Skyrizi® 150 mg Injektionslösung im Fertigpen und in einer Fertigspritze Skyrizi® 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Skyrizi® 150 mg Injektionslösung im Fertigpen
Skyrizi® 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Skyrizi® 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Skyrizi 150 mg Injektionslösung im Fertigpen

Jeder Fertigpen enthält 150 mg Risankizumab in 1 ml Lösung.

Skyrizi 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede Fertigspritze enthält 150 mg Risankizumab in 1 ml Lösung.

Skyrizi 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede Fertigspritze enthält 75 mg Risankizumab in 0,5 ml Lösung.

Risankizumab ist ein humanisierter monoklonaler Immunglobulin-G1(IgG1)-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters hergestellt wird.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 0,2 mg Polysorbat 20 pro 150-mg-Dosis.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion)

Die Lösung ist farblos bis gelblich und klar bis leicht opalisierend.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen

Skyrizi wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen.

Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen

Skyrizi wird angewendet zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen.

Psoriasis-Arthritis

Skyrizi allein oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (*disease-modifying antirheumatic drugs*, DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel ist zur Anwendung unter Anleitung und Überwachung eines Arztes mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Erkrankungen, für die Skyrizi indiziert ist, vorgesehen.

Dosierung

Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen

Die empfohlene Dosis für erwachsene Patienten beträgt 150 mg, verabreicht als subkutane Injektion in Woche 0, Woche 4 und danach alle 12 Wochen (entweder in Form von zwei Injektionen mit der 75-mg-Fertigspritze oder als eine Injektion mit dem 150-mg-Fertigpen oder der 150-mg-Fertigspritze).

Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von 6 bis unter 18 Jahren)

Die empfohlene Dosis für pädiatrische Patienten richtet sich nach dem Körpergewicht (Tabelle 1) und wird als subkutane Injektion in Woche 0, Woche 4 und danach alle 12 Wochen verabreicht.

Tabelle 1. Empfohlene Dosis für Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen

Körpergewicht zum Zeitpunkt der Dosierung	Empfohlene Dosis
< 40 kg	55 mg (verabreicht in Form einer Injektion mit der 55-mg-Fertigspritze)*
≥ 40 kg	150 mg (verabreicht in Form von zwei Injektionen mit der 75-mg-Fertigspritze oder als eine Injektion mit dem 150-mg-Fertigpen oder der 150-mg-Fertigspritze)

* Für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von weniger als 40 kg, siehe die Fachinformation zu Skyrizi 55-mg-Fertigspritze.

Psoriasis-Arthritis

Die empfohlene Dosis beträgt 150 mg, verabreicht als subkutane Injektion in Woche 0, Woche 4 und danach alle 12 Wochen (entweder in Form von zwei Injektionen mit der 75-mg-Fertigspritze oder als eine Injektion mit dem 150-mg-Fertigpen oder der 150-mg-Fertigspritze).

Bei den oben genannten Indikationen ist bei Patienten, die nach 16 Wochen der Behandlung kein Ansprechen zeigen, ein Absetzen der Behandlung in Erwägung zu ziehen. Bei einigen Patienten mit Plaque-Psoriasis mit anfänglich partiellem Ansprechen kann es im Verlauf der Weiterbehandlung über 16 Wochen hinaus zu Verbesserungen kommen.

Versäumte Anwendung

Wenn eine Dosis versäumt wurde, sollte diese so schnell wie möglich verabreicht werden. Danach sollte die Behandlung zu den regulär vorgesehenen Zeitpunkten fortgeführt werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion

Es wurden keine spezifischen Studien zur Beurteilung der Auswirkungen einer eingeschränkten Nieren- oder Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von Risankizumab durchgeführt. Im Allgemeinen ist nicht zu erwarten, dass diese Einschränkungen einen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik monoklonaler Antikörper haben, sodass keine Dosisanpassungen als notwendig erachtet werden (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Risankizumab bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren mit Psoriasis-Arthritis sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Es gibt im Anwendungsgebiet mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis bei Kindern unter 6 Jahren und im Anwendungsgebiet Psoriasis-Arthritis bei Kindern unter 5 Jahren keinen relevanten Nutzen von Risankizumab.

Übergewichtige Patienten

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Skyrizi wird als subkutane Injektion verabreicht.

Die Injektion ist in den Oberschenkel oder Bauch zu injizieren. Schmerzempfindliche, verletzte, gerötete, verhärtete oder von Psoriasis betroffene Haut oder Stellen, an denen sich ein Bluterguss befindet, sind zu vermeiden.

Nach entsprechender Schulung zur subkutanen Injektionstechnik können Patienten Skyrizi selbst injizieren. Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis unter 18 Jahren wird empfohlen, dass Skyrizi von oder unter Aufsicht eines Erwachsenen verabreicht wird. Bei Kindern im Alter von 6 bis unter 10 Jahren ist Skyrizi durch einen Erwachsenen zu verabreichen. Die Patienten sind anzuweisen vor der Anwendung den Abschnitt „Wie Skyrizi gespritzt wird“ im letzten Teil der Packungsbeilage zu lesen.

Die Injektion von Skyrizi am äußeren Oberarm darf nur von Angehörigen von Gesundheitsberufen oder einer pflegenden Person vorgenommen werden.

Skyrizi 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Es müssen zwei Fertigspritzen injiziert werden, um die volle 150-mg-Dosis zu erhalten. Die beiden Injektionen sollten an anatomisch unterschiedlichen Stellen verabreicht werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Klinisch relevante aktive Infektionen (z. B. aktive Tuberkulose, siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Infektionen

Risankizumab kann das Infektionsrisiko erhöhen.

Bei Patienten mit einer chronischen Infektion, einer rezidivierenden Infektion in der Anamnese oder mit bekannten Risikofaktoren für eine Infektion sollte Risankizumab mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten mit einer klinisch relevanten aktiven Infektion sollte die Behandlung mit Risankizumab nicht eingeleitet werden, bis die Infektion abgeklungen ist oder angemessen behandelt wird.

Mit Risankizumab behandelte Patienten sind anzuweisen, ärztlichen Rat einzuholen, wenn Anzeichen oder Symptome einer klinisch bedeutsamen chronischen oder akuten Infektion auftreten. Wenn ein Patient eine solche Infektion entwickelt oder auf eine Standardtherapie für die Infektion nicht anspricht, ist der Patient engmaschig zu überwachen und Risankizumab sollte bis zum Abklingen der Infektion nicht verabreicht werden.

Tuberkulose

Vor Beginn der Behandlung mit Risankizumab sind die Patienten auf eine Tuberkulose(TB)-Infektion zu untersuchen. Patienten, die Risankizumab erhalten, müssen auf Anzeichen und Symptome einer aktiven TB überwacht werden. Bei Patienten mit vorangegangener latenter oder aktiver TB in der Anamnese, bei denen nicht bestätigt werden kann, dass sie eine adäquate Behandlung erhalten haben, sollte vor Behandlungsbeginn mit Risankizumab eine Anti-TB-Therapie in Erwägung gezogen werden.

Impfungen

Vor Einleitung der Therapie mit Risankizumab sollte in Übereinstimmung mit den aktuellen Impfempfehlungen die Durchführung aller vorgesehenen Impfungen erwogen werden. Wenn der Patient mit einem viralen oder bakteriellen Lebendimpfstoff geimpft wurde, wird empfohlen, mindestens 4 Wochen mit dem Beginn der Behandlung mit Risankizumab zu warten. Patienten, die mit Risankizumab behandelt werden, sollten während der Behandlung und für mindestens 21 Wochen nach der Behandlung keine Lebendimpfstoffe erhalten (siehe Abschnitt 5.2).

Überempfindlichkeit

Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, wurden bei der Anwendung von Risankizumab berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Im Falle des Auftretens einer schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktion muss die Anwendung von Risankizumab unverzüglich abgebrochen und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Polysorbat

Dieses Arzneimittel enthält 0,2 mg Polysorbat 20 pro 150-mg-Dosis. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 150-mg-Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es ist nicht zu erwarten, dass Risankizumab durch Leberenzyme verstoffwechselt oder über die Niere ausgeschieden wird. Wechselwirkungen zwischen Risankizumab und Inhibitoren, Induktoren oder Substraten von Enzymen, die Arzneimittel verstoffwechseln, sind nicht zu erwarten und eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Begleitende Immunsuppressiva- oder Phototherapie

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Risankizumab in Kombination mit Immunsuppressiva, einschließlich Biologika oder Phototherapie, wurden nicht untersucht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für mindestens 21 Wochen nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Risankizumab bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien weisen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen hinsichtlich der Reproduktionstoxizität hin. Als Vorsichtsmaßnahme sollte eine Anwendung von Risankizumab während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Risankizumab in die Muttermilch übergeht. Da humane Immunglobuline bekanntermaßen in den ersten Tagen nach der Geburt in die Muttermilch übergehen (kurz danach nur noch in geringer Konzentration), kann ein Risiko für den gestillten Säugling während dieses kurzen Zeitraums nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob die Behandlung mit Risankizumab unterbrochen bzw. abgesetzt wird. Dabei sind sowohl die Vorteile des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie mit Risankizumab für die Mutter zu berücksichtigen.

Fertilität

Die Wirkung von Risankizumab auf die Fertilität des Menschen wurde nicht untersucht. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Fertilität.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Risankizumab hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Infektionen der oberen Atemwege (13,0 % bei Psoriasis).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen von Risankizumab aus klinischen Studien (Tabelle 2) sind nach MedDRA-Systemorganklasse anhand folgender Häufigkeitskategorien gegliedert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 2: Auflistung von Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Infektionen der oberen Atemwege[a]
	Häufig	Tinea-Infektionen[b]
	Gelegentlich	Follikulitis
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Anaphylaktische Reaktionen
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerz[c]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Pruritus Ausschlag Ekzem
	Gelegentlich	Urtikaria
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Fatigue/Ermüdung[d] Reaktionen an der Injektionsstelle[e]

a. Einschließlich Atemwegsinfektion (viral, bakteriell oder nicht näher spezifiziert), Sinusitis (darunter akute Form), Rhinitis, Nasopharyngitis, Pharyngitis (darunter virale Form), Tonsillitis, Laryngitis, Tracheitis
b. Einschließlich Tinea pedis, Tinea cruris, Tinea corporis, Tinea versicolor, Tinea manuum, Onychomykose, Pilzinfektion der Haut
c. Einschließlich Kopfschmerz, Spannungskopfschmerz, Sinuskopfschmerzen
d. Einschließlich Fatigue/Ermüdung, Asthenie
e. Einschließlich blauer Fleck an der Injektionsstelle, Erythem, Hämatom, Blutung, Reizung, Schmerz, Pruritus, Reaktion, Schwellung, Induration, Ausschlag

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infektionen

In den klinischen Studien zu Psoriasis lag die Rate der Infektionen bei 75,5 Ereignissen pro 100 Patientenjahre und bei 43,0 Ereignissen pro 100 Patientenjahre in den klinischen Studien zu Psoriasis-Arthritis, einschließlich Langzeitbehandlung mit Risankizumab. Der Großteil der Fälle war nicht schwerwiegend, von leichtem bis mittelschwerem Schweregrad und führte nicht zu einem Abbruch der Behandlung mit Risankizumab. In den klinischen Studien zu Psoriasis lag die Rate der schwerwiegenden Infektionen bei 1,7 Ereignissen pro 100 Patientenjahre und in den Studien zu Psoriasis-Arthritis bei 2,6 Ereignissen pro 100 Patientenjahre (siehe Abschnitt 4.4).

