

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Skyrizi 600 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 600 mg risankizumab i 10,0 ml lösning.

Risankizumab är en humaniserad monoklonal antikropp av typen immunglobulin G1 (IgG1) som produceras i ovarieceller från kinesisk hamster (CHO) med rekombinant DNA-teknik.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

Lösningen är färglös till svagt gulaktig och klar till svagt opalescent.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Crohns sjukdom

Skyrizi är avsett för behandling av vuxna patienter med måttlig till svår aktiv Crohns sjukdom med otillräckligt behandlingssvar på, förlorat behandlingssvar eller intolerans mot konventionell behandling eller en biologisk behandling.

Ulcerös kolit

Skyrizi är avsett för behandling av vuxna patienter med måttlig till svår aktiv ulcerös kolit med otillräckligt behandlingssvar, förlorat behandlingssvar eller intolerans mot konventionell behandling, eller en biologisk behandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

Detta läkemedel är avsett att användas under vägledning och överinseende av läkare med erfarenhet av diagnos och behandling av de sjukdomar som Skyrizi är avsett för.

Dosering

Crohns sjukdom

Den rekommenderade dosen är 600 mg som administreras via intravenös infusion vid vecka 0, vecka 4 och vecka 8, följt av 360 mg administrerat via subkutan injektion vid vecka 12 och därefter var 8:e vecka. Behandlingsavbrott bör övervägas för patienter som inte har visat något svar efter 24 veckors behandling.

För efterföljande subkutan doseringsregim, se avsnitt 4.2 i produktresumén för Skyrizi 360 mg injektionsvätska, lösning i cylinderampull och Skyrizi 90 mg förfylld spruta.

Ulcerös kolit

Den rekommenderade induktionsdosen är 1 200 mg som administreras via intravenös infusion vid vecka 0, vecka 4 och vecka 8. Med start vecka 12 och därefter var 8:e vecka är den rekommenderade underhållsdosen baserat på den patientens individuella tillstånd:

- En dos på 180 mg, administrerad som subkutan injektion, är rekommenderad till patienter med ett adekvat behandlingssvar efter induktion
- En dos på 360 mg, administrerad som subkutan injektion, är rekommenderad till patienter med otillräckligt behandlingssvar efter induktion

Behandlingsavbrott bör övervägas för patienter som inte har visat något svar efter 24 veckors behandling.

För efterföljande subkutan doseringsregim, se avsnitt 4.2 i produktresumén för Skyrizi 180 mg och 360 mg injektionsvätska, lösning i cylinderampull.

Missad dos

Om en dos missas ska dosen tas så snart som möjligt. Därefter ska doseringen återupptas enligt ordinarie schema.

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering krävs (se avsnitt 5.2).

Det finns begränsad information om behandling av personer ≥ 65 år.

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Inga särskilda studier har utförts för att utvärdera vilken effekt nedsatt lever- eller njurfunktion har på farmakokinetiken hos Skyrizi. Dessa tillstånd förväntas generellt sett inte ha någon signifikant inverkan på farmakokinetiken hos monoklonala antikroppar och inga dosjusteringar anses vara nödvändiga (se avsnitt 5.2).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Skyrizi hos barn i åldern 0-17 år för behandling av Crohns sjukdom och ulcerös kolit har ännu inte fastställts. Tillgängliga data beskrivs i avsnitt 5.1 och 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan göras.

Överviktiga patienter

Ingen dosjustering krävs (se avsnitt 5.2).

Administreringssätt

För intravenös infusion.

Skyrizi koncentrat till infusionsvätska, lösning är endast avsett för intravenös infusion. Dosen 600 mg ska administreras under minst en timme och dosen 1 200 mg ska administreras under minst två timmar. Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Kliniskt betydelsefulla aktiva infektioner (t.ex. aktiv tuberkulos, se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsårsnummer dokumenteras.

Infektioner

Risankizumab kan öka risken för infektion.

För patienter med kronisk infektion, återkommande infektioner eller kända riskfaktorer för infektion, bör risankizumab användas med försiktighet. Behandling med risankizumab bör inte påbörjas hos patienter med klinisk betydelsefull aktiv infektion förrän infektionen gått över eller behandlats på lämpligt sätt.

Patienter som behandlas med risankizumab ska instrueras att söka medicinsk rådgivning om tecken eller symtom på kliniskt betydelsefull kronisk eller akut infektion uppstår. Om en patient utvecklar en sådan infektion eller inte svarar på insatt standardbehandling för infektionen ska patienten övervakas noga och risankizumab ska inte administreras förrän infektionen har gått över.

Tuberkulos

Innan behandling med risankizumab påbörjas bör patienterna undersökas med avseende på tuberkulosinfektion (TB). Patienter som får risankizumab bör övervakas avseende tecken och symtom på aktiv TB. Behandling mot TB bör övervägas innan behandling med risankizumab påbörjas hos patienter med anamnes på latent eller aktiv TB för vilka en adekvat behandlingskur inte kan bekräftas.

Immuniseringar

Överväg att slutföra alla lämpliga vaccinationer enligt aktuella riktlinjer för vaccinering innan behandling med risankizumab påbörjas. Om en patient har blivit vaccinerad med levande viralt eller bakteriellt vaccin är rekommendationen att vänta minst 4 veckor innan behandling med risankizumab påbörjas. Patienter som behandlas med risankizumab bör inte få levande vaccin under pågående behandling och i minst 21 veckor efter avslutad behandling (se avsnitt 5.2).

Överkänslighet

Allvarliga överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaxi, har rapporterats vid användning av risankizumab (se avsnitt 4.8). Om en allvarlig överkänslighetsreaktion inträffar ska administreringen av risankizumab omedelbart avbrytas och lämplig behandling påbörjas.

Hjälpämnen med känd effekt

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Risankizumab förväntas inte genomgå metabolism med hjälp av leverenzymmer eller renal eliminering. Inga interaktioner förväntas mellan risankizumab och inhibitorer, inducerare eller substrat till läkemedelsmetaboliserande enzymer och ingen dosjustering behövs (se avsnitt 5.2).

Samtidig immunsuppressiv behandling

Säkerhet och effekt för risankizumab i kombination med immunsuppressiva läkemedel, inklusive biologiska läkemedel, har inte utvärderats.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska använda en effektiv preventivmetod under pågående behandling och i minst 21 veckor efter avslutad behandling.

Graviditet

Det finns ingen eller begränsad mängd data (färre än 300 graviditeter) från användning av risankizumab hos gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter. Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av risankizumab under graviditet.

Amning

Det är okänt om risankizumab utsöndras i bröstmjölk. Det är dock känt att humant IgG utsöndras i bröstmjölk under de första dagarna efter födseln, vilket sjunker till låga koncentrationer kort därefter. En risk för det ammande spädbarnet kan därför inte uteslutas under denna korta period. Ett beslut måste tas huruvida man ska avbryta/avstå från behandling med risankizumab efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandlingen med risankizumab för kvinnan.

Fertilitet

Effekten av risankizumab på fertiliteten hos människa har inte utvärderats. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga effekter avseende fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Risankizumab har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligast rapporterade biverkningarna var övre luftvägsinfektioner (15,6 % vid Crohns sjukdom och 26,2 % vid ulcerös kolit).

Biverkningstabell

Biverkningar för risankizumab från kliniska studier (tabell 1) är listade enligt MedDRA-organsystemklass och är baserade på följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp anges biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Biverkningstabell

Organsystemklass	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer	Mycket vanliga	Övre luftvägsinfektioner ^a
	Vanliga	Tinea-infektioner ^b
	Mindre vanliga	Folikulit
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk ^c
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Klåda Hudutslag Eksem
	Mindre vanliga	Urtikaria
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Trötthet ^d Reaktioner vid injektionsstället ^e
Immunsystemet	Sällsynta	Anafylaktiska reaktioner

^a Inklusive: luftvägsinfektion (viral, bakteriell eller ospecificerad), sinusit (inklusive akut), rinit, nasofaryngit, faryngit (inklusive viral), tonsillit, laryngit, trakeit

^b Inklusive: tinea pedis, tinea cruris, tinea corporis, tinea versicolor, tinea manuum, onykomykos, tinea infektion

^c Inklusive: huvudvärk, spänningshuvudvärk, bihålerelaterad huvudvärk

^d Inklusive: trötthet, asteni, allmän sjukdomskänsla

^e Inklusive: blåmärken vid injektionsstället, erytem, hematom, blödning, irritation, smärta, klåda, reaktion, svullnad, induration, överkänslighet, noder, utslag, urtikaria, vesiklar, värmekänsla, erytem vid infusionsstället, extravasation, reaktion, svullnad

Beskrivning av utvalda biverkningar

Psoriasis

Infektioner

Över hela psoriasisprogrammet, inklusive långvarig exponering för risankizumab, var antalet infektioner 75,5 händelser per 100 patientår. Majoriteten av fallen var inte allvarliga utan lindriga till måttliga i allvarlighetsgrad och ledde inte till att behandlingen med risankizumab avbröts. Frekvensen av allvarliga infektioner var 1,7 händelser per 100 patientår (se avsnitt 4.4).

