

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

Psoriasi a placche

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

Artrite psoriasica

Tremfya, da solo o in associazione a metotrexato (MTX), è indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica attiva in pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata o che hanno mostrato intolleranza a una precedente terapia con farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD) (vedere paragrafo 5.1).

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 delle condizioni per cui Tremfya è indicato.

Posologia

Psoriasi a placche

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.

Artrite psoriasica

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. Per i pazienti ad alto rischio di danno articolare, secondo il giudizio clinico, si può prendere in considerazione la somministrazione di una dose di 100 mg ogni 4 settimane (vedere paragrafo 5.1).

È necessario valutare l'eventualità di interrompere il trattamento in pazienti che non hanno mostrato alcuna risposta dopo 24 settimane di trattamento.

Popolazioni speciali

Anziani (≥ 65 anni)

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

Ci sono informazioni limitate nei soggetti di età ≥ 65 anni e informazioni molto limitate nei soggetti di età ≥ 75 anni (vedere paragrafo 5.2).

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 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.

Aumento delle transaminasi epatiche

Negli studi clinici sull'artrite psoriasica è stata osservata una maggiore incidenza di aumento degli enzimi epatici nei pazienti trattati con Tremfya ogni 4 settimane (q4w) rispetto ai pazienti trattati con Tremfya ogni 8 settimane (q8w) o placebo (vedere paragrafo 4.8, Tabella 2).

Quando si prescrive Tremfya q4w nell'artrite psoriasica, si raccomanda di valutare gli enzimi epatici al basale e successivamente in base alla gestione di routine del paziente. Se si osserva un aumento dei valori di alanina aminotransferasi [ALT] o aspartato aminotransferasi [AST] e si sospetta una lesione epatica indotta dal farmaco, il trattamento con Tremfya deve essere temporaneamente sospeso fino all'esclusione di questa diagnosi.

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 stato 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

Negli studi sulla psoriasi, 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

Le reazioni avverse al farmaco (Adverse Drug Reaction, ADR) più comuni sono state le infezioni delle vie respiratorie.

Tabella delle reazioni avverse

Nella Tabella 1 è riportato l'elenco delle reazioni avverse osservate negli studi clinici sulla psoriasi e sull'artrite psoriasica, 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	Infezioni del tratto respiratorio
	Non comune	Infezioni da Herpes Simplex
	Non comune	Infezioni da tinea
	Non comune	Gastroenterite
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	Non 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
Esami diagnostici	Comune	Transaminasi aumentate
	Non comune	Conta dei neutrofili diminuita

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Transaminasi aumentate

In due studi clinici di Fase III sull'artrite psoriasica, per tutto il periodo controllato con placebo, gli eventi avversi di aumento delle transaminasi (inclusi aumento dell'ALT, aumento dell'AST, aumento degli enzimi epatici, aumento delle transaminasi, prova di funzionalità epatica anormale, ipertransaminasemia) sono stati segnalati più frequentemente nei gruppi trattati con Tremfya (8,6% nel gruppo q4w e 8,3% nel gruppo q8w) rispetto al gruppo trattato con placebo (4,6%). Nel corso di un anno, gli eventi avversi di aumento delle transaminasi (come descritto sopra) sono stati segnalati nel 12,9% dei pazienti nel gruppo q4w e nell'11,7% dei pazienti nel gruppo q8w.

In base alle analisi di laboratorio, nella maggioranza dei casi gli aumenti delle transaminasi (ALT e AST) erano ≤ 3 volte il limite superiore della norma (ULN). Aumenti delle transaminasi da > 3 a ≤ 5 volte l'ULN e > 5 volte l'ULN si sono verificati con una frequenza ridotta e più spesso nel gruppo Tremfya q4w rispetto al gruppo Tremfya q8w (Tabella 2). Nel corso di un anno, nella maggior parte dei casi, l'innalzamento delle transaminasi è stato transitorio e non ha portato alla sospensione del trattamento.

Tabella 2: Frequenza di pazienti con innalzamento delle transaminasi post-basale in due studi clinici di Fase III sull'artrite psoriasica

	Fino alla Settimana 24 ^a			Fino a 1 anno ^b	
	Placebo N=370	Tremfya 100 mg q8w N=373	Tremfya 100 mg q4w N=371	Tremfya 100 mg q8w N=373	Tremfya 100 mg q4w N=371
ALT					
Da > 1 a ≤ 3 volte l'ULN	30,0%	28,2%	35,0%	33,5%	41,2%
Da > 3 a ≤ 5 volte l'ULN	1,4%	1,1%	2,7%	1,6%	4,6%
> 5 volte l'ULN	0,8%	0,8%	1,1%	1,1%	1,1%
AST					
Da > 1 a ≤ 3 volte l'ULN	20,0%	18,8%	21,6%	22,8%	27,8%
Da > 3 a ≤ 5 volte l'ULN	0,5%	1,6%	1,6%	2,9%	3,8%
> 5 volte l'ULN	1,1%	0,5%	1,6%	0,5%	1,6%

^a periodo controllato con placebo

^b pazienti randomizzati a ricevere Tremfya al basale

Conta dei neutrofili diminuita

In due studi clinici di Fase III sull'artrite psoriasica, per tutto il periodo controllato con placebo, l'evento avverso di riduzione della conta dei neutrofili è stato segnalato più frequentemente nel gruppo trattato con Tremfya (0,9%) rispetto al gruppo trattato con placebo (0%). Nel corso di un anno, l'evento avverso di riduzione della conta dei neutrofili è stato segnalato nello 0,9% dei pazienti trattati con Tremfya. Nella maggioranza dei casi, la riduzione della conta ematica dei neutrofili è stata lieve, transitoria, non associata a infezioni e non ha portato alla sospensione del trattamento.

