

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Skyrizi 150 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
Skyrizi 150 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
Skyrizi 75 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Skyrizi 150 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

Ciascuna penna preriempita contiene 150 mg di risankizumab in 1 mL di soluzione.

Skyrizi 150 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ciascuna siringa preriempita contiene 150 mg di risankizumab in 1 mL di soluzione.

Skyrizi 75 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

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

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

Eccipienti con effetto noto (solo 75 mg soluzione iniettabile)

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (preparazione iniettabile)

Skyrizi 150 mg soluzione iniettabile in penna preriempita e in siringa preriempita

L'aspetto della soluzione varia da incolore a giallo e da limpido a lievemente opalescente.

Skyrizi 75 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

L'aspetto della soluzione varia da incolore a leggermente giallo e da limpido a lievemente opalescente.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Psoriasi a placche

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

Artrite psoriasica

Skyrizi, da solo o in associazione con metotressato (MTX), è indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica attiva in adulti che hanno manifestato una risposta inadeguata o un'intolleranza a uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Questo medicinale deve essere usato sotto la guida e la supervisione di un medico esperto nella diagnosi e nel trattamento di condizioni per le quali Skyrizi è indicato.

Posologia

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

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

Mancata somministrazione di una dose

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

Popolazioni speciali

Pazienti anziani (65 anni di età e oltre)

Non è richiesto alcun adeguamento della dose (vedere paragrafo 5.2).
Le informazioni disponibili su soggetti di età ≥ 65 anni sono limitate.

Compromissione renale o epatica

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

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di risankizumab nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 5 e 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Non c'è un uso rilevante di risankizumab nei bambini di età inferiore ai 6 anni per l'indicazione psoriasi a placche da moderata a severa o nei bambini di età inferiore a 5 anni per l'indicazione artrite psoriasica.

Pazienti in sovrappeso

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

Modo di somministrazione

Skyrizi deve essere somministrato mediante iniezione sottocutanea.

L'iniezione deve essere somministrata nella coscia o nell'addome. I pazienti non devono somministrare l'iniezione in aree dove la cute è sensibile, sede di lividi, eritematosa, ispessita o affetta da psoriasi.

I pazienti possono somministrarsi da soli Skyrizi dopo aver ricevuto una adeguata formazione nella tecnica di iniezione sottocutanea. I pazienti devono essere informati di leggere le "Istruzioni per l'uso" riportate nel foglio illustrativo prima della somministrazione.

La somministrazione di Skyrizi sulla parte superiore esterna del braccio può essere effettuata solo da un operatore sanitario o da chi si prende cura del paziente.

Skyrizi 75 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Devono essere iniettate due siringhe preriempite per ottenere la dose completa di 150 mg. Le due iniezioni devono essere somministrate in differenti zone anatomiche.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità 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 medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Infezioni

Risankizumab può aumentare il rischio di infezione.

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

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

Tubercolosi

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

Vaccinazioni

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

Ipersensibilità

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

Eccipienti con effetti noti

Skyrizi 150 mg soluzione iniettabile in penna preriempita o siringa preriempita

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per penna preriempita o siringa preriempita, cioè essenzialmente "senza sodio".

Skyrizi 75 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Questo medicinale contiene 68,0 mg di sorbitolo per dose di 150 mg. L'effetto additivo della co-somministrazione di medicinali contenenti sorbitolo (o fruttosio) e l'assunzione giornaliera di sorbitolo (o fruttosio) con la dieta deve essere considerato.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

Concomitante terapia immunosoppressiva o fototerapia

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

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

Gravidanza

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

Allattamento

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente riportate sono state le infezioni del tratto respiratorio superiore (dal 13% nella psoriasi al 15,6% nella malattia di Crohn).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse di risankizumab osservate negli studi clinici (Tabella 1) sulla psoriasi e sull'artrite psoriasica sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA, 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 ($< 1/10.000$); e 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	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni	Molto comune	Infezioni del tratto respiratorio superiore ^a
	Comune	Infezioni associate alla tinea ^b
	Non comune	Follicolite
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea ^c
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Prurito
	Non nota	Eruzione cutanea Orticaria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Affaticamento ^d Reazioni nel sito di iniezione ^e
^a Comprende: infezione del tratto respiratorio (virale, batterica o non specificata), sinusite (anche acuta), rinite, nasofaringite, faringite (anche virale), tonsillite, laringite, tracheite ^b Comprende: tinea pedis, tinea cruris, tinea corporis, tinea versicolor, tinea manuum, onicomicosi, micosi cutanea ^c Comprende: cefalea, cefalea tensiva, cefalea da sinusite ^d Comprende: affaticamento, astenia ^e Comprende: ecchimosi, eritema, ematoma, emorragia, irritazione, dolore, prurito, reazione, gonfiore, indurimento, eruzione cutanea		

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Infezioni

Negli studi clinici sulla psoriasi, il tasso di infezioni è stato di 75,5 eventi per 100 anni/persona e negli studi clinici sull'artrite psoriasica è stato di 43,0 eventi per 100 anni/persona, compresa l'esposizione a lungo termine a risankizumab. La maggior parte dei casi è stata non grave e di intensità lieve o moderata e non ha causato interruzione di risankizumab. Il tasso di infezioni gravi è stato di 1,7 eventi per 100 anni/persona negli studi sulla psoriasi e di 2,6 eventi per 100 anni/persona negli studi sull'artrite psoriasica (vedere paragrafo 4.4).

Artrite psoriasica

Nel complesso, il profilo di sicurezza osservato in pazienti con artrite psoriasica trattati con risankizumab è stato coerente con il profilo di sicurezza osservato nei pazienti con psoriasi a placche.

Immunogenicità

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

Negli studi clinici sulla psoriasi per i soggetti trattati fino a 52 settimane con risankizumab alla dose clinica raccomandata sono stati rilevati anticorpi anti-farmaco e anticorpi neutralizzanti associati al trattamento rispettivamente nel 24% (263/1 079) e nel 14% (150/1 079) dei soggetti valutati.

Per la maggior parte dei soggetti con psoriasi, gli anticorpi anti-risankizumab, tra cui anticorpi neutralizzanti, non erano associati a variazioni della risposta clinica o della sicurezza. Tra i pochi soggetti (approssimativamente 1%; 7/1 000 alla settimana 16 e 6/598 alla settimana 52) con elevate

concentrazioni di anticorpi (> 128), la risposta clinica sembrava essersi ridotta. L'incidenza delle reazioni al sito di iniezione è numericamente più elevata nei gruppi con anticorpi anti-farmaco positivi rispetto ai gruppi con anticorpi anti-farmaco negativi nel breve periodo (16 settimane: 2,7% vs 1,3%) e nel lungo periodo (> 52 settimane: 5,0% vs 3,3%). Le reazioni nel sito di iniezione sono state tutte di intensità da lieve a moderata, nessuna di queste è stata grave e nessuna ha portato alla sospensione di risankizumab.