Crohns sjukdom

Den övergripande säkerhetsprofilen hos patienter med Crohns sjukdom som behandlades med risankizumab överensstämde med säkerhetsprofilen hos patienter med andra indikationer.

Infektioner

Antalet infektioner i poolade data från de 12 veckor långa induktionsstudierna var 83,3 händelser per 100 patientår hos patienter som behandlades med risankizumab 600 mg intravenöst jämfört med 117,7 händelser per 100 patientår vid placebo. Antalet allvarliga infektioner var 3,4 händelser per 100 patientår hos patienter behandlade med risankizumab 600 mg intravenöst jämfört med 16,7 händelser per 100 patientår vid placebo (se avsnitt 4.4).

Antalet infektioner i den 52 veckor långa underhållsstudien var 57,7 händelser per 100 patientår hos patienter som behandlades med risankizumab 360 mg subkutant efter risankizumabinduktion jämfört med 76,0 händelser per 100 patientår hos patienter som fått placebo efter risankizumabinduktion. Antalet allvarliga infektioner var 6,0 händelser per 100 patientår hos patienter behandlade med risankizumab 360 mg subkutant efter risankizumabinduktion, jämfört med 5,0 händelser per 100 patientår hos patienter som fått placebo efter risankizumabinduktion (se avsnitt 4.4).

Ulcerös kolit

Den övergripande säkerhetsprofilen hos patienter med ulcerös kolit som behandlades med risankizumab överensstämde med säkerhetsprofilen hos patienter med andra indikationer.

Infektioner

Antalet infektioner i poolade data från den 12 veckor långa induktionsstudien var 78,3 händelser per 100 patientår hos patienter som behandlades med risankizumab 1 200 mg intravenöst jämfört med 74,2 händelser per 100 patientår vid placebo. Antalet allvarliga infektioner var 3,0 händelser per 100 patientår hos patienter som behandlades med risankizumab 1 200 mg intravenöst jämfört med 5,4 händelser per 100 patientår vid placebo (se avsnitt 4.4).

Antalet infektioner i den 52 veckor långa underhållsstudien var 67,4 händelser per 100 patientår hos patienter som behandlades med risankizumab 180 mg subkutant och 56,5 händelser per 100 patientår hos patienter som behandlades med risankizumab 360 mg subkutant efter risankizumabinduktion jämfört med 64,6 händelser per 100 patientår hos patienter som fick placebo efter risankizumabinduktion. Antalet allvarliga infektioner var 1,1 händelser per 100 patientår hos patienter som behandlades med risankizumab 180 mg subkutant och 0,6 händelser per 100 patientår hos patienter som behandlades med risankizumab 360 mg subkutant efter risankizumabinduktion jämfört med 2,3 händelser per 100 patientår hos patienter som fick placebo efter risankizumabinduktion (se avsnitt 4.4).

Immunogenicitet

Hos patienter behandlade med de rekommenderade doserna av intravenös induktion samt subkutana underhållsdoser av risankizumab vid kliniska studier av Crohns sjukdom i upp till 64 veckor detekterades behandlingsutlösta och neutraliserande antikroppar hos 3,4 % (2/58) respektive 0 % (0/58) av de utvärderade patienterna.

Hos patienter med ulcerös kolit som behandlades med risankizumab enligt de rekommenderade intravenösa induktionsdoserna och subkutana underhållsdoserna (180 mg eller 360 mg) i upp till 64 veckor i kliniska studier av ulcerös kolit, detekterades behandlingsutlösta och

neutraliserande antikroppar hos 8,9 % (8/90) respektive 6,7 % (6/90) för dosen 180 mg subkutant, samt hos 4,4 % (4/91) respektive 2,2 % (2/91) för dosen 360 mg subkutant hos de utvärderade patienterna.

Antikroppar mot risankizumab inklusive neutraliserande antikroppar associerades inte med förändringar i klinisk respons eller säkerhet.

Äldre

Det finns begränsad säkerhetsinformation om behandling av personer ≥ 65 år.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

I händelse av överdosering är rekommendationen att patienten övervakas med avseende på tecken eller symtom på biverkningar och att lämplig symtomatisk behandling sätts in omedelbart.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: immunsuppressiva medel, interleukinhämmare, ATC-kod: L04AC18

Verkningsmekanism

Risankizumab är en humaniserad monoklonal antikropp av typen immunglobulin G1 (IgG1) som med hög affinitet binder selektivt till p19-subenheten på humant interleukin-23 (IL-23) cytokin, utan att binda till IL-12 och hämmar dess interaktion med IL-23 receptorkomplexet. IL-23 är ett cytokin som är inblandat i inflammatoriska reaktioner och immunsvaret. Genom att blockera IL-23 från att binda till dess receptor hämmar risankizumab IL-23-beroende cellsignaler och frisättning av pro-inflammatoriska cytokiner.

Farmakodynamisk effekt

I en studie av psoriasispatienter nedreglerades genuttrycket i huden för de gener som är förknippade med IL-23/IL-17-axeln efter enkeldoser med risankizumab. Minskad epidermal tjocklek, infiltration av inflammatoriska celler och uttryck av sjukdomsmarkörer för psoriasis observerades också i psoriasislesioner.

I en fas 2-studie av patienter med Crohns sjukdom sågs en reduktion av uttrycket av gener som är associerade med IL-23/Th17-axeln i tarmvävnad efter flera doser av risankizumab. Dessutom observerades

reduktioner av fekalt calprotectin (FCP), C-reaktivt protein i serum (CRP) och IL-22 efter flera doser i fas 3-induktionsstudier med Crohns-patienter. Reduktioner av FCP, CRP och IL-22 i serum bibehölls till och med vecka 52 i underhållsstudien.

I en fas 2b/3-studie av patienter med ulcerös kolit observerades en statistiskt signifikant och kliniskt meningsfull minskning från baslinjen av de inflammatoriska biomarkörerna FCP och CRP, samt av den IL-23-associerade biomarkören IL-22 i serum vid vecka 12 i induktionsstudien. Reduktioner av FCP, CRP och IL-22 i serum bibehölls till och med vecka 52 i underhållsstudien.

Klinisk effekt och säkerhet

Crohns sjukdom

Effekt och säkerhet för risankizumab utvärderades hos 1 419 patienter med måttlig till svår aktiv Crohns sjukdom i tre randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade multicenterstudier. De patienter som deltog var 16 år och äldre med ett CDAI (Crohn´s Disease Activity Index) på 220 till 450, en genomsnittlig avföringsfrekvens (SF, stool frequency) på ≥ 4 och/eller genomsnittlig poäng för daglig buksmärta (APS) på ≥ 2 , och en SES-CD (Simple Endoscopic Score for CD) på ≥ 6 , eller ≥ 4 för isolerad sjukdom, exklusive den begränsande komponenten och bekräftat av en central granskare.

Två 12-veckorsstudier med intravenös induktion (ADVANCE och MOTIVATE) genomfördes. Dessa innefattade en 12 veckor lång förlängningsperiod för patienter som inte uppnådde SF/APS klinisk respons vid vecka 12 (≥ 30 % minskning av SF och/eller ≥ 30 % minskning av APS och ingen av dem sämre än baslinjen). ADVANCE och MOTIVATE följdes av en 52 veckor lång randomiserad utsättningsstudie av subkutan underhållsbehandling (FORTIFY) till vilken man rekryterade patienter med SF/APS klinisk respons till intravenös induktionsbehandling, vilken utgjorde minst 64 veckors behandling.

ADVANCE och MOTIVATE

I studierna ADVANCE och MOTIVATE randomiserades patienterna till att antingen få risankizumab 600 mg (rekommenderad dos), 1 200 mg eller placebo vid vecka 0, vecka 4 och vecka 8.

