settimana 1 in termini di ACR 20, alla settimana 4 in termini di ACR 50 e alla settimana 8 in termini di ACR 70 e sono persistite fino alla settimana 24.

Figura 3. Risposta ACR 20 nello studio SPIRIT-P1 fino alla settimana 24



Per entrambi i regimi di dosaggio Taltz Q2W e Q4W: *b* $p<0,01$ e *c* $p<0,001$ rispetto al placebo.

Negli studi SPIRIT-P1 e SPIRIT-P2, sono state osservate risposte ACR 20/50/70 simili nei pazienti con artrite psoriasica indipendentemente dal fatto che assumessero in concomitanza cDMARDs, compresa terapia con MTX, oppure no.

Negli studi SPIRIT-P1 e SPIRIT-P2, sono stati dimostrati miglioramenti in tutte le componenti del punteggio ACR, compresa la valutazione del dolore da parte del paziente. Alla settimana 24, la proporzione di pazienti che ha raggiunto una modifica della risposta Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC) è stata maggiore nei pazienti trattati con Taltz rispetto al placebo.

Nello studio SPIRIT-P1 l'efficacia, valutata in base a risposta ACR 20/50/70, MDA, risoluzione dell'entesite, risoluzione della dattilite e tasso di risposta PASI 75/90/100, è stata mantenuta fino alla settimana 52.

L'efficacia e la sicurezza di Taltz sono state dimostrate indipendentemente da età, genere, razza, durata della malattia, peso corporeo al basale, coinvolgimento in termini di psoriasi al basale, PCR basale, DAS28-PCR basale, uso concomitante di corticosteroidi e precedente terapia con un farmaco biologico. Taltz è stato efficace in pazienti naïve ai biologici, esposti a biologici e che non avevano risposto ai biologici.

Risposta radiografica

Nello studio SPIRIT-P1, l'inibizione della progressione del danno strutturale è stata valutata radiograficamente ed è stata espressa in termini di variazione del punteggio totale Sharp modificato (mTSS) e dei suoi componenti, l'indice di erosione (ES) e l'indice di restringimento della rima articolare (JSN), alle settimane 24 e 52, rispetto al basale. I dati alla settimana 24 sono presentati nella Tabella 10.

Tabella 10. Variazione dell'indice totale di Sharp modificato nello studio SPIRIT-P1

					Differenza dal placebo (95% IC)	
	PBO (N = 106)	Taltz Q4W (N = 107)	Taltz Q2W (N = 103)	ADA (N = 101)	Taltz Q4W	Taltz Q2W
Punteggio al basale, medio (DS)	17,6 (28,62)	19,2 (32,68)	15,2 (28,86)	15,9 (27,37)	NA	NA
Variazione rispetto al basale alla settimana 24, LSM (ES)	0,51 (0,092)	0,18 (0,090)	0,09 (0,091)	0,13 (0,093)	-0,33 (-0,57;-0,09) ^b	-0,42 (-0,66;-0,19) ^c

Abbreviazioni: ADA = adalimumab; IC = intervallo di confidenza; Q4W = Taltz 80 mg ogni 4 settimane; Q2W = Taltz 80 mg ogni 2 settimane; LSM = media dei minimi quadrati (least squares mean); N = numero di pazienti nella popolazione analizzata; PBO = placebo; ES = errore standard; DS = deviazione standard.

^b $p < 0,01$; ^c $p < 0,001$ rispetto al placebo.

La progressione del danno alle articolazioni valutata radiograficamente è stata inibita da Taltz (Tabella 10) alla settimana 24 e la percentuale di pazienti senza progressione del danno articolare valutata radiograficamente (definita come variazione dell'indice mTSS dal basale $\leq 0,5$) dalla randomizzazione alla settimana 24 è stata 94,8% per Taltz Q2W ($p < 0,001$), 89,0% per Taltz Q4W ($p = 0,026$), 95,8% per adalimumab ($p < 0,001$), tutte rispetto al 77,4% del placebo. Alla settimana 52, la variazione media dal basale dell'indice mTSS è stata 0,27 per placebo/Taltz Q4W, 0,54 per Taltz Q4W/Taltz Q4W e 0,32 per adalimumab/Taltz Q4W. La percentuale di pazienti che non hanno avuto una progressione, valutata radiograficamente, del danno articolare dalla randomizzazione alla settimana 52 è stata 90,9% per placebo/Taltz Q4W, 85,6% per Taltz Q4W/Taltz Q4W e 89,4% per adalimumab/Taltz Q4W.

Funzione fisica e qualità della vita correlata allo stato di salute

Negli studi SPIRIT-P1 e SPIRIT-P2, i pazienti trattati con Taltz Q2W ($p < 0,001$) e Q4W ($p < 0,001$) hanno presentato un miglioramento significativo della funzionalità fisica rispetto ai pazienti trattati con placebo, valutati mediante Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) alla settimana 24 e sono stati mantenuti alla settimana 52 nello studio SPIRIT-P1.