Per i soggetti trattati con risankizumab alla dose clinica raccomandata per un massimo di 28 settimane negli studi clinici sull'artrite psoriasica, gli anticorpi anti-farmaco e gli anticorpi neutralizzanti associati al trattamento sono stati rilevati nel 12,1% (79/652) e nello 0% (0/652) dei soggetti valutati, rispettivamente. Gli anticorpi anti-risankizumab non erano associati a cambiamenti della risposta clinica o della sicurezza per l'artrite psoriasica.

Anziani

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

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

Effetti farmacodinamici

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

In uno studio su soggetti con artrite psoriasica è stata osservata una riduzione statisticamente e clinicamente significativa alla settimana 24 rispetto al basale dei biomarcatori associati a IL-23 e IL-17, comprese IL-17A, IL-17F e IL-22 sieriche, dopo trattamento con risankizumab 150 mg per via sottocutanea alla settimana 0, alla settimana 4 e poi ogni 12 settimane.

Efficacia e sicurezza clinica

Psoriasi a placche

L'efficacia e la sicurezza di risankizumab sono state valutate in 2 109 soggetti con psoriasi a placche da moderata a severa in quattro studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco (ULTIMMA-1, ULTIMMA-2, IMMSTANCE e IMMVENT). I soggetti arruolati avevano un'età maggiore o uguale a 18 anni, psoriasi a placche con interessamento di un'area di superficie corporea (BSA) $\geq 10\%$, un punteggio di static Physician Global Assessment (sPGA) ≥ 3 nella valutazione complessiva (spessore/indurimento delle placche, eritema e desquamazione) della psoriasi su una scala di intensità da 0 a 4, un punteggio di Psoriasis Area and Severity Index (PASI) ≥ 12 , ed erano candidati alla terapia sistemica o alla fototerapia.

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

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

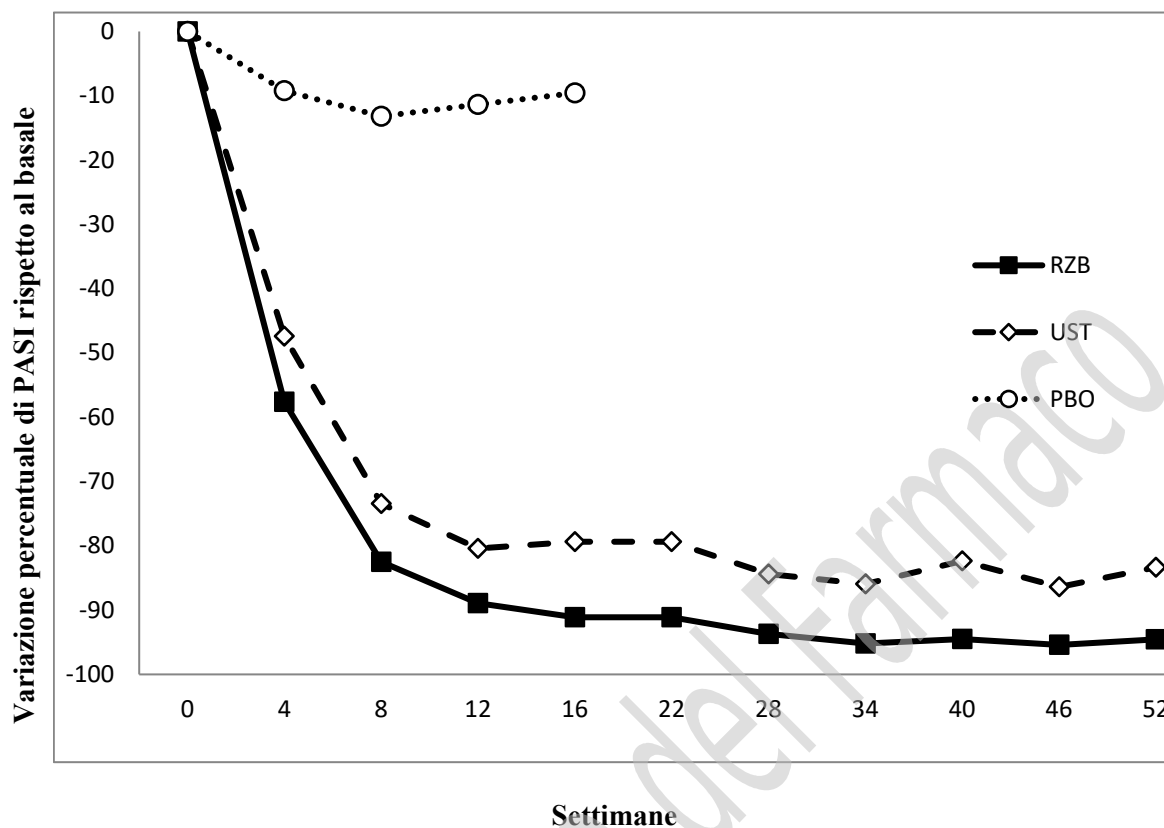
ULTIMMA-1 e ULTIMMA-2

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

Tabella 2: Risultati di efficacia e di qualità della vita negli adulti con psoriasi a placche negli studi ULTIMMA-1 e ULTIMMA-2

	ULTIMMA-1			ULTIMMA-2		
	Risankizumab (N=304) n (%)	Ustekinumab (N=100) n (%)	Placebo (N=102) n (%)	Risankizumab (N=294) n (%)	Ustekinumab (N=99) n (%)	Placebo (N=98) n (%)
sPGA "clear" o "almost clear" (0 o 1)						
Settimana 16^a	267 (87,8)	63 (63,0)	8 (7,8)	246 (83,7)	61 (61,6)	5 (5,1)
Settimana 52	262 (86,2)	54 (54,0)	--	245 (83,3)	54 (54,5)	--
sPGA cute "clear" (0)						
Settimana 16	112 (36,8)	14 (14,0)	2 (2,0)	150 (51,0)	25 (25,3)	3 (3,1)
Settimana 52	175 (57,6)	21 (21,0)	--	175 (59,5)	30 (30,3)	--
PASI 75						
Settimana 12	264 (86,8)	70 (70,0)	10 (9,8)	261 (88,8)	69 (69,7)	8 (8,2)
Settimana 52	279 (91,8)	70 (70,0)	--	269 (91,5)	76 (76,8)	--
PASI 90						
Settimana 16^a	229 (75,3)	42 (42,0)	5 (4,9)	220 (74,8)	47 (47,5)	2 (2,0)
Settimana 52	249 (81,9)	44 (44,0)	--	237 (80,6)	50 (50,5)	--
PASI 100						
Settimana 16	109 (35,9)	12 (12,0)	0 (0,0)	149 (50,7)	24 (24,2)	2 (2,0)
Settimana 52	171 (56,3)	21 (21,0)	--	175 (59,5)	30 (30,3)	--
DLQI 0 o 1^b						
Settimana 16	200 (65,8)	43 (43,0)	8 (7,8)	196 (66,7)	46 (46,5)	4 (4,1)
Settimana 52	229 (75,3)	47 (47,0)	--	208 (70,7)	44 (44,4)	--
PSS 0 (senza sintomi)^c						
Settimana 16	89 (29,3)	15 (15,0)	2 (2,0)	92 (31,3)	15 (15,2)	0 (0,0)
Settimana 52	173 (56,9)	30 (30,0)	--	160 (54,4)	30 (30,3)	--
Tutti i confronti di risankizumab con ustekinumab e con placebo hanno raggiunto $p < 0,001$, ad eccezione di PASI 75 alla settimana 52 in ULTIMMA-2 dove $p=0,001$						
^a Endpoint co-primari verso placebo						
^b Nessun impatto sulla qualità della vita correlata alla salute						
^c Psoriasis Symptom Scale (PSS) pari a 0 significa che non ci sono stati sintomi di dolore, prurito, rossore e bruciore nelle ultime 24 ore.						

