

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ 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

Tremfya 100 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita.
Tremfya 100 mg soluzione iniettabile in penna preriempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Tremfya 100 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita.

Ciascuna siringa preriempita contiene 100 mg di guselkumab in 1 ml di soluzione.

Tremfya 100 mg soluzione iniettabile in penna preriempita.

Ciascuna penna preriempita contiene 100 mg di guselkumab in 1 ml di soluzione.

Guselkumab è un anticorpo monoclonale (mAb) interamente umano, costituito da una immunoglobulina lambda G1 (IgG1 λ), diretto contro l'interleuchina (IL) -23, e prodotto nelle cellule ovariche di criceto cinese (Chinese Hamster Ovary, CHO) mediante la tecnologia del DNA ricombinante.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniettabile)

La soluzione è chiara, da incolore a giallo chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Tremfya è indicato per il trattamento della psoriasi a placche da moderata a severa in pazienti adulti che sono candidati ad una terapia sistemica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Tremfya deve essere usato esclusivamente sotto la guida e la supervisione di un medico esperto nella diagnosi e nel trattamento della psoriasi a placche.

Posologia

La dose raccomandata di Tremfya è di 100 mg da somministrare mediante iniezione sottocutanea alla Settimana 0 e alla Settimana 4, seguita da una dose di mantenimento ogni 8 settimane.

È necessario valutare l'eventualità di interrompere il trattamento in pazienti che non hanno mostrato alcuna risposta dopo 16 settimane di trattamento.

Anziani (≥ 65 anni)

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

Ci sono informazioni limitate nei soggetti di età ≥ 65 anni

Compromissione epatica o renale

Tremfya non è stato studiato in queste popolazioni di pazienti. Non è possibile effettuare alcuna raccomandazione sulla dose. Per ulteriori informazioni sull'eliminazione di guselkumab, vedere paragrafo 5.2.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Tremfya nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso sottocutaneo. Se possibile, evitare le iniezioni nelle aree di cute che mostrano la psoriasi.

Dopo una adeguata formazione sulla tecnica di iniezione sottocutanea, i pazienti possono iniettare Tremfya se il medico lo ritiene opportuno. Comunque, il medico deve garantire un appropriato follow-up dei pazienti. I pazienti devono essere istruiti a iniettare la quantità intera di Tremfya in base alle "Istruzioni per l'uso" fornite separatamente nella scatola.

Per ulteriori istruzioni sulla preparazione e per le precauzioni speciali per la manipolazione, vedere il paragrafo 6.6 e il foglio illustrativo "Istruzioni per l'uso".

4.3 Controindicazioni

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

Infezioni attive clinicamente importanti (ad 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 prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati.

Infezioni

Tremfya può aumentare il rischio di infezione. Il trattamento con Tremfya non deve essere iniziato nei pazienti con qualsiasi tipo di infezione attiva, clinicamente importante, fino alla risoluzione dell'infezione o al suo adeguato trattamento.

I pazienti trattati con Tremfya devono essere istruiti a richiedere una consulenza medica in caso di segni o sintomi di infezione acuta o cronica clinicamente importanti. Se un paziente sviluppa una infezione clinicamente importante o grave oppure non sta rispondendo alla terapia standard, deve essere attentamente monitorato e Tremfya deve essere sospeso fino alla risoluzione dell'infezione.

Valutazione pre-trattamento per la tubercolosi

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

Ipersensibilità

Sono state riportate gravi reazioni di ipersensibilità, compresa l'anafilassi, nelle osservazioni post-marketing. Alcune gravi reazioni di ipersensibilità si sono manifestate parecchi giorni dopo il trattamento con guselkumab, inclusi casi di orticaria e dispnea. Se si verifica una grave reazione di ipersensibilità, la somministrazione di Tremfya deve essere interrotta immediatamente e deve essere avviata una terapia appropriata.

Vaccinazioni

Prima di iniziare la terapia con Tremfya, deve essere considerato il completamento del programma di vaccinazioni secondo le attuali linee guida. I vaccini vivi non devono essere utilizzati in concomitanza al trattamento con Tremfya. Non ci sono dati disponibili sulla risposta ai vaccini vivi o inattivi.

Prima della vaccinazione con virus o batteri vivi, il trattamento con Tremfya deve essere interrotto da almeno 12 settimane dopo l'ultima dose e può essere ripreso almeno 2 settimane dopo la vaccinazione. I prescrittori devono consultare il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto del vaccino specifico per ulteriori informazioni e indicazioni sull'uso concomitante degli agenti immunosoppressori post-vaccinazione.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni con i substrati CYP450

In uno studio di Fase 1 in soggetti affetti da psoriasi a placche da moderata a grave, variazioni nelle esposizioni sistemiche (C_{max} e AUC_{inf}) di midazolam, S-warfarin, omeprazolo, destrometorfano, e caffeina dopo una singola dose di guselkumab non sono state clinicamente rilevanti, indicando che le interazioni farmacologiche tra guselkumab e substrati di vari enzimi CYP (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, e CYP1A2) sono improbabili. Non vi è alcuna necessità di un aggiustamento della dose in caso di co-somministrazione tra guselkumab e i substrati di CYP450.

Terapia immuno soppressiva concomitante o fototerapia

La sicurezza e l'efficacia di Tremfya in combinazione con immunosoppressori, inclusi farmaci biologici o fototerapia, non sono state valutate.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono utilizzare metodi di contraccezione efficaci durante il trattamento e per almeno 12 settimane dopo la sospensione del trattamento.

Gravidanza

Non ci sono dati disponibili sull'uso di guselkumab nelle donne in gravidanza. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3). Come misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Tremfya in gravidanza.

Allattamento

Non è noto se guselkumab sia escreto nel latte umano. È noto che le immunoglobuline sono escrete nel latte materno durante i primi giorni a ridosso della nascita e che la loro concentrazione raggiunge bassi livelli subito dopo; di conseguenza, il rischio per il bambino allattato al seno in questo periodo non può essere escluso. È necessario decidere se interrompere o astenersi dall'iniziare il trattamento con Tremfya, tenendo conto del beneficio dell'allattamento per il bambino e dei benefici della terapia con Tremfya per la donna. Vedere paragrafo 5.3 per informazioni su sull'escrezione di guselkumab (scimmie cynomolgus) nel latte degli animali.