Immunogenität

Bei erwachsenen Studienteilnehmenden, die in klinischen Studien zu Plaque-Psoriasis bis zu 52 Wochen mit Risankizumab mit der empfohlenen klinischen Dosis behandelt wurden, wurden bei 24 % (263/1 079) der untersuchten Studienteilnehmenden (unter Behandlung) Antikörper gegen den Wirkstoff und bei 14 % (150/1 079) neutralisierende Antikörper nachgewiesen. In der Verlängerungsstudie war das beobachtete Immunogenitätsprofil der Studienteilnehmenden unter Langzeittherapie mit Risankizumab nach 204 Wochen konsistent zu dem Immunogenitätsprofil nach den ersten 52 Wochen.

Antikörper gegen Risankizumab, einschließlich neutralisierender Antikörper, standen bei den meisten erwachsenen Studienteilnehmenden mit Psoriasis nicht mit Veränderungen des klinischen Ansprechens oder der Sicherheit in Zusammenhang. Bei den wenigen Studienteilnehmenden (ca. 1 %, 7/1 000 zu Woche 16 und 6/598 zu Woche 52) mit hohem Antikörpertiter (> 128) schien das klinische Ansprechen geringer zu sein. Reaktionen an der Einstichstelle traten sowohl in der Kurzzeit- (16 Wochen: 2,7 % vs. 1,3 %), als auch Langzeitbehandlung (52 Wochen: 5,0 % vs. 3,3 %) häufiger in den Gruppen auf, die Antikörper gegen den Wirkstoff bildeten, als in den Gruppen ohne Antikörper gegen den Wirkstoff. Die Reaktionen an der Einstichstelle waren alle von leichtem bis mittelschwerem Schweregrad, keine davon war schwerwiegend und führte in keinem Fall zu einem Abbruch der Behandlung mit Risankizumab.

Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis unter 18 Jahren, die in der klinischen Studie zu Plaque-Psoriasis bis zu 52 Wochen mit Risankizumab mit der empfohlenen klinischen Dosis behandelt wurden, wurden Antikörper gegen den Wirkstoff bei 14,8 % (13/88) und neutralisierende Antikörper bei 2,3 % (2/88) der untersuchten Studienteilnehmenden nachgewiesen. Antikörper gegen Risankizumab standen nicht mit Veränderungen des klinischen Ansprechens oder der Sicherheit in Zusammenhang; jedoch ist die Zahl der Patienten, die positiv auf Antikörper gegen Risankizumab getestet wurden, zu klein, um definitive Schlussfolgerungen über die Auswirkungen auf die Wirksamkeit und Sicherheit von Risankizumab zu ziehen.

Bei erwachsenen Studienteilnehmenden, die in klinischen Studien zu Psoriasis-Arthritis bis zu 28 Wochen mit Risankizumab mit der empfohlenen klinischen Dosis behandelt wurden, wurden bei 12,1 % (79/652) der untersuchten Studienteilnehmenden (unter Behandlung) Antikörper gegen den Wirkstoff und bei 0 % (0/652) neutralisierende Antikörper nachgewiesen. Antikörper gegen Risankizumab standen bei Psoriasis-Arthritis nicht mit Veränderungen des klinischen Ansprechens oder der Sicherheit in Zusammenhang.

Psoriasis-Arthritis

Insgesamt entsprach das Sicherheitsprofil bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis unter Therapie mit Risankizumab dem Sicherheitsprofil bei Patienten mit Plaque-Psoriasis.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von Risankizumab wurde in einer vierteiligen Studie mit Kindern und Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis untersucht, in der die Sicherheit über 52 Wochen bei 137 Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis unter 18 Jahren untersucht wurde. Insgesamt entsprach das Sicherheitsprofil bei Kindern und Jugendlichen mit Plaque-Psoriasis, die mit Risankizumab behandelt wurden, dem Sicherheitsprofil bei erwachsenen Patienten mit Plaque-Psoriasis.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Deutschland
Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51-59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, den Patienten auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen und umgehend eine geeignete symptomatische Behandlung einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Interleukin-Inhibitoren, ATC-Code: L04AC18

Wirkmechanismus

Risankizumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG1-Antikörper, der selektiv mit hoher Affinität an die p19-Untereinheit des humanen Interleukin 23 (IL-23) bindet, ohne an IL-12 zu binden, und dessen Interaktion mit dem IL-23-Rezeptorkomplex hemmt. IL-23 ist ein Zytokin, das an Entzündungs- und Immunreaktionen beteiligt ist. Durch die Hemmung der Bindung von IL-23 an seinen Rezeptor hemmt Risankizumab die IL-23-abhängige Signaltransduktion und die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine.

Pharmakodynamische Wirkungen

In einer Studie mit Psoriasis-Patienten war die Expression von Genen in der Haut, die mit der IL-23/IL-17-Achse in Zusammenhang stehen, nach Einzeldosen von Risankizumab vermindert. Bei den psoriatischen Läsionen wurden auch eine Verringerung der Epidermisdicke, der Infiltration von Entzündungszellen und der Expression psoriatischer Krankheitsmarker beobachtet.

In einer Studie mit Studienteilnehmenden mit Psoriasis-Arthritis wurde in Woche 24 nach subkutaner Verabreichung von Risankizumab 150 mg in Woche 0, Woche 4 und danach alle 12 Wochen eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Reduktion der IL-23- und IL-17-assoziierten Biomarker, einschließlich IL-17A, IL-17F und IL-22 im Serum, gegenüber Baseline beobachtet.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Risankizumab wurde in vier multizentrischen, randomisierten Doppelblindstudien (UltIMMa-1, UltIMMa-2, IMMHANCE und IMMVENT) bei 2 109 Studienteilnehmenden mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis untersucht. Die eingeschlossenen Studienteilnehmenden waren 18 Jahre und älter und hatten Plaque-Psoriasis mit einer beteiligten

Körperoberfläche (KOF) von ≥ 10 %, einem sPGA (*static Physician Global Assessment*)-Score von ≥ 3 bei der Gesamtbeurteilung der Psoriasis (Dicke der Plaques/Verdickung, Rötung und Schuppung) auf einer Schweregradskala von 0 bis 4, einen PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*)-Score von ≥ 12 und die Studienteilnehmenden kamen für eine systemische Therapie oder Phototherapie infrage.

Insgesamt wiesen die Studienteilnehmenden im Median bei Baseline einen PASI-Score von 17,8, eine betroffene KOF von 20,0 % und einen DLQI-Score von 13,0 auf. Der sPGA-Score bei Baseline wurde bei 19,3 % der Studienteilnehmenden als schwer und bei 80,7 % als mittelschwer eingestuft. Bei insgesamt 9,8 % der Studienteilnehmenden wurde in der Vergangenheit Psoriasis-Arthritis diagnostiziert.

Zur Behandlung der Psoriasis hatten 30,9 % aller Studienteilnehmenden in den genannten Studien zuvor keine systemische Therapie erhalten (einschließlich nicht biologischer Therapie und Biologikatherapie), 38,1 % hatten zuvor eine Phototherapie oder Photochemotherapie, 48,3 % eine nicht biologische systemische Therapie, 42,1 % eine Biologikatherapie und 23,7 % mindestens einen TNF-alpha-Antagonisten erhalten. Patienten, die diese und andere Phase-II/III-Studien abgeschlossen haben, hatten die Möglichkeit, sich in eine Open-Label-Verlängerungsstudie einzuschreiben (LIMMITLESS).

UltIMMa-1 und UltIMMa-2

In UltIMMa-1 und UltIMMa-2 wurden 997 Studienteilnehmende eingeschlossen (nach der Randomisierung erhielten 598 Studienteilnehmende 150 mg Risankizumab, 199 Studienteilnehmende 45 mg oder 90 mg Ustekinumab [entsprechend dem Gewicht bei Baseline] und 200 Studienteilnehmende Placebo). Die Studienteilnehmenden erhielten das Präparat in Woche 0 und Woche 4 und danach alle 12 Wochen. Die beiden ko-primären Endpunkte in UltIMMa-1 und UltIMMa-2 waren der Anteil der Studienteilnehmenden, die erstens ein PASI-90-Ansprechen und zweitens einen sPGA-Score (sPGA 0 oder 1) von erscheinungsfrei oder nahezu erscheinungsfrei zu Woche 16 im Vergleich zu Placebo erreichten. Die Ergebnisse für die ko-primären sowie die anderen Endpunkte sind in Tabelle 3 und Abbildung 1 dargestellt.

Tabelle 3: Ergebnisse zur Wirksamkeit und Lebensqualität bei Erwachsenen mit Plaque-Psoriasis in UltIMMa-1 und UltIMMa-2

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

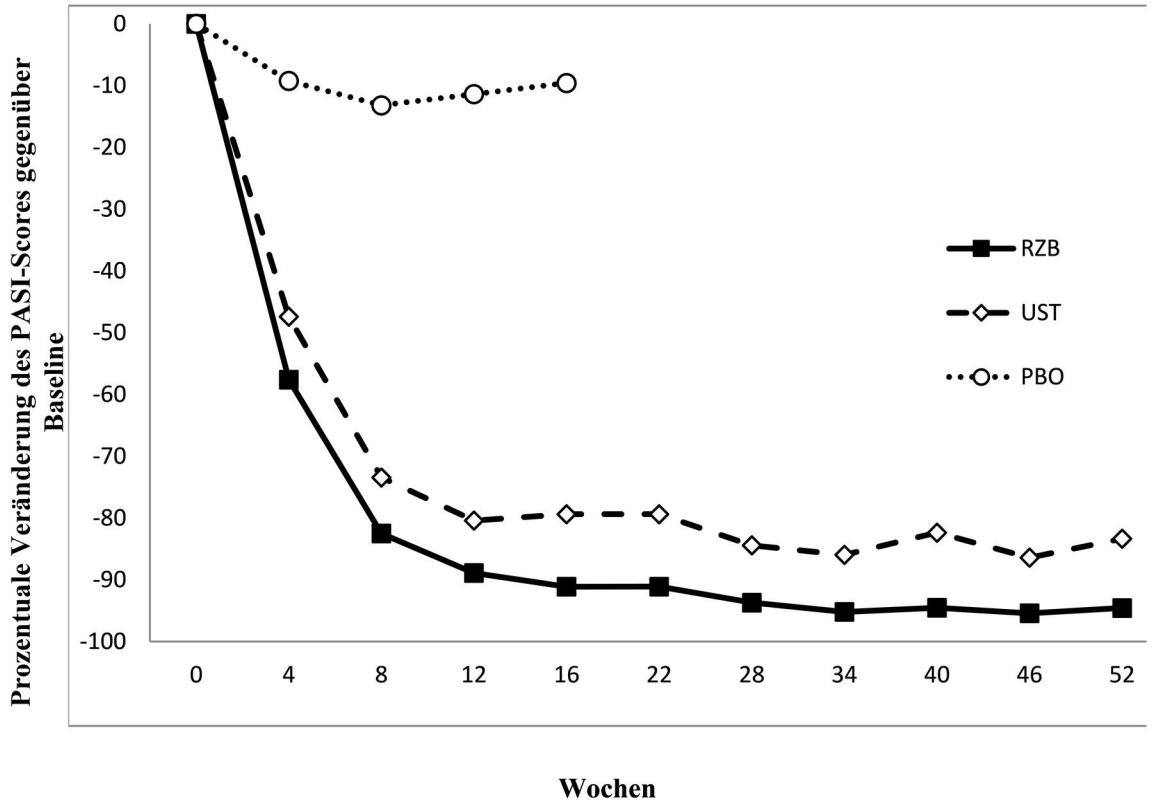
Alle Vergleiche von Risankizumab mit Ustekinumab und Placebo erreichten p < 0,001; Ausnahme: PASI 75 in Woche 52 in UltIMMa-2 (p = 0,001).