I ADVANCE hade 58 % (491/850) patienter sviktat på eller varit intoleranta mot en eller flera biologiska behandlingar (tidigare biologisk behandlingssvikt), och 42 % (359/850) hade sviktat på eller varit intoleranta mot konventionella läkemedel men inte biologiska läkemedel (utan tidigare biologisk behandlingssvikt). I ADVANCE, bland patienterna utan tidigare biologisk behandlingssvikt, var (87 %) 314/359 naiva för biologisk behandling och återstående 13 % hade fått en biologisk behandling men aldrig sviktat eller uppvisat intolerans. Alla patienter i MOTIVATE hade tidigare sviktat på behandling med biologiskt läkemedel.

I båda studierna uppnådde en större andel patienter som behandlades med risankizumab de co-primära effektmåten klinisk remission vid vecka 12 och endoskopisk respons vid vecka 12 jämfört med placebo. Förstärkt SF/APS klinisk respons och klinisk remission var signifikant så tidigt som vecka 4 hos patienter som behandlades med risankizumab och fortsatte att förbättras till och med vecka 12 (tabell 2).

Tabell 2. Effektergebnat i ADVANCE och MOTIVATE

	ADVANCE		MOTIVATE	
	Risankizumab		Risankizumab	

	Placebo intravenöst (N=175) %	600 mg intravenöst (N=336) %	Behandlingsskillnad ^d (95 % KI)	Placebo intravenöst (N=187) %	600 mg intravenöst (N=191) %	Behandlingsskillnad ^d (95 % KI)
Co-primära effektmått						
Klinisk remission vid vecka 12 ^e	22 %	43 %	22 % [14 %, 30 %] ^a	19 %	35 %	15 % [6 %, 24 %] ^b
Endoskopisk respons vid vecka 12 ^f	12 %	40 %	28 % [21 %, 35 %] ^a	11 %	29 %	18 % [10 %, 25 %] ^a
Ytterligare effektmått						
Förstärkt SF/APS klinisk respons vid vecka 4 ^g	31 %	46 %	15 % [6 %, 23 %] ^b	32 %	45 %	14 % [4 %, 23 %] ^c
Förstärkt SF/APS klinisk respons vid vecka 12 ^g	42 %	63 %	21 % [12 %, 30 %] ^a	39 %	62 %	23 % [13 %, 33 %] ^a
CDAI <150 vid vecka 4	10 %	18 %	8 % [1 %, 14 %] ^c	11 %	21 %	10 % [2 %, 17 %] ^c
CDAI <150 vid vecka 12	25 %	45 %	21 % [12 %, 29 %] ^a	20 %	42 %	22 % [13 %, 31 %] ^a
Slemhinneläggning vid vecka 12 ^h	(N=173) 8 %	(N=336) 21 %	14 % [8 %, 19 %] ^a	(N=186) 4 %	(N=190) 14 %	9 % [4 %, 15 %] ^b
Endoskopisk remission vid vecka 12 ⁱ	9 %	24 %	15 % [9 %, 21 %] ^a	4 %	19 %	15 % [9 %, 21 %] ^a
^a Statistiskt signifikant, kontrollerat för multiplicitet för risankizumab jämfört med placebo ($p < 0,001$). ^b Statistiskt signifikant, kontrollerat för multiplicitet för risankizumab jämfört med placebo ($p \leq 0,01$). ^c Nominellt $p \leq 0,05$ risankizumab jämfört med placebo. ^d Justerad behandlingsskillnad. ^e Klinisk remission baserad på SF/APS: genomsnittlig daglig SF $\leq 2,8$ och inte sämre än baslinjen och genomsnittlig daglig AP-poäng ≤ 1 och inte sämre än baslinjen. ^f Endoskopisk respons: mer än 50 % minskning av SES-CD från baslinjen, eller en minskning med minst 2 poäng för patienter med en baslinjepoäng på 4 och isolerad ileal sjukdom. ^g Förstärkt SF/APS klinisk respons: ≥ 60 % minskning av genomsnittlig daglig SF och/eller ≥ 35 % minskning av genomsnittlig daglig AP-poäng och ingen av dem sämre än baslinjen, och/eller klinisk remission. ^h Slemhinneläggning: SES-CD-subpoäng för ulcererad yta på 0 poäng hos patienter med en subpoäng på ≥ 1 vid baslinjen. ⁱ Endoskopisk remission: SES-CD ≤ 4 och minst 2 poängs reduktion jämfört med baslinjen och ingen subpoäng över 1 i någon individuell variabel.						

Vid vecka 12 uppnådde en högre andel av patienter behandlade med risankizumab en minskning på minst 100 poäng i baslinje-CDAI jämfört med placebo (ADVANCE, risankizumab = 60 %, placebo = 37 %, $p < 0,001$; MOTIVATE, risankizumab = 60 %, placebo = 30 %, $p < 0,001$)

Vid vecka 12 uppnådde en högre andel av patienter behandlade med risankizumab både förstärkt SF/APS klinisk respons och endoskopisk respons vid vecka 12 jämfört med placebo (ADVANCE, risankizumab = 31 %, placebo = 8 %, $p < 0,001$; MOTIVATE, risankizumab = 21 %, placebo = 7 %, $p < 0,001$).

Resultaten för de co-primära effektmåten för subgrupperna (utan justering för multiplicitet) med och utan tidigare biologisk behandlingssvikt presenteras i tabell 3.

Tabell 3. Effekter vid vecka 12 för subgrupperna med tidigare biologisk behandlingssvikt och patienter utan tidigare biologisk behandlingssvikt i ADVANCE

	ADVANCE		
	Placebo intravenöst	Risankizumab 600 mg	Behandlingskillnad (95 % KI)
Klinisk remission per SF/AP-poäng			
Tidigare biologisk behandlingssvikt	23 % (N=97)	41 % (N=195)	18 % [7 %, 29 %]
Utan tidigare biologisk behandlingssvikt	21 % (N=78)	48 % (N=141)	27 % [15 %, 39 %]
Endoskopisk respons			
Tidigare biologisk behandlingssvikt	11 % (N=97)	33 % (N=195)	21 % [12 %, 31 %]
Utan tidigare biologisk behandlingssvikt	13 % (N=78)	50 % (N=141)	38 % [27 %, 49 %]

I ADVANCE uppnådde en högre andel av patienter behandlade med risankizumab med och utan tidigare biologisk behandlingssvikt CDAI < 150 jämfört med placebo (med tidigare biologisk behandlingssvikt, risankizumab = 42 %, placebo = 26 %; utan tidigare biologisk behandlingssvikt, risankizumab = 49 %, placebo = 23 %).

CD-relaterade sjukhusinläggningar

Frekvenserna av CD-relaterade sjukhusinläggningar till och med vecka 12 var lägre hos patienter behandlade med risankizumab jämfört med placebo (ADVANCE, risankizumab = 3 %, placebo = 12 %, $p < 0,001$; MOTIVATE, risankizumab = 3 %, placebo = 11 %, $p \leq 0,01$).

FORTIFY

I underhållsstudien FORTIFY utvärderades 462 patienter med SF/APS klinisk respons på 12 veckors intravenös induktionsbehandling med risankizumab i studierna ADVANCE och MOTIVATE. Patienter fortsatte sin behandling genom att randomiseras till underhållsbehandling av antingen risankizumab 360 mg subkutant (rekommenderad dos), risankizumab 180 mg subkutant var 8:e vecka, eller till en utsättningsarm där de fick placebo subkutant var 8:e vecka i upp till 52 veckor.

De co-primära effektmåten var klinisk remission vid vecka 52 och endoskopisk respons vid vecka 52. Co-primära effektmått mättes också hos patienter med och utan tidigare biologisk behandlingssvikt (se tabell 4).

