



SkyriziTM
(risankizumab)

**Riassunto delle caratteristiche
del prodotto**

abbvie

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Skyrizi 75 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna siringa preriempita contiene 75 mg di risankizumab in 0,83 ml di soluzione.

Risankizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato, costituito da una immunoglobulina G1 (IgG1), selettivo per la proteina interleuchina 23 (IL-23), prodotto in cellule ovariche di criceto cinese (Chinese Hamster Ovary, CHO) mediante la tecnologia del DNA ricombinante.

Eccipienti con effetto noto

Questo medicinale contiene 68,0 mg di sorbitolo per dose di 150 mg.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose di 150 mg, cioè è essenzialmente senza sodio. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (preparazione iniettabile).

La soluzione è di aspetto incolore o leggermente giallo e varia da limpido a lievemente opalescente.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Skyrizi è indicato per il trattamento della psoriasi a placche da moderata a severa in pazienti adulti candidati alla terapia sistemica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Skyrizi deve essere usato sotto la guida e la supervisione di un medico esperto nella diagnosi e nel trattamento della psoriasi.

Posologia

La dose raccomandata è di 150 mg (due iniezioni da 75 mg) da somministrare mediante iniezione sottocutanea alla settimana 0, alla settimana 4 e poi ogni 12 settimane.

È necessario valutare l'eventualità di interrompere il trattamento in pazienti che non hanno mostrato alcuna risposta dopo 16 settimane di trattamento. Alcuni pazienti con iniziale risposta parziale possono successivamente migliorare continuando il trattamento oltre le prime 16 settimane.

Mancata somministrazione di una dose

In caso di mancata somministrazione di una dose, è necessario effettuarla il prima possibile. Successivamente, la somministrazione va ripresa seguendo lo schema prestabilito.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani (65 anni di età e oltre)

Non è richiesto alcun adeguamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Le informazioni disponibili su soggetti di età ≥ 65 anni sono limitate.

Compromissione renale o epatica

Non sono stati condotti studi specifici per determinare l'impatto della compromissione epatica o renale sulla farmacocinetica di Skyrizi. In generale, si ritiene che queste condizioni non modifichino significativamente la farmacocinetica degli anticorpi monoclonali e non si ritiene necessario un adeguamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Skyrizi nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 6 e 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili. Non c'è un uso rilevante di Skyrizi nei bambini di età inferiore ai 6 anni per l'indicazione psoriasi a placche da moderata a severa.

Pazienti in sovrappeso

Non è richiesto alcun adeguamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Modo di somministrazione

Skyrizi deve essere somministrato mediante iniezione sottocutanea. Per ciascuna dose, le iniezioni devono essere somministrate in differenti zone anatomiche (quali la coscia o l'addome) e non in aree dove la cute è sensibile, sede di lividi, eritematosa, ispessita o affetta da psoriasi. La somministrazione di Skyrizi sulla parte superiore esterna del braccio può essere effettuata solo da un operatore sanitario o da chi si prende cura del paziente. I pazienti possono somministrarsi da soli Skyrizi dopo aver ricevuto una adeguata formazione nella tecnica di iniezione sottocutanea. I pazienti devono essere istruiti a iniettare il contenuto di 2 siringhe preriempite per ottenere la dose completa di 150 mg e a leggere le "Istruzioni per l'uso" riportate nel foglio illustrativo prima della somministrazione.

4.3 Controindicazioni

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

Infezioni attive clinicamente importanti (es. tubercolosi attiva, vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

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

Infezioni

Skyrizi può aumentare il rischio di infezione.

Nei pazienti con un'infezione cronica, anamnesi di infezioni ricorrenti o noti fattori di rischio di infezione, risankizumab deve essere usato con cautela. Il trattamento con risankizumab non deve essere iniziato in pazienti con un'infezione attiva clinicamente importante fino a quando l'infezione non si sia risolta oppure non sia stata adeguatamente trattata.

I pazienti trattati con risankizumab devono essere istruiti a consultare un medico se compaiono segni o sintomi di infezione cronica o acuta clinicamente importanti. Se un paziente sviluppa tale infezione o non risponde alla terapia standard per l'infezione, deve essere strettamente monitorato e risankizumab non deve essere somministrato fino alla risoluzione dell'infezione.

Tubercolosi

Prima di iniziare il trattamento con risankizumab, i pazienti devono essere valutati per la tubercolosi (TB). I pazienti che ricevono risankizumab devono essere monitorati per l'insorgenza di segni e sintomi di una TB attiva. Una terapia anti-TB deve essere presa in considerazione prima di iniziare risankizumab nei pazienti con anamnesi pregressa di TB latente o attiva nei quali non è possibile confermare un adeguato percorso di trattamento.