Fertilità

L'effetto di guselkumab sulla fertilità umana non è stato valutato. Gli studi condotti sugli animali non indicano effetti nocivi diretti o indiretti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

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

Tremfya 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

La reazione avversa al farmaco (Adverse Drug Reaction, ADR) più comune è stata l'infezione delle vie respiratorie superiori

Tabella delle reazioni avverse

Nella Tabella 1 è riportato l'elenco delle reazioni avverse osservate in studi clinici sulla psoriasi, così come quelle osservate nell'esperienza post-marketing. Le reazioni avverse sono riportate in base alla classificazione per sistemi e organi MedDRA e alla frequenza, utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1: Elenco delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	ADR
Infezioni ed infestazioni	Molto comune Comune Comune Comune	Infezioni del tratto respiratorio superiore Gastroenterite Infezioni da Herpes Simplex Infezioni da tinea
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Ipersensibilità
	Non comune	Anafilassi
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea
Patologie gastrointestinali	Comune	Diarrea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Orticaria
	Non comune	Eruzione cutanea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Artralgia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Reazioni in sede di iniezione

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Gastroenterite

In due studi clinici di Fase III per tutto il periodo controllato con placebo, la gastroenterite si è verificata più frequentemente nel gruppo trattato con Tremfya (1,1%) rispetto al gruppo trattato con placebo (0,7%). Alla Settimana 156, il 4,9% di tutti i pazienti trattati con Tremfya ha riportato gastroenterite. Le reazioni avverse di gastroenterite non sono state gravi e non hanno comportato l'interruzione di Tremfya fino alla Settimana 156.

Reazioni in sede di iniezione

In due studi clinici di Fase III fino alla Settimana 48, lo 0,7% delle iniezioni di Tremfya e lo 0,3% di iniezioni di placebo sono state associate a reazioni in sede di iniezione. Alla Settimana 156, lo 0,5% delle iniezioni di Tremfya sono state associate a reazioni in sede di iniezione. Reazioni avverse di eritema in sede di iniezione e dolore in sede di iniezione sono stati gli eventi più comunemente riportati di reazione nel sito di iniezione e sono stati generalmente di gravità da lieve a moderata; nessuna di queste è stata grave e nessuna ha portato alla sospensione di Tremfya.

Immunogenicità

L'immunogenicità di Tremfya è stata valutata mediante un dosaggio immunologico sensibile e resistente al farmaco. Nelle analisi combinate di Fase II e di Fase III, meno del 6% dei pazienti trattati con Tremfya ha sviluppato anticorpi anti-farmaco in un periodo massimo di 52 settimane di trattamento. Tra i pazienti che hanno sviluppato anticorpi anti-farmaco, circa il 7% ha prodotto anticorpi che sono stati classificati come neutralizzanti, il che equivale allo 0,4% di tutti i pazienti trattati con Tremfya. Nelle analisi congiunte di fase III, circa il 9% dei pazienti trattati con Tremfya ha sviluppato anticorpi anti-farmaco in un periodo massimo di 156 settimane di trattamento. Gli anticorpi anti-farmaco non erano associati a un'efficacia inferiore del farmaco o allo sviluppo di reazioni in sede

di iniezione.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Dosi endovenose singole di guselkumab fino a un massimo di 987 mg (10 mg/kg) sono state somministrate in volontari sani e singole dosi sottocutanee di guselkumab fino a 300 mg sono state somministrate in pazienti affetti da psoriasi a placche in studi clinici, senza tossicità limitante la dose. In caso di sovradosaggio, monitorare il paziente per la presenza di eventuali segni o sintomi di reazioni avverse e somministrare immediatamente un trattamento sintomatico adeguato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Immunosoppressori, inibitori dell'interleuchina, codice ATC: L04AC16.

Meccanismo d'azione

Guselkumab è un anticorpo monoclonale (mAb) umano IgG1 λ che si lega selettivamente all'interleuchina 23 (IL-23) con alta affinità e specificità. IL-23 è una citochina regolatrice che influenza la differenziazione, l'espansione e la sopravvivenza di sottogruppi di cellule T (ad es., cellule Th17 e Tc17) e di sottogruppi di cellule dell'immunità innata, che rappresentano le fonti delle citochine effettrici, comprese IL-17A, IL-17F e IL-22, che favoriscono lo sviluppo della malattia infiammatoria. Negli esseri umani, è stato dimostrato come il blocco selettivo di IL-23 sia in grado di normalizzare la produzione di queste citochine.

I livelli di IL-23 sono elevati nella cute dei pazienti affetti da psoriasi a placche. Nei modelli *in vitro*, è stato dimostrato come guselkumab inibisca la bioattività dell'IL-23 bloccando l'interazione con il suo recettore sulla superficie cellulare, interrompendo il segnale, l'attivazione e la cascata di citochine mediata dall'IL-23. Guselkumab esercita effetti clinici sulla psoriasi a placche attraverso l'inibizione della via della citochina IL-23.

Effetti farmacodinamici

In uno studio di Fase I, il trattamento con guselkumab ha comportato una ridotta espressione dei geni della via di IL-23/ Th17 e dei profili di espressione genica associati alla psoriasi, come dimostrato dalle analisi dell'mRNA ottenuto dalle biopsie cutanee dei pazienti affetti da psoriasi a placche alla Settimana 12 a confronto con il basale. Nello stesso studio di Fase I, il trattamento con guselkumab ha comportato il miglioramento dei parametri istologici della psoriasi alla Settimana 12, tra cui la riduzione dello spessore dell'epidermide e della densità delle cellule T. Inoltre, sono stati osservati ridotti livelli di IL-17A, IL17F e IL-22 nel siero dei pazienti trattati con guselkumab rispetto al placebo in studi di Fase II e Fase III. Questi risultati sono coerenti con il beneficio clinico osservato con guselkumab nel trattamento della psoriasi a placche.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di guselkumab sono state valutate in tre studi di Fase III, randomizzati, in doppio cieco, controllati con farmaco attivo, condotti su pazienti adulti affetti da psoriasi a placche da moderata a grave, che erano candidati per la fototerapia o la terapia sistemica.