Tabell 4. Effektergebnat i FORTIFY vid vecka 52 (64 veckor från insättning av induktionsdos)

	FORTIFY		
	Risankizumab intravenös-induktion/ Placebo subkutan ^f (N=164) %	Risankizumab intravenös-induktion/ Risankizumab 360 mg subkutan ^t (N=141) %	Behandlingsskillnad (95 % KI)
Co-primära effektmått			
Klinisk remission	40 %	52 %	15 % [5 %, 25 %] ^{a,g}
Tidigare biologisk behandlingssvikt	34 % (N = 123)	48 % (N = 102)	14 % [1 %, 27 %]
Utan tidigare biologisk behandlingssvikt	56 % (N = 41)	62 % (N = 39)	5 % [-16 %, 27 %]
Endoskopisk respons	22 %	47 %	28 % [19 %, 37 %] ^{b,g}
Tidigare biologisk behandlingssvikt	20 % (N = 123)	44 % (N = 102)	23 % [11 %, 35 %]
Utan tidigare biologisk behandlingssvikt	27 % (N = 41)	54 % (N = 39)	27 % [6 %, 48 %]
Ytterligare effektmått			
Förstärkt SF/APS klinisk respons	49 %	59 %	13 % [2 %, 23 %] ^{e,g}
Underhåll av klinisk remission^h	(N = 91) 51 %	(N = 72) 69 %	21 % [6 %, 35 %] ^{d,g}
Endoskopisk remission	13 %	39 %	28 % [20 %, 37 %] ^{c,g}
Slemhinne^läkning	(N = 162) 10 %	(N = 141) 31 %	22 % [14 %, 30 %] ^{c,g}
<p>^a Statistiskt signifikant, kontrollerat för multiplicitet för risankizumab jämfört med placebo ($p \leq 0,01$).</p> <p>^b Statistiskt signifikant, kontrollerat för multiplicitet för risankizumab jämfört med placebo ($p < 0,001$).</p> <p>^c Nominellt $p < 0,001$ risankizumab jämfört med placebo, utan kontroll av typ I fel.</p> <p>^d Nominellt $p \leq 0,01$ risankizumab jämfört med placebo, utan kontroll av typ I fel.</p> <p>^e Nominellt $p \leq 0,05$ risankizumab jämfört med placebo, utan kontroll av typ I fel.</p> <p>^f Gruppen med enbart induktion bestod av patienter som uppnått klinisk respons på induktionsbehandling med risankizumab och randomiserades till att få placebo i underhållsstudien (FORTIFY).</p> <p>^g Justerad behandlingsskillnad.</p> <p>^h Underhåll av klinisk remission: klinisk remission vid vecka 52 hos patienter med klinisk remission vid vecka 0.</p>			

Djup remission (klinisk remission och endoskopisk remission) vid vecka 52 observerades med högre frekvens hos patienter som behandlades med risankizumab intravenöst/risankizumab subkutan^t jämfört med patienter som fick risankizumab intravenöst/placebo subkutan^t (28 % respektive 10 %, nominellt $p < 0,001$).

Vid vecka 52 uppnådde en högre andel patienter som behandlades med risankizumab intravenöst/risankizumab subkutant CDAI < 150 jämfört med risankizumab intravenöst/placebo subkutant (52 % respektive 41 %, nominellt $p \leq 0,01$). En högre andel patienter som behandlades med risankizumab intravenöst/risankizumab subkutant uppnådde en minskning på minst 100 poäng i baslinjepoäng för CDAI jämfört med patienter som behandlades med risankizumab intravenöst/placebo subkutant (62 % respektive 48 %, nominellt $p \leq 0,01$).

91 patienter som inte uppvisade SF/APS klinisk respons 12 veckor efter risankizumabinduktion i studierna ADVANCE och MOTIVATE fick en subkutan 360 mg-dos av risankizumab vid vecka 12 och vecka 20. Av dessa patienter uppnådde 64 % (58/91) SF/APS klinisk respons vid vecka 24; 33 av patienterna som uppnådde SF/APS klinisk respons inkluderades i FORTIFY och fortsatte att få risankizumab 360 mg subkutant var 8:e vecka i upp till 52 veckor. Bland dessa patienter uppnådde 55 % (18/33) klinisk remission och 45 % (15/33) uppnådde endoskopisk respons vid vecka 52.

I FORTIFY hade 30 patienter förlorat respons på risankizumab 360 mg subkutant-behandling och fick rescue-behandling med risankizumab (1 200 mg intravenös-engångsdos, följt av 360 mg subkutant var 8:e vecka). Av dessa patienter uppnådde 57 % (17/30) SF/APS klinisk respons vid vecka 52. Dessutom uppnådde 20 % (6/30) och 34 % (10/29) av patienterna klinisk remission respektive endoskopisk respons vid vecka 52.

Hälsorelaterade och livskvalitetsresultat

Hälsorelaterad livskvalitet bedömdes med IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire), SF-36 (36-Item Short Form Health Survey). Förbättring av trötthet utvärderades med skalan FACIT-Fatigue (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue). Arbetsproduktiviteten utvärderades med frågeformuläret WPAI-CD (Work Productivity and Activity Impairment CD Questionnaire).

Vid vecka 12 i ADVANCE och MOTIVATE uppnådde patienter som behandlades med risankizumab kliniskt meningsfulla förbättringar från baslinjen i IBDQ-totalpoäng, alla IBDQ-domänpoäng (tarmsymtom, systemisk funktion, emotionell funktion och social funktion), SF-36-sammanfattningspoäng för fysisk och mental komponent, FACIT-Fatigue och WPAI-CD jämfört med placebo. För WPAI-CD påvisades större reduktioner av nedsättning under arbetet, övergripande arbetsnedsättning och aktivitetsnedsättning i ADVANCE; och större reduktion av aktivitetsnedsättning påvisades i MOTIVATE. Dessa förbättringar upprätthölls hos patienter som behandlades med risankizumab intravenöst/risankizumab subkutant i FORTIFY till och med vecka 52.

Ulcerös kolit

Effekt och säkerhet för risankizumab utvärderades hos patienter med måttlig till svår aktiv ulcerös kolit i två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade multicenterstudier. Patienterna som deltog var ≥ 18 och ≤ 80 år gamla och hade en anpassad Mayo-poäng (adapted Mayo Score; aMS) på 5 till 9 (genom användning av Mayos poängssystem, exklusive läkarens totala bedömning (Physicians Global Assessment)) med en delpoäng för endoskopi (ES) på 2 eller 3 vid screeningendoskopi, bekräftad genom central granskning.

Den 12 veckor långa intravenösa induktionsstudien (INSPIRE) inkluderade en 12 veckor lång förlängningsperiod för patienter som inte uppnådde klinisk respons [definierat som en minskning från baslinjen av aMS ≥ 2 poäng och ≥ 30 % från baslinjen och en minskning av delpoäng för rektalblödning (RBS, rectal bleeding subscore) ≥ 1 eller en absolut RBS ≤ 1] vid vecka 12. INSPIRE följdes av en 52 veckor

lång randomiserad utsättningsstudie av subkutan underhållsbehandling (COMMAND) som rekryterade patienter med klinisk respons på 12 veckors intravenös induktionsbehandling med risankizumab, vilket motsvarar minst 64 veckors behandling.

INSPIRE

I studien INSPIRE randomiserades 975 patienter till antingen risankizumab 1 200 mg eller placebo vid vecka 0, vecka 4 och vecka 8.

I INSPIRE hade 52 % (503/975) av patienterna sviktat på (otillräckligt behandlingssvar eller intolerans) en eller flera biologiska behandlingar, JAK-hämmare och/eller S1P-receptormodulatorer. Av dessa 503 patienter hade 488 (97 %) sviktat på biologisk behandling och 90 (18 %) hade sviktat på JAK-hämmare.

Registrerade patienter tilläts använda en stabil dos av orala kortikosteroider (upp till 20 mg/dag prednisolon eller motsvarande), immunmodulerande medel och aminosalicylater. Vid baslinjen i INSPIRE fick 36 % av patienterna kortikosteroider, 17 % av patienterna fick immunmodulerande medel och 73 % av patienterna fick aminosalicylater. Patienternas sjukdomsaktivitet var måttlig (aMS \leq 7) hos 58 % av patienterna och svår (aMS $>$ 7) hos 42 % av patienterna.

I INSPIRE uppnådde en signifikant större andel patienter som behandlades med risankizumab det primära effektmåttet klinisk remission baserat på aMS [definierat som en delpoäng för avföringsfrekvens på (SFS, rectal bleeding subscore) \leq 1, och inte större än vid baslinjen, RBS = 0, och ES \leq 1 utan tecken på skörhet] vid vecka 12 jämfört med placebo (tabell 5). Resultaten av det primära effektmåttet och de viktigaste sekundära effektmåtten anges i tabell 5.