Vaccinazioni

Prima di iniziare la terapia con risankizumab, deve essere considerato il completamento dell'intero programma di vaccinazioni secondo le attuali linee guida. Se un paziente ha ricevuto vaccini vivi (virali o batterici), si raccomanda di attendere almeno 4 settimane prima di iniziare il trattamento con risankizumab. I pazienti trattati con risankizumab non devono ricevere vaccini vivi durante il trattamento e per almeno 21 settimane dopo il trattamento (vedere paragrafo 5.2).

Ipersensibilità

Se compare una reazione di ipersensibilità grave, la somministrazione di risankizumab deve essere interrotta immediatamente e deve essere avviata una terapia appropriata.

Eccipienti con effetti noti

Questo medicinale contiene 68,0 mg di sorbitolo per dose di 150 mg.

L'effetto additivo della co-somministrazione di medicinali contenenti sorbitolo (o fruttosio) e l'assunzione giornaliera di sorbitolo (o fruttosio) con la dieta deve essere considerato.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose di 150 mg, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non si ritiene che risankizumab sia metabolizzato attraverso gli enzimi epatici né che venga eliminato per via renale. Non sono attese interazioni farmacologiche tra risankizumab e gli inibitori, gli induttori o i substrati degli enzimi che metabolizzano i farmaci e non è richiesto alcun adeguamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Concomitante terapia immunosoppressiva o fototerapia

Non sono state ancora stabilite la sicurezza e l'efficacia di risankizumab in associazione con gli immunosoppressori, inclusi i biologici, o la fototerapia.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono utilizzare misure contraccettive efficaci durante e fino a 21 settimane dopo il trattamento.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di risankizumab in donne in gravidanza (esiti di meno di 300 gravidanze) non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva. A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di risankizumab durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se risankizumab sia escreto nel latte materno umano. È noto che le IgG umane sono escrete nel latte materno nei primi giorni dopo il parto, riducendosi a basse concentrazioni poco dopo; di conseguenza, un rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso durante questo breve periodo. Deve essere presa la decisione se interrompere la terapia/ astenersi dalla terapia con risankizumab tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia con risankizumab per la donna.

Fertilità

L'effetto di risankizumab sulla fertilità umana non è stato valutato. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla fertilità.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente riportate sono state le infezioni del tratto respiratorio superiore, comparse nel 13% dei pazienti.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse di risankizumab negli studi clinici (Tabella 1) vengono elencate secondo la convenzione MedDRA per sistemi e organi, utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); e molto raro ($< 1/10.000$).

Tabella 1: Elenco delle reazioni avverse osservate negli studi clinici

| Classificazione per sistemi e organi | Frequenza | Reazioni avverse |
|---|--------------|---|
| Infezioni ed infestazioni | Molto comune | Infezione del tratto respiratorio superiore ^a |
| | Comune | Infezioni associate alla tinea ^b |
| | Non comune | Follicolite |
| Patologie del sistema nervoso | Comune | Cefalea ^c |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | Comune | Prurito |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | Comune | Affaticamento ^d Reazioni nel sito di iniezione ^e |

^a Comprende: infezione del tratto respiratorio (virale, batterica o non specificata), sinusite (anche acuta), rinite, nasofaringite, faringite (anche virale), tonsillite

^b Comprende: tinea pedis, tinea cruris, tinea corporis, tinea versicolor, tinea manuum, onicomicosi

^c Comprende: cefalea, cefalea tensiva, cefalea da sinusite

^d Comprende: affaticamento, astenia

^e Comprende: ecchimosi, eritema, ematoma, emorragia, irritazione, dolore, prurito, reazione, gonfiore del sito di iniezione

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Infezioni

In tutto il programma di sviluppo nella psoriasi, compresa l'esposizione a lungo termine a risankizumab, il tasso di infezioni è stato di 75,5 eventi per 100 anni/persona. La maggior parte dei casi è stata non grave e di intensità lieve o moderata e non ha causato interruzione di risankizumab. Il tasso di infezioni gravi è stato di 1,7 eventi per 100 anni/persona (vedere paragrafo 4.4).

Immunogenicità

Come con tutte le proteine per uso terapeutico, con risankizumab esiste un potenziale di immunogenicità. L'identificazione della formazione di anticorpi dipende fortemente dalla sensibilità e dalla specificità del test.

Negli studi clinici sulla psoriasi per i soggetti trattati fino a 52 settimane con risankizumab alla dose clinica raccomandata sono stati rilevati anticorpi anti-farmaco e anticorpi neutralizzanti associati al trattamento rispettivamente nel 24% (263/1.079) e nel 14% (150/1.079) dei soggetti valutati.