a. Ko-primäre Endpunkte im Vergleich zu Placebo

b. Kein Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität

c. Ein Wert von 0 auf der Psoriasis-Symptom-Skala (PSS) bedeutet keine Anzeichen von Schmerz, Juckreiz, Rötung und Brennen innerhalb der letzten 24 Stunden.

Abbildung 1. Zeitverlauf der mittleren prozentualen Veränderung des PASI-Scores gegenüber Baseline in UltIMMa-1 und UltIMMa-2



RZB = Risankizumab
UST = Ustekinumab
PBO = Placebo
$p < 0{,}001$ zu allen Zeitpunkten

Bei der Betrachtung von Alter, Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit, Körpergewicht von ≤ 130 kg, PASI-Score zu Baseline, gleichzeitig bestehender Psoriasis-Arthritis, vorheriger systemischer Behandlung mit nicht biologischen Arzneimitteln, vorheriger Behandlung mit Biologika und vorherigem Versagen eines Biologikums wurden keine Unterschiede im Hinblick auf die Ansprechraten von Risankizumab in diesen Untergruppen festgestellt.

Bei den mit Risankizumab behandelten Studienteilnehmenden wurden zu Woche 16 und Woche 52 Verbesserungen der Plaque-Psoriasis im Hinblick auf Kopfhaut, Nägel und Handflächen sowie Fußsohlen beobachtet.

Tabelle 4: Mittlere Veränderung der NAPSI-, PPASI- und PSSI-Werte gegenüber Baseline

	UltIMMa-1		UltIMMa-2		IMMHANCE	
	Risankizumab	Placebo	Risankizumab	Placebo	Risankizumab	Placebo
NAPSI: Veränderung zu Woche 16 (SF)	n = 178; -9,0 (1,17)	n = 56; 2,1 (1,86) ***	n = 177; -7,5 (1,03)	n = 49; 3,0 (1,76) ***	n = 235; -7,5 (0,89)	n = 58; 2,5 (1,70) ***
PPASI: Veränderung zu Woche 16 (SF)	n = 95; -5,93 (0,324)	n = 34; -3,17 (0,445) ***	n = 86; -7,24 (0,558)	n = 23; -3,74 (1,025) **	n = 113; -7,39 (0,654)	n = 26; -0,27 (1,339) ***
PSSI: Veränderung zu Woche 16 (SF)	n = 267; -17,6 (0,47)	n = 92; -2,9 (0,69) ***	n = 252; -18,4 (0,52)	n = 83; -4,6 (0,82) ***	n = 357; -20,1 (0,40)	n = 88; -5,5 (0,77) ***
NAPSI: Veränderung zu Woche 52 (SF)	n = 178; -15,7 (0,94)	-	n = 183; -16,7 (0,85)	-	-	-
PPASI: Veränderung zu Woche 52 (SF)	n = 95; -6,16 (0,296)	-	n = 89; -8,35 (0,274)	-	-	-
PSSI: Veränderung zu Woche 52 (SF)	n = 269; -17,9 (0,34)	-	n = 259; -18,8 (0,24)	-	-	-

Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI), *Palmoplantar Psoriasis Severity Index* (PPASI), *Psoriasis Scalp Severity Index* (PSSI) und Standardfehler (SF)
** p < 0,01 im Vergleich zu Risankizumab
*** p < 0,001 im Vergleich zu Risankizumab

Angst und Depression, gemessen anhand der *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS), verbesserten sich in der Risankizumab-Gruppe zu Woche 16 verglichen mit der der Placebogruppe.

Aufrechterhaltung des Ansprechens

In einer integrierten Analyse der Studienteilnehmenden, die in UltIMMa-1 und UltIMMa-2 Risankizumab erhielten, konnte gezeigt werden, dass 79,8 % (206/258) der Studienteilnehmenden, die zu Woche 16 ein PASI-100-Ansprechen erreichten, auch zu Woche 52 noch ein PASI-100-Ansprechen aufwiesen. Bei den Patienten, die zu Woche 16 ein PASI-90-Ansprechen aufwiesen, hielten 88,4 % (398/450) der Studienteilnehmenden das Ansprechen auch bis zu Woche 52 aufrecht.

Von den Studienteilnehmenden, die in den Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 Risankizumab erhielten, setzten 525 ihre Behandlung mit Risankizumab alle 12 Wochen in der Studie LIMMITLESS fort. Von diesen schlossen 376 (71,6 %) zusätzliche 252 Wochen der Open-label-Behandlung ab. Bei den in der Studie verbliebenen Teilnehmenden wurden die zu Woche 52 mit Risankizumab erzielten Verbesserungen der Ansprechraten des PASI 90 und der sPGA-Bewertung von erscheinungsfrei oder nahezu erscheinungsfrei bis Woche 304 beibehalten.

Von den Studienteilnehmenden, die in den Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 Ustekinumab erhielten, erhielten 172 Studienteilnehmende in der Studie LIMMITLESS alle 12 Wochen Risankizumab. Davon schlossen 116 (67,4 %) die Studie, einschließlich 252 Wochen Open-label-Behandlung mit Risankizumab und der Nachverfolgung am Ende der Studie, ab. Bei den in der Studie verbliebenen Teilnehmenden stiegen die Ansprechraten von PASI 90 und der sPGA-Bewertung erscheinungsfrei oder nahezu erscheinungsfrei von Woche 52 bis Woche 76 und blieben dann bis Woche 304 konstant.

Die Abbildungen 2 und 3 zeigen jeweils die Ansprechraten von PASI 90 und sPGA von erscheinungsfrei oder nahezu erscheinungsfrei von Studienteilnehmenden, welche die 252-wöchige Open-label-Behandlung in LIMMITLESS abgeschlossen haben.

Abbildung 2. Prozentualer Anteil der Studienteilnehmenden, die ein PASI-90-Ansprechen (Beobachteter Fall, *observed case*, OC) in LIMMITLESS erreicht haben

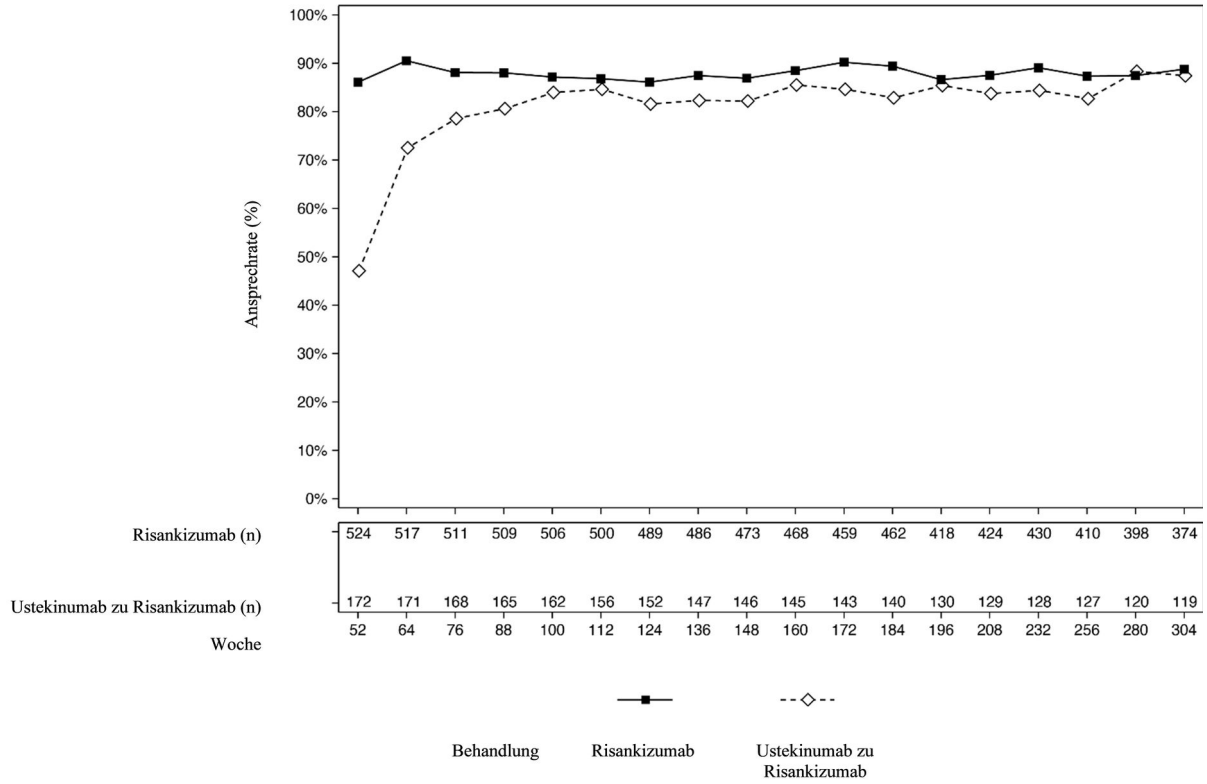
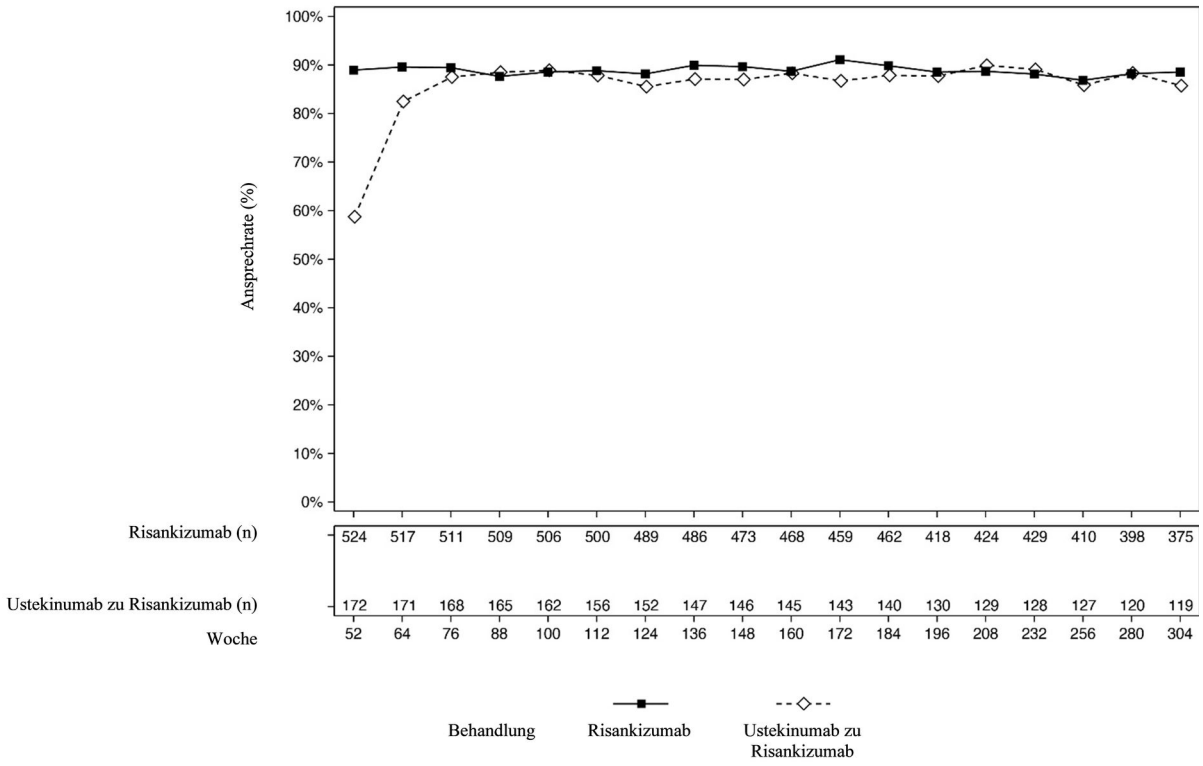