Gastroenterite

In due studi clinici di Fase III sulla psoriasi, 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.

Le percentuali dei casi di gastroenterite osservate negli studi clinici sull'artrite psoriasica, per tutto il periodo controllato con placebo, sono risultate simili a quelle osservate negli studi clinici sulla psoriasi.

Reazioni in sede di iniezione

In due studi clinici di Fase III sulla psoriasi 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.

In due studi clinici di Fase III sull'artrite psoriasica, fino alla Settimana 24 il numero di soggetti che hanno riferito 1 o più reazioni in sede di iniezione è stato basso e leggermente superiore nei gruppi trattati con Tremfya rispetto al gruppo trattato con placebo; 5 soggetti (1,3%) nel gruppo Tremfya q8w, 4 soggetti (1,1%) nel gruppo Tremfya q4w e 1 soggetto (0,3%) nel gruppo placebo. Un soggetto ha interrotto la terapia con Tremfya a causa di una reazione in sede di iniezione durante il periodo controllato con placebo negli studi clinici sull'artrite psoriasica. Nel corso di un anno, la percentuale di pazienti che hanno riferito 1 o più reazioni in sede di iniezione è stata, rispettivamente, dell'1,6% e del 2,4% nei gruppi Tremfya q8w e q4w. Complessivamente, la percentuale di iniezioni associata a reazioni in sede di iniezione osservata negli studi clinici sull'artrite psoriasica per tutto il periodo controllato con placebo è risultata simile alle percentuali osservate negli studi clinici sulla psoriasi.

Immunogenicità

L'immunogenicità di Tremfya è stata valutata mediante un dosaggio immunologico sensibile e farmaco-tollerante.

Nelle analisi combinate degli studi di Fase II e di Fase III in pazienti con psoriasi e artrite psoriasica, il 5% (n=145) 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 l'8% (n=12) 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 degli studi di fase III in pazienti con psoriasi, 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 e sull'artrite psoriasica 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, IL-17F e IL-22 nel siero dei pazienti trattati con guselkumab rispetto al placebo in studi di Fase II e Fase III sulla psoriasi a placche. Questi risultati sono coerenti con il beneficio clinico osservato con guselkumab nel trattamento della psoriasi a placche.

In studi di Fase III, i pazienti con artrite psoriasica presentavano livelli sierici elevati al basale delle proteine di fase acuta proteina C reattiva, amiloide sierica A e IL-6, e delle citochine Th17 effettrici IL-17A, IL-17F e IL-22. Guselkumab ha ridotto i livelli di queste proteine entro 4 settimane dall'inizio del trattamento. Guselkumab ha ridotto ulteriormente, rispetto al basale e anche al placebo, i livelli di queste proteine entro la Settimana 24.

Efficacia e sicurezza clinica

Psoriasi a placche

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 re-iniziato 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 3).

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 3 riportata di seguito.

Tabella 3: Riepilogo delle risposte cliniche negli studi VOYAGE 1 e VOYAGE 2

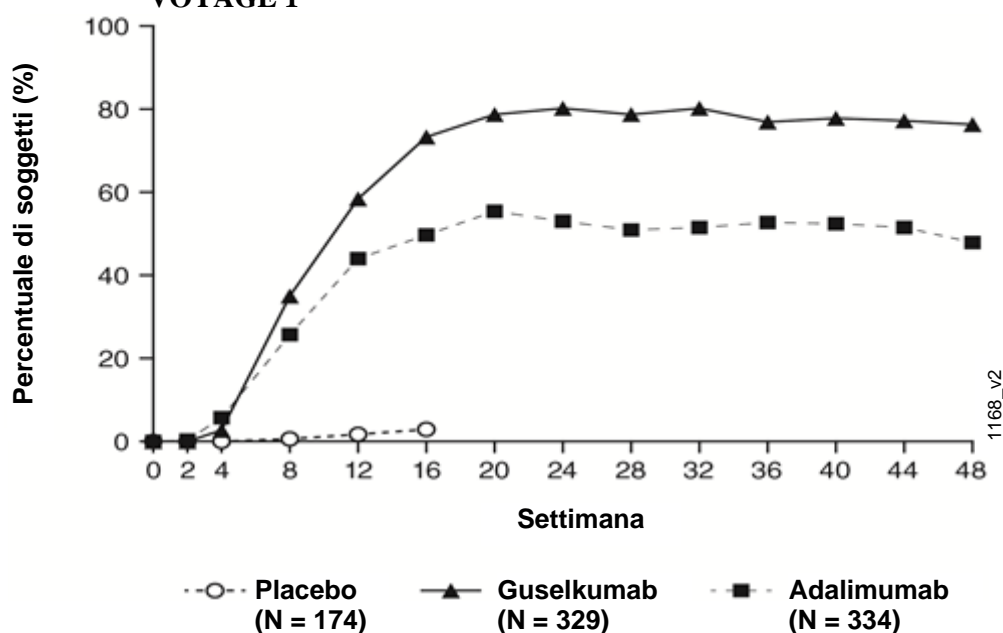
	Numero di pazienti (%)					
	Placebo (N = 174)	VOYAGE 1 guselkumab (N = 329)	adalimumab (N = 334)	Placebo (N = 248)	VOYAGE 2 guselkumab (N = 496)	adalimumab (N = 248)
Settimana 16						
PASI 75	10 (5,7)	300 (91,2) ^a	244 (73,1) ^b	20 (8,1)	428 (86,3) ^a	170 (68,5) ^b
PASI 90	5 (2,9)	241 (73,3) ^c	166 (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) ^e	-	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) ^e	-	219 (44,2)	66 (26,6) ^e
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) ^e	-	-	-
PASI 90	-	251 (76,3)	160 (47,9) ^b	-	-	-
PASI 100	-	156 (47,4)	78 (23,4) ^e	-	-	-
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