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



RZB = risankizumab
 UST = ustekinumab
 PBO = placebo
 p < 0,001 in ogni punto temporale

Non vi sono differenze nella risposta a risankizumab nei sottogruppi di popolazione individuati in base a età, genere, razza, peso corporeo ≤130 kg, punteggio PASI al basale, artrite psoriasica concomitante, precedente trattamento sistemico non biologico, precedente trattamento biologico e precedente fallimento del trattamento con un biologico.

Alla settimana 16 e alla settimana 52 nei soggetti trattati con risankizumab si sono osservati miglioramenti nella psoriasi del cuoio capelluto, ungueale e palmo-plantare.

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

	ULTIMMA-1		ULTIMMA-2		IMMHANCE	
	Risankizumab	Placebo	Risankizumab	Placebo	Risankizumab	Placebo
NAPSI: Variazione alla Settimana 16 (SE)	N=178; -9,0 (1,17)	N=56; 2,1 (1,86) ***	N=177; -7,5 (1,03)	N=49; 3,0 (1,76) ***	N=235; -7,5 (0,89)	N=58; 2,5 (1,70) ***
PPASI: Variazione alla Settimana 16 (SE)	N=95; -5,93 (0,324)	N=34; -3,17 (0,445) ***	N=86; -7,24 (0,558)	N=23; -3,74 (1,025) **	N=113; -7,39 (0,654)	N=26; -0,27 (1,339) ***
PSSI: Variazione alla Settimana 16 (SE)	N=267; -17,6 (0,47)	N=92; -2,9 (0,69) ***	N=252; -18,4 (0,52)	N=83; -4,6 (0,82) ***	N=357; -20,1 (0,40)	N=88; -5,5 (0,77) ***
NAPSI: Variazione alla Settimana 52 (SE)	N=178; -15,7 (0,94)	-	N=183; -16,7 (0,85)	-	-	-
PPASI: Variazione alla Settimana 52 (SE)	N=95; -6,16 (0,296)	-	N=89; -8,35 (0,274)	-	-	-
PSSI: Variazione alla Settimana 52 (SE)	N=269; -17,9 (0,34)	-	N=259; -18,8 (0,24)	-	-	-
Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI), Palmoplantar Psoriasis Severity Index (PPASI), Psoriasis Scalp Severity Index (PSSI), e Standard Error (SE) ** P < 0,01 in confronto a risankizumab *** P < 0,001 in confronto a risankizumab						

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

Mantenimento della risposta

In un'analisi integrata dei soggetti che ricevevano risankizumab negli studi ULTIMMA-1 e ULTIMMA-2 ed erano PASI 100 responder alla settimana 16, il 79,8% (206/258) dei soggetti che hanno continuato risankizumab ha mantenuto la risposta alla settimana 52. Per i responder PASI 90 alla settimana 16, l'88,4% (398/450) dei soggetti ha mantenuto la risposta alla settimana 52.

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

IMMHANCE

Nello studio IMMSTANCE sono stati arruolati 507 soggetti (407 randomizzati a risankizumab 150 mg e 100 randomizzati al placebo). I soggetti hanno ricevuto il trattamento alla settimana 0, alla settimana 4 e poi ogni 12 settimane. I soggetti che hanno ricevuto originariamente risankizumab e hanno avuto una risposta sPGA di cute “clear” o “almost clear” alla settimana 28 sono stati nuovamente randomizzati a continuare risankizumab ogni 12 settimane fino alla settimana 88 (con un follow-up di 16 settimane dopo l'ultima dose di risankizumab) o a sospendere il trattamento.

Alla settimana 16, risankizumab è risultato superiore al placebo per gli endpoint co-primari di sPGA di cute “clear” o “almost clear” (83,5% risankizumab vs 7,0% placebo) e PASI 90 (73,2% risankizumab vs 2,0% placebo).

Dei 31 soggetti dello studio IMMSTANCE con tubercolosi (TB) latente che non avevano ricevuto una profilassi durante lo studio, nessuno ha sviluppato una TB attiva durante il follow-up medio di 55 settimane con risankizumab.

Tra i soggetti con sPGA di cute “clear” o “almost clear” alla settimana 28 nello studio IMMSTANCE, 81,1% (90/111) dei soggetti nuovamente randomizzati al trattamento continuato con risankizumab ha mantenuto questa risposta alla settimana 104, rispetto al 7,1% (16/225) che sono stati ri-randomizzati alla sospensione di risankizumab. Di questi soggetti, il 63,1% (70/111) dei soggetti ri-randomizzati per continuare il trattamento con risankizumab ha raggiunto una risposta sPGA “clear” alla settimana 104 rispetto al 2,2% (5/225) che era ri-randomizzato alla sospensione di risankizumab.

Tra i soggetti che hanno raggiunto una risposta sPGA di cute “clear” o “almost clear” alla settimana 28 e hanno mostrato una ricaduta a una risposta sPGA di cute “moderate” o “severe” dopo l'interruzione di risankizumab, l'83,7% (128/153) ha recuperato una risposta sPGA di cute “clear” o “almost clear” dopo 16 settimane di ritrattamento. La perdita della risposta sPGA di cute “clear” o “almost clear” è stata osservata già a 12 settimane dopo una dose non somministrata. Dei soggetti ri-randomizzati alla sospensione del trattamento, l'80,9% (182/225) ha mostrato una ricaduta e il tempo mediano alla ricaduta è stato di 295 giorni. A livello di singolo paziente non sono state identificate caratteristiche che consentano di prevedere il tempo in cui si manifesta una perdita di risposta o la probabilità di recuperare la risposta.

IMMVENT

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

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

I risultati sono presentati nella Tabella 4.

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

	Risankizumab (N=301) n (%)	Adalimumab (N=304) n (%)
sPGA cute “clear” o “almost clear”^a	252 (83,7)	183 (60,2)
PASI 75	273 (90,7)	218 (71,7)
PASI 90^a	218 (72,4)	144 (47,4)
PASI 100	120 (39,9)	70 (23,0)
DLQI 0 o 1^b	198 (65,8)	148 (48,7)

Tutti i confronti hanno raggiunto p < 0,001
^a Endpoint co-primari
^b Nessun impatto sulla qualità della vita correlata allo stato di salute

Per i soggetti che presentavano miglioramenti tra PASI 50 e < PASI 90 con adalimumab alla settimana 16 e sono stati ri- randomizzati, si sono osservate differenze nei tassi di risposta PASI 90 tra il passaggio a risankizumab e la continuazione di adalimumab 4 settimane dopo la ri-randomizzazione (rispettivamente 49,1% vs 26,8%).