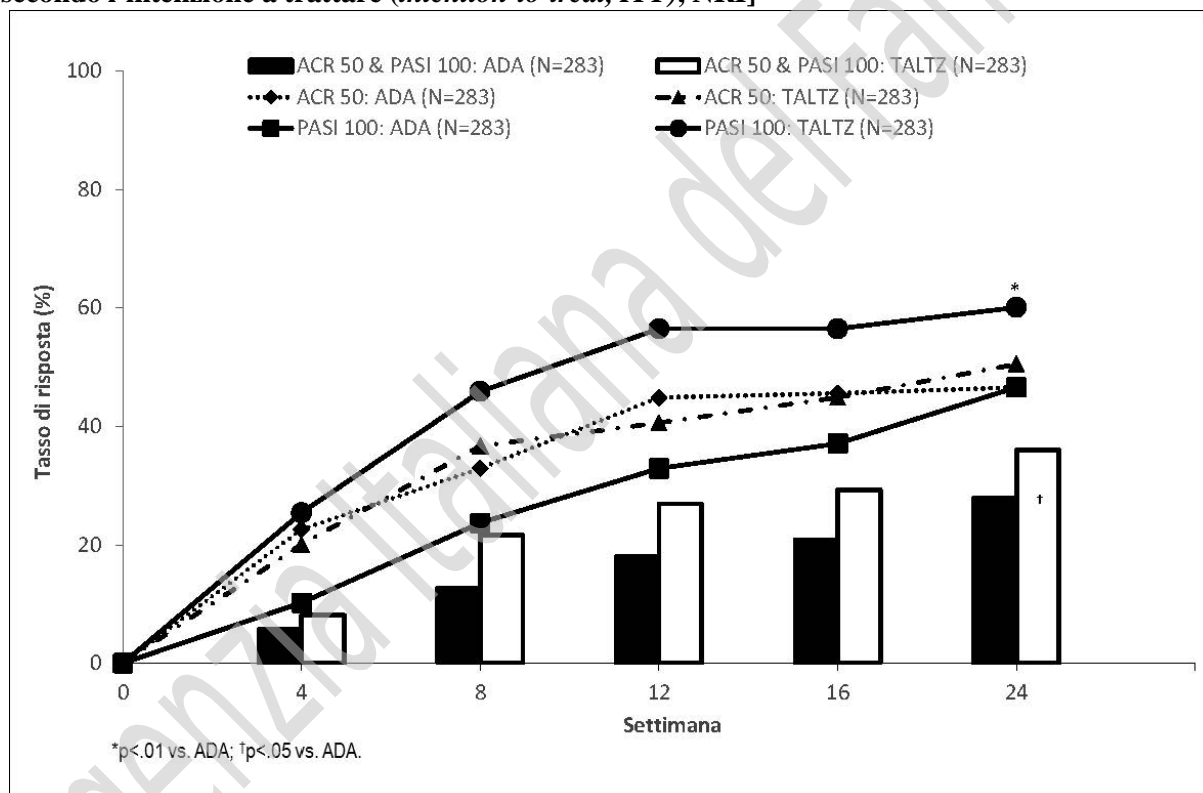
I pazienti trattati con Taltz hanno mostrato miglioramenti nella qualità di vita correlata allo stato di salute, valutata mediante il punteggio riassuntivo delle componenti fisiche del Short Form-36 Health Survey (SF-36 PCS) ($p < 0,001$). Ci sono stati anche miglioramenti dimostrati in termini di fatica misurata con i punteggi del Fatigue severity NRS ($p < 0,001$).

Studio di confronto diretto di fase 4, successivo alla immissione in commercio

L'efficacia e la sicurezza di Taltz sono state valutate in uno studio multicentrico, randomizzato, in aperto, con valutatore in cieco, a gruppi paralleli (SPIRIT-H2H), di confronto con adalimumab (ADA) in 566 pazienti con artrite psoriasica che erano *naïve* ai farmaci biologici antireumatici modificanti la malattia (bDMARD). I pazienti sono stati stratificati al valore basale sulla base dell'uso concomitante di cDMARD e alla presenza di psoriasi di grado da moderato a severo (PASI \geq 12, BSA \geq 10 e sPGA \geq 3).