Per la maggior parte dei soggetti, gli anticorpi anti-risankizumab, tra cui anticorpi neutralizzanti, non erano associati a variazioni della risposta clinica o della sicurezza. Tra i pochi soggetti (approssimativamente 1%; 7/1.000 alla settimana 16 e 6/598 alla settimana 52) con elevate concentrazioni di anticorpi (>128), la risposta clinica sembrava essersi ridotta. L'incidenza delle reazioni al sito di iniezione è numericamente più elevata nel gruppo con anticorpi anti-farmaco positivi rispetto al gruppo con anticorpi anti-farmaco negativi nel breve periodo (16 settimane: 2,7% vs 1,3%) e nel lungo periodo (>52 settimane: 5,0% vs 3,3%). Le reazioni nel sito di iniezione sono state tutte di intensità da lieve a moderata, nessuna di queste è stata grave e nessuna ha portato alla sospensione di risankizumab.

Anziani

Le informazioni sulla sicurezza in soggetti di età ≥ 65 anni sono limitate.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco. Sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, si raccomanda di monitorare il paziente alla ricerca di eventuali segni o sintomi di reazioni avverse e di avviare immediatamente il trattamento sintomatico appropriato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, inibitori dell'interleuchina, codice ATC: L04AC18

Meccanismo d'azione

Risankizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato, costituito da una immunoglobulina G1 (IgG1), che si lega selettivamente con elevata affinità alla subunità p19 della citochina umana interleuchina 23 (IL-23) senza legarsi a IL-12 e inibisce la sua interazione con il complesso del recettore IL-23. IL-23 è una citochina coinvolta nelle risposte infiammatorie e immunitarie. Bloccando il legame di IL-23 al suo recettore, risankizumab inibisce il segnale cellulare IL-23-dipendente e il rilascio di citochine proinfiammatorie.

Effetti farmacodinamici

In uno studio su soggetti con psoriasi, l'espressione dei geni della via IL-23/IL-17 era diminuita nella cute dopo dosi singole di risankizumab. Nelle lesioni psoriasiche, si è osservata anche una riduzione dello spessore epidermico, della infiltrazione di cellule infiammatorie e dell'espressione di marcatori di malattia psoriasica.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di risankizumab sono state valutate in 2.109 soggetti con psoriasi a placche da moderata a severa in quattro studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco (ULTIMMA-1, ULTIMMA-2, IMMSTANCE e IMMVENT). I soggetti arruolati avevano un'età maggiore o uguale a 18 anni, psoriasi a placche con interessamento di un'area di superficie corporea (BSA) \geq 10%, un punteggio di static Physician Global Assessment (sPGA) \geq 3 nella valutazione complessiva (spessore/indurimento delle placche, eritema e desquamazione) della psoriasi su una scala di intensità da 0 a 4, un punteggio di Psoriasis Area and Severity Index (PASI) \geq 12, ed erano candidati alla terapia sistemica o alla fototerapia.

Complessivamente, i soggetti presentavano un punteggio PASI mediano al basale di 17,8, un BSA mediano del 20,0% e un punteggio DLQI mediano al basale di 13,0. Il punteggio sPGA al basale era grave nel 19,3% dei soggetti e moderato nell'80,7% dei soggetti. Un totale pari al 9,8% dei soggetti dello studio aveva un'anamnesi di artrite psoriasica diagnosticata.

In tutti gli studi, il 30,9% dei soggetti era naive a qualsiasi terapia sistemica (inclusa la non biologica e la biologica), il 38,1% era stato sottoposto ad una precedente fototerapia o fotochemioterapia, il 48,3% aveva ricevuto una precedente terapia sistemica non biologica, il 42,1% aveva ricevuto una precedente terapia biologica e il 23,7% aveva ricevuto almeno un agente antiTNF alfa per il trattamento della psoriasi.

ULTIMMA-1 e ULTIMMA-2

Negli studi ULTIMMA-1 e ULTIMMA-2 sono stati arruolati 997 soggetti (598 randomizzati a risankizumab 150 mg, 199 a ustekinumab 45 mg o 90 mg [secondo il peso al basale] e 200 al placebo). I soggetti hanno ricevuto il trattamento alla settimana 0, alla settimana 4 e poi ogni 12 settimane. I due endpoint co-primari di ULTIMMA-1 e ULTIMMA-2 erano la percentuale dei soggetti che avevano raggiunto 1) risposta PASI 90 e 2) punteggio sPGA "clear" o "almost clear" (sPGA 0 o 1) alla settimana 16 rispetto al placebo. I risultati degli endpoint co-primari e di altri endpoint sono presentati nella Tabella 2 e nella Figura 1.