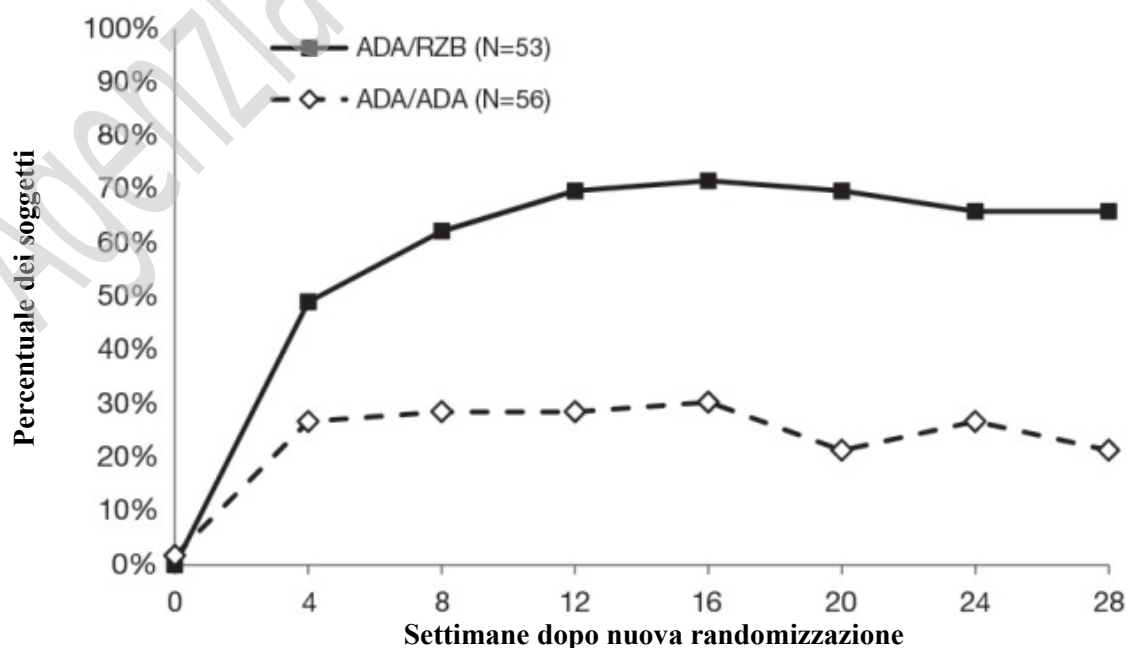
I risultati a 28 settimane dopo la ri-randomizzazione sono riportati nella Tabella 5 e nella Figura 2.

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

	Passati a Risankizumab (N=53) n (%)	Continuato con Adalimumab (N=56) n (%)
PASI 90	35 (66,0)	12 (21,4)
PASI 100	21 (39,6)	4 (7,1)

Tutti i confronti hanno raggiunto p<0.001

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



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

ADA/RZB: Soggetti randomizzati a adalimumab e che sono passati a risankizumab
 $p < 0,05$ alla settimana 4 e $p < 0,001$ in ogni punto temporale a cominciare dalla settimana 8

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

Artrite psoriasica

È stato dimostrato che risankizumab migliora i segni e i sintomi, la funzionalità fisica, la qualità della vita correlata alla salute e la percentuale di soggetti senza progressione radiografica in adulti con artrite psoriasica (PsA) attiva.

La sicurezza e l'efficacia di risankizumab sono state valutate in 1.407 soggetti con PsA attiva in 2 studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo (964 nello studio KEEPSAKE1 e 443 nello studio KEEPSAKE2).

I soggetti in questi studi avevano ricevuto una diagnosi di PsA da almeno 6 mesi in base ai criteri di classificazione per l'artrite psoriasica (CASPAR), presentavano una durata mediana della PsA di 4,9 anni al basale, ≥ 5 articolazioni dolenti e ≥ 5 articolazioni tumefatte e psoriasi a placche attiva o psoriasi ungueale al basale. Il 55,9% dei soggetti presentava una BSA interessata da psoriasi a placche attiva $\geq 3\%$. Il 63,4% e il 27,9% dei soggetti presentavano entesite e dattilite, rispettivamente. Nello studio KEEPSAKE1, dove era stata valutata anche la psoriasi ungueale, il 67,3% presentava psoriasi ungueale.

In entrambi gli studi i soggetti sono stati randomizzati a ricevere risankizumab 150 mg o placebo alle settimane 0, 4 e 16. A partire dalla settimana 28, tutti i soggetti hanno ricevuto risankizumab ogni 12 settimane.

Nello studio KEEPSAKE1 tutti i soggetti presentavano una precedente risposta inadeguata o intolleranza alla terapia con DMARD non biologici ed erano naive alla terapia biologica. Nello studio KEEPSAKE2, il 53,5% dei soggetti presentava una precedente risposta inadeguata o intolleranza alla terapia con DMARD non biologici e il 46,5% dei soggetti presentava una precedente risposta inadeguata o intolleranza alla terapia biologica.

In entrambi gli studi il 59,6% dei soggetti riceveva metotressato (MTX) concomitante, l'11,6% riceveva DMARD non biologici concomitanti diversi da MTX e il 28,9% riceveva risankizumab in monoterapia.

Risposta clinica

Il trattamento con risankizumab ha determinato un miglioramento significativo delle misure di attività di malattia rispetto al placebo alla settimana 24. Per entrambi gli studi l'endpoint primario era la percentuale di soggetti che raggiungeva una risposta ACR (American College of Rheumatology) 20 alla settimana 24. I risultati di efficacia principali sono indicati nella Tabella 6.