Abbildung 3. Prozentualer Anteil der Studienteilnehmenden, die ein sPGA von erscheinungsfrei oder nahezu erscheinungsfrei bei Visite (Beobachteter Fall, *observed case*, OC) in LIMMITLESS erreicht haben



Verbesserungen des *Dermatology Life Quality Index* (DLQI 0 oder 1) wurden bei Patienten, die kontinuierlich über 304 Wochen in der Open-label-Verlängerungsstudie LIMMITLESS mit Risankizumab behandelt wurden, beibehalten.

Das Sicherheitsprofil von Risankizumab über mehr als 5 Jahre war mit dem bereits zu Woche 16 beobachteten Sicherheitsprofil übereinstimmend.

IMMHANCE

In IMMHANCE wurden 507 Studienteilnehmende aufgenommen (nach der Randomisierung erhielten 407 Risankizumab 150 mg und 100 Placebo). Die Studienteilnehmenden erhielten das Präparat in Woche 0 und Woche 4 und danach alle 12 Wochen. Studienteilnehmende, die ursprünglich mit Risankizumab behandelt wurden und in Woche 28 ein sPGA von erscheinungsfrei oder nahezu erscheinungsfrei aufwiesen, wurden erneut randomisiert und setzten die Behandlung mit Risankizumab alle 12 Wochen bis Woche 88 fort (mit einer Nachbeobachtungsdauer von 16 Wochen nach der letzten Risankizumab-Dosis) oder setzten die Behandlung ab.

In Woche 16 war Risankizumab Placebo hinsichtlich der ko-primären Endpunkte des sPGA von erscheinungsfrei oder nahezu erscheinungsfrei (83,5 % Risankizumab gegenüber 7,0 % Placebo) und PASI 90 (73,2 % Risankizumab gegenüber 2,0 % Placebo) überlegen.

Keiner der 31 Studienteilnehmenden in der IMMHANCE-Studie mit latenter TB, die während der Studie keine Prophylaxe erhielten, entwickelte während der mittleren Nachbeobachtungsdauer von 55 Wochen unter Risankizumab eine aktive TB.

In der IMMHANCE-Studie konnte gezeigt werden, dass von den Studienteilnehmenden, die zu Woche 28 ein sPGA von erscheinungsfrei oder nahezu erscheinungsfrei aufwiesen, 81,1 % (90/111) dieses Ansprechen bis Woche 104 aufrechterhielten, wenn nach erneuter Randomisierung die Behandlung mit Risankizumab fortgesetzt wurde. Im Vergleich dazu zeigten 7,1 % (16/225) der Studienteilnehmenden, bei denen nach erneuter Randomisierung die Behandlung mit Risankizumab abgesetzt wurde, ein gleichbleibendes Ansprechen. Zu Woche 104 erreichten 63,1 % (70/111) der Studienteilnehmenden, bei denen nach erneuter Randomisierung die Behandlung mit Risankizumab fortgesetzt wurde, und 2,2 % (5/225) der Studienteilnehmenden, bei denen nach erneuter Randomisierung die Behandlung mit Risankizumab abgesetzt wurde, einen sPGA von erscheinungsfrei.

Von den Studienteilnehmenden, die in Woche 28 ein sPGA-Ansprechen von erscheinungsfrei oder nahezu erscheinungsfrei aufwiesen und nach Absetzen von Risankizumab auf einen mittelschweren oder schweren sPGA-Score zurückfielen, konnten 83,7 % (128/153) 16 Wochen nach Wiederaufnahme der Behandlung mit Risankizumab erneut ein sPGA-Ansprechen von erscheinungs-

frei oder nahezu erscheinungsfrei erreichen. Bereits 12 Wochen nach einer versäumten Dosis wurde ein Verlust des sPGA-Ansprechens von erscheinungsfrei oder nahezu erscheinungsfrei beobachtet. Von den Studienteilnehmenden, die nach erneuter Randomisierung die Behandlung absetzten, hatten 80,9 % (182/225) einen Rückfall mit einer durchschnittlichen Rückfallzeit von 295 Tagen. Es wurden keine Merkmale ermittelt, die es ermöglichen, Annahmen zur Zeit bis zum Verlust des Ansprechens oder zur Wahrscheinlichkeit eines Wiedererlangens des Ansprechens auf individueller Patientenebene zu treffen.

IMMVENT

In IMMVENT wurden 605 Studienteilnehmende eingeschlossen (nach der Randomisierung erhielten 301 Risankizumab und 304 Adalimumab). Die Studienteilnehmenden, die zu Risankizumab randomisiert wurden, erhielten 150 mg in Woche 0 und Woche 4 und danach alle 12 Wochen. Die Studienteilnehmenden, die in den Behandlungsarm mit Adalimumab randomisiert wurden, erhielten 80 mg in Woche 0, 40 mg in Woche 1 und danach 40 mg alle zwei Wochen bis Woche 15. Ab Woche 16 setzten die Studienteilnehmenden, die Adalimumab erhielten, die Behandlung fort oder wurden je nach Ansprechen umgestellt:

- < PASI 50: Umstellung auf Risankizumab
- PASI 50 bis < PASI 90: erneute Randomisierung entweder zur Fortsetzung der Behandlung mit Adalimumab oder zur Umstellung auf Risankizumab
- PASI 90: Fortsetzung der Behandlung mit Adalimumab

Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Ergebnisse zur Wirksamkeit und Lebensqualität zu Woche 16 bei Erwachsenen mit Plaque-Psoriasis in IMMVENT

	Risankizumab (n = 301) (%)	Adalimumab (n = 304) (%)
sPGA erscheinungsfrei oder nahezu erscheinungsfrei[a]	252 (83,7)	183 (60,2)
PASI 75	273 (90,7)	218 (71,7)
PASI 90[a]	218 (72,4)	144 (47,4)
PASI 100	120 (39,9)	70 (23,0)
DLQI 0 oder 1[b]	198 (65,8)	148 (48,7)
Alle Vergleiche erreichten p < 0,001. a. Ko-primäre Endpunkte b. Kein Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität		

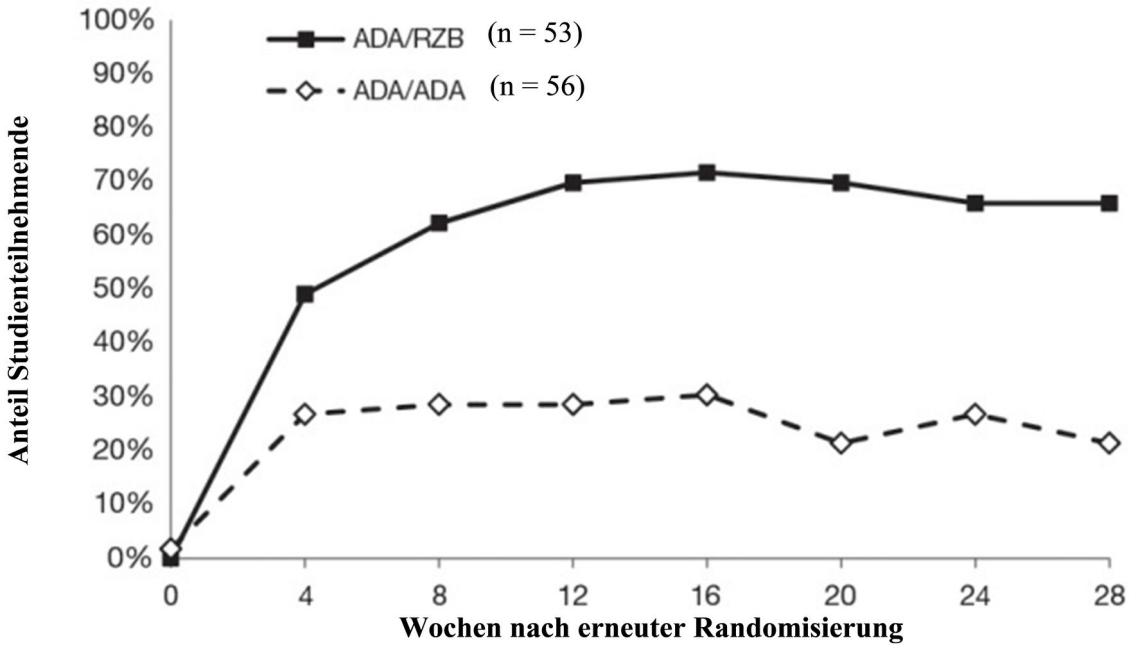
Bei Studienteilnehmenden, die in Woche 16 unter Adalimumab PASI 50 bis < PASI 90 aufwiesen und erneut randomisiert wurden, konnten 4 Wochen nach der erneuten Randomisierung Unterschiede hinsichtlich der PASI-90-Ansprechraten zwischen der Umstellung auf Risankizumab und der Fortsetzung der Behandlung mit Adalimumab festgestellt werden (49,1 % gegenüber 26,8 %).