Tabella 2: Risultati di efficacia e di qualità della vita negli adulti con psoriasi a placche negli studi ULTIMMA1 e ULTIMMA2

| | ULTIMMA1 | | | ULTIMMA2 | | |
|--|----------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|--------------------------------|----------------------------|
| | 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 "clear" o "almost clear" (0 o 1) | | | | | | |
| Settimana 16 ^a | 267 (87,8) | 63 (63,0) | 8 (7,8) | 246 (83,7) | 61 (61,6) | 5 (5,1) |
| Settimana 52 | 262 (86,2) | 54 (54,0) | -- | 245 (83,3) | 54 (54,5) | -- |
| sPGA cute "clear" (0) | | | | | | |
| Settimana 16 | 112 (36,8) | 14 (14,0) | 2 (2,0) | 150 (51,0) | 25 (25,3) | 3 (3,1) |
| Settimana 52 | 175 (57,6) | 21 (21,0) | -- | 175 (59,5) | 30 (30,3) | -- |
| PASI 75 | | | | | | |
| Settimana 12 | 264 (86,8) | 70 (70,0) | 10 (9,8) | 261 (88,8) | 69 (69,7) | 8 (8,2) |
| Settimana 52 | 279 (91,8) | 70 (70,0) | -- | 269 (91,5) | 76 (76,8) | -- |
| PASI 90 | | | | | | |
| Settimana 16 ^a | 229 (75,3) | 42 (42,0) | 5 (4,9) | 220 (74,8) | 47 (47,5) | 2 (2,0) |
| Settimana 52 | 249 (81,9) | 44 (44,0) | -- | 237 (80,6) | 50 (50,5) | -- |
| PASI 100 | | | | | | |
| Settimana 16 | 109 (35,9) | 12 (12,0) | 0 (0,0) | 149 (50,7) | 24 (24,2) | 2 (2,0) |
| Settimana 52 | 171 (56,3) | 21 (21,0) | -- | 175 (59,5) | 30 (30,3) | -- |
| DLQI 0 o 1^b | | | | | | |
| Settimana 16 | 200 (65,8) | 43 (43,0) | 8 (7,8) | 196 (66,7) | 46 (46,5) | 4 (4,1) |
| Settimana 52 | 229 (75,3) | 47 (47,0) | -- | 208 (70,7) | 44 (44,4) | -- |
| PSS 0 (senza sintomi)^c | | | | | | |
| Settimana 16 | 89 (29,3) | 15 (15,0) | 2 (2,0) | 92 (31,3) | 15 (15,2) | 0 (0,0) |
| Settimana 52 | 173 (56,9) | 30 (30,0) | -- | 160 (54,4) | 30 (30,3) | -- |

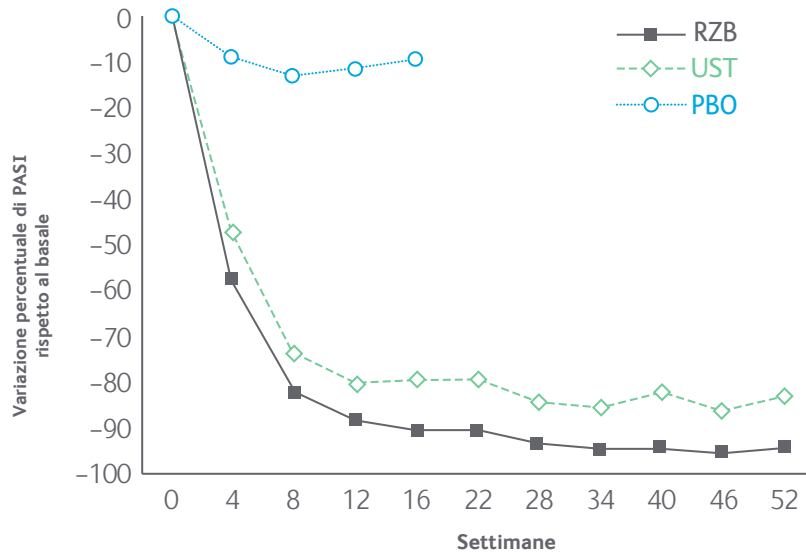
Tutti i confronti di risankizumab con ustekinumab e con placebo hanno raggiunto $p < 0,001$, ad eccezione di PASI 75 alla settimana 52 in ULTIMMA-2 dove $p=0,001$

^a Endpoint co-primari verso placebo

^b Nessun impatto sulla qualità della vita correlata alla salute

^c Psoriasis Symptom Scale (PSS) pari a 0 significa che non ci sono stati sintomi di dolore, prurito, rossore e bruciore nelle ultime 24 ore.