Tabella 6. Risultati di efficacia negli studi KEEPSAKE1 e KEEPSAKE2

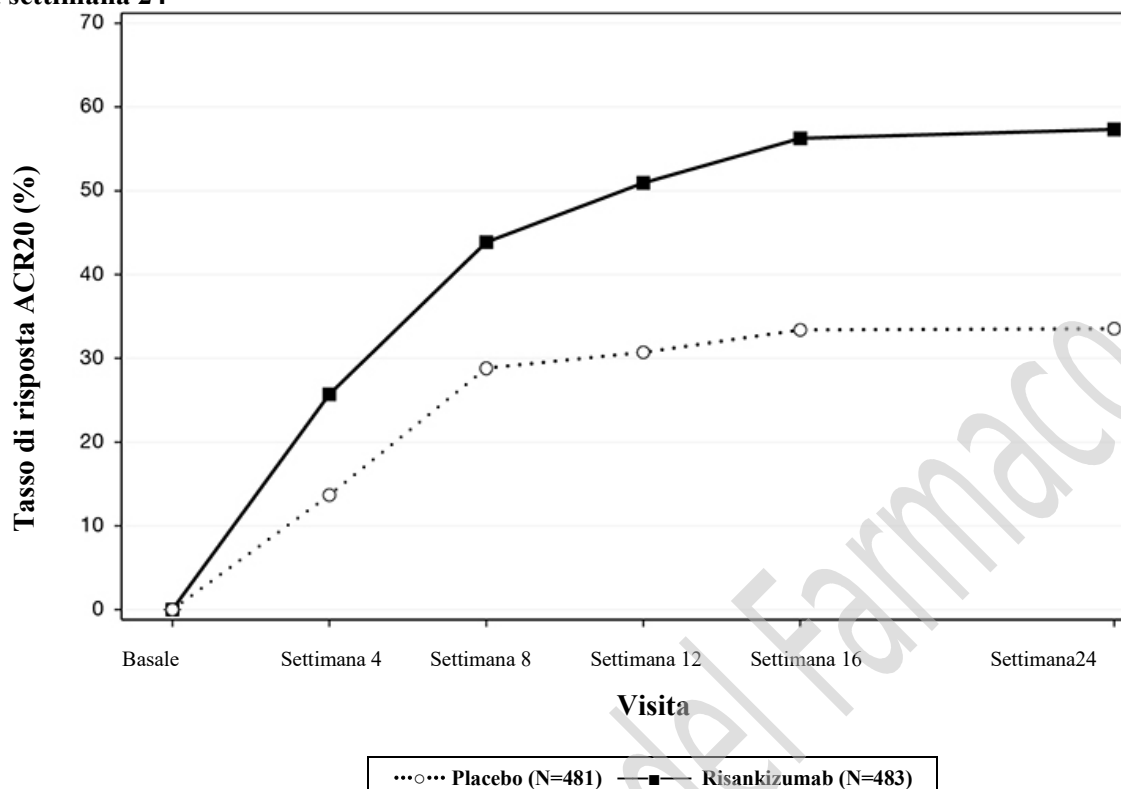
Endpoint	KEEPSAKE1		KEEPSAKE2	
	Placebo N=481 n (%)	Risankizumab N=483 n (%)	Placebo N=219 n (%)	Risankizumab N=224 n (%)
Risposta ACR20				
Settimana 16	161 (33,4)	272 (56,3) ^a	55 (25,3)	108 (48,3) ^a
Settimana 24	161 (33,5)	277 (57,3) ^a	58 (26,5)	115 (51,3) ^a
Settimana 52*	-	338/433 (78,1)	-	131/191 (68,6)

Risposta ACR50				
Settimana 24	54 (11,3)	162 (33,4) ^b	20 (9,3)	59 (26,3) ^b
Settimana 52*	-	209/435 (48,0)	-	72/192 (37,5)
Risposta ACR70				
Settimana 24	23 (4,7)	74 (15,3) ^b	13 (5,9)	27 (12,0) ^c
Settimana 52*	-	125/437 (28,6)	-	37/192 (19,3)
Risoluzione dell'entesite (LEI=0)				
Settimana 24*	156/448 (34,8) ^d	215/444 (48,4) ^{a, d}	-	-
Settimana 52*	-	244/393 (62,1) ^d	-	-
Risoluzione della dattilite (LDI=0)				
Settimana 24*	104/204 (51,0) ^e	128/188 (68,1) ^{a, e}	-	-
Settimana 52*	-	143/171 (83,6) ^e	-	-
Risposta MDA (attività minima di malattia)				
Settimana 24	49 (10,2)	121 (25,0) ^a	25 (11,4)	57 (25,6) ^a
Settimana 52*	-	183/444 (41,2)	-	61/197 (31,0)
*i dati sono mostrati per i soggetti disponibili nel formato n/N osservati (%)				
a. confronto risankizumab vs placebo $p \leq 0,001$ controllato per la molteplicità.				
b. confronto risankizumab vs placebo $p \leq 0,001$ nominale.				
c. confronto risankizumab vs placebo $p \leq 0,05$ nominale.				
d. Riepilogati dai dati raggruppati degli studi KEEPSAKE1 e KEEPSAKE2 per soggetti con LEI > 0 al basale.				
e. Riepilogati dai dati raggruppati degli studi KEEPSAKE1 e KEEPSAKE2 per soggetti con LDI > 0 al basale.				

Risposta nel tempo

Nello studio KEEPSAKE1 è stata osservata una maggior risposta ACR20 nel gruppo risankizumab rispetto al gruppo placebo fin dalla settimana 4 (25,7%) e la differenza tra i trattamenti è durata fino alla settimana 24 (Figura 3).

Figura 3. Percentuale di soggetti che raggiunge risposte ACR20 nello studio KEEPSAKE1 fino alla settimana 24



Una maggior risposta ACR20 per risankizumab rispetto al placebo è stata osservata fin dalla settimana 4 nel 19,6% dei soggetti nello studio KEEPSAKE2.

Le risposte osservate nei gruppi risankizumab erano simili indipendentemente dall'uso di DMARD non biologici concomitanti, dal numero di precedenti DMARD non biologici, dall'età, dal sesso, dalla razza e dal BMI. Nello studio KEEPSAKE2 si sono osservate risposte indipendentemente dalla precedente terapia biologica.

Il profilo di sicurezza di risankizumab con un'esposizione fino a un massimo di 52 settimane è risultato coerente con il profilo osservato fino a 24 settimane.

In entrambi gli studi la percentuale di soggetti che raggiungeva i PsA Response Criteria (PsARC) modificati alla settimana 24 era maggiore nei soggetti che ricevevano risankizumab rispetto al placebo. Inoltre, alla settimana 24 i soggetti che ricevevano risankizumab raggiungevano un maggior miglioramento del punteggio Disease Activity Score (28 articolazioni) con CRP (DAS28-CRP) rispetto al placebo. I miglioramenti sono stati mantenuti fino alla settimana 52 per PsARC e DAS28-CRP.

Il trattamento con risankizumab ha portato a miglioramenti in termini di singoli componenti di ACR, Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI), valutazione del dolore e proteina C-reattiva ad alta sensibilità (hsCRP) rispetto al placebo.

Il trattamento con risankizumab ha portato a un miglioramento statisticamente significativo nelle manifestazioni cutanee della psoriasi in soggetti con PsA.

Nello studio KEEPSAKE1 il trattamento con risankizumab ha portato a un miglioramento statisticamente significativo nel punteggio modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI) e nel punteggio Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis (PGA-F) a 5 punti in soggetti con psoriasi ungueale al basale (67,3%). Questo miglioramento è stato mantenuto fino alla settimana 52 (vedere la Tabella 7).

Tabella 7. Risultati di efficacia per la psoriasi ungueale nello studio KEEPSAKE1

	Placebo N=338	Risankizumab N=309
Variazione di mNAPSI rispetto al basale ^a		
Settimana 24	-5,57	-9,76 ^b
Settimana 52	-	-13,64
Variazione di PGA-F rispetto al basale ^a		
Settimana 24	-0,4	-0,8 ^b
Settimana 52	-	-1,2
PGA-F “clear”/minima e miglioramento di grado ≥ 2 ^c		
Settimana 24 n (%)	30 (15,9)	71 (37,8) ^d
Settimana 52 n (%)	-	105 (58,0)
^a . Riepilogati per soggetti con psoriasi ungueale al basale (placebo N=338; risankizumab N=309; alla settimana 52, per mNAPSI, risankizumab osservati N=290, per PGA-F, risankizumab osservati N=291). ^b . Confronto risankizumab vs placebo $p \leq 0,001$ controllato per la molteplicità. ^c . Riepilogati per soggetti con psoriasi ungueale e un punteggio totale di valutazione globale PGA-F pari a “Lieve”, “Moderato” o “Severo” al basale (placebo N=190; risankizumab N=188, alla settimana 52 risankizumab osservati N=181). ^d . Confronto risankizumab vs placebo $p \leq 0,001$ nominale.		