Die Ergebnisse zu Woche 28 nach erneuter Randomisierung sind in Tabelle 6 und Abbildung 4 dargestellt.

Tabelle 6: Ergebnisse zur Wirksamkeit zu Woche 28 nach erneuter Randomisierung in IMMVENT

	Wechsel auf Risankizumab (n = 53) (%)	Weiterbehandlung mit Adalimumab (n = 56) (%)
PASI 90	35 (66,0)	12 (21,4)
PASI 100	21 (39,6)	4 (7,1)
Alle Vergleiche erreichten p < 0,001.		

Abbildung 4. PASI 90 im zeitlichen Verlauf nach erneuter Randomisierung in IMMVENT



ADA/ADA: Studienteilnehmende, die zu Adalimumab randomisiert wurden und weiterhin Adalimumab erhielten
ADA/RZB: Studienteilnehmende, die zu Adalimumab randomisiert wurden und auf Risankizumab umgestellt wurden
$p < 0,05$ in Woche 4 und $p < 0,001$ zu allen Zeitpunkten ab Woche 8

Bei 270 Studienteilnehmenden, die ohne Auswaschphase von Adalimumab auf Risankizumab umgestellt wurden, war das Sicherheitsprofil von Risankizumab mit dem der Studienteilnehmenden, die Risankizumab nach einer Auswaschphase von einer vorherigen systemischen Therapie erhielten, vergleichbar.

Plaque-Psoriasis, die die Kopfhaut oder den Genitalbereich betrifft

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Risankizumab wurden in einer multizentrischen, randomisierten doppelblinden, placebokontrollierten Studie (UNLIMMITED) untersucht, an der Studienteilnehmende ab 18 Jahren mit einer mäßigen bis schweren Kopfhautpsoriasis (UNLIMMITED-S) mit einem PSSI (*Psoriasis Scalp Severity Index*) ≥ 12, Kopfhaut IGA (*Investigator Global Assessment*) ≥ 3 und ≥ 30 % betroffener Kopfhaut oder mit einer mäßigen bis schweren Genitalpsoriasis (UNLIMMTED-G) mit einem genitalen sPGA-G (*static Physicians's Global Assessment of Genitalia)* ≥ 3 teilnahmen. Alle Studienteilnehmenden hatten bei Baseline einen KOF ≥ 1 % und sPGA ≥ 3.

In UNLIMMITED wurden die Studienteilnehmenden randomisiert, um entweder 150 mg Risankizumab oder Placebo subkutan in Woche 0 und 4 zu erhalten. Ab Woche 16 erhielten alle Studienteilnehmenden alle 12 Wochen 150 mg Risankizumab bis zur letzten Dosis in Woche 40.

Bereich der Kopfhaut (UNLIMMITED-S)

In UNLIMMITED-S wurden 105 Studienteilnehmende eingeschlossen. Die beteiligte KOF war bei Baseline ≥ 10 % bei 61,9 % der Studienteilnehmenden und < 10 % bei 38,1 % der Studienteilnehmenden. Die durchschnittliche beteiligte KOF bei Baseline war 16,8 %. Bei Baseline hatten 76,2 % der Studienteilnehmenden einen sPGA = 3 und 23,8 % einen sPGA = 4.

Bei Baseline hatten 54,3 % der Studienteilnehmenden zuvor keine systemische Therapie erhalten (einschließlich nicht biologischer Therapie und Biologikatherapie), 0 % der Studienteilnehmenden hatten zuvor eine Phototherapie, 15,2 % hatten zuvor eine nicht biologische systemische Therapie erhalten und 37,1 % hatten zuvor eine Biologikatherapie erhalten.

Die Ergebnisse für die primären und die wichtigsten sekundären Endpunkte sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7. Ergebnisse zur Wirksamkeit bei Erwachsenen mit Kopfhautpsoriasis in UNLIMMITED-S in Woche 16

Endpunkt	Risankizumab (n = 51) n (%)	Placebo (n = 54) n (%)	Behandlungsunterschied (95 %-CI)
Kopfhaut IGA von erscheinungsfrei oder nahezu erscheinungsfrei (0 oder 1)[a]	31 (60,8)	7 (13,0)	47,0 [31,2; 62,8]

PSSI 75[b]	38 (74,5)	12 (22,2)	52,9 [37,5; 68,3]
PSSI 90[c]	27 (52,9)	7 (13,0)	39,8 [24,4; 55,2]
PSSI 100[d]	23 (45,1)	7 (13,0)	31,2 [15,4; 46,9]
Mittlere Veränderung des PSS gegenüber Baseline	n = 44 -6,0	n = 49 -1,0	-5,0 [-6,6; -3,3]

Alle Vergleiche erreichten p < 0,001, adjustierter Behandlungsunterschied (95 %-CI)
a. Primärer Endpunkt
b. Erreichen einer Verbesserung des PSSI um ≥ 75 % gegenüber der Baseline
c. Erreichen einer Verbesserung des PSSI um ≥ 90 % gegenüber der Baseline
d. Erreichen einer 100-prozentigen Verbesserung des PSSI gegenüber der Baseline

Ein größerer Anteil der Studienteilnehmenden, die mit Risankizumab behandelt wurden, erreichte im Vergleich mit Placebo einen Kopfhaut-IGA-Wert von 0 in Woche 16 (41,2 % gegenüber 11,1 %).

Das Ansprechen auf den Kopfhaut-Juckreiz-NRS-Score (*Numeric rating scale*), definiert als Erreichen einer Verbesserung (Verringerung) um ≥ 4 Punkte des Kopfhaut-Juckreiz-NRS gegenüber Baseline bei Studienteilnehmenden mit Baseline Score ≥ 4, wurde bei einem größeren Anteil der Studienteilnehmenden, die mit Risankizumab behandelt wurden, in Woche 16 im Vergleich mit Placebo erreicht (50,0 % gegenüber 11,1 %).

Ein größerer Anteil der Studienteilnehmenden, die mit Risankizumab behandelt wurden, erreichte einen DLQI-Wert von 0 oder 1 (keine Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität) in Woche 16 im Vergleich mit Placebo (47,1 % gegenüber 11,1 %).

Genitalbereich (UNLIMMITED-G)

In UNLIMMITED-G wurden 109 Studienteilnehmende eingeschlossen. Die bei Baseline beteiligte KOF war ≥ 10 % bei 63,3 % der Studienteilnehmenden und < 10 % bei 36,7 % der Studienteilnehmenden. Die durchschnittliche beteiligte KOF bei Baseline war 17,2 %. Bei Baseline hatten 80,7 % der Studienteilnehmenden einen sPGA = 3 und 19,3 % einen sPGA = 4.

Bei Baseline hatten 61,5 % der Studienteilnehmenden zuvor keine systemische Therapie erhalten (einschließlich nicht biologischer Therapie und Biologikatherapie), 2,8 % der Studienteilnehmenden hatten zuvor eine Phototherapie, 16,5 % der Studienteilnehmenden hatten zuvor eine nicht biologische systemische Therapie erhalten und 25,7 % hatten zuvor eine Biologikatherapie erhalten.

Die Ergebnisse der primären und aller sekundären Endpunkte sind in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8. Ergebnisse zur Wirksamkeit bei Erwachsenen mit Genitalpsoriasis in UNLIMMITED-G in Woche 16

Endpunkt	Risankizumab (n = 55) n (%)	Placebo (n = 54) n (%)	Behandlungsunterschied (95 %-CI)
sPGA-G von erscheinungsfrei oder minimal (0 oder 1)[a]	38 (69,1)	7 (13,0)	57,0 [42,3; 71,7]
sPGA-G von erscheinungsfrei (0)	28 (50,9)	3 (5,6)	46,7 [32,6; 60,8]
DLQI von 0 oder 1[b]	33 (60,0)	2 (3,7)	56,5 [43,0; 70,0]
GPI-NRS Verringerung von ≥ 4 Punkten gegenüber Baseline[c]	n = 41 20 (48,8)	n = 45 3 (6,7)	43,0 [26,6; 59,3]
GenPs-SFQ item 2 Wert von 0 (niemals) oder 1 (selten)[d,e]	n = 31 22 (71,0)	n = 32 7 (21,9)	46,1 [26,7; 65,6]

Alle Vergleiche erreichten p < 0,001, adjustierter Behandlungsunterschied (95 %-CI)
a. Primärer Endpunkt
b. Ein DLQI-Gesamtwert von 0 oder 1 zeigt an, dass der Hautzustand keinen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität des Patienten hat
c. Verbesserung der Schwere des Juckreizes im Genitalbereich, gemessen an einer Senkung um mindestens 4 Punkte in der 11-Punkte-GPI-NRS (Genital Psoriasis Juckreiz *Numeric Rating Scale*) auf der GPSS (*Genital Psoriasis Symptom Scale*) bei Studienteilnehmenden mit einem Ausgangswert ≥ 4
d. Der GenPs-SFQ (*Genital Psoriasis Sexual Frequency Questionnaire*) Punkt 2 misst den vom Patienten wahrgenommenen Einfluss auf die sexuelle Gesundheit aufgrund von Psoriasis im Genitalbereich auf die Häufigkeit sexueller Aktivitäten (Geschlechtsverkehr oder andere Aktivitäten) in der vergangenen Woche (verwendet wird eine Skala von 0 bis 4, wobei höhere Werte auf größere Einschränkungen hinweisen)
e. Unter den Studienteilnehmenden mit einem Baseline-Wert von ≥ 2

Studienteilnehmende, die mit Risankizumab behandelt wurden, erreichten eine größere Verringerung des Schweregrades der Psoriasis-Symptome im Genitalbereich (Juckreiz, Schmerz, Unwohlsein, Stechen, Brennen, Rötung, Schuppen und Rissbildung) ausgehend von der Baseline anhand des GPSS in Woche 16 verglichen zu Placebo. Die Veränderung des GPSS-Gesamtwertes gegenüber Baseline betrugen in Woche 16 -26,5 unter Risankizumab und -1,0 unter Placebo.

Ein größerer Anteil der mit Risankizumab behandelten Studienteilnehmenden erreichte im Vergleich zu Placebo eine Reduktion um mindestens 2 Punkte im PatGA-Genital (*Patient's Global Assessment of Genital Psoriasis*), bei den Studienteilnehmenden mit einem Ausgangswert ≥ 2 (71,7 % gegenüber 22,9 %).

Das Sicherheitsprofil von Risankizumab entsprach in den Studien UNLIMMITED-S und UNLIMMITED-G dem Sicherheitsprofil, welches in den vorherigen Studien mit Studienteilnehmenden mit Plaque-Psoriasis beobachtet wurde.