Figura 1: Andamento temporale della variazione percentuale media rispetto al basale di PASI negli studi ULTIMMA-1 e ULTIMMA-2



RZB = risankizumab - UST = ustekinumab - PBO = placebo - $p < 0.001$ in ogni punto temporale

Non vi sono differenze nella risposta a risankizumab nei sottogruppi di popolazione individuati in base a età, genere, razza, peso corporeo ≤ 130 kg, punteggio PASI al basale, artrite psoriasica concomitante, precedente trattamento sistemico non biologico, precedente trattamento biologico e precedente fallimento del trattamento con un biologico. Alla settimana 16 e alla settimana 52 nei soggetti trattati con risankizumab si sono osservati miglioramenti nella psoriasi del cuoio capelluto, ungueale e palmo-plantare.

Tabella 3: Variazioni medie rispetto al basale in NAPSI, PPASI, e PSSI

| | ULTIMMA-1 | | ULTIMMA-2 | | IMMHANCE | |
|--|------------------------|------------------------------|------------------------|-----------------------------|-------------------------|------------------------------|
| | Risankizumab | Placebo | Risankizumab | Placebo | Risankizumab | Placebo |
| NAPSI: Variazione alla Settimana 16 (SE) | N=178; -9.0 (1.17) | N=56; 2.1 (1.86)*** | N=177; -7.5 (1.03) | N=49; 3.0 (1.76)*** | N=235; -7.5 (0.89) | N=58; 2.5 (1.70)*** |
| PPASI: Variazione alla Settimana 16 (SE) | N=95; -5.93 (0.324) | N=34; -3.17 (0.445)*** | N=86; -7.24 (0.558) | N=23; -3.74 (1.025)** | N=113; -7.39 (0.654) | N=26; -0.27 (1.339)*** |
| PSSI: Variazione alla Settimana 16 (SE) | N=267; -17.6 (0.47) | N=92; -2.9 (0.69)*** | N=252; -18.4 (0.52) | N=83; -4.6 (0.82)*** | N=357; -20.1 (0.40) | N=88; -5.5 (0.77)*** |
| NAPSI: Variazione alla Settimana 52 (SE) | N=178; -15.7 (0.94) | - | N=183; -16.7 (0.85) | - | - | - |
| PPASI: Variazione alla Settimana 52 (SE) | N=95; -6.16 (0.296) | - | N=89; -8.35 (0.274) | - | - | - |
| PSSI: Variazione alla Settimana 52 (SE) | N=269; -17.9 (0.34) | - | N=259; -18.8 (0.24) | - | - | - |

Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI), Palmoplantar Psoriasis Severity Index (PPASI), Psoriasis Scalp Severity Index (PSSI), e Standard Error (SE)

** $P < 0.01$ in confronto a risankizumab

*** $P < 0.001$ in confronto a risankizumab

Alla settimana 16 ansia e depressione, misurati mediante la scala HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), sono migliorate nel gruppo di trattamento con risankizumab rispetto a quello con placebo.

Mantenimento della risposta

In un'analisi integrata dei soggetti che ricevevano risankizumab negli studi ULTIMMA-1 e ULTIMMA-2 ed erano PASI 100 responder alla settimana 16, il 79.8% (206/258) dei soggetti che hanno continuato risankizumab ha mantenuto la risposta alla settimana 52. Per i responder PASI 90 alla settimana 16, l'88.4% (398/450) dei soggetti ha mantenuto la risposta alla settimana 52.

Il profilo di sicurezza di risankizumab con un'esposizione fino a 77 settimane era coerente con il profilo osservato fino a 16 settimane.

IMMHANCE

Nello studio IMMHANCE sono stati arruolati 507 soggetti (407 randomizzati a risankizumab 150 mg e 100 randomizzati al placebo). I soggetti hanno ricevuto il trattamento alla settimana 0, alla settimana 4 e poi ogni 12 settimane. I soggetti che hanno ricevuto originariamente risankizumab e hanno avuto una risposta sPGA di cute "clear" o "almost clear" alla settimana 28 sono stati nuovamente randomizzati a continuare risankizumab ogni 12 settimane fino alla settimana 88 (con un follow-up di 16 settimane dopo l'ultima dose di risankizumab) o a sospendere il trattamento. Alla settimana 16, risankizumab è risultato superiore al placebo per gli endpoint co-primari di sPGA di cute "clear" o "almost clear" (83.5% risankizumab vs 7.0% placebo) e PASI 90 (73.2% risankizumab vs 2.0% placebo). Dei 31 soggetti dello studio IMMHANCE con tubercolosi (TB) latente che non avevano ricevuto una profilassi durante lo studio, nessuno ha sviluppato una TB attiva durante il follow-up medio di 55 settimane con risankizumab.