In relazione all'obiettivo primario dello studio, Taltz è stato superiore a ADA: raggiungimento simultaneo della risposta ACR 50 e PASI 100 alla settimana 24 (Taltz 36,0% vs ADA 27,9%; $p = 0,036$; intervallo di confidenza del 95% [0,5%, 15,8%]). Taltz ha mostrato anche una non-inferiorità (margine pre-specificato di -12%) rispetto a ADA in termini di ACR 50 (analisi ITT, intention-to-treat: Taltz 50,5% vs ADA 46,6%; 3,9% di differenza vs. ADA; intervallo di confidenza del 95% [-4,3%; 12,1%]; analisi PPS, per protocol set : Taltz : 52,3%, ADA: 53,1%, differenza: -0,8% [IC: -10,3%; 8,7%]) e superiorità in termini di PASI 100 alla settimana 24 (60,1% con Taltz vs 46,6% con ADA, $p=0,001$) che costituiscono gli obiettivi secondari principali dello studio.

Figura 4. Obiettivo primario (ACR 50 & PASI 100 simultanei) e obiettivi secondari principali (ACR 50; PASI 100): tassi di risposta alla settimana 0 – 24 [analisi della popolazione secondo l'intenzione a trattare (*intention-to-treat, ITT*), NRI]**



** Taltz 160 mg alla settimana 0, poi 80 mg ogni 2 settimane fino alla settimana 12 e, quindi, ogni 4 settimane per i pazienti con psoriasi a placche di grado da moderato a severo oppure 160 mg alla settimana 0, poi 80 mg ogni 4 settimane per gli altri pazienti, ADA 80 mg alla settimana 0, quindi 40 mg ogni 2 settimane a partire dalla settimana 1 per i pazienti con psoriasi a placche di grado da moderato a severo oppure 40 mg alla settimana 0, poi 40 mg ogni 2 settimane per gli altri pazienti. Il livello di significatività è indicato solo per l'obiettivo (endpoint) che era stato predefinito e testato per i test multipli (multiplicity).

Spondiloartrite assiale

Taltz è stato valutato su un totale di 960 pazienti adulti con spondiloartrite assiale in tre studi randomizzati, controllati con placebo (due studi in pazienti con spondiloartrite assiale radiografica e uno studio in pazienti con spondiloartrite assiale non radiografica).

Spondiloartrite assiale radiografica

Taltz è stato valutato su un totale di 657 pazienti adulti in due studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo (COAST-V e COAST-W) condotti in pazienti adulti che avevano malattia attiva definita come indice BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) ≥ 4 e avevano dolore spinale ≥ 4 secondo una scala di valutazione numerica nonostante la terapia con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS). In entrambi gli studi, al basale i pazienti presentavano sintomi in media da 17 anni (mediana di 16 anni). Al basale, circa il 32% dei pazienti assumeva in concomitanza un cDMARD.

Lo studio COAST-V ha valutato 341 pazienti naïve alla terapia biologica, trattati con Taltz 80 mg o 160 mg alla settimana 0, seguiti da 80 mg ogni 2 settimane (Q2W) o ogni 4 settimane (Q4W), adalimumab 40 mg ogni 2 settimane o placebo. I pazienti che hanno ricevuto placebo sono stati randomizzati nuovamente alla settimana 16 a ricevere Taltz (dose iniziale di 160 mg, seguita da 80 mg Q2W o Q4W). I pazienti trattati con adalimumab sono stati randomizzati nuovamente alla settimana 16 a ricevere Taltz (80 mg Q2W o Q4W).

Lo studio COAST-W ha valutato 316 pazienti trattati in precedenza con 1 o 2 inibitori del TNF (il 90% aveva avuto una risposta inadeguata alla terapia e il 10% era intollerante agli inibitori del TNF). Tutti i pazienti sono stati trattati con Taltz 80 o 160 mg alla settimana 0, seguiti da 80 mg Q2W o Q4W o placebo. I pazienti che hanno ricevuto placebo sono stati randomizzati nuovamente alla settimana 16 a ricevere Taltz (dose iniziale di 160 mg, seguita da 80 mg Q2W o Q4W).

L'endpoint primario in entrambi gli studi è stata la percentuale di pazienti che ha ottenuto una risposta Assessment of SpondyloArthritis International Society 40 (ASAS40) alla settimana 16.

Risposta clinica

In entrambi gli studi, i pazienti trattati con Taltz 80 mg Q2W o 80 mg Q4W hanno dimostrato miglioramenti maggiori rispetto al placebo alla settimana 16 in termini di risposte ASAS20 e ASAS40 (Tabella 11). Le risposte sono state simili nei pazienti indipendentemente dalle terapie concomitanti. Nello studio COAST-W le risposte sono state osservate indipendentemente dal numero di precedenti inibitori del TNF.