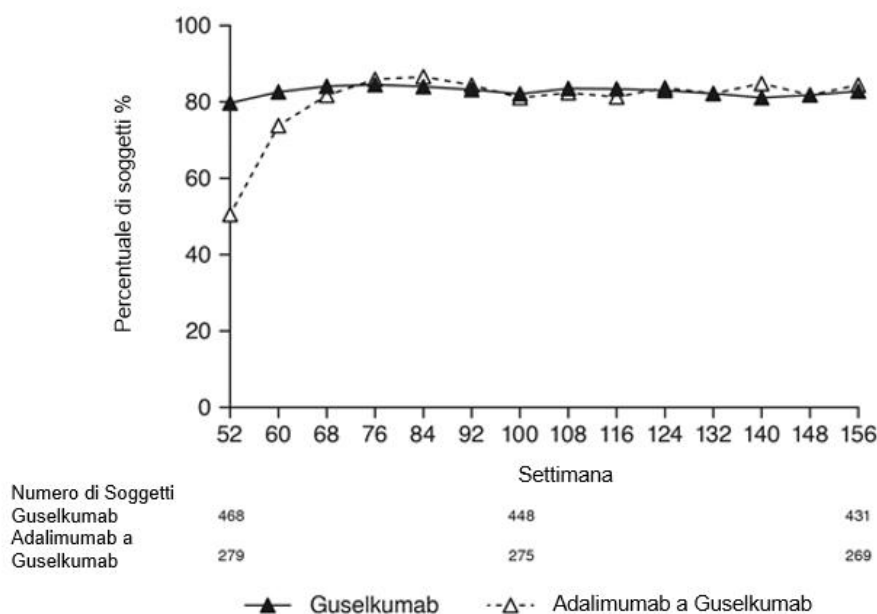
Guselkumab ha dimostrato una rapida efficacia, con una percentuale di miglioramento nel PASI significativamente maggiore rispetto al placebo a partire dalla Settimana 2 (p < 0,001). La percentuale di pazienti che ottenevano una risposta PASI 90 era numericamente superiore per guselkumab rispetto ad adalimumab 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 4), 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 4: 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) ^e	53 (55,8) ^d	9 (14,3)	88 (77,2) ^e	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) ^e	88 (50,9) ^d	18 (14,6)	128 (52,0) ^e	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) ^e	38,0 (53,9) ^d	1,8 (53,8)	39,6 (45,6) ^e	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 5). 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 6).

Tabella 5: 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 6: 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.