Tra i soggetti con sPGA di cute "clear" o "almost clear" alla settimana 28 nello studio IMMHANCE, 81.1% (90/111) dei soggetti nuovamente randomizzati al trattamento continuato con risankizumab ha mantenuto questa risposta alla settimana 104, rispetto al 7.1% (16/225) che sono stati ri-randomizzati alla sospensione di risankizumab. Di questi soggetti, il 63.1% (70/111) dei soggetti ri-randomizzati per continuare il trattamento con risankizumab ha raggiunto una risposta sPGA "clear" alla settimana 104 rispetto al 2.2% (5/225) che era ri-randomizzato alla sospensione di risankizumab.

Tra i soggetti che hanno raggiunto una risposta sPGA di cute "clear" o "almost clear" alla settimana 28 e hanno mostrato una ricaduta a una risposta sPGA di cute "moderate" o "severe" dopo l'interruzione di risankizumab, l'83.7% (128/153) ha recuperato una risposta sPGA di cute "clear" o "almost clear" dopo 16 settimane di ritrattamento. La perdita della risposta sPGA di cute "clear" o "almost clear" è stata osservata già a 12 settimane dopo una dose non somministrata. Dei soggetti ri-randomizzati alla sospensione del trattamento, l'80.9% (182/225) ha mostrato una ricaduta e il tempo mediano alla ricaduta è stato di 295 giorni. A livello di singolo paziente non sono state identificate caratteristiche che consentano di prevedere il tempo in cui si manifesta una perdita di risposta o la probabilità di recuperare la risposta.

IMMVENT

Nello studio IMMVENT sono stati arruolati 605 soggetti (301 randomizzati a risankizumab e 304 a adalimumab). I soggetti randomizzati a risankizumab hanno ricevuto 150 mg del trattamento alla settimana 0, alla settimana 4 e poi ogni 12 settimane. I soggetti randomizzati ad adalimumab hanno ricevuto 80 mg alla settimana 0, 40 mg alla settimana 1 e 40 mg ogni due settimane fino alla settimana 15. A partire dalla settimana 16, i soggetti che ricevevano adalimumab hanno continuato o hanno cambiato trattamento, in base alla risposta:

- < PASI 50 sono passati a risankizumab
- da PASI 50 a < PASI 90 sono stati nuovamente randomizzati a continuare adalimumab o a passare a risankizumab
- PASI 90 hanno continuato a ricevere adalimumab

I risultati sono presentati nella Tabella 4.

Tabella 4: Risultati di efficacia e della qualità della vita alla settimana 16 negli adulti con psoriasi a placche nello studio IMMVENT

| | Risankizumab (N=301) n (%) | Adalimumab (N=304) n (%) |
|---|----------------------------------|--------------------------------|
| sPGA cute "clear" o "almost clear" ^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 o 1 ^b | 198 (65.8) | 148 (48.7) |

Tutti i confronti hanno raggiunto $p < 0.001$

^a Endpoint co-primari

^b Nessun impatto sulla qualità della vita correlata allo stato di salute

Per i soggetti che presentavano miglioramenti tra PASI 50 e < PASI 90 con adalimumab alla settimana 16 e sono stati ri-randomizzati, si sono osservate differenze nei tassi di risposta PASI 90 tra il passaggio a risankizumab e la continuazione di adalimumab 4 settimane dopo la ri-randomizzazione (rispettivamente 49.1% vs 26.8%).

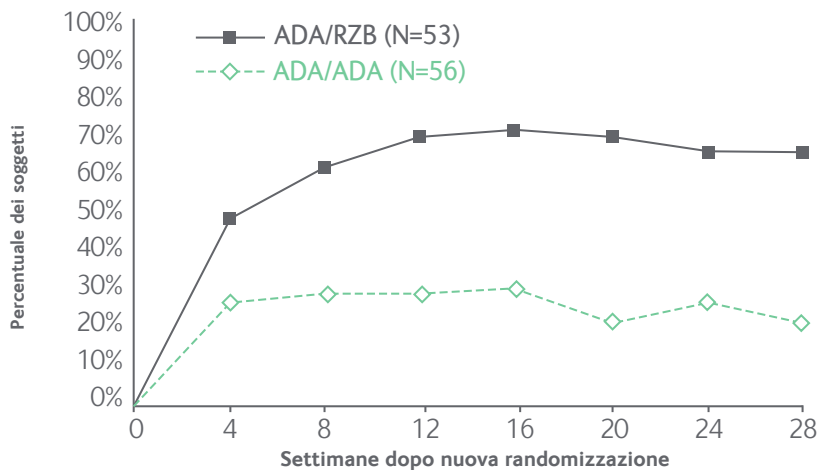
I risultati a 28 settimane dopo la ri-randomizzazione sono riportati nella Tabella 5 e nella Figura 2.