Psoriasis-Arthritis

Es konnte gezeigt werden, dass Risankizumab bei Erwachsenen mit aktiver Psoriasis-Arthritis (PsA) die Anzeichen und Symptome, die körperliche Funktionsfähigkeit, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und den Anteil der Studienteilnehmenden ohne radiologische Progression verbessert.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Risankizumab wurden bei 1 407 Studienteilnehmenden mit aktiver PsA in zwei randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudien (964 in KEEPsAKE 1 und 443 in KEEPsAKE 2) beurteilt.

Die Teilnehmer in diesen Studien wiesen seit mindestens sechs Monaten eine PsA-Diagnose gemäß CASPAR (*Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*), eine PsA-Dauer von im Median 4,9 Jahren bei Baseline, ≥ 5 druckschmerzhafte Gelenke und ≥ 5 geschwollene Gelenke und eine aktive Plaque-Psoriasis oder Nagelpsoriasis bei Baseline auf. 55,9 % der Studienteilnehmenden hatten eine aktive Plaque-Psoriasis mit einer betroffenen KOF von ≥ 3 %. 63,4 % der Patienten hatten eine Enthesitis und 27,9 % eine Daktylitis. In der Studie KEEPsAKE 1, in der die Nagelpsoriasis eingehender untersucht wurde, wiesen 67,3 % Nagelpsoriasis auf.

In beiden Studien erhielten die Teilnehmer randomisiert in Woche 0, 4 und 16 entweder Risankizumab 150 mg oder Placebo. Ab Woche 28 erhielten alle Studienteilnehmenden alle 12 Wochen Risankizumab.

In der Studie KEEPsAKE 1 hatten alle Studienteilnehmenden zuvor ein unzureichendes Ansprechen auf oder eine Unverträglichkeit gegenüber nicht biologischen DMARDs gezeigt und waren nicht mit Biologika vorbehandelt. In der Studie KEEPsAKE 2 hatten 53,5 % der Studienteilnehmenden auf eine nicht biologische DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen und 46,5 % der Studienteilnehmenden hatten auf eine biologische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen.

In beiden Studien erhielten 59,6 % der Studienteilnehmenden gleichzeitig Methotrexat (MTX), 11,6 % erhielten gleichzeitig andere nicht biologische DMARDs als MTX und 28,9 % erhielten eine Risankizumab-Monotherapie.

Klinisches Ansprechen

In beiden Studien führte die Behandlung mit Risankizumab im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Verbesserung der Krankheitsaktivität in Woche 24. Primärer Endpunkt war in beiden Studien der Anteil der Studienteilnehmenden, die in Woche 24 ein ACR20-Ansprechen (Verbesserung um ≥ 20 % gemäß *American College of Rheumatology*) erreichten. Die wichtigsten Ergebnisse zur Wirksamkeit sind Tabelle 9 zu entnehmen.

Tabelle 9. Wirksamkeitsergebnisse in den Studien KEEPsAKE 1 und KEEPsAKE 2

	KEEPsAKE 1		KEEPsAKE 2	
Endpunkt	Placebo n = 481 (%)	Risankizumab n = 483 (%)	Placebo n = 219 (%)	Risankizumab n = 224 (%)
ACR20-Ansprechen				
Woche 16	161 (33,4)	272 (56,3)[a]	55 (25,3)	108 (48,3)[a]
Woche 24	161 (33,5)	277 (57,3)[a]	58 (26,5)	115 (51,3)[a]
Woche 52*	-	338/433 (78,1)	-	131/191 (68,6)
ACR50-Ansprechen				
Woche 24	54 (11,3)	162 (33,4)[b]	20 (9,3)	59 (26,3)[b]
Woche 52*	-	209/435 (48,0)	-	72/192 (37,5)
ACR70-Ansprechen				
Woche 24	23 (4,7)	74 (15,3)[b]	13 (5,9)	27 (12,0)[c]
Woche 52*	-	125/437 (28,6)	-	37/192 (19,3)
Abklingen der Enthesitis (LEI = 0)				
Woche 24*	156/448 (34,8)[d]	215/444 (48,4)[a,d]	-	-
Woche 52*	-	244/393 (62,1)[d]	-	-
Abklingen der Daktylitis (LDI = 0)				
Woche 24*	104/204 (51,0)[e]	128/188 (68,1)[a,e]	-	-
Woche 52*	-	143/171 (83,6)[e]	-	-
MDA(minimale Krankheitsaktivität)-Ansprechen				

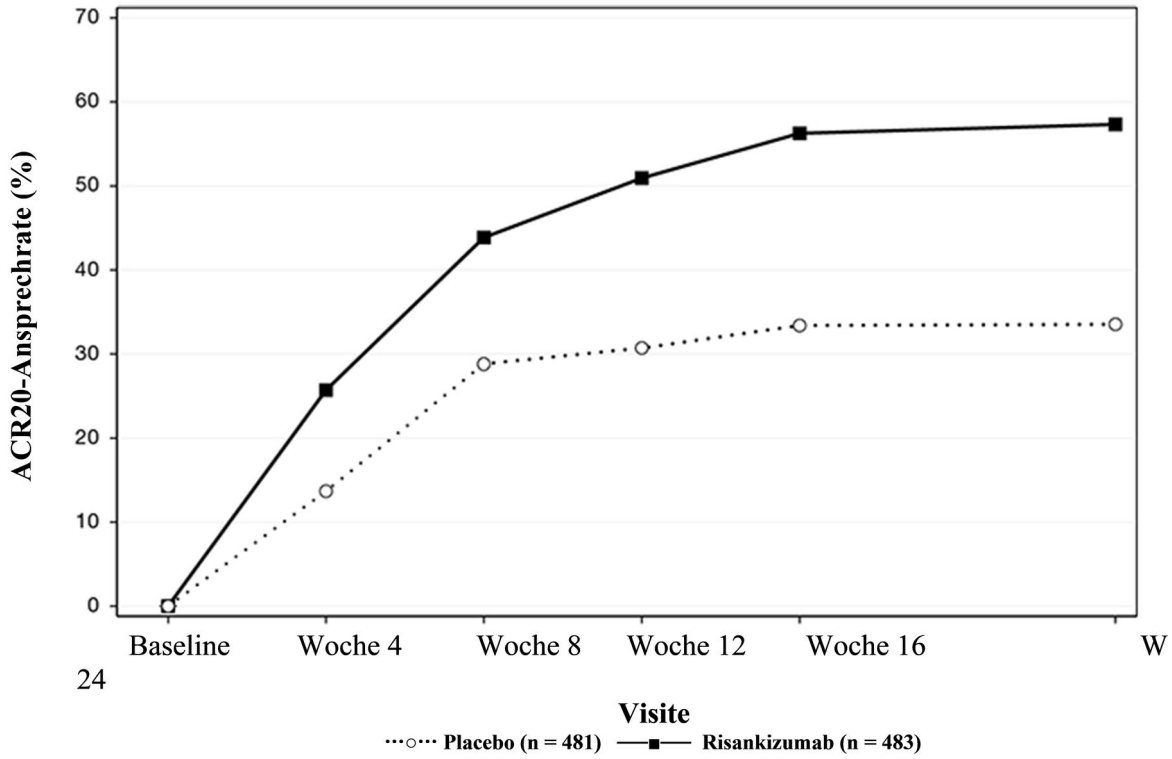
Woche 24	49 (10,2)	121 (25,0)[a]	25 (11,4)	57 (25,6)[a]
Woche 52*	-	183/444 (41,2)	-	61/197 (31,0)

*Die Daten zu den verfügbaren Studienteilnehmenden werden im Format beobachtete n/N (%) angegeben.
a. Multiplizitätskontrolliert p ≤ 0,001 Risankizumab im Vergleich zu Placebo
b. Nominal p ≤ 0,001 Risankizumab im Vergleich zu Placebo
c. Nominal p ≤ 0,05 Risankizumab im Vergleich zu Placebo
d. Zusammenfassung der gepoolten Daten aus KEEPsAKE 1 und KEEPsAKE 2 zu Studienteilnehmenden mit einem LEI von > 0 bei Baseline
e. Zusammenfassung der gepoolten Daten aus KEEPsAKE 1 und KEEPsAKE 2 zu Studienteilnehmenden mit einem LDI von > 0 bei Baseline

Ansprechen über die Zeit

In der Studie KEEPsAKE 1 wurde in der Risankizumab-Gruppe bereits zu Woche 4 ein höheres ACR20-Ansprechen gegenüber Placebo beobachtet (25,7 %) und dieser Behandlungsunterschied setzte sich über die Zeit bis Woche 24 fort (Abbildung 5).

Abbildung 5. Prozentualer Anteil der Studienteilnehmenden, die in der Studie KEEPsAKE 1 bis Woche 24 ein ACR20-Ansprechen erreichten



Ein höheres ACR20-Ansprechen bei Risankizumab gegenüber Placebo wurde bereits zu Woche 4 bei 19,6 % der Studienteilnehmenden in KEEPsAKE 2 beobachtet.
Das beobachtete ähnliche Ansprechen in den Risankizumab-Gruppen war unabhängig von der gleichzeitigen Anwendung nicht biologischer DMARDs, der Anzahl vorheriger nicht biologischer DMARDs, Alter, Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit und BMI. In der Studie KEEPsAKE 2 wurde ein Ansprechen unabhängig von einer vorherigen Biologikatherapie beobachtet.

Das Sicherheitsprofil von Risankizumab war über bis zu 52 Behandlungswochen mit dem bereits zu Woche 24 beobachteten Sicherheitsprofil übereinstimmend.

In beiden Studien war der Anteil der Studienteilnehmenden, die in Woche 24 die modifizierten PsA-Ansprechkriterien (*PsA response criteria*, PsARC) erfüllten, bei den Studienteilnehmenden unter Risankizumab im Vergleich zu Placebo höher. Darüber hinaus erreichten die Studienteilnehmenden, die Risankizumab erhielten, in Woche 24 in beiden Studien eine größere Verbesserung des *Disease Activity Score* (28 Gelenke) mittels CRP (DAS28-CRP) als unter Placebo. In beiden Studien wurden die Verbesserungen für PsARC und DAS28-CRP bis Woche 52 aufrechterhalten.

Die Behandlung mit Risankizumab führte im Vergleich zu Placebo zu einer Verbesserung in einzelnen ACR-Komponenten, des *Health Assessment Questionnaire-Disability Index* (HAQ-DI), der Schmerzen und des hochsensitiven C-reaktiven Proteins (hsCRP).

Die Behandlung mit Risankizumab führte bei Studienteilnehmenden mit PsA zu einer statistisch signifikanten Verbesserung der Hautmanifestationen der Psoriasis.