Risposta radiografica

Nello studio KEEPSAKE1 l’inibizione della progressione del danno strutturale è stata valutata radiograficamente ed espressa come variazione del punteggio modified Total Sharp Score (mTSS) alla settimana 24 rispetto al basale. Il punteggio mTSS è stato modificato per PsA con l’aggiunta delle articolazioni interfalangee distali (DIP) della mano. Alla settimana 24 la progressione media del danno strutturale con risankizumab (mTSS medio 0,23) rispetto al placebo (mTSS medio 0,32) non è stata statisticamente significativa. Alla settimana 24 la percentuale di soggetti senza progressione radiografica (definita come variazione rispetto al basale di mTSS ≤ 0) è stata maggiore con risankizumab (92,4%) rispetto al placebo (87,7%). Questa risposta è stata mantenuta fino alla settimana 52.

Funzionalità fisica e qualità della vita correlata alla salute

In entrambi gli studi i soggetti trattati con risankizumab hanno mostrato un miglioramento statisticamente significativo rispetto al basale nella funzionalità fisica valutata con il punteggio HAQ-DI alla settimana 24 (KEEPSAKE1 (-0,31) rispetto al placebo (-0,11) ($p \leq 0,001$)), (KEEPSAKE2 (-0,22) rispetto al placebo (-0,05) ($p \leq 0,001$)). Alla settimana 24 una maggior percentuale di soggetti raggiungeva una riduzione clinicamente significativa di almeno 0,35 del punteggio HAQ-DI rispetto al basale nel gruppo risankizumab rispetto al gruppo placebo. I miglioramenti nella funzionalità fisica sono stati mantenuti fino alla settimana 52.

In entrambi gli studi i soggetti trattati con risankizumab hanno mostrato miglioramenti significativi nei punteggi riepilogativi della componente fisica dell’SF-36 V2 e nei punteggi FACIT-Fatigue alla settimana 24, rispetto al placebo, con miglioramenti mantenuti fino alla settimana 52.

Al basale la spondilite psoriasica è stata riportata nel 19,6% (nel 7,9% dei soggetti è stata diagnosticata radiograficamente o con RM) dei soggetti nello studio KEEPSAKE1 e nel 19,6% (nel 5% dei soggetti

è stata diagnosticata radiograficamente o con RM) dei soggetti nello studio KEEPSAKE2. Alla settimana 24 i soggetti con spondilite psoriasica valutata clinicamente che sono stati trattati con risankizumab hanno mostrato miglioramenti rispetto al basale nei punteggi Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) rispetto ai soggetti trattati con placebo. I miglioramenti sono stati mantenuti fino alla settimana 52. Non vi è sufficiente evidenza dell'efficacia di risankizumab in soggetti con artropatia psoriasica simil-spondilite anchilosante confermata radiograficamente o con RM, a causa del basso numero di pazienti studiati.

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di risankizumab era simile nei soggetti con psoriasi a placche e nei soggetti con artrite psoriasica.

Assorbimento

Risankizumab ha presentato una farmacocinetica lineare con un aumento dell'esposizione dose-dipendente in un range di dose da 18 a 300 mg e da 0,25 a 1 mg/kg quando somministrato per via sottocutanea, e in un range di dose da 200 a 1.200 mg e da 0,01 a 5 mg/kg quando somministrato per via endovenosa.

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

La bioequivalenza è stata dimostrata tra una singola iniezione di risankizumab 150 mg e due iniezioni di risankizumab 75 mg in siringa preriempita. La bioequivalenza è stata dimostrata anche tra risankizumab 150 mg in siringa preriempita e in penna preriempita.

Distribuzione

Il volume di distribuzione allo stato stazionario (V_{ss}) medio (\pm deviazione standard) di risankizumab era di 11,4 L (\pm 2,7) negli studi di fase 3 nei soggetti con psoriasi, indicando che risankizumab si distribuisce principalmente negli spazi vascolari e interstiziali.

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

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

Linearità/Non linearità

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

Interazioni

È stato condotto uno studio di interazione in soggetti con psoriasi a placche, per valutare l'effetto della somministrazione ripetuta di risankizumab sulla farmacocinetica dei substrati sensibili del citocromo P450 (CYP). L'esposizione a caffeina (substrato del CYP1A2), warfarin (substrato del CYP2C9), omeprazolo (substrato del CYP2C19), metoprololo (substrato del CYP2D6) e midazolam (substrato di CYP3A) dopo il trattamento con risankizumab era comparabile a quella prima del trattamento con risankizumab, indicando l'assenza di interazioni clinicamente significative attraverso questi enzimi.

Le analisi farmacocinetiche di popolazione hanno indicato che l'esposizione a risankizumab non è stata influenzata da trattamenti concomitanti utilizzati da alcuni soggetti con psoriasi a placche o artrite psoriasica durante gli studi clinici.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

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

Anziani

Dei 2.234 soggetti con psoriasi a placche esposti a risankizumab, 243 avevano un'età pari o superiore a 65 anni e 24 soggetti avevano un'età pari o superiore a 75 anni. Dei 1.542 soggetti con artrite psoriasica esposti a risankizumab, 246 avevano un'età pari o superiore a 65 anni e 34 un'età pari o superiore a 75 anni. Complessivamente non sono state osservate differenze nell'esposizione a risankizumab tra soggetti anziani e giovani che ricevevano risankizumab.

Pazienti con compromissione renale o epatica

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

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

Peso corporeo

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

Sesso o razza

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Skyrizi 150 mg soluzione iniettabile in penna preriempita e siringa preriempita

Sodio acetato triidrato
Acido acetico
Trealosio diidrato
Polisorbato 20
Acqua per preparazioni iniettabili

Skyrizi 75 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

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

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.
Tenere le siringhe o le penne preriempite nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Skyrizi 150 mg in penna preriempita o siringa preriempita può essere conservato fuori dal frigorifero (fino a 25°C) per un periodo massimo di 24 ore nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Skyrizi 150 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

Siringa preriempita in vetro assemblata in una penna preriempita con guaina automatica per l'ago.

Skyrizi 150 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Siringa preriempita in vetro con un ago fisso e un cappuccio copriago, assemblati in un dispositivo automatico di sicurezza per l'ago.

Skyrizi 150 mg è disponibile in confezioni contenenti 1 penna preriempita o 1 siringa preriempita.

Skyrizi 75 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Siringa preriempita in vetro con un ago fisso e un cappuccio copriago, assemblati in un dispositivo automatico di sicurezza per l'ago.

Skyrizi 75 mg è disponibile in confezioni contenenti 2 siringhe preriempite e 2 tamponcini imbevuti di alcool.