Tabella 11. Risultati di efficacia negli studi COAST-V e COAST-W alla settimana 16

	COAST-V, naïve alla terapia biologica				COAST-W, precedente terapia con inibitori del TNF		
	Taltz 80 mg Q4W ^a (N=81)	Placebo (N=87)	Differenza rispetto al placebo ^g	Adalimumab 40 mg Q2W (N=90)	Taltz 80 mg Q4W ^c (N=114)	Placebo (N=104)	Differenza rispetto al placebo ^g
Risposta ASAS20 ^b , n (%), NRI	52 (64,2%)	35 (40,2%)	24,0 (9,3; 38,6)**	53 (58,9%)	55 (48,2%)	31 (29,8%)	18,4 (5,7; 31,1)**
Risposta ASAS40 ^{b,c} , n (%), NRI	39 (48,1%)	16 (18,4%)	29,8 (16,2; 43,3)***	32 (35,6%)	29 (25,4%)	13 (12,5%)	12,9 (2,7; 23,2)*
ASDAS							
Variazione rispetto al basale Basale	-1,4 3,7	-0,5 3,9	-1,0 (-1,3; -0,7) ***	-1,3*** 3,7	-1,2 4,2	-0,1 4,1	-1,1 (-1,3; -0,8) ***
Punteggio BASDAI							
Variazione rispetto al basale Basale	-2,9 6,8 ⁱ	-1,4 6,8 ⁱ	-1,5 (-2,1; -0,9) ***	-2,5*** 6,7 ⁱ	-2,2 7,5	-0,9 7,3	-1,2 (-1,8; -0,7) ***
Punteggio SPARCC della RM della colonna vertebrale^d							
Variazione rispetto al basale Basale	-11,0 14,5	-1,5 15,8	-9,5 (-12,6; -6,4)***	-11,6*** 20,0	-3,0 8,3	3,3 6,4	-6,3 (-10,0; -2,5) **
BASDAI50 ^e n (%), NRI	34 (42,0%)	15 (17,2%)	24,7 (11,4; 38,1)***	29 (32,2%)*	25 (21,9%) ⁱ	10 (9,6%) ⁱ	12,3 (2,8; 21,8)*
ASDAS <2.1, n (%) (Bassa attività di malattia), NRI	35 (43,2%) ^h	11 (12,6%) ^h	30,6 (17,7; 43,4)***	34 (37,8%)*** ^h	20 (17,5%)	5 (4,8%)	12,7 (4,6; 20,8)**
ASDAS <1.3, n (%) (Malattia inattiva), NRI	13 (16,0%)	2 (2,3%)	13,8 (5,2; 22,3)**	14 (15,6%)**	4 (3,5%) ⁱ	1 (1,0%) ⁱ	2,5 (-1,3; 6,4)
ASAS HI^f							
Variazione rispetto al basale Basale	-2,4 7,5	-1,3 8,1	-1,1 (-2,0; -0,3)*	-2,3* 8,2	-1,9 10,0	-0,9 9,0	-1,0 (-1,9; -0,1)*
SF-36 PCS							
Variazione rispetto al basale Basale	7,7 34,0	3,6 32,0	4,1 (1,9; 6,2) ***	6,9** 33,5	6,6 27,5	1,4 30,6	5,2 (3,0; 7,4) ***

Abbreviazioni: N = numero di pazienti nella popolazione intent-to-treat; NRI = imputazione dei valori dei pazienti che non rispondono alla terapia; i pazienti con dati mancanti sono stati contati come non-responder.

ASAS HI = Assessment of SpondyloArthritis International Society Health Index; ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; Variazione rispetto al basale = variazione della media dei minimi quadrati (LSM) dal basale alla settimana 16; SPARCC = Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (scala di 23 unità discovertebrali)

^a Alla settimana 0, i pazienti hanno ricevuto 80 mg o 160 mg of Taltz.

^b Una risposta ASAS20 è definita come un miglioramento $\geq 20\%$ e un miglioramento assoluto rispetto al basale ≥ 1 unità (range 0 - 10) in ≥ 3 dei 4 domini (valutazione globale del paziente, dolore spinale, funzione e infiammazione), e nessun peggioramento $\geq 20\%$ e ≥ 1 unità (range 0-10) nel rimanente dominio. Una risposta ASAS40 è definita come un miglioramento $\geq 40\%$ e un miglioramento assoluto rispetto al basale ≥ 2 unità in ≥ 3 dei 4 domini senza nessun peggioramento nel dominio rimanente.

^c Endpoint primario.

^d Il numero di pazienti ITT con dati di RM al basale sono i seguenti: COAST-V: Taltz, n = 81; PBO, n = 82; ADA, n=85. COAST-W: Taltz, n = 58; PBO, n = 51.

^e Risposta BASDAI50 definita come un miglioramento del punteggio BASDAI rispetto al basale $\geq 50\%$.

^f ASAS HI: Assessment of SpondyloArthritis International Society Health Index (ASAS HI) per tutti i domini.