VOYAGE 1 e VOYAGE 2

Due studi (VOYAGE 1 e VOYAGE 2) hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di guselkumab rispetto al placebo e ad adalimumab in 1.829 pazienti adulti. I pazienti randomizzati a guselkumab (N = 825) hanno ricevuto 100 mg alle Settimane 0 e 4, e poi ogni 8 settimane (q8s), fino alla Settimana 48 (VOYAGE 1) e alla Settimana 20 (VOYAGE 2). I pazienti randomizzati ad adalimumab (N = 582) hanno ricevuto 80 mg alla Settimana 0 e 40 mg alla Settimana 1, seguiti da 40 mg ogni due settimane (q2s) fino alla Settimana 48 (VOYAGE 1) e alla Settimana 23 (VOYAGE 2). In entrambi gli studi, i pazienti randomizzati al placebo (N = 422) ricevevano guselkumab 100 mg alle Settimane 16, 20 e in seguito q8s. Nello studio VOYAGE 1, tutti i pazienti, compresi quelli randomizzati ad adalimumab alla Settimana 0, hanno iniziato a ricevere guselkumab in aperto q8s dalla Settimana 52. Nello studio VOYAGE 2, i pazienti randomizzati a guselkumab alla Settimana 0, che risultavano responder al PASI 90 (Psoriasis Area and Severity Index) alla Settimana 28, sono stati nuovamente randomizzati per continuare il trattamento con guselkumab q8s (trattamento di mantenimento) o per ricevere il placebo (sospensione del trattamento). I pazienti che erano stati sospesi dal trattamento hanno reiniziato guselkumab (somministrato al momento del ritrattamento, 4 settimane dopo e successivamente q8s) quando hanno avuto una perdita di almeno il 50% del miglioramento del PASI alla Settimana 28. I pazienti randomizzati ad adalimumab alla Settimana 0 che erano PASI 90 non responder hanno ricevuto guselkumab alle Settimane 28, 32 e in seguito q8s. In VOYAGE 2, tutti i pazienti hanno iniziato a ricevere guselkumab in aperto q8s dalla Settimana 76.

Negli studi VOYAGE 1 e 2, le caratteristiche al basale della malattia sono state compatibili per tutte le popolazioni in studio, con, rispettivamente, un'area di superficie corporea (BSA) mediana del 22% e del 24%, un punteggio PASI mediano al basale di 19 per entrambi gli studi, un punteggio del dermatology quality of life index (DLQI) mediano al basale di 14 e 14,5, un punteggio dell'investigator global assessment (IGA) grave al basale nel 25% e nel 23% dei pazienti e un'anamnesi di artrite psoriasica nel 19% e nel 18% dei pazienti.

Di tutti i pazienti inclusi negli studi VOYAGE 1 e 2, rispettivamente, il 32% e il 29% erano naïve sia al trattamento con le terapie sistemiche tradizionali sia al trattamento con terapie biologiche, il 54% e il 57% avevano ricevuto una precedente fototerapia e il 62% e il 64% avevano effettuato una precedente terapia sistemica convenzionale. In entrambi gli studi, il 21% della popolazione aveva effettuato una precedente terapia biologica, di cui l'11% aveva ricevuto almeno un anti- TNF α e circa il 10% aveva ricevuto un farmaco anti-IL-12/ IL-23.

L'efficacia di guselkumab è stata valutata in relazione alla malattia cutanea complessiva, alla malattia regionale (cuoio capelluto e unghie delle mani e dei piedi), alla qualità della vita e agli esiti riferiti dal paziente. Gli endpoint co-primari negli studi VOYAGE 1 e 2 erano la percentuale di pazienti trattati con guselkumab che avevano ottenuto un punteggio IGA di 0 o minimo (IGA 0/1) e una risposta PASI 90 alla Settimana 16 rispetto al placebo (vedere Tabella 2).

Malattia complessiva della pelle

Il trattamento con guselkumab ha portato a miglioramenti significativi nei valori dell'attività della malattia, rispetto al placebo e ad adalimumab alla Settimana 16 e rispetto ad adalimumab nelle Settimane 24 e 48. I risultati di efficacia chiave per gli endpoint primari e i principali endpoint secondari dello studio sono mostrati nella Tabella 2 riportata di seguito.

Tabella 2: Riepilogo delle risposte cliniche negli studi VOYAGE 1 e VOYAGE 2

	Numero di pazienti (%)					
	Placebo (N = 174)	VOYAGE 1		Placebo (N = 248)	VOYAGE 2	
		Guselkumab (N = 329)	Adalimumab (N = 334)		Guselkumab (N = 496)	Adalimumab (N = 248)
Settimana 16						
PASI 75	10 (5,7)	300 (91,2) ^a	244 (73,1) ^b	20 (8,1)	428 (86,3) ^a	170 (68,5) ^b
PASI 90	5 (2,9)	241 (73,3) ^c	166 (49,7) ^b	6 (2,4)	347 (70,0) ^c	116 (46,8) ^b
PASI 100	1 (0,6)	123 (37,4) ^a	57 (17,1) ^d	2 (0,8)	169 (34,1) ^a	51 (20,6) ^d
IGA 0/1	12 (6,9)	280 (85,1) ^c	220 (65,9) ^b	21 (8,5)	417 (84,1) ^c	168 (67,7) ^b
IGA 0	2 (1,1)	157 (47,7) ^a	88 (26,3) ^d	2 (0,8)	215 (43,3) ^a	71 (28,6) ^d

Settimana 24						
PASI 75	-	300 (91,2)	241 (72,2) ^c	-	442 (89,1)	176 (71,0) ^e
PASI 90	-	264 (80,2)	177 (53,0) ^b	-	373 (75,2)	136 (54,8) ^b
PASI 100	-	146 (44,4)	83 (24,9) ^c	-	219 (44,2)	66 (26,6) ^c
IGA 0/1	-	277 (84,2)	206 (61,7) ^b	-	414 (83,5)	161 (64,9) ^b
IGA 0	-	173 (52,6)	98 (29,3) ^b	-	257 (51,8)	78 (31,5) ^b
Settimana 48						
PASI 75	-	289 (87,8)	209 (62,6) ^c	-	-	-
PASI 90	-	251 (76,3)	160 (47,9) ^b	-	-	-
PASI 100	-	156 (47,4)	78 (23,4) ^c	-	-	-
IGA 0/1	-	265 (80,5)	185 (55,4) ^b	-	-	-
IGA 0	-	166 (50,5)	86 (25,7) ^b	-	-	-

^a p < 0,001 per confronto tra guselkumab e placebo.