È possibile che non tutte le presentazioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Skyrizi 150 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

Prima dell'iniezione, i pazienti devono togliere la confezione dal frigorifero e lasciare che raggiunga la temperatura ambiente, al riparo dalla luce solare diretta (30-90 minuti), senza estrarre le penne preriempite dalla confezione.

La soluzione deve essere da incolore a gialla e da limpida a lievemente opalescente.

Skyrizi 150 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Prima dell'iniezione, i pazienti possono togliere la confezione dal frigorifero e lasciare che raggiunga la temperatura ambiente, al riparo dalla luce solare diretta (15-30 minuti), senza estrarre la siringa preriempita dalla confezione.

La soluzione deve essere da incolore a gialla e da limpida a lievemente opalescente.

Skyrizi 75 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Prima dell'iniezione, i pazienti possono togliere la confezione dal frigorifero e lasciare che raggiunga la temperatura ambiente, al riparo dalla luce solare diretta (15-30 minuti), senza estrarre le siringhe preriempite dalla confezione.

La soluzione deve essere da incolore a giallo chiaro e da limpida a lievemente opalescente.

Devono essere iniettate due siringhe preriempite per ottenere la dose completa di 150 mg.

Precauzioni generali speciali

Prima dell'uso, si raccomanda un'ispezione visiva di ciascuna penna preriempita o siringa preriempita. La soluzione può contenere qualche piccola particella correlata al prodotto da semitrasparente a bianca. Skyrizi non deve essere usato se la soluzione è torbida o ha cambiato colore o contiene particelle di grandi dimensioni. Non agitare la penna preriempita o la siringa preriempita.

Le istruzioni complete per l'uso sono riportate nel foglio illustrativo.

Ciascuna penna preriempita o siringa preriempita è solo monouso.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

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

Skyrizi 150 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

EU/1/19/1361/002

Skyrizi 150 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

EU/1/19/1361/003

Skyrizi 75 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

EU/1/19/1361/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26 aprile 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Skyrizi 600 mg concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun flaconcino contiene 600 mg di risankizumab in 10,0 mL di soluzione.

Risankizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato, costituito da una immunoglobulina G1 (IgG1), prodotto in 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

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile)

L'aspetto della soluzione varia da incolore a leggermente giallo e da limpido a lievemente opalescente.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Skyrizi è indicato per il trattamento di pazienti adulti con malattia di Crohn attiva di grado da moderato a severo, che hanno manifestato una risposta inadeguata, una perdita di risposta o un'intolleranza alla terapia convenzionale o a una terapia biologica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Questo medicinale deve essere usato sotto la guida e la supervisione di un medico esperto nella diagnosi e nel trattamento di condizioni per le quali Skyrizi è indicato.

Posologia

La dose raccomandata è di 600 mg da somministrare mediante infusione endovenosa alla settimana 0, alla settimana 4 e alla settimana 8, seguita da una dose di 360 mg da somministrare mediante iniezione sottocutanea alla settimana 12 e poi ogni 8 settimane. È necessario valutare l'eventualità di interrompere il trattamento in pazienti che non hanno mostrato alcun beneficio terapeutico alla settimana 24.

Per la posologia dei successivi regimi di somministrazione sottocutanea, vedere paragrafo 4.2 del riassunto delle caratteristiche del prodotto di Skyrizi 360 mg soluzione iniettabile in cartuccia.

Mancata somministrazione di una dose

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

Popolazioni speciali

Pazienti anziani (65 anni di età e oltre)

Non è richiesto alcun adeguamento della dose (vedere paragrafo 5.2).
Le informazioni disponibili su soggetti di età ≥ 65 anni sono limitate.

Compromissione renale o epatica

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

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Skyrizi per il trattamento della malattia di Crohn nei pazienti al di sotto di 18 anni non sono state ancora stabilite.

Pazienti in sovrappeso

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

Modo di somministrazione

Per infusione endovenosa.

Skyrizi 600 mg concentrato per soluzione per infusione è esclusivamente per uso endovenoso. Deve essere somministrato nell'arco di almeno un'ora. Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità 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 medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Infezioni

Risankizumab può aumentare il rischio di infezione.

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

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

Tubercolosi

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

Vaccinazioni

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

Ipersensibilità

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

Eccipienti con effetti noti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per flaconcino, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

Concomitante terapia immunosoppressiva

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

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

Gravidanza

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

Allattamento

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente riportate sono state le infezioni delle vie respiratorie superiori (dal 13,0 % nella psoriasi al 15,6 % nella malattia di Crohn).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse di risankizumab osservate negli studi clinici (Tabella 1) sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA, 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 ($< 1/10\ 000$); e 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	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni	Molto comune	Infezioni delle vie respiratorie superiori ^a
	Comune	Infezioni da Tinea ^b
	Non comune	Follicolite
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea ^c
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Prurito
	Non nota	Eruzione cutanea Orticaria
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Stanchezza ^d Reazioni in sede di iniezione ^e
^a Comprende: infezione delle vie respiratorie (virale, batterica o non specificata), sinusite (anche acuta), rinite, nasofaringite, faringite (anche virale), tonsillite, laringite, tracheite ^b Comprende: tinea pedis, tinea cruris, tinea corporis, tinea versicolor, tinea manuum, onicomicosi, infezioni da Tinea ^c Comprende: cefalea, cefalea tensiva, cefalea sinusale ^d Comprende: stanchezza, astenia ^e Comprende: lividura in sede di iniezione, eritema, ematoma, emorragia, irritazione, dolore, prurito, reazione, tumefazione, indurimento, ipersensibilità, nodulo, eruzione cutanea, orticaria, vesciche, calore		

Descrizione delle reazioni avverse selezionateInfezioniPsoriasi

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

Malattia di Crohn

Nel complesso, il profilo di sicurezza osservato in pazienti con malattia di Crohn trattati con risankizumab è stato coerente con il profilo di sicurezza osservato nei pazienti con psoriasi a placche.

Il tasso di infezioni nei dati raggruppati derivati dagli studi di induzione di 12 settimane è stato di 83,3 eventi per 100 anni/persona nei soggetti trattati con risankizumab 600 mg per via endovenosa, rispetto a 117,7 eventi per 100 anni/persona nel placebo. Il tasso di infezioni gravi è stato di 3,4 eventi per 100 anni/persona nei soggetti trattati con risankizumab 600 mg per via endovenosa, rispetto a 16,7 eventi per 100 anni/persona nel placebo (vedere paragrafo 4.4).

Il tasso di infezioni nello studio di mantenimento di 52 settimane è stato di 57,7 eventi per 100 anni/persona nei soggetti trattati con risankizumab 360 mg per via sottocutanea, dopo l'induzione con risankizumab, rispetto a 76,0 eventi per 100 anni/persona nei soggetti che hanno ricevuto il placebo dopo l'induzione con risankizumab. Il tasso di infezioni gravi è stato di 6,0 eventi per 100 anni/persona nei soggetti trattati con risankizumab 360 mg per via sottocutanea, dopo l'induzione

con risankizumab, rispetto a 5,0 eventi per 100 anni/persona nei soggetti che hanno ricevuto il placebo dopo l'induzione con risankizumab (vedere paragrafo 4.4).