Die Behandlung mit Risankizumab führte in der Studie KEEPsAKE 1 bei Studienteilnehmenden mit Nagelpsoriasis bei Baseline (67,3 %) zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des modifizierten *Nail Psoriasis Severity Index* (mNAPSI) und des aus 5 Punkten bestehenden PGA-Scores zur Nagelpsoriasis (PGA-F). Diese Verbesserung hielt bis Woche 52 an (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10. Wirksamkeitsergebnisse in Bezug auf Nagelpsoriasis in KEEPsAKE 1

	Placebo n = 338	Risankizumab n = 309
Veränderung mNAPSI gegenüber Baseline[a]		
Woche 24	-5,57	-9,76[b]
Woche 52	-	-13,64
Veränderung PGA-F gegenüber Baseline[a]		
Woche 24	-0,4	-0,8[b]
Woche 52	-	-1,2
PGA-F erscheinungsfrei/minimal und Verbesserung um ≥ 2 Grade[c]		
Woche 24 n (%)	30 (15,9)	71 (37,8)[d]
Woche 52 n (%)	-	105 (58,0)

a. Zusammenfassung zu Studienteilnehmenden mit Nagelpsoriasis bei Baseline (Placebo n = 338; Risankizumab n = 309; in Woche 52 für mNAPSI beobachtet unter Risankizumab n = 290, für PGA-F beobachtet unter Risankizumab n = 291).
b. Multiplizitätskontrolliert p ≤ 0,001 Risankizumab im Vergleich zu Placebo
c. Zusammenfassung zu Studienteilnehmenden mit Nagelpsoriasis und einem PGA-F-Score in der Gesamtbeurteilung von „leicht", „mittelschwer" oder „schwer" bei Baseline (Placebo n = 190; Risankizumab n = 188, in Woche 52 beobachtet unter Risankizumab n = 181).
d. Nominal p ≤ 0,001 Risankizumab im Vergleich zu Placebo

Radiologisches Ansprechen

In KEEPsAKE 1 wurde die Hemmung der Progression struktureller Schäden radiologisch beurteilt und als Veränderung des modifizierten Total-Sharp-Scores (mTSS) in Woche 24 gegenüber Baseline ausgedrückt. Der mTSS-Score wurde für PsA durch Hinzunahme der distalen Interphalangealgelenke (DIP) der Hand modifiziert. In Woche 24 war die mittlere Progression der strukturellen Schäden unter Risankizumab (mittlerer mTSS-Score 0,23) im Vergleich zu Placebo (mittlerer mTSS-Score 0,32) statistisch nicht signifikant. Der Anteil der Studienteilnehmenden ohne radiologische Progression (definiert als Veränderung des mTSS ≤ 0 gegenüber Baseline) war in Woche 24 unter Risankizumab (92,4 %) im Vergleich zu Placebo (87,7 %) höher. Dieses Ansprechen hielt bis Woche 52 an.

Körperliche Funktionsfähigkeit und gesundheitsbezogene Lebensqualität

In beiden Studien zeigten die mit Risankizumab behandelten Studienteilnehmenden (KEEPsAKE 1 (-0,31); KEEPsAKE 2 (-0,22)) in Woche 24 gegenüber Baseline eine statistisch signifikante Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit, gemessen anhand HAQ-DI, im Vergleich zu Placebo (-0,11 bzw. -0,05) (p-Wert ≤ 0,001). In Woche 24 erreichte ein größerer Anteil der Studienteilnehmenden in der Risankizumab-Gruppe im Vergleich zu Placebo eine klinisch bedeutsame Reduktion des HAQ-DI-Scores um mindestens 0,35 gegenüber Baseline. Die Verbesserungen der körperlichen Funktionsfähigkeit wurden bis Woche 52 aufrechterhalten.

In beiden Studien zeigten die mit Risankizumab behandelten Studienteilnehmenden in Woche 24 im Vergleich zu den Studienteilnehmenden unter Placebo zudem signifikante Verbesserungen bei der körperlichen Domäne des SF-36 V2 und des FACIT-Fatigue-Scores. In beiden Studien wurden die Verbesserungen bis Woche 52 aufrechterhalten.

Bei Baseline der Studien wurde bei jeweils 19,6 % der Studienteilnehmenden in KEEPsAKE 1 (7,9 % diagnostiziert durch Röntgen oder MRT) und 19,6 % der Studienteilnehmenden in KEEPsAKE 2 (5 % diagnostiziert durch Röntgen oder MRT) eine Psoriasis-Spondylitis berichtet. Studienteilnehmende mit klinisch beurteilter Psoriasis-Spondylitis, die mit Risankizumab behandelt wurden, zeigten in Woche 24 gegenüber Baseline im Vergleich zu Placebo Verbesserungen beim *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI). Die Verbesserungen hielten bis Woche 52 an. Es liegen aufgrund der geringen Anzahl der untersuchten Studienteilnehmenden keine hinreichenden Belege für die Wirksamkeit von Risankizumab bei Studienteilnehmenden mit radiologisch oder MRT-bestätigter ankylosierender spondylitisähnlicher Psoriasis-Arthropathie vor.

Kinder und Jugendliche

Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen

Die Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von Risankizumab wurden bei insgesamt 137 Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis unter 18 Jahren in einer vierteiligen Studie (OptIMMize-1) untersucht, in der 12, 82, 13 und 30 Studienteilnehmende in die Teile 1, 2, 3 und 4 aufgenommen wurden. Studienteilnehmende, die diese Studie abgeschlossen haben, hatten die Möglichkeit an einer Open-label-Verlängerungsstudie, OptIMMize-2, teilzunehmen.

OptIMMize-1

Teil 2 war eine randomisierte, für die Wirksamkeitsbewertung verblindete, aktiv behandlungskontrollierte Kohorte mit pädiatrischen Studienteilnehmenden im Alter von 12 bis unter 18 Jahren. Teil 4 war eine einarmige Open-label-Kohorte mit pädiatrischen Studienteilnehmenden im Alter von 6 bis unter 12 Jahren. Die Studienteilnehmenden hatten mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis, definiert mit einer beteiligten KOF von ≥ 10 % mit einem sPGA-Wert von ≥ 3 oder einem PASI-Wert von ≥ 12.

In Teil 2 und Teil 4 erhielten Studienteilnehmende mit einem Körpergewicht ≥ 40 kg 150 mg Risankizumab und Studienteilnehmende mit einem Körpergewicht < 40 kg 55 mg Risankizumab in Woche 0, Woche 4 und anschließend alle 12 Wochen. Die ko-primären Endpunkte waren ein sPGA von erscheinungsfrei oder nahezu erscheinungsfrei (0 oder 1) und ein PASI 75 in Woche 16.

In Teil 2 wiesen die Studienteilnehmenden im Median bei Baseline einen PASI-Score von 15,7 und eine betroffene KOF von 18,0 % auf. Insgesamt 3,7 % der Studienteilnehmenden erhielten vorab eine Biologikatherapie. Die Studienteilnehmenden wurden 2:1 randomisiert, um entweder Risankizumab (n = 54) oder Ustekinumab (n = 28) zu erhalten. Die Studienteilnehmenden, die Ustekinumab erhielten, erhielten bei einem Körpergewicht < 60 kg 0,75 mg/kg, 45 mg bei einem Körpergewicht von 60 bis < 100 kg und 90 mg bei einem Körpergewicht ≥ 100 kg in Woche 0 und Woche 4. In Woche 16 wurden alle Ustekinumab-Studienteilnehmenden auf Risankizumab umgestellt, welches anschließend alle 12 Wochen verabreicht wurde. Die Behandlungsdauer betrug bis zu 68 Wochen.

In Teil 4 wiesen die Studienteilnehmenden im Median bei Baseline einen PASI-Score von 14,7 und eine beteiligte KOF von 14,5 % auf. Insgesamt 3,3 % der Studienteilnehmenden erhielten vorab eine Biologikatherapie. Die Behandlungsdauer betrug 52 Wochen.

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit unter Verwendung deskriptiver Statistiken in OptIMMize-1 in Woche 16 der initialen Behandlung sind unten dargestellt (Tabelle 11).

Tabelle 11. Ergebnisse der Wirksamkeit in OptIMMize-1 in Woche 16

	Teil 2		Teil 4
	Risankizumab (n = 54) n (%)	Ustekinumab (n = 28) n (%)	Risankizumab (n = 30) n (%)
sPGA von erscheinungsfrei oder nahezu erscheinungsfrei (0 oder 1)[a]	43 (79,6)	21 (75,0)	27 (90,0)
PASI 75[a]	46 (85,2)	24 (85,7)	26 (86,7)
PASI 90	35 (64,8)	17 (60,7)	23 (76,7)
PASI 100	22 (40,7)	5 (17,9)	13 (43,3)
sPGA von erscheinungsfrei (0)	22 (40,7)	5 (17,9)	13 (43,3)
a. Ko-primäre Endpunkte			

Die Wirksamkeit wurde bis Woche 52 aufrechterhalten, wie anhand der in Tabelle 11 dargestellten Endpunkte beurteilt wurde.

In Teil 2 wurden Studienteilnehmende, die ursprünglich Risankizumab erhielten und in Woche 16 einen sPGA von erscheinungsfrei oder nahezu erscheinungsfrei erreichten, erneut randomisiert, um entweder weiterhin Risankizumab alle 12 Wochen bis Woche 52 zu erhalten (n = 22) oder aus der Therapie genommen zu werden (n = 21). In Woche 52 hatten 95,5 % (21/22) der Studienteilnehmenden, die weiterhin Risankizumab erhielten, einen sPGA von erscheinungsfrei oder nahezu erscheinungsfrei, verglichen mit 42,9 % (9/21) der Studienteilnehmenden, die Risankizumab abgesetzt hatten.

In Teil 2 wurden Verbesserungen gegenüber Baseline der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Studienteilnehmenden, die mit Risankizumab und Ustekinumab behandelt wurden, berichtet, gemessen am *Children's Dermatology Life Quality Index Score* (CDLQI: -7,4 bzw. -6,8) in Woche 16 der initialen Behandlung.

In Teil 2 zeigten von den Studienteilnehmenden mit einem Juckreiz-Wert bei Baseline von mindestens 4 Punkten 64,9 % (24/37) der mit Risankizumab behandelten und 57,1 % (8/14) der mit Ustekinumab behandelten Studienteilnehmenden eine Verbesserung des Juckreizes in Woche 16 der initialen Behandlung, gemessen als Reduktion des Ausgangswertes um mindestens 4 Punkte auf der 11-Punkte-Juckreiz-NRS (*Numeric rating scale*).

OptIMMize-2

In OptIMMize-2 wurden die langfristige Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von 150 mg und 55 mg (gewichtsabhängig) Risankizumab alle 12 Wochen bei 129 Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis unter 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis untersucht, die OptIMMize-1 vollständig abgeschlossen hatten. In OptIMMize-2 wurden die Ansprechraten von PASI 75/90/100 und der sPGA von erscheinungsfrei oder nahezu erscheinungsfrei bei den 36 Studienteilnehmenden aufrechterhalten, die bis Woche 108 weiterhin mit Risankizumab behandelt wurden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Skyrizi eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung der Psoriasis-Arthritis gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Risankizumab war bei Studienteilnehmenden mit Plaque-Psoriasis und Studienteilnehmenden mit Psoriasis-Arthritis vergleichbar.