^g I valori riportati sono la differenza in % (IC 95%) per le variabili categoriche, e la differenza di LSM (IC 95%) per le variabili continue.

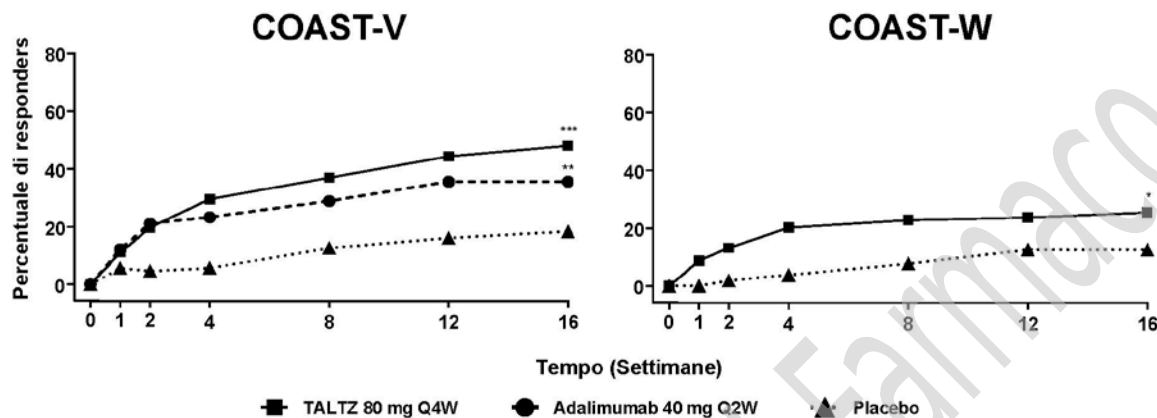
^h Analisi a posteriori, non aggiustata per confronti multipli.

ⁱ Analisi pre-specificata, non corretta per confronti multipli.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ rispetto al placebo.

Sono stati osservati miglioramenti nei principali componenti dei criteri di risposta ASAS40 (dolore spinale, BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), valutazione globale del paziente, rigidità) e in altre misure dell'attività di malattia, inclusi i valori di PCR, alla settimana 16.

Figura 5. Percentuale di pazienti che ha ottenuto risposte ASAS40 negli studi COAST-V e COAST-W fino alla settimana 16, NRI^a



^a I pazienti con dati mancanti sono stati contati come non-responder.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ rispetto a placebo.

Sono state osservate risposte ASAS40 simili nei pazienti, indipendentemente dai livelli di PCR al basale, dai punteggi ASDAS al basale e dai punteggi basali SPARCC della risonanza magnetica della colonna vertebrale. La risposta ASAS40 è stata dimostrata indipendentemente da età, genere, razza, durata della malattia, peso corporeo al basale, punteggio BASDAI al basale e precedente trattamento biologico.

Negli studi COAST-V e COAST-W l'efficacia, in base agli endpoints riportati nella Tabella 11 comprendenti i tassi di risposta ASAS20, ASAS40, ASDAS, BASDAI e ASAS HI, è stata mantenuta fino alla settimana 52.

Esiti correlati allo stato di salute

Il dolore spinale ha mostrato miglioramenti rispetto al placebo a partire dalla settimana 1 e mantenuti fino alla settimana 16 [Taltz vs placebo: COAST-V -3,2 vs -1,7; COAST-W -2,4 vs -1,0]; affaticamento e mobilità spinale hanno mostrato miglioramenti rispetto al placebo alla settimana 16. I miglioramenti del dolore spinale, dell'affaticamento e della mobilità spinale si sono mantenuti fino alla settimana 52.

Spondiloartrite assiale non radiografica

Taltz è stato valutato in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 52 settimane (COAST-X), condotto in 303 pazienti adulti, con spondiloartrite assiale attiva da almeno 3 mesi. I pazienti dovevano avere segni oggettivi di infiammazione come indicato da valori elevati di proteina C-reattiva (PCR) e/o da evidenza di sacroileite alla risonanza magnetica (RM) e nessuna evidenza radiografica definitiva di danno strutturale a carico delle articolazioni sacroiliache. I pazienti avevano malattia attiva definita come indice BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) ≥ 4 e avevano dolore spinale ≥ 4 su scala numerica (Numerical Rating Scale, NRS) da 0 a 10, nonostante la terapia con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS). I pazienti sono stati trattati con Taltz 80 mg o 160 mg alla settimana 0, seguiti da 80 mg ogni 2 settimane (Q2W) o 80 mg ogni 4 settimane (Q4W) o con placebo. Un aggiustamento della dose e/o inizio di una terapia concomitante (FANS, cDMARDs, corticosteroidi, analgesici) sono stati consentiti a partire dalla settimana 16.