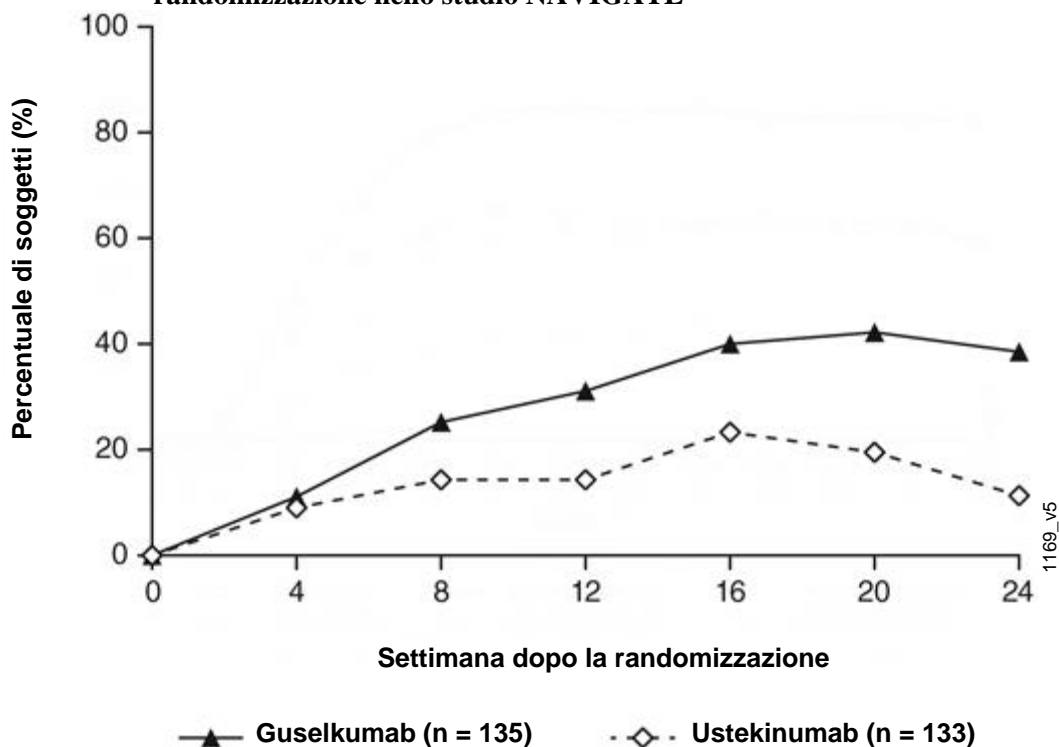
NAVIGATE

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 della malattia' 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 7.

Tabella 7: 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 sia 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%)

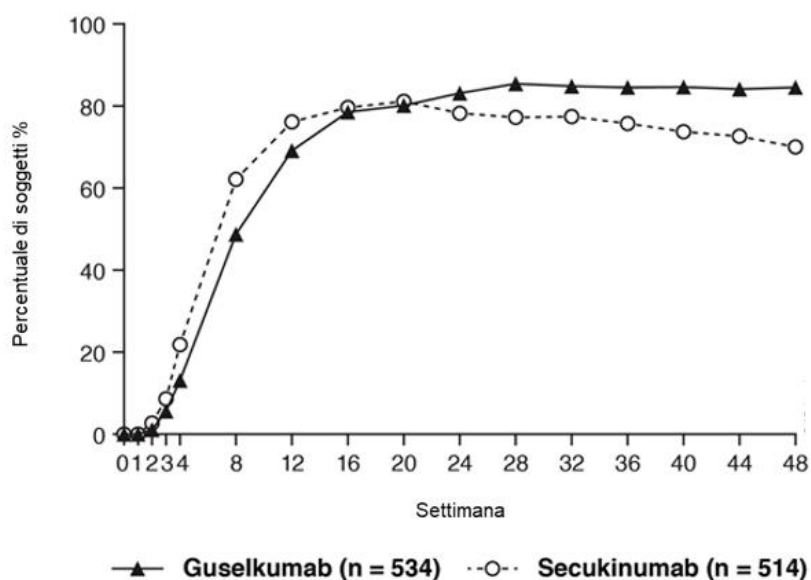
^a $p < 0,001$ per superiorità

^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.



Artrite psoriasica (PsA)

Guselkumab ha dimostrato di migliorare segni e sintomi, funzionalità fisica e qualità della vita correlata alla salute e di ridurre il tasso di progressione del danno articolare periferico nei pazienti adulti con PsA attiva.

DISCOVER 1 e DISCOVER 2

L'efficacia e la sicurezza di guselkumab rispetto al placebo sono state valutate in due studi randomizzati di Fase III, in doppio cieco e controllati con placebo (DISCOVER 1 e DISCOVER 2) in pazienti adulti con PsA attiva (≥ 3 articolazioni tumefatte e ≥ 3 articolazioni dolenti e un livello di proteina C reattiva (CRP) $\geq 0,3$ mg/dL in DISCOVER 1, e ≥ 5 articolazioni tumefatte e ≥ 5 articolazioni dolenti e un livello di CRP $\geq 0,6$ mg/dL in DISCOVER 2), malgrado una terapia convenzionale con DMARD sintetici (csDMARD), apremilast o farmaci antinfiammatori nonsteroidici (FANS). La diagnosi di PsA nei pazienti di questi studi si basava sui Criteri di classificazione dell'artrite psoriasica (*Classification criteria for Psoriatic Arthritis [CASPAR]*) e la durata mediana della malattia era di 4 anni. In entrambi gli studi sono stati arruolati pazienti con diversi sottotipi di PsA, come artrite poliarticolare con assenza di noduli reumatoidi (40%), spondilite con artrite periferica (30%), artrite periferica asimmetrica (23%), coinvolgimento delle articolazioni interfalangee distali (7%) e artrite mutilante (1%). Al basale più del 65% e del 42% dei pazienti presentavano rispettivamente entesite e dattilite, e oltre il 75% dei pazienti era affetto da psoriasi cutanea con interessamento della BSA $\geq 3\%$. Gli studi DISCOVER 1 e DISCOVER 2 hanno valutato rispettivamente 381 e 739 pazienti, sottoposti a terapia con guselkumab 100 mg somministrato alla Settimana 0 e alla Settimana 4, seguita da guselkumab 100 mg ogni 8 settimane (q8w) o guselkumab 100 mg q4w o placebo. Alla Settimana 24, i soggetti trattati con placebo in entrambi gli studi sono passati a ricevere guselkumab 100 mg q4w. Circa il 58% dei pazienti in entrambi gli studi ha proseguito la terapia con dosi stabili di MTX (≤ 25 mg/settimana).