Tabell 5. Effektergebnat i INSPIRE vid vecka 12

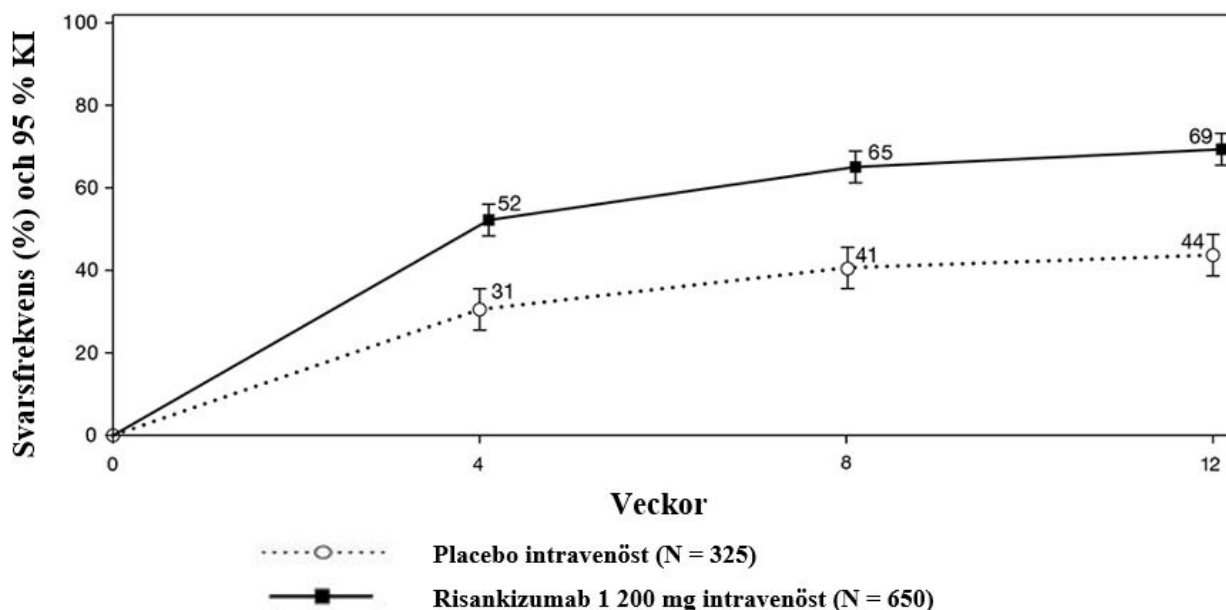
Effektmått	Placebo intravenöst (N = 325) %	Risankizumab 1 200 mg intravenöst (N = 650) %	Behandlings-skillnad (95 % KI)
Sjukdomsaktivitet och UC-symtom			
Klinisk remission^{ab}	6 %	20 %	14 % ^f [10 %, 18 %]
Med svikt på biologisk behandling och/eller JAK-hämmare	4 % (N = 170)	11 % (N = 333)	7 % [3 %, 12 %]
Utan svikt på biologisk behandling och/eller JAK-hämmare	8 % (N = 155)	30 % (N = 317)	21 % [15 %, 28 %]
Klinisk respons^c	36 %	64 %	29 % ^f [22 %, 35 %]
Med svikt på biologisk behandling och/eller JAK-hämmare	31 % (N = 170)	55 % (N = 333)	24 % [15 %, 33 %]
Utan svikt på biologisk behandling och/eller JAK-hämmare	41 % (N = 155)	74 % (N = 317)	33 % [24 %, 42 %]
Endoskopisk och histologisk bedömning			

Slemhinneläkning^d	12 %	37 %	24 % ^f [19 %, 29 %]
Med svikt på biologisk behandling och/eller JAK-hämmare	10 % (N = 170)	26 % (N = 333)	16 % [9 %, 22 %]
Utan svikt på biologisk behandling och/eller JAK-hämmare	14 % (N = 155)	48 % (N = 317)	33 % [26 %, 41 %]
Histologisk-endoskopisk slemhinneläkning^e	8 %	24 %	17 % ^f [12 %, 21 %]
Med svikt på biologisk behandling och/eller JAK-hämmare	7 % (N = 170)	16 % (N = 333)	9 % [3 %, 14 %]
Utan svikt på biologisk behandling och/eller JAK-hämmare	8 % (N = 155)	33 % (N = 317)	25 % [18 %, 32 %]
<p>^a Primärt effektmått</p> <p>^b Klinisk remission baserat på aMS: SFS ≤ 1, och inte större än vid baslinjen, RBS = 0 och ES ≤ 1 utan tecken på skörhet</p> <p>^c Klinisk respons baserat på aMS: minskning från baslinjen ≥ 2 poäng och ≥ 30% och en minskning av RBS ≥ 1 eller en absolut RBS ≤ 1</p> <p>^d ES ≤ 1 utan tecken på skörhet</p> <p>^e ES ≤ 1 utan tecken på skörhet och Geboes-poäng ≤ 3,1 (vilket tyder på neutrofil infiltration i < 5% av kryptorna, ingen kryptdestruktion och inga erosioner, ulcerationer eller granulovävnad)</p> <p>^f p < 0,00001, justerad behandlingsskillnad (95 % KI)</p>			

Klinisk sjukdomsaktivitet och symtom

Den partiellt anpassade Mayo-poängskalan (paMS) innefattar SFS och RBS. Klinisk respons baserat på paMS definieras som en minskning med ≥ 1 poäng och ≥ 30 % från baslinjen och en minskning av RBS ≥ 1 eller en absolut RBS ≤ 1. Resultaten av klinisk respons baserat på paMS över tid i INSPIRE visas i figur 1. Effekten inträdde snabbt och en större andel patienter som behandlades med risankizumab uppnådde klinisk respons så tidigt som vecka 4 jämfört med placebo (52 % respektive 31 %, p < 0,00001).

Figur 1. Andel patienter som uppnådde klinisk respons baserat på pAMS över tid i induktionsstudien INSPIRE



En signifikant större andel patienter som behandlades med risankizumab jämfört med placebo hade ingen buksmärta (36 % respektive 26 %, $p < 0,01$) och inga tarmträngningar (44 % respektive 28 %, $p < 0,00001$) vid vecka 12.

Andra UC-symtom

Antalet episoder av avföringsinkontinens per vecka minskade i signifikant större utsträckning hos patienter som behandlades med risankizumab jämfört med placebo vid vecka 12 (förändring från baslinjen för risankizumab = -3,8; placebo = -2,2, $p = 0,00003$).

Andelen patienter som inte hade några nattliga tarmtömningar var signifikant större hos patienter som behandlades med risankizumab jämfört med placebo vid vecka 12 (67 % jämfört med 43 %, $p < 0,00001$).

Andelen patienter som inte hade tenesmus var signifikant större hos patienter som behandlades med risankizumab jämfört med placebo vid vecka 12 (49 % respektive 30 %, $p < 0,00001$).

Antalet dagar med sömnavbrott på grund av UC-symtom per vecka minskade i signifikant större utsträckning hos patienter som behandlades med risankizumab jämfört med placebo vid vecka 12 (förändring från baslinjen för risankizumab = -2,5; placebo = -1,5; $p < 0,00001$).

UC-relaterade sjukhusinläggningar

Frekvenserna av UC-relaterade sjukhusinläggningar till och med vecka 12 var signifikant lägre hos patienter som behandlades med risankizumab jämfört med placebo (1 % respektive 6 %, $p < 0,00001$).

Förlängd behandling av patienter utan behandlingssvar vid vecka 12

Totalt 141 patienter som inte uppvisade klinisk respons vid vecka 12 av risankizumabinduktionen i INSPIRE fick antingen en subkutan dos på 180 mg eller 360 mg risankizumab vid vecka 12 och vecka 20. Av de 71 patienter som fick risankizumab 180 mg subkutant och de 70 patienter som fick risankizumab 360 mg subkutant uppnådde 56 % respektive 57 % klinisk respons vid vecka 24.

COMMAND

I underhållsstudien COMMAND utvärderades 548 patienter som uppnått klinisk respons efter en 12 veckors induktionsbehandling med risankizumab intravenöst i INSPIRE-studien. Patienterna randomiserades till att få underhållsbehandling med risankizumab 180 mg subkutant eller 360 mg subkutant var 8:e vecka, eller till att avbryta risankizumabinduktionen och få placebo subkutant var 8:e vecka i upp till 52 veckor.

I COMMAND hade 75 % (411/548) av patienterna, vid baslinjen för induktion, sviktat på (otillräckligt behandlingssvar eller intolerans) en eller flera biologiska behandlingar, JAK-hämmare och/eller S1P-receptormodulatorer. Av dessa 411 patienter hade 407 (99 %) sviktat på biologisk behandling och 78 (19 %) hade sviktat på JAK-hämmare.