^b p < 0,001 per confronto tra guselkumab e adalimumab per i principali endpoint secondari.

^c p < 0,001 per confronto tra guselkumab e placebo per gli endpoint co-primari.

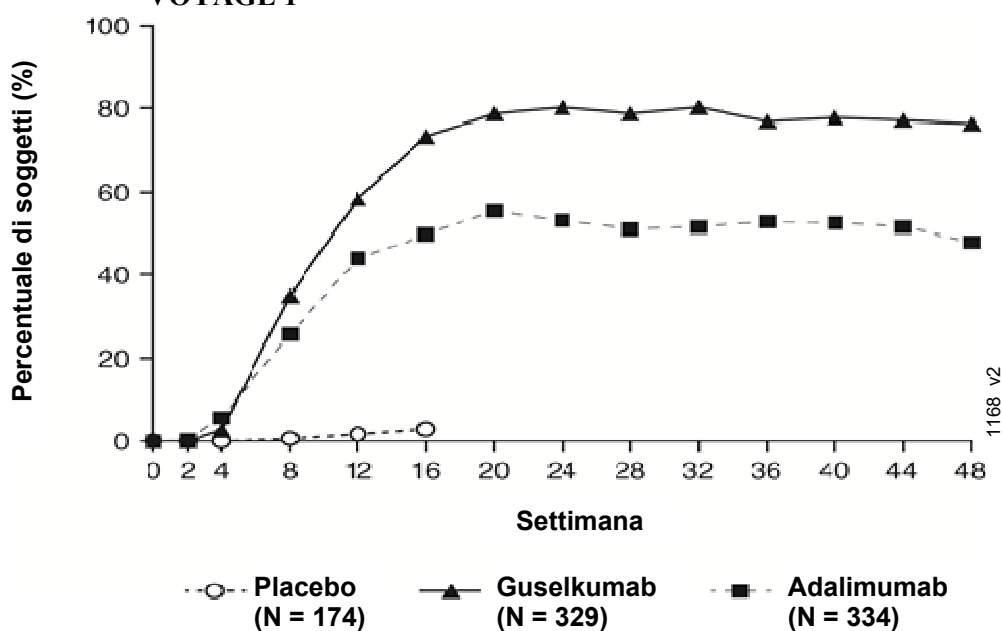
^d i confronti tra guselkumab e adalimumab non sono stati effettuati.

^e p < 0,001 per confronto tra guselkumab e adalimumab.

Risposta nel corso del tempo

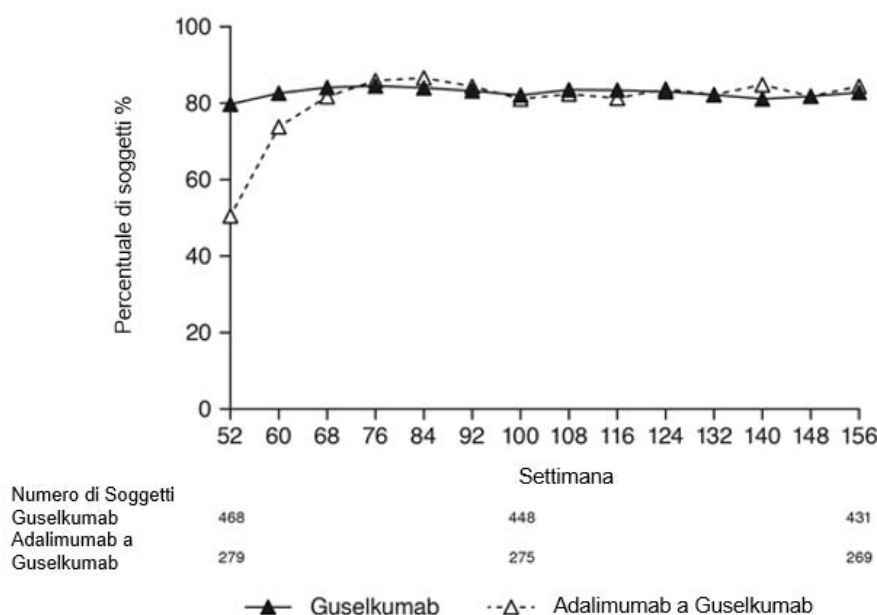
Guselkumab ha dimostrato una rapida efficacia, con una percentuale di miglioramento nel PASI significativamente maggiore rispetto al placebo a partire dalla Settimana 2 ($p < 0,001$). La percentuale di pazienti che ottenevano una risposta PASI 90 era numericamente superiore per guselkumab rispetto ad adalimumab a partire dalla Settimana 8 con la differenza che ha raggiunto il massimo valore alla Settimana 20 (VOYAGE 1 e 2) mantenuto fino alla Settimana 48 (VOYAGE 1) (vedere Figura 1).

Figura 1: Percentuale di soggetti che hanno raggiunto una risposta PASI 90 fino alla Settimana 48 in base alla visita (soggetti randomizzati alla Settimana 0) nello studio VOYAGE 1



Nello studio VOYAGE 1, per i pazienti che hanno ricevuto un trattamento continuo con guselkumab, il tasso di risposta PASI 90 è stato mantenuto dalla Settimana 52 alla Settimana 156. Per i pazienti randomizzati ad adalimumab alla Settimana 0 che sono passati a guselkumab alla Settimana 52, il tasso di risposta PASI 90 è aumentato dalla Settimana 52 fino alla Settimana 76 ed è stato poi mantenuto fino alla Settimana 156 (vedere Figura 2).