Al basale, i pazienti avevano sintomi di spondiloartrite assiale non radiografica in media da 11 anni. Approssimativamente il 39% dei pazienti stava assumendo una terapia concomitante di cDMARD.

L'endpoint primario è stata la percentuale di pazienti che ha ottenuto una risposta Assessment of SpondyloArthritis International Society 40 (ASAS40) alla settimana 16.

Risposta clinica

Una percentuale maggiore di pazienti trattati con Taltz 80mg Q4W ha ottenuto una risposta ASAS40 rispetto a placebo alla settimana 16 (Tabella 12). Le risposte sono state simili indipendentemente dalle terapie concomitanti.

Tabella 12. Risultati di efficacia alla settimana 16 nello studio COAST-X, NRI^{a,b}

	Taltz 80 mg Q4W^c (N=96)	Placebo (N=105)	Differenza dal placebo^h
Risposta ASAS20 ^d , n (%), NRI	52(54,2%)	41 (39,0%)	15,1 (1,5; 28,8)*
Risposta ASAS40 ^{d,e} , n (%), NRI	34 (35,4%)	20 (19,0%)	16,4 (4,2; 28,5)**
ASDAS			
Variazione rispetto al basale	-1,1	-0,6	-0,5 (-0,8; -0,3)***
<i>Basale</i>	3,8	3,8	
Punteggio BASDAI			
Variazione rispetto al basale	-2,2	-1,5	-0,7 (-1,3; -0,1)*
<i>Basale</i>	7,0	7,2	
Punteggio SPARCC della RM delle articolazioni sacroiliache^f			
Variazione rispetto al basale	-3,4	-0,3	-3,1 (-4,6; -1,6)***
<i>Basale</i>	5,1	6,3	
ASDAS <2,1; n (%) (Bassa attività di malattia), NRI ^g	26 (27,7%)	13 (12,4%)	15,3 (4,3; 26,3)**
SF-36 PCS			
Variazione rispetto al basale	8,1	5,2	2,9 (0,6; 5,1)*
<i>Basale</i>	33,5	32,6	

^a *Abbreviazioni: N = numero di pazienti nella popolazione intent-to-treat; NRI = imputazione dei valori dei pazienti che non rispondono alla terapia; ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; Variazione rispetto al basale = variazione della media dei minimi quadrati (LSM) dal basale alla settimana 16; SPARCC = Spondyloarthritis Research Consortium of Canada.*

^b *I pazienti con dati mancanti sono stati contati come non-responder*

^c *Alla settimana 0, i pazienti hanno ricevuto 80 mg o 160 mg di Taltz.*

^d *Una risposta ASAS20 è definita come un miglioramento $\geq 20\%$ e un miglioramento assoluto dal basale ≥ 1 unità (range 0 - 10) in ≥ 3 dei 4 domini (valutazione globale del paziente, dolore spinale, funzione e infiammazione), e nessun deterioramento $\geq 20\%$ e ≥ 1 unità (range 0-10) nel rimanente dominio. Una risposta ASAS40 è definita come un miglioramento $\geq 40\%$ e un miglioramento assoluto dal basale ≥ 2 unità in ≥ 3 dei 4 domini senza nessun deterioramento nel dominio rimanente.*

^e *Endpoint primario alla settimana 16.*

^f *Il numero di pazienti ITT con dati di RM al basale e alla settimana 16 sono i seguenti: Taltz, n = 85; PBO, n = 90.*

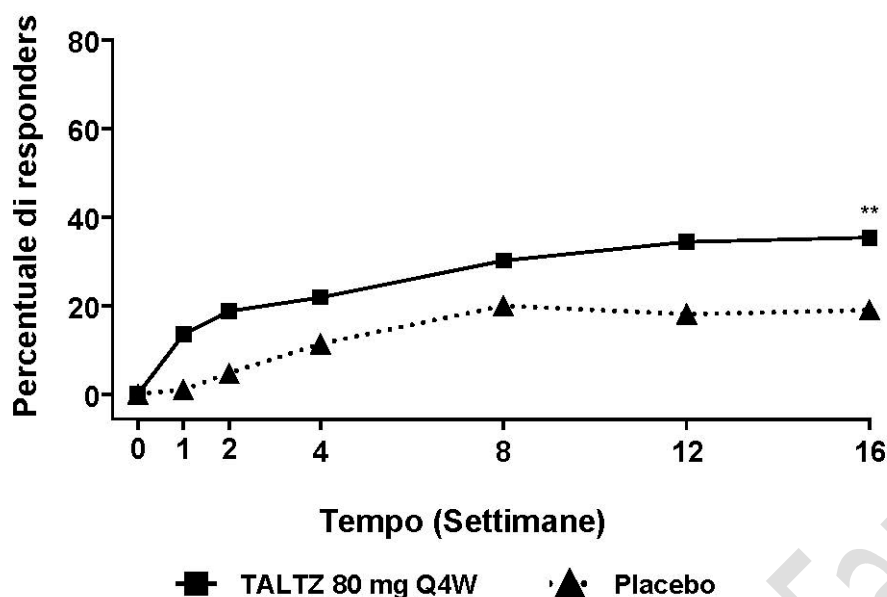
^g *I pazienti con dati mancanti sono stati contati come non-responder. Le percentuali si basano sul numero di pazienti nella popolazione ITT con ASDAS $\geq 2,1$ al basale.*