I COMMAND uppnådde en signifikant större andel av de ovanstående 548 patienterna som behandlades med risankizumab 180 mg subkutant eller risankizumab 360 mg subkutant det primära effektmåttet klinisk remission baserat på aMS vid vecka 52 jämfört med placebo (se tabell 6). Resultaten av det primära effektmåttet och de viktigaste sekundära effektmåtten anges i tabell 6.

Tabell 6. Effektnät i COMMAND vid vecka 52 (64 veckor från insättning av induktionsdos)

Effektmått	Risankizumab int ravenös induktion/ Placebo subkutant ⁺ (N = 183) %	Risankizumab int ravenös induktion/ Risankizumab 180 mg subkutant (N = 179) %	Risankizumab int ravenös induktion/ Risankizumab 360 mg subkutant (N = 186) %	Behandlingskillnad (97,5 % KI) ⁺⁺	
				Risankizumab int ravenös induktion/ Risankizumab 180 mg subkutant	Risankizumab int ravenös induktion/ Risankizumab 360 mg subkutant
Sjukdomsaktivitet och UC-symtom					
Klinisk remission ab	25 %	40 %	38 %	16 % ^h [6 %, 27 %]	14 % ^h [4 %, 24 %]
Med svikt på biologisk behandling och/eller JAK-hämmare	23 % (N = 138)	37 % (N = 134)	29 % (N = 139)	13 % [1 %, 26 %]	6 % [-6 %, 18 %]
Utan svikt på biologisk behandling och/eller JAK-hämmare	31 % (N = 45)	51 % (N = 45)	62 % (N = 47)	20 % [-3 %, 43 %]	31 % [8 %, 53 %]
Underhåll av klinisk remission^c	40 % (N = 53)	70 % (N = 44)	50 % (N = 40)	29 % ^h [7 %, 51 %]	13 % ^k [-11 %, 36 %]
Med svikt på biologisk behandling och/eller JAK-hämmare	37 % (N = 35)	65 % (N = 26)	44 % (N = 25)	28 % [0 %, 56 %]	7 % [-22 %, 36 %]

Utan svikt på biologisk behandling och/eller JAK-hämmare	44 % (N = 18)	77 % (N = 18)	60 % (N = 15)	33 % [-2 %, 67 %]	16 % [-23 %, 54 %]
Kortikosteroidfri klinisk remission^d	25 %	40 %	37 %	16 % ^h [6 %, 26 %]	14 % ^h [3 %, 24 %]
Med svikt på biologisk behandling och/eller JAK-hämmare	23 % (N = 138)	36 % (N = 134)	29 % (N = 139)	13 % [0 %, 25 %]	6 % [-6 %, 18 %]
Utan svikt på biologisk behandling och/eller JAK-hämmare	31 % (N = 45)	51 % (N = 45)	60 % (N = 47)	20 % [-3 %, 43 %]	28 % [6 %, 51 %]
Klinisk respons^e	52 %	68 %	62 %	17 % ⁱ [6 %, 28 %]	11 % ^j [0 %, 23 %]
Med svikt på biologisk behandling och/eller JAK-hämmare	46 % (N = 138)	63 % (N = 134)	57 % (N = 139)	18 % [4 %, 31 %]	11 % [-2 %, 25 %]
Utan svikt på biologisk behandling och/eller JAK-hämmare	71 % (N = 45)	82 % (N = 45)	79 % (N = 47)	11 % [-9 %, 31 %]	8 % [-13 %, 28 %]
Endoskopisk och histologisk bedömning					
Slemhinneläknin^{g^f}	32%	51 %	48 %	20 % ^h [9 %, 31 %]	17 % ^h [7 %, 28 %]
Med svikt på biologisk behandling och/eller JAK-hämmare	30 % (N = 138)	48 % (N = 134)	39 % (N = 139)	17 % [4 %, 30 %]	8 % [-4 %, 21 %]
Utan svikt på biologisk behandling och/eller JAK-hämmare	36 % (N = 45)	60 % (N = 45)	76 % (N = 47)	24 % [1 %, 47 %]	41 % [19 %, 62 %]
Histologisk-endoskopisk slemhinneläknin^{g^g}	23 %	43 %	42 %	20 % ^h [10 %, 31 %]	20 % ^h [10 %, 30 %]

Med svikt på biologisk behandling och/eller JAK-hämmare	22 % (N = 138)	39 % (N = 134)	33 % (N = 139)	17 % [5 %, 29 %]	11 % [-1 %, 23 %]
Utan svikt på biologisk behandling och/eller JAK-hämmare	29 % (N = 45)	55 % (N = 45)	69 % (N = 47)	26 % [3 %, 49 %]	40 % [19 %, 62 %]

⁺ Gruppen med enbart induktionsbehandling bestod av patienter som uppnådde klinisk respons på induktionsbehandling med risankizumab och randomiserades till att få placebo i underhållsstudien (COMMAND).

⁺⁺ Justerad skillnad för den totala behandlingsskillnaden.

^a Primärt effektmått

^b Klinisk remission baserat på aMS: SFS ≤ 1 , och inte större än vid baslinjen, RBS = 0 och ES ≤ 1 utan tecken på skörhet

^c Klinisk remission baserat på aMS vid vecka 52 hos patienter som uppnådde klinisk remission vid slutet av induktionsbehandlingen

^d Klinisk remission baserat på aMS vid vecka 52 och kortikosteroidfri i ≥ 90 dagar

^e Klinisk respons baserat på aMS: minskning från baslinjen ≥ 2 poäng och ≥ 30 % och en minskning av RBS ≥ 1 eller en absolut RBS ≤ 1

^f ES ≤ 1 utan tecken på skörhet

^g ES ≤ 1 utan tecken på skörhet och Geboes-poäng $\leq 3,1$ (vilket tyder på neutrofil infiltration i < 5 % av kryptorna, ingen kryptdestruktion och inga erosioner, ulcerationer eller granulovävnad)

^h Statistiskt signifikant under multiplicitetskontroll för jämförelse mellan risankizumab och placebo ($p \leq 0,01$).

ⁱ Nominellt $p \leq 0,01$ risankizumab jämfört med placebo

^j Nominellt $p \leq 0,05$ risankizumab jämfört med placebo

^k $p = 0,2234$

Klinisk sjukdomsaktivitet och symtom

En signifikant större andel patienter som behandlades med risankizumab intravenöst/risankizumab 180 mg subkutant jämfört med risankizumab intravenöst/placebo hade ingen buksmärta (47 % jämfört med 30 %, $p < 0,001$) och inga tarmträngningar (54 % respektive 31 %, $p < 0,00001$) vid vecka 52. En större andel patienter som behandlades med risankizumab intravenöst/risankizumab 360 mg subkutant jämfört med risankizumab intravenöst/placebo hade inga tarmträngningar (49 % jämfört med 31 %, $p < 0,001$) vid vecka 52 och en numeriskt högre andel patienter hade ingen buksmärta jämfört med risankizumab intravenöst/placebo (38 % jämfört med 30 %, $p = 0,0895$) vid vecka 52.

Andra UC-symtom

Andelen patienter som inte hade nattliga tarmtömningar var större hos patienter som behandlades med risankizumab intravenöst/risankizumab 180 mg subkutant och risankizumab intravenöst/risankizumab 360 mg subkutant jämfört med risankizumab intravenöst/placebo vid vecka 52 (42 % och 43 % jämfört med 30 %, $p < 0,01$ och $p < 0,001$).

Andelen patienter som inte hade tenesmus var större hos patienter som behandlades med risankizumab intravenöst/risankizumab 180 mg subkutant och risankizumab intravenöst/risankizumab 360 mg subkutant jämfört med risankizumab intravenöst/placebo vid vecka 52 (37 % och 37 % respektive 23 %, $p < 0,01$).

UC-relaterade sjukhusinläggningar

Förekomsten av UC-relaterade sjukhusinläggningar till och med vecka 52 var numeriskt lägre hos patienter som behandlades med risankizumab intravenöst/risankizumab 180 mg subkutant och risankizumab intravenöst/risankizumab 360 mg subkutant jämfört med risankizumab intravenöst/placebo (0,6 per 100 patientår och 1,2 per 100 patientår jämfört med 3,1 per 100 patientår, $p = 0,0949$ respektive $p = 0,2531$).