Figura 2: Percentuale di soggetti che nello studio VOYAGE 1 hanno ottenuto una risposta PASI 90 per visita nella fase in aperto



L'efficacia e la sicurezza di guselkumab sono state dimostrate indipendentemente dall'età, dal sesso, dalla razza, dal peso corporeo, dalle sedi delle placche, dalla gravità del PASI al basale, dalla concomitante presenza di artrite psoriasica e dal precedente trattamento con una terapia biologica. Guselkumab si è dimostrato efficace sia in pazienti naïve ai trattamenti sistemici convenzionali e ai farmaci biologici, che in pazienti già esposti a farmaci biologici.

Nello studio VOYAGE 2, alla Settimana 48, l'88,6% dei pazienti che stavano ricevendo il trattamento di mantenimento con guselkumab erano responder al PASI 90 rispetto al 36,8% dei pazienti che si erano ritirati dal trattamento alla Settimana 28 ($p < 0,001$). La perdita di risposta al PASI 90 è stata registrata già nelle prime 4 settimane dopo la sospensione del trattamento con guselkumab, con un tempo mediano di perdita di risposta al PASI 90 di circa 15 settimane. Tra i pazienti che erano stati sospesi dal trattamento e successivamente hanno re-iniziato guselkumab, l'80% ha recuperato una risposta PASI 90 quando valutato 20 settimane dopo l'inizio del ritrattamento.

Nello studio VOYAGE 2, tra i 112 pazienti randomizzati ad adalimumab che non avevano ottenuto una risposta PASI 90 alla Settimana 28, il 66% e il 76% hanno raggiunto una risposta PASI 90 rispettivamente dopo 20 e 44 settimane di trattamento con guselkumab. Inoltre, tra i 95 pazienti randomizzati a guselkumab che non sono riusciti a ottenere una risposta PASI 90 alla settimana 28, il 36% e il 41% hanno ottenuto una risposta PASI 90 rispettivamente con ulteriori 20 e 44 settimane di trattamento continuato con guselkumab. Nessun nuovo dato di sicurezza è stato osservato nei pazienti che sono passati da adalimumab a guselkumab.

Malattia regionale

Negli studi VOYAGE 1 e 2, alla Settimana 16 ($p < 0,001$, Tabella 3), sono stati osservati miglioramenti significativi nella psoriasi del cuoio capelluto, delle mani e dei piedi e delle unghie (misurati rispettivamente mediante lo Scalp-specific Investigator Global Assessment [Ss-IGA], il Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet [hf-PGA], il Fingernail Physician's Global Assessment [f-PGA], il Nail Psoriasis Severity Index [NAPSI]) nei pazienti trattati con guselkumab rispetto ai pazienti trattati con placebo. Guselkumab ha dimostrato superiorità rispetto ad adalimumab nella psoriasi del cuoio capelluto e delle mani e dei piedi, sia alla Settimana 24 (VOYAGE 1 e 2) che

alla Settimana 48 (VOYAGE 1) ($p \leq 0,001$, eccetto per la psoriasi delle mani e dei piedi alla Settimana 24 [VOYAGE 2] e alla Settimana 48 [VOYAGE 1], $p < 0,05$).

Tabella 3: Riepilogo delle risposte della malattia regionale negli studi VOYAGE 1 e VOYAGE 2

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Placebo	Guselkumab	Adalimumab	Placebo	Guselkumab	Adalimumab
ss-IGA (N)^a	145	277	286	202	408	194
ss-IGA 0/1 ^b , n (%)						
Settimana 16	21 (14,5)	231 (83,4) ^c	201 (70,3) ^d	22 (10,9)	329 (80,6) ^c	130 (67,0) ^d
hf-PGA (N)^a	43	90	95	63	114	56
hf-PGA 0/1 ^b , n (%)						
Settimana 16	6 (14,0)	66 (73,3) ^c	53 (55,8) ^d	9 (14,3)	88 (77,2) ^c	40 (71,4) ^d
f-PGA (N)^a	88	174	173	123	246	124
f-PGA 0/1, n (%)						
Settimana 16	14 (15,9)	68 (39,1) ^c	88 (50,9) ^d	18 (14,6)	128 (52,0) ^c	74 (59,7) ^d
NAPSI (N)^a	99	194	191	140	280	140
Miglioramento percentuale, medio (SD)						
Settimana 16	-0,9 (57,9)	34,4 (42,4) ^c	38,0 (53,9) ^d	1,8 (53,8)	39,6 (45,6) ^c	46,9 (48,1) ^d

^a Include solo i soggetti con un punteggio di ss-IGA, f-PGA e hf-PGA ≥ 2 al basale o un punteggio NAPSI > 0 al basale

^b Include solo i soggetti che hanno raggiunto un miglioramento di ≥ 2 gradi di miglioramento dal basale in ss-IGA e/o hf-PGA.

^c $p < 0,001$ per confronto tra guselkumab e placebo per il principale endpoint secondario.

^d i confronti tra guselkumab e adalimumab non sono stati eseguiti.

^e $p < 0,001$ per il confronto tra guselkumab e placebo.

Qualità della vita /Questionari dei pazienti

Negli studi VOYAGE 1 e 2, alla Settimana 16, sono stati ottenuti miglioramenti significativi della qualità della vita correlata alla salute, misurata tramite il Dermatology Life Quality Index (DLQI), dei sintomi legati alla psoriasi riferiti dal paziente (prurito, dolore, bruciore, dolore pungente e rigidità della pelle) e dei segni (secchezza cutanea, screpolature, desquamazione, sfaldamento, rossore e sanguinamento) misurati mediante lo Psoriasis Symptoms and Signs Diary (PSSD), nei pazienti trattati con guselkumab rispetto a ai pazienti trattati con placebo (Tabella 4). I Segni di miglioramento riportati nei questionari dei pazienti sono stati mantenuti fino alla Settimana 24 (VOYAGE 1 e 2) e alla Settimana 48 (VOYAGE 1). Nello studio VOYAGE 1, per i pazienti che ricevevano il trattamento con guselkumab in continuo, questi miglioramenti sono stati mantenuti nella fase in aperto fino alla Settimana 156 (Tabella 5)

Tabella 4: Riepilogo degli esiti riferiti dal paziente alla Settimana 16 negli studi VOYAGE 1 e VOYAGE 2