^h *I valori riportati sono la differenza in % (IC 95%) per le variabili categoriche, e la differenza di LSM (IC 95%) per le variabili continue.*

** p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001 rispetto a placebo.*

Il miglioramento nei principali componenti dei criteri di risposta ASAS40 (dolore spinale, BASFI, valutazione globale del paziente, rigidità) e in altre misure dell'attività della malattia hanno dimostrato un significativo miglioramento clinico alla settimana 16.

Figura 6. Percentuale di pazienti che ha ottenuto una risposta ASAS40 nello studio COAST-X fino alla settimana 16, NRI^a



^a I pazienti con dati mancanti sono stati contati come non-responder.

** $p < 0,01$ rispetto a placebo.

L'efficacia è stata mantenuta fino alla settimana 52 come valutato dagli endpoint presentati nella Tabella 12.

Esiti relativi allo stato di salute

Il dolore spinale ha mostrato miglioramenti rispetto al placebo a partire dalla settimana 1 e sono stati mantenuti fino alla settimana 16 [Taltz vs placebo: COAST-X: -2,4 vs -1,5]. Inoltre, un numero maggiore di pazienti trattati con Taltz rispetto a quelli trattati con placebo hanno ottenuto uno stato di salute buono (ASAS HI ≤ 5) alla settimana 16 e alla settimana 52.

Immunizzazione

In uno studio su soggetti sani, non sono stati identificati problemi di sicurezza per due vaccini inattivati (antipneumococco e antitetanico), ricevuti dopo due dosi di ixekizumab (160 mg seguiti da una seconda dose di 80 mg due settimane dopo). Tuttavia, i dati relativi l'immunizzazione sono stati insufficienti per stabilire una conclusione su una risposta immune adeguata a questi vaccini dopo somministrazione di Taltz.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Taltz in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della psoriasi a placche e dell'artrite psoriasica/spondiloartrite assiale (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo una singola dose per via sottocutanea di ixekizumab nei pazienti con psoriasi, le concentrazioni di picco medie sono state raggiunte entro 4-7 giorni, all'interno di un intervallo di dose tra 5 a 160 mg. La media (DS) della concentrazione plasmatica massima (C_{max}) di ixekizumab, dopo la dose iniziale di 160 mg, è stata 19,9 (8,15) $\mu\text{g/ml}$.

Dopo la dose iniziale di 160 mg, lo stato stazionario è stato raggiunto entro la settimana 8 con un dosaggio di 80 mg ogni 2 settimane (Q2W). Le medie (DS) stimate per $C_{\max,ss}$ e $C_{\text{trough},ss}$ sono 21,5 (9,16) $\mu\text{g/ml}$ e 5,23 (3,19) $\mu\text{g/ml}$.

Dopo il passaggio dalla dose di 80 mg ogni 2 settimane (Q2W) alla dose di 80 mg ogni 4 settimane (Q4W) alla settimana 12, lo stato stazionario sarebbe raggiunto dopo circa 10 settimane. Le medie (DS) stimate $C_{\max,ss}$ e $C_{\text{trough},ss}$ sono 14,6 (6,04) $\mu\text{g/ml}$ e 1,87 (1,30) $\mu\text{g/ml}$.

Tra le analisi effettuate, la biodisponibilità media di ixekizumab dopo somministrazione sottocutanea era tra il 54% e il 90%.

Distribuzione

Dalle analisi farmacocinetiche di popolazione, il volume di distribuzione totale medio allo stato stazionario è stato 7,11 L.

Biotrasformazione

Ixekizumab è un anticorpo monoclonale e ci si aspetta che sia degradato in piccoli peptidi e aminoacidi attraverso le vie cataboliche nello stesso modo delle immunoglobuline endogene.

Eliminazione

Nell'analisi farmacocinetica (PK) di popolazione, la clearance sierica media è stata 0,0161 L/ora. La clearance è indipendente dalla dose. L'emivita media di eliminazione, come stimata dall'analisi farmacocinetica di popolazione, è di 13 giorni nei pazienti con psoriasi a placche.

Linearità/non linearità

L'esposizione (AUC) è aumentata proporzionalmente in un range di dosaggio da 5 a 160 mg somministrati per via sottocutanea.