In entrambi gli studi oltre il 90% dei pazienti aveva già fatto uso di csDMARD. In DISCOVER 1, il 31% dei pazienti aveva ricevuto in precedenza un trattamento con anti-TNF α . In DISCOVER 2, tutti i pazienti erano naïve alla terapia biologica.

Segni e sintomi

Alla Settimana 24, il trattamento con guselkumab ha portato a miglioramenti significativi rispetto al placebo dei valori che misurano l'attività della malattia. L'endpoint primario per entrambi gli studi era la percentuale di pazienti che raggiungeva una risposta del 20% secondo i criteri dell'American College of Rheumatology (ACR 20) alla Settimana 24. I risultati più importanti di efficacia sono mostrati nella Tabella 8.

Tabella 8: Risposte cliniche negli studi DISCOVER 1 e DISCOVER 2

	DISCOVER 1			DISCOVER 2		
	Placebo (N=126)	guselkumab 100 mg q8w (N=127)	guselkumab 100 mg q4w (N=128)	Placebo (N=246)	guselkumab 100 mg q8w (N=248)	guselkumab 100 mg q4w (N=245)
Risposta ACR 20						
Settimana 16	25,4%	52,0% ^b	60,2% ^b	33,7%	55,2% ^g	55,9% ^c
Differenza rispetto al placebo (IC 95%)	-	26,7 (15,3; 38,1)	34,8 (23,5; 46,0)	-	21,5 (13,1; 30,0)	22,2 (13,7; 30,7)
Settimana 24	22,2%	52,0% ^a	59,4% ^a	32,9%	64,1% ^a	63,7% ^a
Differenza rispetto al placebo (IC 95%)	-	29,8 (18,6; 41,1)	37,1 (26,1; 48,2)	-	31,2 (22,9; 39,5)	30,8 (22,4; 39,1)
Risposta ACR 50						
Settimana 16	12,7%	22,8% ^d	26,6% ^c	9,3%	28,6% ^g	20,8% ^c
Differenza rispetto al placebo (IC 95%)	-	10,2 (1,0; 19,3)	13,9 (4,4; 23,4)	-	19,3 (12,6; 25,9)	11,5 (5,2; 17,7)
Settimana 24	8,7%	29,9% ^b	35,9% ^b	14,2%	31,5% ^g	33,1% ^c
Differenza rispetto al placebo (IC 95%)	-	21,4 (12,1; 30,7)	27,2 (17,6; 36,8)	-	17,2 (10,0; 24,4)	18,8 (11,5; 26,1)
Risposta ACR 70						
Settimana 24	5,6%	11,8% ^d	20,3% ^b	4,1%	18,5% ^g	13,1% ^c
Differenza rispetto al placebo (IC 95%)	-	6,4 (-0,3; 13,1)	14,8 (6,9; 22,7)	-	14,5 (9,1; 19,9)	9,0 (4,1; 13,8)
DAS 28 (CRP), variazione media LSⁱ rispetto al basale						
Settimana 24 ^c	-0,70	-1,43 ^b	-1,61 ^b	-0,97	-1,59 ^b	-1,62 ^b
Differenza rispetto al placebo (IC 95%)	-	-0,73 (-0,98; -0,48)	-0,91 (-1,16; -0,66)	-	-0,61 (-0,80; -0,43)	-0,65 (-0,83; -0,47)
Minima attività di malattia (MDA)						
Settimana 24	11,1%	22,8% ^f	30,5% ^e	6,1%	25,0% ^e	18,8% ^e
Differenza rispetto al placebo (IC 95%)	-	11,9 (2,9; 20,9)	19,3 (9,7; 28,9)	-	18,9 (12,8; 25,0)	12,7 (7,0; 18,4)
Pazienti con BSA ≥ 3% e IGA ≥ 2						
	n=78	n=82	n=89	n=183	n=176	n=184
Risposta IGA^h						
Settimana 24	15,4%	57,3% ^b	75,3% ^b	19,1%	70,5% ^b	68,5% ^b
Differenza rispetto al placebo (IC 95%)	-	42,0 (28,9; 55,1)	60,0 (48,3; 71,8)	-	50,9 (42,2; 59,7)	49,8 (41,2; 58,4)
Risposta PASI 90						
Settimana 16	10,3%	45,1% ^e	52,8% ^e	8,2%	55,1% ^e	53,8% ^e
Differenza rispetto al placebo (IC 95%)	-	34,9 (22,2; 47,6)	42,6 (30,5; 54,8)	-	46,6 (38,4; 54,8)	45,6 (37,6; 53,6)
Settimana 24	11,5%	50,0% ^e	62,9% ^e	9,8%	68,8% ^e	60,9% ^e
Differenza rispetto al placebo (IC 95%)	-	38,6 (25,8; 51,4)	51,7 (39,7; 63,7)	-	58,6 (50,6; 66,6)	51,3 (43,2; 59,3)

- a p < 0,001 (endpoint primario)
 b p < 0,001 (principale endpoint secondario)
 c p = 0,006 (principale endpoint secondario)
 d non statisticamente significativo p=0,086 (principale endpoint secondario)
 e p nominale < 0,001
 f p nominale = 0,012
 g p nominale < 0,001 non valutato formalmente durante la procedura di analisi gerarchica (principale endpoint secondario)
 h definita come risposta IGA pari a 0 (cute pulita) o 1 (minima) e riduzione di ≥ 2 gradi rispetto al basale nel punteggio IGA per la psoriasi
 i variazione media LS = variazione della media dei minimi quadrati

La risposta clinica è stata mantenuta fino alla Settimana 52 in base ai tassi di risposta ACR 20/50/70, DAS 28 (CRP), MDA, IGA e PASI 90 (vedere Tabella 9).