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Placebo	Guselkumab	Adalimumab	Placebo	Guselkumab	Adalimumab
DLQI, soggetti con punteggio al basale	170	322	328	248	495	247
Variazione rispetto al basale, media (deviazione standard)						
Settimana 16	-0,6 (6,4)	-11,2 (7,2) ^a	-9,3 (7,8) ^b	-2,6 (6,9)	-11,3 (6,8) ^c	-9,7 (6,8) ^b
PSSD Punteggio dei sintomi, soggetti con punteggio al basale > 0	129	248	273	198	410	200
Punteggio sintomo = 0, n (%)						
Settimana 16	1 (0,8)	67 (27,0) ^a	45 (16,5) ^b	0	112 (27,3) ^a	30 (15,0) ^b
PSSD Punteggio segni, soggetti con punteggio al basale > 0	129	248	274	198	411	201
Punteggio segni = 0, n (%)						
Settimana 16	0	50 (20,2) ^a	32 (11,7) ^b	0	86 (20,9) ^a	21 (10,4) ^b

- ^a p < 0,001 per confronto tra guselkumab e placebo.
^b i confronti tra guselkumab e adalimumab non sono stati eseguiti.
^c p < 0,001 per confronto tra guselkumab e placebo per i principali endpoint secondari.

Tabella 5: Riepilogo degli esiti riferiti dal paziente nella fase in aperto nello studio VOYAGE 1

	Guselkumab		Adalimumab-Guselkumab	
	Settimana 76	Settimana 156	Settimana 76	Settimana 156
Punteggio DLQI > 1 al basale, n	445	411	264	251
Soggetti con DLQI 0/1	337 (75,7%)	307 (74,7%)	198 (75,0%)	190 (75,7%)
PSSD Punteggio Sintomi, soggetti con punteggio basale > 0	347	319	227	214
Punteggio sintomi = 0, n (%)	136 (39,2%)	129 (40,4%)	99 (43,6%)	96 (44,9%)
PSSD Punteggio segni, soggetti con punteggio basale 0	347	319	228	215
Punteggio segni = 0, n (%)	102 (29,4%)	93 (29,2%)	71 (31,1%)	69 (32,1%)

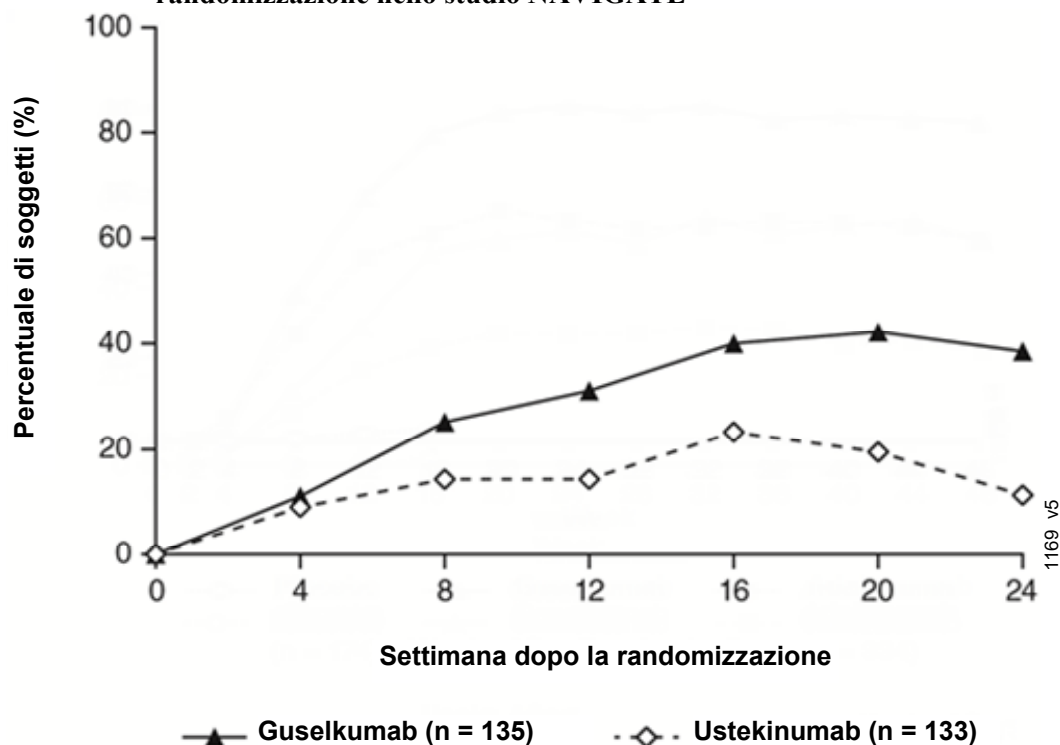
Nello studio VOYAGE 2, i pazienti trattati con guselkumab avevano ottenuto un miglioramento significativamente maggiore dal basale rispetto al placebo nella misurazione della qualità di vita correlata alla salute, dell'ansia, della depressione e delle limitazioni dell'attività lavorativa alla Settimana 16, misurati, rispettivamente, con il 36-item Short Form (SF-36), con la Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) e con il (Work Limitations Questionnaire (WLQ)). I miglioramenti mostrati nel questionario SF-36, nella scala HADS e nel questionario WLQ sono stati tutti mantenuti fino alla Settimana 48 e nella fase in aperto fino alla Settimana 156 nei pazienti randomizzati alla terapia di mantenimento alla Settimana 28.

NAVIGATE

Lo studio NAVIGATE ha esaminato l'efficacia di guselkumab nei pazienti che non hanno risposto in modo adeguato (cioè che, non hanno ottenuto una risposta di 'remissione completa dellamalattia' o di 'persistenza di malattia minima' definita come IGA ≥ 2) a ustekinumab alla Settimana 16. Tutti i pazienti (N = 871) hanno ricevuto ustekinumab in aperto (45 mg \leq 100 kg e 90 mg $>$ 100 kg) alle Settimane 0 e 4. Alla Settimana 16, 268 pazienti con un punteggio IGA ≥ 2 , sono stati randomizzati a continuare il trattamento con ustekinumab (N = 133) q12s, o ad iniziare il trattamento con guselkumab (N = 135) alle Settimane 16, 20 e in seguito q8s. Le caratteristiche al basale per i pazienti randomizzati sono state simili a quelle osservate negli studi VOYAGE 1 e 2.