Proprietà farmacocinetiche in tutte le indicazioni

Le proprietà farmacocinetiche di Taltz sono risultate simili nelle indicazioni psoriasi a placche, artrite psoriasica, spondiloartrite assiale radiografica e spondiloartrite assiale non radiografica.

Pazienti anziani

Dei 4.204 pazienti con psoriasi a placche esposti a Taltz negli studi clinici, un totale di 301 pazienti aveva un'età pari o superiore a 65 anni e 36 pazienti avevano un'età pari o superiore a 75 anni. Dei 1.118 pazienti con artrite psoriasica esposti a Taltz negli studi clinici, un totale di 122 pazienti aveva un'età pari o superiore a 65 anni e 6 pazienti avevano un'età pari o superiore a 75 anni. Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione con un numero limitato di pazienti anziani ($n = 94$ con un'età ≥ 65 anni e $n = 12$ con un'età ≥ 75 anni), la clearance nei pazienti anziani e nei pazienti con meno di 65 anni è stata simile.

Compromissione renale o epatica

Non sono stati effettuati studi specifici di farmacologia clinica per valutare gli effetti della compromissione renale ed epatica sulla farmacocinetica di ixekizumab. Si stima che l'eliminazione renale di ixekizumab immodificato, una IgG MAb, dovrebbe essere bassa o di scarsa importanza; similmente, le IgG MAb sono eliminate principalmente tramite il catabolismo intracellulare e non ci si aspetta che la clearance di ixekizumab sia influenzata dalla compromissione epatica.

Popolazione pediatrica

Ai pazienti pediatrici affetti da psoriasi (da 6 anni a meno di 18 anni di età) è stato somministrato ixekizumab al regime di dosaggio pediatrico raccomandato per 12 settimane. I pazienti di peso > 50 kg e da 25 a 50 kg presentavano una concentrazione minima media \pm DS allo stato stazionario di $3,8 \pm 2,2$ μ g/ml e $3,9 \pm 2,4$ μ g/ml, rispettivamente, alla settimana 12.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi di tossicità a dosi ripetute, di valutazioni di *safety pharmacology* e di studi di tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

La somministrazione di ixekizumab a scimmie cynomolgus per 39 settimane per via sottocutanea a dosi fino a 50 mg/kg a settimana non ha prodotto tossicità d'organo o effetti indesiderati sulla funzione immune (ad es. risposta anticorpale dipendente dalle cellule T e attività cellulare NK). Una dose settimanale per via sottocutanea di 50 mg/kg somministrata alle scimmie è circa 19 volte la dose iniziale di 160 mg di Taltz e nelle scimmie determina un'esposizione (AUC) che è almeno 61 volte maggiore rispetto all'esposizione media prevista allo stato stazionario nell'uomo a cui è stato somministrato lo schema di dosaggio raccomandato.

Non sono stati condotti studi preclinici per valutare il potenziale carcinogenico o mutagenico di ixekizumab.

Non sono stati osservati effetti sugli organi riproduttivi, cicli mestruali o sperma nelle scimmie cynomolgus sessualmente mature che sono state trattate con ixekizumab per 13 settimane con una dose settimanale di 50 mg/kg per via sottocutanea.

Negli studi di tossicità dello sviluppo, è stato dimostrato che ixekizumab attraversava la placenta ed era presente nel sangue dei nascituri fino all'età di 6 mesi. Una più alta incidenza di mortalità post-natale si è verificata nella prole di scimmie a cui è stato somministrato ixekizumab rispetto ai controlli simultanei. Ciò era principalmente correlato al parto anticipato o all'incuria materna verso la prole, risultati comuni negli studi sui primati non umani e considerati clinicamente irrilevanti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio citrato
Acido citrico, anidro
Sodio cloruro
Polisorbato 80
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Taltz può essere conservato non refrigerato fino a un massimo di 5 giorni ad una temperatura non superiore a 30 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

1 ml di soluzione in una siringa di vetro chiaro tipo I

La siringa è posizionata all'interno di una penna monouso monodose.

Confezioni da 1, 2 o 3 penne preriempite.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Le istruzioni per l'uso della penna, incluse nel foglio illustrativo, devono essere seguite attentamente.

La penna preriempita è solo monouso.

Taltz non deve essere usato se si osservano particelle o se la soluzione appare torbida e/o chiaramente marrone.

Taltz non deve essere usato se è stato congelato.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Paesi Bassi.

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1085/001

EU/1/15/1085/002

EU/1/15/1085/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 25 aprile 2016

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Eli Lilly Kinsale Limited
Dunderrow
Kinsale
Co. Cork
Irlanda

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Eli Lilly Italia S.p.A.
Via Gramsci 731/733
50019 Sesto Fiorentino (FI)
Italia

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).