Tabella 9: Risposte cliniche negli studi DISCOVER 1 e DISCOVER 2 alla Settimana 52^a

	DISCOVER 1		DISCOVER 2	
	guselkumab 100 mg q8w	guselkumab 100 mg q4w	guselkumab 100 mg q8w	guselkumab 100 mg q4w
ACR 20				
N ^b	112	124	234	228
Risposta %	67,9%	75,8%	79,1%	75,9%
ACR 50				
N ^b	113	124	234	228
Risposta %	43,4%	55,6%	51,3%	49,1%
ACR 70				
N ^b	114	124	234	228
Risposta %	28,9%	29,8%	29,5%	28,1%
DAS 28 (CRP), variazione rispetto al basale				
N ^c	112	123	234	227
Media (SD)	-2,03 (1,250)	-1,99 (1,062)	-2,08 (1,121)	-2,11 (1,128)
MDA				
N ^b	112	124	234	228
Risposta %	33,9%	40,3%	32,9%	36,8%
Pazienti con BSA $\geq 3\%$ e IGA ≥ 2 al basale				
Risposta IGA				
N ^b	75	88	170	173
Risposta %	69,3%	83,0%	77,1%	84,4%
PASI 90				
N ^b	75	88	170	173
Risposta %	66,7%	76,1%	77,1%	81,5%

^a Assenza del braccio placebo dopo la Settimana 24.

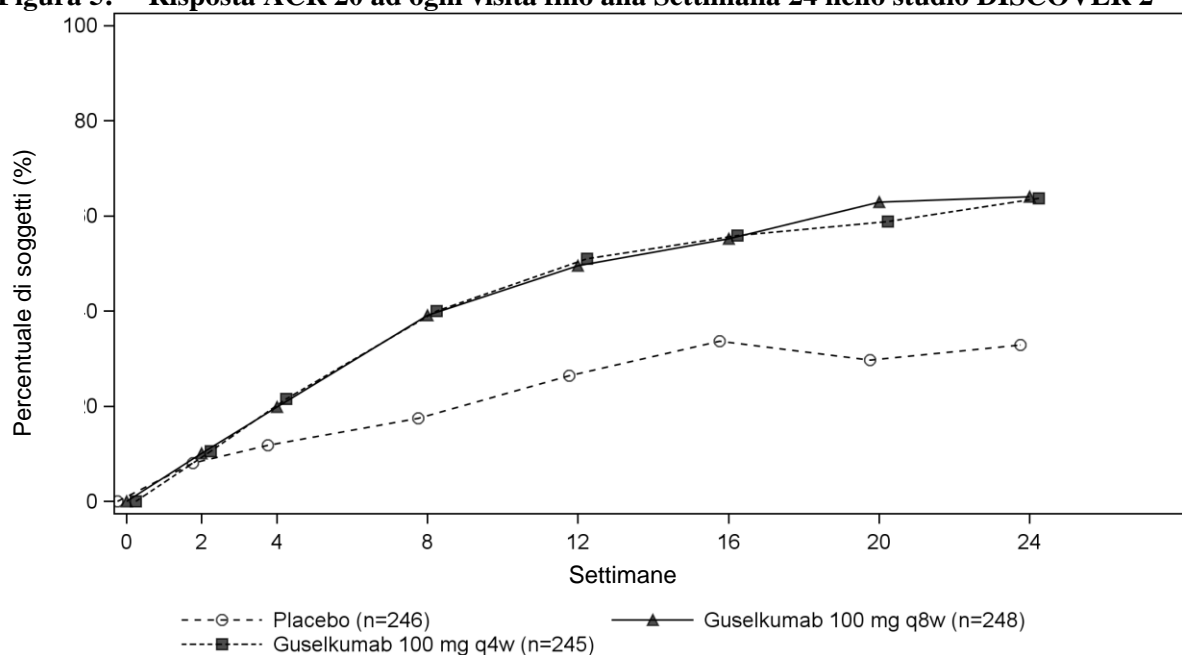
^b Soggetti valutabili con uno status di risposta osservato.

^c I soggetti avevano una variazione osservata rispetto al basale.