Endoskopisk och histologisk bedömning

Endoskopisk remission (normalisering av slemhinnans endoskopiska utseende) definierades som ES 0. Vid vecka 12 i INSPIRE uppnådde en signifikant större andel av patienterna som behandlades med risankizumab endoskopisk remission jämfört med placebo (11 % respektive 3 %, $p < 0,00001$). Vid vecka 52 i COMMAND uppnådde en signifikant större andel av patienterna som behandlades med risankizumab intravenöst/risankizumab 180 mg subkutant och risankizumab intravenöst/risankizumab 360 mg subkutant endoskopisk remission jämfört med risankizumab intravenöst/placebo (23 % och 24 % respektive 15 %, $p < 0,05$).

Djup slemhinneläkning definierades som ES 0 och Geboes-poäng $< 2,0$ (vilket indikerar på att det inte fanns neutrofiler i kryptorna eller lamina propria och ingen ökning av eosinofiler, ingen kryptdestruktion och inga erosioner, ulcerationer eller granulationsvävnad). Vid vecka 12 i INSPIRE uppnådde en signifikant större andel av patienterna som behandlades med risankizumab djup slemhinneläkning jämfört med placebo (6 % respektive 1 %, $p < 0,00001$). Vid vecka 52 i COMMAND uppnådde en numeriskt större andel av patienterna som behandlades med risankizumab intravenöst/risankizumab 180 mg subkutant och risankizumab intravenöst/risankizumab 360 mg subkutant djup slemhinneläkning jämfört med risankizumab intravenöst/placebo (13 % och 16 % respektive 10 %, $p = 0,2062$ respektive $p = 0,0618$).

I COMMAND sågs bibehållen slemhinneläkning vid vecka 52 ($ES \leq 1$ utan skörhet) hos en större andel av patienterna som behandlades med risankizumab intravenöst/risankizumab 180 mg subkutant och risankizumab intravenöst/risankizumab 360 mg subkutant jämfört med risankizumab intravenöst/placebo bland patienter som uppnådde slemhinneläkning vid slutet av induktionen (74 % och 54 % jämfört med 47 %, $p < 0,01$ respektive $p = 0,5629$).

Rescue-behandling

I COMMAND fick patienter med förlorad respons på risankizumab subkutant rescue-behandling med risankizumab (en enkel induktionsdos intravenöst, följt av 360 mg subkutant var 8:e vecka). Bland dessa patienter, i behandlingsgrupperna med risankizumab 180 mg subkutant och risankizumab 360 mg subkutant, uppnådde 85 % (17/20) respektive 74 % (26/35) klinisk respons vid vecka 52. Dessutom uppnådde 24 % (6/25) och 35 % (13/37) av patienterna klinisk remission baserat på aMS och 38 % (10/26) och 45 % (17/38) av patienterna uppnådde endoskopisk förbättring vid vecka 52 i behandlingsgruppen med risankizumab 180 mg subkutant respektive risankizumab 360 mg subkutant.

Patienter med behandlingssvar vid vecka 24

I COMMAND fick sammanlagt 100 patienter som inte uppvisade någon klinisk respons efter 12 veckors induktionsbehandling, en risankizumabdos på antingen 180 mg (N = 56) eller 360 mg (N = 44) subkutant vid vecka 12 och vecka 20. Dessa patienter uppvisade klinisk respons vid vecka 24 och fortsatte att få risankizumab 180 mg eller 360 mg subkutant var 8:e vecka i upp till 52 veckor. Bland dessa patienter uppnådde 46 % och 45 % klinisk respons baserat på aMS vid vecka 52 och 18 % och 23 % uppnådde klinisk remission baserat på aMS vid vecka 52, för risankizumab 180 mg respektive 360 mg subkutant.

Hälsorelaterade och livskvalitetsresultat

Patienter som behandlades med risankizumab uppnådde kliniskt meningsfulla förbättringar från baslinjen med IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) jämfört med placebo (vad gäller tarmsymtom, systemisk funktion, emotionell funktion och social funktion). Förändringar från baslinjen i IBDQ-totalpoäng vid vecka 12 med risankizumab jämfört med placebo var 42,6 respektive 24,3. Förändringar från baslinjen i IBDQ-totalpoäng vid vecka 52 var 52,6; 50,3 och 35,0 hos patienter som behandlades med risankizumab intravenöst/risankizumab 180 mg subkutant, risankizumab intravenöst/risankizumab 360 mg subkutant respektive risankizumab intravenöst/placebo.

Patienter som fick risankizumab fick en signifikant större förbättring från baslinjen av trötthet mätt med FACIT-F-poäng vid vecka 12 jämfört med placebo. Förändringar från baslinjen i FACIT-F-poäng vid vecka 12 med risankizumab jämfört med placebo var 7,9 respektive 3,3. Förändringar från baslinjen i FACIT-poäng vid vecka 52 var 10,9; 10,3 och 7,0 hos patienter som behandlades med risankizumab intravenöst/risankizumab 180 mg subkutant, risankizumab intravenöst/risankizumab 360 mg subkutant respektive risankizumab intravenöst/placebo.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet på att skicka in studieresultat för Skyrizi för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av Crohns sjukdom och ulcerös kolit (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för risankizumab var likartad mellan plackpsoriasis och psoriasisartrit samt mellan Crohns sjukdom och ulcerös kolit.

Absorption

Risankizumab uppvisade linjär farmakokinetik med dosproportionell exponeringsökning för dosintervallen 18 till 360 mg och 0,25 till 1 mg/kg administrerat subkutant, och 200 till 1 800 mg och 0,01 till 5 mg/kg administrerat intravenöst.

Vid subkutan dosering av risankizumab uppnåddes maximala plasmakoncentrationer efter 3-14 dagar med en uppskattad absolut biotillgänglighet på 74-89 %. Vid dosering med 150 mg vid vecka 0, vecka 4 och därefter var 12:e vecka uppskattas den maximala steady-state-koncentrationen och dalvärdskoncentrationen i plasma till 12 respektive 2 µg/ml.

Hos patienter med Crohns sjukdom som behandlades med 600 mg intravenös induktionsdos vid vecka 0, 4 och 8 följt av 360 mg subkutan underhållsdos vid vecka 12 och därefter var 8:e vecka uppskattas de maximala medianvärdena för topp- och dalkoncentrationerna till 156 respektive 38,8 µg/ml under

induktionsperioden (vecka 8-12) och maximala medianvärden för steady-state-koncentrationen samt dalvärdeskoncentrationen uppskattas till 28,0 respektive 8,13 µg/ml under underhållsperioden (vecka 40-48).

Hos patienter med ulcerös kolit som behandlades med 1 200 mg intravenös induktionsdos vid vecka 0, 4 och 8, följt av 180 mg eller 360 mg subkutan underhållsdos vid vecka 12 och därefter var 8:e vecka, uppskattas de maximala medianvärdena för högsta och lägsta koncentration till 350 respektive 87,7 µg/ml under induktionsperioden (vecka 8-12); medianvärdena för högsta och lägsta koncentration vid steady-state uppskattas till 19,6 respektive 4,64 µg/ml för dosen 180 mg subkutant och 39,2 respektive 9,29 µg/ml för dosen 360 mg subkutant under underhållsperioden (vecka 40-48).

Distribution

Den genomsnittliga (\pm standardavvikelse) steady-state-distributionsvolymen (V_{ss}) för risankizumab var 11,4 ($\pm 2,7$) liter i fas 3-studier hos patienter med psoriasis, vilket tyder på att distributionen av risankizumab huvudsakligen är begränsad till de vaskulära och interstitiella utrymmena. För en typisk patient med Crohns sjukdom som väger 70 kg var V_{ss} 7,68 l.

Metabolism

Terapeutiska monoklonala antikroppar av typen IgG bryts vanligen ned till små peptider och aminosyror via katabola vägar på samma sätt som endogent IgG. Risankizumab förväntas inte metaboliseras av cytokrom P450-enzym.

Eliminering

Genomsnittlig (\pm standardavvikelse) systemisk clearance (CL) för risankizumab var 0,3 ($\pm 0,1$) l/dag i fas 3-studier hos patienter med psoriasis. Den genomsnittliga terminala elimineringshalveringstiden för risankizumab varierade mellan 28 och 29 dagar i fas 3-studier hos patienter med psoriasis. För en typisk patient med Crohns sjukdom som väger 70 kg var CL 0,30 l/dag och terminal elimineringshalveringstid var 21 dagar.

Som monoklonal antikropp av typen IgG1 förväntas inte risankizumab filtreras via glomerulär filtrering i njurarna eller utsöndras som en intakt molekyl i urinen.