Dopo la randomizzazione, l'endpoint primario era il numero di visite post-randomizzazione tra le Settimane 12 e 24 nelle quali i pazienti hanno ottenuto un punteggio IGA 0/1 e un miglioramento di grado ≥ 2 . I pazienti sono stati esaminati con intervalli di quattro settimane, per un totale di quattro visite. Tra i pazienti che hanno risposto in maniera inadeguata a ustekinumab al momento della randomizzazione, è stato osservato un miglioramento significativamente maggiore dell'efficacia nei pazienti che sono passati al trattamento con guselkumab rispetto ai pazienti che hanno continuato il trattamento con ustekinumab. Tra le Settimane 12 e 24 dopo la randomizzazione, i pazienti trattati con guselkumab hanno ottenuto un punteggio IGA 0/1 con miglioramento ≥ 2 , due volte più frequente rispetto ai pazienti trattati con ustekinumab (visite media 1,5 rispetto a 0,7, rispettivamente, p < 0,001). Inoltre, 12 settimane dopo la randomizzazione una percentuale più elevata di pazienti trattati con guselkumab rispetto a quelli trattati con ustekinumab ha ottenuto un punteggio IGA di 0/1, un miglioramento di grado ≥ 2 (31,1% vs 14,3%, rispettivamente; p = 0,001) e una risposta PASI 90 (48% vs 23%, rispettivamente, p < 0,001). Le differenze nei tassi di risposta tra i pazienti trattati con ustekinumab e guselkumab sono state rilevate già 4 settimane dopo la randomizzazione (11,1% e 9,0%, rispettivamente) e hanno raggiunto un massimo 24 settimane dopo la randomizzazione (vedere Figura 3). Nessun nuovo dato di sicurezza è stato osservato nei pazienti che sono passati da ustekinumab a guselkumab.

Figura 3: Percentuale di soggetti che hanno raggiunto un punteggio IGA di remissione della malattia (0) o di persistenza della malattia minima (1) e un miglioramento di almeno a un grado 2 nell'IGA dalla Settimana 0 alla Settimana 24 in base alla visita dopo la randomizzazione nello studio NAVIGATE



ECLIPSE

L'efficacia e la sicurezza di guselkumab sono state anche investigate in uno studio in doppio cieco di confronto con secukinumab. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere guselkumab (N = 534; 100 mg alla Settimana 0, 4 e ogni 8 settimane da allora in poi), o secukinumab (N = 514; 300 mg alla settimana 0, 1, 2, 3, 4 e ogni 4 settimane q4s da allora in poi). L'ultima dose è stata alla Settimana 44 per entrambi i gruppi di trattamento.

Le caratteristiche della malattia al basale erano coerenti con una popolazione affetta da psoriasi a placche da moderata a severa con un BSA mediano del 20%, un punteggio PASI mediano di 18 e un punteggio IGA severo per il 24% dei pazienti.

Guselkumab è risultato superiore a secukinumab come misurato dall'endpoint primario della risposta PASI 90 alla Settimana 48 (84,5% contro 70,0%, $p < 0,001$). I tassi comparativi di risposta PASI sono presentati nella Tabella 6.

Tabella 6: Tassi di risposta PASI nello studio ECLIPSE

	Numero di pazienti (%)	
	Guselkumab (N = 534)	Secukinumab (N = 514)
Endpoint Primario		
Risposta PASI 90 alla Settimana 48	451 (84,5%) ^a	360 (70,0%)
Endpoints Secondari Maggiori		
Risposta PASI 75 si alla Settimana 12 sia alla Settimana 48	452 (84,6%) ^b	412 (80,2%)
Risposta PASI 75 alla Settimana 12	477 (89,3%) ^c	471 (91,6%)
Risposta PASI 90 alla Settimana 12	369 (69,1%) ^c	391 (76,1%)
Risposta PASI 100 alla Settimana 48	311 (58,2%) ^c	249 (48,4%)

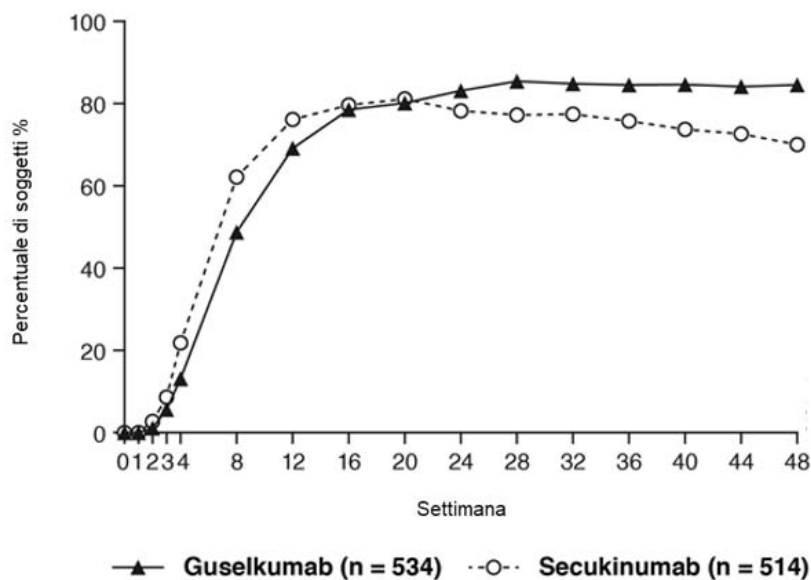
^a $p < 0,001$ per superiorità

^b $p < 0,001$ per non-inferiorità, $p = 0,062$ per superiorità

^c test formale statistico non effettuato

I tassi di risposta PASI 90 fino alla Settimana 48 per guselkumab e secukinumab sono presentati nella Figura 4.

Figura 4: Percentuale di soggetti che hanno raggiunto una Risposta PASI 90 per visita fino alla Settimana 48 (Soggetti Randomizzati alla Settimana 0) nello studio ECLIPSE.



Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

In seguito a una singola iniezione sottocutanea di 100 mg in soggetti sani, guselkumab ha raggiunto una concentrazione massima media (\pm SD) nel siero (C_{max}) di $8,09 \pm 3,68$ mcg/ml a partire da circa 5,5 giorni dopo la somministrazione della dose.