Risposta nel tempo

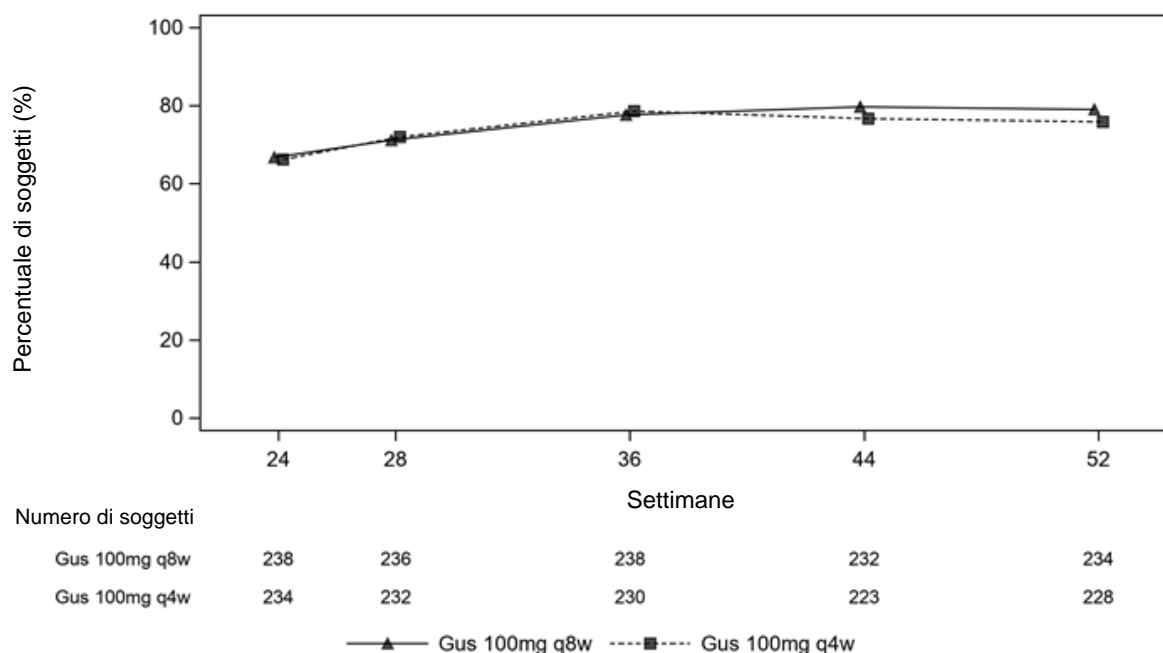
Nello studio DISCOVER 2 è stata osservata una risposta ACR 20 in entrambi i gruppi trattati con guselkumab superiore rispetto al placebo già dalla Settimana 4, e la differenza tra i trattamenti è stata sempre più netta col passare del tempo fino alla Settimana 24 (Figura 5).

Figura 5: Risposta ACR 20 ad ogni visita fino alla Settimana 24 nello studio DISCOVER 2



Nello studio DISCOVER 2, per i soggetti che hanno ricevuto il trattamento continuo con guselkumab, la risposta ACR 20 è stata mantenuta dalla Settimana 24 alla Settimana 52 (vedere Figura 6).

Figura 6: Risposta ACR 20 ad ogni visita fino alla Settimana 52 nello studio DISCOVER 2



Le risposte osservate nei gruppi trattati con guselkumab erano simili indipendentemente dall'uso concomitante di csDMARD, incluso MTX (DISCOVER 1 e 2). Inoltre, non sono state individuate differenze nella risposta a guselkumab fra sottogruppi esaminati per età, sesso, razza, peso corporeo e uso precedente di csDMARD (DISCOVER 1 e 2) e di anti-TNF α (DISCOVER 1).

Negli studi DISCOVER 1 e 2 sono stati evidenziati miglioramenti in tutte le componenti dei punteggi ACR, inclusa la valutazione del dolore da parte dei pazienti. In entrambi gli studi, alla Settimana 24 la percentuale di pazienti che hanno ottenuto una risposta secondo i criteri di risposta modificati per la

Psa (PsARC) è risultata più elevata nei gruppi trattati con guselkumab rispetto al placebo. Le risposte PsARC sono state mantenute dalla Settimana 24 alla Settimana 52.

Dattilite ed entesite sono state valutate in base ai dati aggregati provenienti da DISCOVER 1 e 2. Alla Settimana 24, tra i pazienti con dattilite al basale la percentuale di soggetti con risoluzione della dattilite era maggiore nel gruppo guselkumab q8w (59,4%, p nominale < 0,001) e nel gruppo guselkumab q4w (63,5%, p = 0,006) rispetto al gruppo placebo (42,2%). Alla Settimana 24, tra i pazienti con entesite al basale, la percentuale di soggetti con risoluzione dell'entesite era maggiore nel gruppo guselkumab q8w (49,6%, p nominale < 0,001) e nel gruppo guselkumab q4w (44,9%, p = 0,006) rispetto al gruppo placebo (29,4%). Alla Settimana 52, le percentuali di soggetti con risoluzione della dattilite (81,2% nel gruppo q8w e 80,4% nel gruppo q4w) e con risoluzione dell'entesite (62,7% nel gruppo q8w e 60,9% nel gruppo q4w) sono state mantenute.

Negli studi DISCOVER 1 e 2, alla Settimana 24 i pazienti trattati con guselkumab, che avevano spondilite con artrite periferica come manifestazione primaria, hanno mostrato un maggior miglioramento dell'indice BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) rispetto al basale, in confronto ai pazienti trattati con placebo. Il miglioramento del BASDAI è stato mantenuto dalla Settimana 24 alla Settimana 52.