Linjäritet/icke-linjäritet

Risankizumab uppvisade linjär farmakokinetik med ungefärliga dosproportionella ökning i systemisk exponering (C_{max} och AUC) för det utvärderade dosintervallet på 18 till 360 mg och 0,25 till 1 mg/kg efter subkutan administrering samt 200 till 1 800 mg och 0,01 till 5 mg/kg administrerat intravenöst till friska individer eller patienter med psoriasis, Crohns sjukdom eller ulcerös kolit.

Interaktioner

Interaktionsstudier genomfördes på patienter med plackpsoriasis, Crohns sjukdom eller ulcerös kolit för att bedöma effekten av upprepad administrering av risankizumab på farmakokinetiken hos cytokrom P450-känsliga prosubstrat. Exponeringen av koffein (CYP1A2-substrat), warfarin (CYP2C9-substrat), omeprazol (CYP2C19-substrat), metoprolol (CYP2D6-substrat) och midazolam (CYP3A4-substrat) efter behandling med

risankizumab var jämförbar med exponering före behandling med risankizumab, vilket indikerar att det inte finns några kliniskt betydelsefulla interaktioner av dessa enzymer.

Populationsfarmakokinetiska analyser visade att risankizumabexponering inte påverkades av annan samtidig behandling som vissa patienter med plackpsoriasis använde under de kliniska studierna. Liknande utebliven påverkan av samtida läkemedel observerades baserat på populationsfarmakokinetiska analyser vid Crohns sjukdom eller ulcerös kolit.

Särskilda populationer

Pediatrik population

Farmakokinetiken för risankizumab hos pediatrika individer under 16 år har inte fastställts. Av de 1 574 patienter med Crohns sjukdom som exponerats för risankizumab var 12 stycken 16 till 17 år gamla. Risankizumabexponeringar av patienter i åldern 16 till 17 år med Crohns sjukdom liknade dem hos vuxna. Ålder visades inte ha någon signifikant påverkan på risankizumabexponeringar baserat på populationsfarmakokinetiska analyser.

Äldre

Av de 2 234 patienter med plackpsoriasis som exponerades för risankizumab var 243 patienter 65 år eller äldre och 24 patienter var 75 år eller äldre. Av de 1 574 patienterna med Crohns sjukdom som exponerades för risankizumab var 72 patienter 65 år eller äldre och 5 patienter var 75 år eller äldre. Av de 1 512 personerna med ulcerös kolit som exponerades för risankizumab var 103 personer 65 år eller äldre och 8 personer var 75 år eller äldre. Inga generella skillnader observerades i risankizumabexponering mellan äldre och yngre patienter som fick risankizumab.

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

Inga specifika studier har genomförts för att fastställa effekten av nedsatt njur- eller leverfunktion på farmakokinetiken för risankizumab. Baserat på populationsfarmakokinetiska analyser hade kreatininnivåer i serum, kreatininclearance eller leverfunktionsmarkörer (ASAT/ALAT/bilirubin) ingen betydelsefull påverkan på risankizumabs clearance hos patienter med psoriasis, Crohns sjukdom eller ulcerös kolit.

Som monoklonal antikropp av typen IgG1 elimineras risankizumab huvudsakligen via intracellulär katabolism och förväntas inte genomgå metabolism via cytokrom P450-leverenzymmer eller renal eliminering .

Kroppsvikt

Clearance och distributionsvolym för risankizumab ökar när kroppsvikten ökar vilket kan leda till minskad effekt hos patienter med hög kroppsvikt (> 130 kg). Denna observation är dock baserad på ett begränsat antal patienter med plackpsoriasis. Kroppsvikten hade ingen kliniskt meningsfull inverkan på exponeringen eller effekten av risankizumab vid psoriasisartrit, Crohns sjukdom eller ulcerös kolit. Ingen dosjustering med hänsyn till kroppsvikt rekommenderas för närvarande.

Kön eller etnicitet

Clearance för risankizumab påverkades inte signifikant av kön eller etnicitet hos vuxna patienter med plackpsoriasis, Crohns sjukdom eller ulcerös kolit. Inga kliniskt betydelsefulla skillnader i

risankizumabexponering observerades hos kinesiska eller japanska patienter jämfört med kaukasiska patienter i en klinisk farmakokinetisk studie.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende allmäntoxicitet inklusive utvärderingar av säkerhetsfarmakologi och en reproduktions- och utvecklingstoxicitetsstudie hos cynomolgusapor vid doser på upp till 50 mg/kg/vecka (vilket ger exponeringar på ca 10 gånger den kliniska exponeringen under induktion med en dos på 600 mg/intravenöst var 4:e vecka och 39 gånger de kliniska exponeringarna för underhåll vid 360 mg subkutant var 8:e vecka) påvisade inga särskilda risker för människa för Crohns sjukdom. För ulcerös kolit var exponeringarna 5 gånger de kliniska exponeringarna under induktion vid en dos på 1 200 mg intravenöst var 4:e vecka och 65 eller 32 gånger de kliniska exponeringarna för underhållsbehandling när 180 eller 360 mg subkutant gavs var 8:e vecka.

Mutagenicitets- och karcinogenicitetsstudier har inte utförts med risankizumab. I en 26 veckor lång kronisk toxikologistudie hos cynomolgusapor vid doser på upp till 50 mg/kg/vecka (7 gånger den kliniska exponeringen under induktion med en dos på 600 mg intravenöst var 4:e vecka och 28 gånger de kliniska exponeringarna för underhåll vid 360 mg subkutant var 8:e vecka) för Crohns sjukdom och 3 gånger de kliniska exponeringarna under induktion vid en dos på 1 200 mg intravenöst var 4:e vecka och 45 eller 23 gånger de kliniska exponeringarna för underhåll när 180 eller 360 mg subkutant gavs var 8:e vecka för ulcerös kolit) observerades inga preneoplastiska eller neoplastiska lesioner och inga ogynnsamma immunotoxiska eller kardiovaskulära effekter noterades.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumacetattrihydrat

Ättiksyra

Trehalosdihydrat

Polysorbat 20

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

2 år

Spädd lösning för intravenös infusion

Kemisk och fysisk stabilitet vid användning har påvisats i 20 timmar vid 2 °C till 8 °C (i skydd från ljus) eller upp till 8 timmar vid rumstemperatur (i skydd från solljus). Förvaringstiden vid rumstemperatur börjar när den spädda lösningen har beretts. Infusionen ska slutföras inom 8 timmar efter spädning i infusionspåsen. Vid förvaring och administrering i rumstemperatur är exponering för inomhusbelysning acceptabelt.

Ur mikrobiologisk synpunkt bör den beredda lösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaring och villkor för den färdiga lösningen och denna tid får inte överstiga 20 timmar vid 2 °C till 8 °C.

Får ej frysas.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C). Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10,0 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning i en glasinjektionsflaska tillsluten med en bromobutylgummibelagd propp.

Skyrizi är tillgängligt i förpackningar som innehåller 1 injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Lösningen ska besiktigas avseende partiklar eller missfärgning före administrering. Lösningen ska vara färglös till svagt gulaktig och klar till svagt opalescent. Vätskan kan innehålla små vita eller genomskinliga partiklar. Läkemedlet och dess spädningar ska inte användas om lösningen är missfärgad eller grumlig, eller om den innehåller främmande partiklar.

Anvisningar för spädning

Detta läkemedel ska beredas av hälso- och sjukvårdspersonal med användning av aseptisk teknik. Det måste spädas före administrering.

Infusionsvätskan, lösningen bereds genom spädning av koncentratet i en intravenös infusionspåse eller glasflaska som innehåller 5 % glukos i vatten (D5W) eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning till en slutlig koncentration på cirka 1,2 mg/ml till 6 mg/ml.

Se tabellen nedan för spädningsinstruktioner baserat på patientens indikation.

Indikation	Intravenös induktionsdos	Antal injektionsflaskor 600 mg/10 ml	Total volym 5 % glukos eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning
Crohns sjukdom	600 mg	1	100 ml, 250 ml eller 500 ml
Ulcerös kolit	1 200 mg	2	250 ml eller 500 ml

Innan den intravenösa infusionen påbörjas ska innehållet i den intravenösa infusionspåsen eller glasflaskan vara rumstempererat.

Infundera den spädda lösningen under minst en timme för 600 mg-dosen; minst två timmar för 1 200 mg-dosen.

Lösningen i injektionsflaskan och spädningar får inte skakas.

Varje injektionsflaska är avsedd för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1361/004

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 26 april 2019
Förnyat godkännande: 5 januari 2024

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

29 januari 2025