Le concentrazioni di guselkumab nel siero allo stato stazionario sono state raggiunte alla Settimana 20 dopo le somministrazioni per via sottocutanea di 100 mg di guselkumab alle Settimane 0 e 4, e successivamente ogni 8 settimane. Le concentrazioni medie all'equilibrio di guselkumab nel siero (\pm SD) in due studi di Fase III sono state di $1,15 \pm 0,73$ mcg/ml e $1,23 \pm 0,84$ mcg/ml.

La biodisponibilità assoluta di guselkumab in seguito a una singola iniezione sottocutanea di 100 mg è stata stimata essere pari a circa 49% nei soggetti sani.

Distribuzione

Il volume di distribuzione medio durante la fase terminale (V_z) dopo una singola somministrazione per via endovenosa a soggetti sani, nei diversi studi, variava approssimativamente da 7 a 10 l.

Biotrasformazione

La via esatta attraverso la quale guselkumab viene metabolizzato non è stata caratterizzata. Come mAb IgG umano, si prevede che guselkumab venga scomposto in piccoli peptidi e amminoacidi tramite vie cataboliche allo stesso modo dell'IgG endogena.

Eliminazione

La clearance (CL) sistemica media dopo una singola somministrazione per via endovenosa in soggetti sani variava da 0,288 a 0,479 l/al giorno nei vari studi. L'emivita media ($T_{1/2}$) di guselkumab è stata di circa 17 giorni nei soggetti sani e da circa 15 a 18 giorni nei pazienti affetti da psoriasi a placche nei vari studi.

Linearità/Non linearità

L'esposizione sistemica di guselkumab (C_{max} e AUC) è aumentata in modo quasi proporzionale alla dose in seguito a una singola iniezione sottocutanea per dosi comprese fra 10 e 300 mg in soggetti sani o in pazienti affetti da psoriasi a placche.

Pazienti più anziani

Non sono stati condotti studi specifici in pazienti anziani. Dei 1384 pazienti affetti da psoriasi a placche esposti a guselkumab e inclusi nell'analisi farmacocinetica della popolazione, 70 pazienti avevano un'età pari a 65 anni o superiore e comprendevano 4 pazienti con età pari a 75 anni o superiore. Le analisi farmacocinetiche sulla popolazione hanno indicato che non vi sono stati cambiamenti evidenti nella CL/F stimata in pazienti ≥ 65 anni di età rispetto ai pazienti < 65 anni di età, indicando che non era necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti più anziani.

Pazienti con compromissione renale o epatica

Nessun studio specifico è stato condotto per stabilire l'effetto di una compromissione renale o epatica sulla farmacocinetica di guselkumab. L'eliminazione renale di guselkumab intatto, un mAb IgG, è prevista essere di bassa e di minore importanza; analogamente, la compromissione epatica non sembra influenzare la clearance di guselkumab in quanto gli anticorpi monoclonali mAbs IgG vengono eliminati principalmente attraverso il catabolismo intracellulare.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici basati su studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, tossicità della riproduzione e dello sviluppo pre e post-natale, non rivelano rischi particolari per l'uomo

Negli studi di tossicità a dosi ripetute su scimmie cynomolgus, guselkumab è stato ben tollerato mediante la somministrazione per via endovenosa e sottocutanea. Una dose sottocutanea settimanale di 50 mg/kg a scimmie ha provocato valori di esposizione (AUC) e di C_{max} che erano 49 e > 200 volte superiori, rispettivamente, rispetto a quelli misurati negli studi clinici di PK sull'uomo. Inoltre, non sono stati osservati eventi avversi di immunotossicità o effetti farmacologici sulla sicurezza cardiovascolare durante la conduzione degli studi di tossicità a dose ripetuta o in uno studio sulla sicurezza farmacologica cardiovascolare mirata nelle scimmie cynomolgus.

Non sono state osservate variazioni preneoplastiche nelle valutazioni istopatologiche degli animali trattati fino a un massimo di 24 settimane o dopo il periodo di recupero di 12 settimane durante il quale farmaco è stato rilevabile nel siero.

Nessuno studio è stato condotto con guselkumab sulla mutagenicità o sulla carcinogenicità.

Guselkumab può non essere rilevato nel latte materno delle scimmie cynomolgus, misurato al giorno 28 dopo la nascita.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

L-istidina
L-istidina monocloridrato monoidrato
Polisorbato 80
Saccarosio
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.
Conservare la siringa preriempita o la penna preriempita nella scatola esterna per proteggerla dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Tremfya 100 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

1 ml di soluzione in una siringa di vetro preriempita con un ago fisso e un cappuccio copriago privo di lattice montati in una protezione automatica per l'ago.

Tremfya è disponibile in una confezione contenente una siringa preriempita e in un multipack che contiene 2 (2 confezione da 1) siringhe preriempite.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Tremfya 100 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

1 ml di soluzione in una siringa di vetro preriempita montata in una penna preriempita con una protezione automatica per l'ago.

Tremfya è disponibile in una confezione contenente una penna preriempita e in un multipack che contiene 2 (2 confezione da 1) penne preriempite.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Dopo aver tolto la siringa preriempita o la penna preriempita dal frigorifero, tenere la siringa preriempita o la penna preriempita all'interno della scatola e lasciare che raggiunga la temperatura ambiente aspettando 30 minuti prima di iniettare Tremfya. La siringa preriempita o la penna preriempita non deve essere agitata.

Prima dell'uso, si consiglia un'ispezione visiva della siringa preriempita o della penna preriempita. La soluzione deve essere trasparente, da incolore a giallo chiaro, e può contenere qualche piccola particella bianca o trasparente. Tremfya non deve essere usato se la soluzione è torbida o ha cambiato colore o contiene particelle di grandi dimensioni.

Ogni confezione di Tremfya viene fornita con un opuscolo di "Istruzioni per l'uso" separato che descrive in modo completo la preparazione e la somministrazione della siringa preriempita o della penna preriempita.

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

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgio

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

EU/1/17/1234/001 1 siringa preriempita
EU/1/17/1234/002 1 penna preriempita
EU/1/17/1234/003 2 penne preriempite
EU/1/17/1234/004 2 siringhe preriempite

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 10 Novembre 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

05/2020

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