Risposta radiografica

Nello studio DISCOVER 2, l'inibizione della progressione del danno strutturale è stata misurata radiograficamente ed espressa come variazione media rispetto al basale nel punteggio totale di van der Heijde-Sharp (vdH-S) modificato. Alla Settimana 24 il gruppo guselkumab q4w ha mostrato una minor progressione radiografica, in modo statisticamente significativo, mentre il gruppo guselkumab q8w ha mostrato numericamente una minor progressione rispetto al gruppo placebo (Tabella 10). I benefici osservati con il regime di somministrazione di guselkumab q4w sull'inibizione della progressione radiografica (ad esempio, una variazione media inferiore del punteggio totale vdH-S modificato rispetto al basale nel gruppo q4w rispetto al gruppo placebo) erano più pronunciati fra i soggetti che presentavano al basale sia un valore elevato di proteina C reattiva sia un alto numero di articolazioni con erosioni.

Tabella 10: Variazione rispetto al basale del punteggio totale vdH-S modificato alla Settimana 24 nello studio DISCOVER 2

	N	Variazione media LS ^c (IC al 95% ^d) rispetto al basale del punteggio vdH-S modificato alla Settimana 24
Placebo	246	0,95 (0,61; 1,29)
guselkumab 100 mg q8w	248	0,52 ^a (0,18; 0,86)
guselkumab 100 mg q4w	245	0,29 ^b (-0,05; 0,63)

^a p = 0,068 non statisticamente significativo (principale endpoint secondario)

^b p = 0,006 (principale endpoint secondario)

^c variazione media LS = variazione quadratica minima media

^d IC = intervallo di confidenza

Alla Settimana 52, la variazione media rispetto al basale del punteggio totale vdH-S modificato era simile nei gruppi guselkumab q8w e q4w (Tabella 11).

Tabella 11: Variazione rispetto al basale del punteggio totale vdH-S modificato alla Settimana 52 nello studio DISCOVER 2

	N	Variazione media ^a (SD ^b) rispetto al basale del punteggio totale vdH-S modificato alla Settimana 52
guselkumab 100 mg q8w	235	0,97 (3,623)
guselkumab 100 mg q4w	229	1,07 (3,843)

^a Basata sui dati osservati alla Settimana 52

^b SD = deviazione standard

Nota: nessun gruppo trattato con placebo dopo la Settimana 24

Funzionalità fisica e qualità della vita correlata alla salute

Negli studi DISCOVER 1 and 2, alla Settimana 24 i pazienti trattati con guselkumab hanno mostrato un miglioramento significativo ($p < 0,001$) della funzionalità fisica rispetto ai pazienti trattati con placebo, in base alle valutazioni ottenute con il questionario HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire-Disability Index*). I miglioramenti dell'HAQ-DI sono stati mantenuti dalla Settimana 24 alla Settimana 52.

Alla Settimana 24 un miglioramento significativamente maggiore rispetto al basale del punteggio SF-36 *Physical Component Summary* (PCS) è stato osservato tra i pazienti trattati con guselkumab rispetto ai pazienti trattati con placebo nello studio DISCOVER 1 ($p < 0,001$ per entrambi i gruppi di somministrazione) e nello studio DISCOVER 2 ($p = 0,006$ per il gruppo con somministrazione q4w). Alla Settimana 24, un aumento maggiore del punteggio nella scala FACIT-F (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*) rispetto al basale è stato osservato tra i pazienti trattati con guselkumab rispetto ai pazienti trattati con placebo in entrambi gli studi. In DISCOVER 2, alla Settimana 24 miglioramenti più pronunciati della qualità della vita correlata alla salute, misurati dall'indice DLQI (*Dermatology Life Quality Index*), sono stati osservati tra i pazienti trattati con guselkumab rispetto ai pazienti trattati con placebo. I miglioramenti dei punteggi SF-36 PCS, FACIT-F e DLQI sono stati mantenuti dalla Settimana 24 alla Settimana 52.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con TREMFYA nel trattamento della psoriasi a placche e dell'artrite psoriasica 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 in pazienti con psoriasi a placche sono state di $1,15 \pm 0,73$ mcg/ml e $1,23 \pm 0,84$ mcg/ml.

La farmacocinetica di guselkumab nei soggetti con artrite psoriasica è stata simile a quella dei soggetti con psoriasi. Dopo la somministrazione per via sottocutanea di 100 mg di Tremfya alla Settimana 0, alla Settimana 4 e successivamente ogni 8 settimane, la concentrazione sierica media allo stato stazionario di guselkumab è stata di circa 1,2 mcg/ml. Dopo somministrazione per via sottocutanea di 100 mg di Tremfya ogni 4 settimane, la concentrazione sierica media allo stato stazionario di guselkumab era di circa 3,8 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.

Le analisi farmacocinetiche di popolazione hanno indicato che l'uso concomitante di FANS, corticosteroidi orali e csDMARD come metotrexato non ha avuto effetti sulla clearance di guselkumab.

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 in studi clinici di Fase III 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. Dei 746 pazienti affetti da artrite psoriasica esposti a guselkumab in studi clinici di Fase III, 38 pazienti in totale avevano un'età pari o superiore a 65 anni, ma nessun paziente aveva un'età pari o superiore a 75 anni.

Le analisi farmacocinetiche di popolazione nei pazienti affetti da psoriasi a placche e artrite psoriasica non hanno indicato 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

02/2021

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