Tabella 5: Risultati di efficacia a 28 settimane dopo la ri-randomizzazione nello studio IMMVENT

| | Passati a Risankizumab (N=53) n (%) | Continuato con Adalimumab (N=56) n (%) |
|----------|---|--|
| PASI 90 | 35 (66.0) | 12 (21.4) |
| PASI 100 | 21 (39.6) | 4 (7.1) |

Tutti i confronti hanno raggiunto $p < 0.001$

Figura 2: andamento temporale di PASI 90 dopo nuova randomizzazione nello studio IMMVENT



ADA/ADA: Soggetti randomizzati a adalimumab e che hanno continuato con adalimumab

ADA/RZB: Soggetti randomizzati a adalimumab e che sono passati a risankizumab

$p < 0.05$ alla settimana 4 e $p < 0.001$ in ogni punto temporale a cominciare dalla settimana 8

In 270 pazienti che erano passati da adalimumab a risankizumab senza un periodo di washout, il profilo di sicurezza di risankizumab era simile a quello dei pazienti che avevano iniziato risankizumab dopo washout di qualsiasi terapia sistemica precedente.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con risankizumab in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nel trattamento della psoriasi a placche (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Risankizumab ha presentato una farmacocinetica lineare con un aumento dell'esposizione dose-dipendente in un range di dose da 18 a 300 mg e da 0.25 a 1 mg/kg quando somministrato per via sottocutanea, e in un range di dose da 200 a 1.200 mg e da 0.01 a 5 mg/kg quando somministrato per via endovenosa.

Dopo somministrazione sottocutanea di risankizumab, il picco di concentrazione plasmatica è stato raggiunto fra 3 e 14 giorni dopo la somministrazione, con una biodisponibilità assoluta stimata dell'89%. Con la somministrazione di 150 mg alla settimana 0, alla settimana 4 e poi ogni 12 settimane, le concentrazioni plasmatiche di picco e di valle stimate allo stato stazionario sono rispettivamente di 12 e di 2 µg/ml.

Distribuzione

Il volume di distribuzione allo stato stazionario (Vss) medio (\pm deviazione standard) di risankizumab era di 11.4 L (\pm 2.7) negli studi di fase 3 nei sog-

getti con psoriasi, indicando che risankizumab si distribuisce principalmente negli spazi vascolari e interstiziali.

Biotrasformazione

Gli anticorpi terapeutici monoclonali IgG vengono di regola degradati in piccoli peptidi e aminoacidi attraverso le vie cataboliche come le IgG endogene. Si ritiene che risankizumab non venga metabolizzato dagli enzimi del citocromo P450.

Eliminazione

La clearance (CL) sistemica media (\pm deviazione standard) di risankizumab era di 0,3 L/giorno (\pm 0,1) negli studi di fase 3 nei soggetti con psoriasi. L'emivita media di eliminazione finale di risankizumab variava da 28 a 29 giorni negli studi di fase 3 nei soggetti con psoriasi.

Quale anticorpo monoclonale IgG1, non si ritiene che risankizumab venga filtrato mediante filtrazione glomerulare dei reni o che venga escreto come molecola intatta nelle urine.

Linearità/Non linearità

Risankizumab ha presentato una farmacocinetica lineare con aumento dell'esposizione sistemica (C_{max} e AUC) approssimativamente dose-dipendente negli intervalli di dose valutati da 18 a 300 mg o da 0,25 a 1 mg/kg somministrati per via sottocutanea in soggetti sani o in soggetti con psoriasi.

Interazioni farmacologiche

È stato condotto uno studio di interazione farmacologica in soggetti con psoriasi a placche, per valutare l'effetto della somministrazione ripetuta di risankizumab sulla farmacocinetica dei substrati sensibili del citocromo P450 (CYP). L'esposizione a caffeina (substrato del CYP1A2), warfarin (substrato del CYP2C9), omeprazolo (substrato del CYP2C19), metoprololo (substrato del CYP2D6) e midazolam (substrato di CYP3A) dopo il trattamento con risankizumab era comparabile a quella prima del trattamento con risankizumab, indicando l'assenza di interazioni farmacologiche clinicamente significative attraverso questi enzimi. Le analisi farmacocinetiche di popolazione hanno indicato che l'esposizione a risankizumab non è stata influenzata da medicinali concomitanti (metformina, atorvastatina, lisinopril, amlodipina, ibuprofene, acetilsalicilati e levotiroxina) utilizzati da alcuni soggetti con psoriasi a placche durante gli studi clinici.