Resorption

Risankizumab zeigte eine lineare Pharmakokinetik mit dosisproportionalem Anstieg bei Exposition über den Dosisbereich von 18 bis 300 mg und 0,25 bis 1 mg/kg subkutan sowie 200 bis 1 200 mg und 0,01 bis 5 mg/kg intravenös.

Nach subkutaner Gabe von Risankizumab wurde die maximale Plasmakonzentration 3–14 Tage nach der Anwendung erreicht, mit einer geschätzten absoluten Bioverfügbarkeit von 89 %. Bei einer Dosierung von 150 mg in Woche 0, Woche 4 und danach alle 12 Wochen beträgt die geschätzte maximale Plasmakonzentration im *Steady State* 12 µg/ml und der Talspiegel 2 µg/ml.

Die Bioäquivalenz wurde zwischen einer einzelnen 150-mg-Risankizumab-Injektion und zwei 75-mg-Risankizumab-Injektionen in einer Fertigspritze nachgewiesen. Die Bioäquivalenz zwischen der 150-mg-Risankizumab-Fertigspritze und dem -Fertigpen wurde ebenfalls nachgewiesen.

Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen (± Standardabweichung) im *Steady State* (V_{ss}) von Risankizumab betrug in Phase-III-Studien bei Patienten mit Plaque-Psoriasis 11,4 (± 2,7) l. Dies deutet darauf hin, dass die Verteilung von Risankizumab hauptsächlich auf den vaskulären und den interstitiellen Raum beschränkt ist.

Biotransformation

Therapeutische monoklonale IgG-Antikörper werden in der Regel analog zu endogenen IgGs über katabole Wege zu kleinen Peptiden und Aminosäuren abgebaut. Es ist nicht zu erwarten, dass Risankizumab durch Cytochrom-P450-Enzyme verstoffwechselt wird.

Elimination

Die mittlere (± Standardabweichung) systemische Clearance (CL) von Risankizumab betrug in Phase-III-Studien bei Patienten mit Plaque-Psoriasis 0,3 (± 0,1) l/Tag. Die mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit von Risankizumab lag in Phase-III-Studien bei Studienteilnehmenden mit Plaque-Psoriasis zwischen 28 und 29 Tagen.

Es ist nicht zu erwarten, dass Risankizumab als monoklonaler IgG1-Antikörper durch glomeruläre Filtration in den Nieren filtriert oder als intaktes Molekül im Urin ausgeschieden wird.

Linearität/Nicht-Linearität

Nach subkutaner Verabreichung wies Risankizumab bei gesunden Probanden oder Studienteilnehmenden mit Plaque-Psoriasis eine lineare Pharmakokinetik mit annähernd dosisproportionalem Anstieg der systemischen Exposition (C_{max} und *area under the curve,* AUC) im untersuchten Dosisbereich von 18 bis 300 mg bzw. 0,25 bis 1 mg/kg auf.

Wechselwirkungen

Es wurde eine Studie zu Wechselwirkungen bei Studienteilnehmenden mit Plaque-Psoriasis durchgeführt, um die Wirkung einer wiederholten Anwendung von Risankizumab auf die Pharmakokinetik von Cytochrom-P450(CYP)-sensitiven Prüfsubstraten zu untersuchen. Die Exposition von Koffein (CYP1A2-Substrat), Warfarin (CYP2C9-Substrat), Omeprazol (CYP2C19-Substrat), Metoprolol (CYP2D6-Substrat) und Midazolam (CYP3A-Substrat) nach Behandlung mit Risankizumab war mit deren Exposition vor der Behandlung mit Risankizumab vergleichbar. Dies deutet auf keine klinisch bedeutsamen Wechselwirkungen durch diese Enzyme hin.

Populationspharmakokinetische Analysen deuteten darauf hin, dass eine begleitende Behandlung, die während der klinischen Studien von einigen Studienteilnehmenden mit Plaque-Psoriasis oder Psoriasis-Arthritis angewendet wurde, keinen Einfluss auf die Risankizumab-Exposition hatte.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Die Exposition mit Risankizumab von Studienteilnehmenden im Alter von 6 bis unter 18 Jahren mit Plaque-Psoriasis war vergleichbar zu der bei Erwachsenen. Bei den empfohlenen Verabreichungsschemata, die bei den Studienteilnehmenden untersucht wurden, betrugen die geschätzte mediane maximale Plasmakonzentration im *Steady State* 15,7 µg/ml und der Talspiegel 2,3 µg/ml bei Studienteilnehmenden mit einem Körpergewicht ≥ 40 kg und 11,1 µg/ml bzw. 1,6 µg/ml bei Studienteilnehmenden mit einem Körpergewicht < 40 kg.

Ältere Patienten

Von den 2 234 Studienteilnehmenden mit Plaque-Psoriasis, die Risankizumab erhielten, waren 243 ≥ 65 Jahre und 24 ≥ 75 Jahre. Von den 1 542 Studienteilnehmenden mit Psoriasis-Arthritis, die Risankizumab erhielten, waren 246 ≥ 65 Jahre und 34 ≥ 75 Jahre. Zwischen den älteren und den jüngeren Studienteilnehmenden, die Risankizumab erhielten, wurden insgesamt keine Unterschiede hinsichtlich der Risankizumab-Exposition beobachtet.

Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion

Es wurden keine spezifischen Studien zur Ermittlung der Auswirkungen einer eingeschränkten Nieren- oder Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von Risankizumab durchgeführt. Auf Basis populationspharmakokinetischer Analysen hatten der Serumkreatininspiegel, die Kreatinin-Clearance oder die Leberfunktionsmarker (ALT/AST/Bilirubin) bei Studienteilnehmenden mit Plaque-Psoriasis oder Psoriasis-Arthritis keinen bedeutsamen Einfluss auf die Risankizumab-Clearance.

Als monoklonaler IgG1-Antikörper erfolgt die Elimination von Risankizumab hauptsächlich über den intrazellulären Katabolismus und es ist nicht zu erwarten, dass Risankizumab durch hepatische Cytochrom-P450-Enzyme verstoffwechselt oder durch renale Elimination ausgeschieden wird.

Körpergewicht

Clearance und Verteilungsvolumen von Risankizumab steigen mit zunehmendem Körpergewicht. Dies kann bei Studienteilnehmenden mit einem hohen Körpergewicht (> 130 kg) zu einer verringerten Wirksamkeit führen. Allerdings beruht diese Beobachtung auf einer begrenzten Anzahl an Studienteilnehmenden. Daher wird momentan eine Dosisanpassung aufgrund des Körpergewichts bei Erwachsenen nicht empfohlen.

Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit

Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit hatten bei erwachsenen Patienten mit Plaque-Psoriasis oder Psoriasis-Arthritis keinen signifikanten Einfluss auf die Clearance von Risankizumab. In einer klinischen Studie zur Pharmakokinetik wurden hinsichtlich der Risankizumab-Exposition in gesunden Probanden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede zwischen chinesischen bzw. japanischen und kaukasischen Studienteilnehmenden beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Auf Basis von Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, einschließlich sicherheitspharmakologischer Untersuchungen, und einer erweiterten prä- und postnatalen Entwicklungsstudie an Javaneraffen bei Dosen von bis zu 50 mg/kg/Woche (wobei Expositionen erzielt wurden, die etwa dem 70-Fachen der klinischen Exposition bei der empfohlenen Höchstdosis für Menschen [*maximum recommended human dose*, MRHD] entsprechen) lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Es wurden keine Studien zur Mutagenität oder Kanzerogenität von Risankizumab durchgeführt. In einer 26-wöchigen Studie zur chronischen Toxikologie an Javaneraffen wurden bei Dosierungen von bis zu 50 mg/kg/Woche (etwa das 70-Fache der klinischen MRHD-Exposition) keine präneoplastischen oder neoplastischen Läsionen und keine unerwünschten immuntoxischen oder kardiovaskulären Wirkungen beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumacetat-Trihydrat (E 262)
Essigsäure (E 260)
Trehalose-Dihydrat (Ph. Eur.)
Polysorbat 20 (E 432)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.
Den Fertigpen oder die Fertigspritze(n) im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Der Skyrizi-Fertigpen oder die -Fertigspritze kann im Originalkarton, um den Inhalt vor Licht zu schützen, bis zu 24 Stunden außerhalb des Kühlschranks (bei bis zu maximal 25 °C) aufbewahrt werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Skyrizi 150 mg Injektionslösung im Fertigpen

Fertigspritze aus Glas, die in einem Fertigpen mit einer automatischen Nadelhülle montiert ist.

Skyrizi 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Fertigspritze aus Glas mit fester Nadel und Nadelkappe, versehen mit einem automatischen Nadelschutz.

Skyrizi 150 mg ist in Packungen mit einem Fertigpen oder einer Fertigspritze erhältlich.

Skyrizi 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Fertigspritze aus Glas mit fester Nadel und Nadelkappe, versehen mit einem automatischen Nadelschutz.

Skyrizi 75 mg ist in einer Packung mit zwei Fertigspritzen erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Skyrizi 150 mg Injektionslösung im Fertigpen

Vor der Injektion muss der Patient den Umkarton aus dem Kühlschrank nehmen und stehen lassen, ohne den Fertigpen aus dem Umkarton zu nehmen und ohne diesen direktem Sonnenlicht auszusetzen, bis dieser Raumtemperatur erreicht hat (30 bis 90 Minuten).

Die Lösung muss farblos bis gelblich und klar bis leicht opalisierend sein.

Skyrizi 150 mg und 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Vor der Injektion kann der Patient den Umkarton aus dem Kühlschrank nehmen und stehen lassen, ohne die Fertigspritze aus dem Umkarton zu nehmen und ohne diesen direktem Sonnenlicht auszusetzen, bis dieser Raumtemperatur erreicht hat (15 bis 30 Minuten).

Die Lösung muss farblos bis gelblich und klar bis leicht opalisierend sein.

Für die vollständige 150-mg-Dosis sind zwei 75-mg-Fertigspritzen zu injizieren.

Generelle Vorsichtsmaßnahmen

Vor der Anwendung der Fertigspritze(n) oder des Fertigpens empfiehlt es sich, diese visuell zu prüfen. Es können sich wenige durchscheinende bis weiße produktbezogene Partikel in der Lösung befinden. Skyrizi darf nicht angewendet werden, wenn die Lösung trüb oder verfärbt ist oder große Partikel enthält. Schütteln Sie den Fertigpen oder die Fertigspritze nicht.

Ausführliche Anweisungen zur Verabreichung sind in der Packungsbeilage enthalten.

Jeder Fertigpen bzw. jede Fertigspritze ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Skyrizi 150 mg Injektionslösung im Fertigpen

EU/1/19/1361/002

Skyrizi 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

EU/1/19/1361/003

Skyrizi 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

EU/1/19/1361/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. April 2019
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 05. Januar 2024

10. STAND DER INFORMATION

September 2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

LAB-10397