Popolazioni speciali

Pazienti pediatrici

La farmacocinetica di risankizumab nei soggetti pediatrici non è stata valutata.

Pazienti anziani

Dei 2.234 soggetti con psoriasi a placche esposti a risankizumab, 243 avevano un'età pari o superiore a 65 anni e 24 soggetti avevano un'età pari o superiore a 75 anni. Complessivamente non sono state osservate differenze nell'esposizione a risankizumab tra soggetti anziani e giovani che ricevevano risankizumab.

Pazienti con compromissione renale o epatica

Non sono stati effettuati studi specifici per determinare l'effetto della compromissione renale o epatica sulla farmacocinetica di risankizumab. Sulla base delle analisi farmacocinetiche di popolazione, i livelli sierici di creatinina, la clearance della creatinina o i marker di funzione epatica (ALT/AST/bilirubina), non hanno avuto alcun impatto significativo sulla clearance di risankizumab nei soggetti con psoriasi.

Quale anticorpo monoclonale IgG1, risankizumab viene eliminato principalmente attraverso il catabolismo cellulare e non si ritiene che venga sottoposto al metabolismo attraverso gli enzimi epatici del citocromo P450 né che venga eliminato per via renale.

Peso corporeo

La clearance e il volume di distribuzione di risankizumab aumentano al crescere del peso corporeo, pertanto potrebbe verificarsi una riduzione dell'efficacia in soggetti con peso corporeo elevato (>130 kg). Tuttavia, questa osservazione è basata su un numero limitato di soggetti. Non sono attualmente raccomandati aggiustamenti della dose in base al peso corporeo.

Sesso o razza

La clearance di risankizumab non è stata significativamente influenzata dal sesso o dalla razza nei soggetti adulti con psoriasi a placche. Non sono state osservate differenze clinicamente significative nell'esposizione a risankizumab in soggetti cinesi o giapponesi rispetto a soggetti caucasici in uno studio clinico farmacocinetico.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi sulla tossicità a dosi ripetute con valutazioni della sicurezza farmacologica, e di uno studio sulla tossicità della riproduzione e dello sviluppo condotto su scimmie *Cynomolgus* a dosi fino a 50 mg/kg/settimana (che producevano esposizioni di circa 70 volte l'esposizione clinica alla massima dose raccomandata nell'uomo [MRHD]).

Nessuno studio è stato condotto con risankizumab sulla mutagenicità o sulla carcinogenicità. In uno studio sulla tossicità cronica di 26 settimane sulle scimmie *Cynomolgus* a dosi fino a 50 mg/kg/settimana (circa 70 volte l'esposizione clinica alla MRHD), non sono state osservate lesioni pre-neoplastiche o neoplastiche, né effetti avversi cardiovascolari o di immunotossicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Succinato disodico esaidrato • Acido succinico • Sorbitolo • Polisorbato 20 • Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità 2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.

Tenere le siringhe preriempite nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Siringa preriempita in vetro con un ago fisso e un cappuccio copriago, assemblati in un dispositivo automatico di sicurezza per l'ago. Ciascuna siringa preriempita contiene 75 mg di risankizumab in 0,83 ml.

Skyrizi è disponibile in confezioni contenenti 2 siringhe preriempite e 2 tamponcini imbevuti di alcool.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Prima dell'iniezione, i pazienti possono togliere la confezione dal frigorifero e lasciare che raggiunga la temperatura ambiente, al riparo dalla luce solare diretta (15–30 minuti), senza estrarre le siringhe preriempite dalla confezione. Prima dell'uso, si raccomanda un'ispezione visiva di ciascuna siringa preriempita. La soluzione deve essere da incolore a giallo chiaro e da limpida a lievemente opalescente e può contenere qualche piccola particella correlata al prodotto da semitrasparente a bianca. Skyrizi non deve essere usato se la soluzione è torbida o ha cambiato colore o contiene particelle di grandi dimensioni. Devono essere iniettate due siringhe preriempite per ottenere la dose completa di 150 mg. Le istruzioni complete per l'uso sono riportate nel foglio illustrativo. Ciascuna siringa preriempita è solo monouso. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG – Knollstrasse – 67061 Ludwigshafen – Germania

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

EU/1/19/1361/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26 aprile 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

04/2020

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

PREZZO AL PUBBLICO (IVA inclusa): 5.611,36 € per confezione da due siringhe.

CLASSE DI RIMBORSABILITÀ: H.

MODALITÀ DI DISPENSAZIONE: Ricetta Ripetibile Limitativa. Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica limitativa su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti – dermatologo.

abbvie