Immunogenicità

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

Per i soggetti con malattia di Crohn trattati con risankizumab alle dosi raccomandate di induzione per via endovenosa e di mantenimento per via sottocutanea per un massimo di 64 settimane negli studi clinici sulla malattia di Crohn, gli anticorpi anti-farmaco e gli anticorpi neutralizzanti associati al trattamento sono stati rilevati rispettivamente nel 3,4 % (2/58) e nello 0 % (0/58) dei soggetti valutati.

Gli anticorpi anti-risankizumab, tra cui anticorpi neutralizzanti, non erano associati a variazioni della risposta clinica o della sicurezza.

Anziani

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

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

Effetti farmacodinamici

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

In uno studio di fase 2 su soggetti con malattia di Crohn, l'espressione dei geni associati alla via IL-23/Th17 risultava diminuita nel tessuto intestinale dopo dosi ripetute di risankizumab. Riduzioni della calprotectina fecale (FCP), della proteina C reattiva (CRP) sierica e di IL-22 sono state inoltre osservate dopo dosi ripetute negli studi di induzione di fase 3 in pazienti con malattia di Crohn. Le riduzioni di FCP, CRP e IL-22 sierica sono state mantenute fino alla settimana 52 dello studio di mantenimento.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di risankizumab sono state valutate in 1 419 soggetti con malattia di Crohn attiva di grado da moderato a severo in tre studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo. I soggetti arruolati avevano un'età pari o superiore a 16 anni, con indice di attività della malattia di Crohn (*Crohn's Disease Activity Index*, CDAI) compreso tra 220 e 450, una frequenza di evacuazione (*Stool Frequency*, SF) giornaliera media ≥ 4 e/o punteggio del dolore addominale giornaliero (*Daily Abdominal Pain Score*, APS) ≥ 2 e punteggio endoscopico semplice per la malattia di Crohn (*Simple Endoscopic Score for CD*, SES-CD) ≥ 6 o ≥ 4 per malattia ileale isolata, esclusa la componente stenosi, confermato da un revisore centrale.

Sono stati condotti due studi di induzione endovenosa della durata di 12 settimane (ADVANCE e MOTIVATE), che prevedevano un periodo di estensione di 12 settimane per i soggetti che non raggiungevano una risposta clinica SF/APS (riduzione ≥ 30 % del SF e/o riduzione ≥ 30 % del APS e per entrambi nessun peggioramento rispetto al basale) alla settimana 12. Gli studi ADVANCE e MOTIVATE sono stati seguiti da uno studio di sospensione randomizzato della durata di 52 settimane, con trattamento di mantenimento sottocutaneo (FORTIFY), che ha arruolato i soggetti con risposta clinica SF/APS al trattamento di induzione e.v., costituendo almeno 64 settimane di terapia.

ADVANCE e MOTIVATE

Negli studi ADVANCE e MOTIVATE, i soggetti sono stati randomizzati a ricevere risankizumab alla dose di 600 mg (dose raccomandata) o 1 200 mg, o il placebo, alla settimana 0, settimana 4 e settimana 8.

Nello studio ADVANCE, il 58 % (491/850) dei soggetti aveva fallito o era intollerante al trattamento con una o più terapie biologiche (precedente fallimento biologico), mentre il 42 % (359/850) aveva fallito o era intollerante alle terapie convenzionali, ma non alle terapie biologiche (senza precedente fallimento biologico). Nello studio ADVANCE, tra i soggetti senza precedente fallimento biologico, l'87 % (314/359) era naïve alla terapia biologica, mentre il restante 13 % aveva ricevuto un medicinale biologico ma non aveva mai evidenziato fallimento terapeutico né dimostrato intolleranza. Tutti i pazienti nello studio MOTIVATE avevano evidenziato un precedente fallimento biologico.

In entrambi gli studi, una percentuale maggiore di soggetti trattati con risankizumab ha raggiunto gli endpoint co-primari di remissione clinica alla settimana 12 e di risposta endoscopica alla settimana 12, rispetto al placebo. La risposta clinica SF/APS potenziata e la remissione clinica erano significative già alla settimana 4 nei soggetti trattati con risankizumab e hanno continuato a migliorare fino alla settimana 12 (Tabella 2).

Tabella 2. Risultati di efficacia negli studi ADVANCE e MOTIVATE

	ADVANCE			MOTIVATE		
	Placebo e.v. (N = 175) %	Risankizumab 600 mg e.v. (N = 336) %	Differenza di trattamento ^d (IC al 95 %) %	Placebo e.v. (N = 187) %	Risankizumab 600 mg e.v. (N = 191) %	Differenza di trattamento ^d (IC al 95 %) %
Endpoint co-primari						
Remissione clinica alla settimana 12^e	22 %	43 %	22 % [14 %; 30 %] ^a	19 %	35 %	15 % [6 %; 24 %] ^b
Risposta endoscopica alla settimana 12^e	12 %	40 %	28 % [21 %; 35 %] ^a	11 %	29 %	18 % [10 %; 25 %] ^a
Endpoint supplementari						
Risposta clinica SF/APS potenziata alla settimana 4^g	31 %	46 %	15 % [6 %; 23 %] ^b	32 %	45 %	14 % [4 %; 23 %] ^b
Risposta clinica SF/APS potenziata alla settimana 12^g	42 %	63 %	21 % [12 %; 30 %] ^a	39 %	62 %	23 % [13 %; 33 %] ^a
CDAI < 150 alla settimana 4	10 %	18 %	8 % [1 %; 14 %] ^c	11 %	21 %	10 % [2 %; 17 %] ^c
CDAI < 150 alla settimana 12	25 %	45 %	21 % [12 %; 29 %] ^a	20 %	42 %	22 % [13 %; 31 %] ^a
Guarigione della mucosa alla settimana 12^h	(N = 173) 8 %	(N = 336) 21 %	14 % [8 %; 19 %] ^a	(N = 186) 4 %	(N = 190) 14 %	9 % [4 %; 15 %] ^b
Remissione endoscopica alla settimana 12ⁱ	9 %	24 %	15 % [9 %; 21 %] ^a	4 %	19 %	15 % [9 %; 21 %] ^a
^a Statisticamente significativo con controllo della molteplicità per il confronto risankizumab vs placebo (p < 0,001). ^b Statisticamente significativo con controllo della molteplicità per il confronto risankizumab vs placebo (p ≤ 0,01). ^c Confronto risankizumab vs placebo p ≤ 0,05 nominale. ^d Differenza di trattamento aggiustata. ^e Remissione clinica basata su SF/APS: SF giornaliera media ≤ 2,8 senza peggioramento rispetto al basale e punteggio AP giornaliero medio ≤ 1 senza peggioramento rispetto al basale. ^f Risposta endoscopica: riduzione del SES-CD maggiore del 50 % rispetto al basale, o riduzione di almeno 2 punti per i soggetti con punteggio al basale pari a 4 e malattia ileale isolata. ^g Risposta clinica SF/APS potenziata: riduzione ≥ 60 % dell'SF giornaliera media e/o riduzione ≥ 35 % del punteggio AP giornaliero medio, per entrambi senza peggioramento rispetto al basale, e/o remissione clinica. ^h Guarigione della mucosa: sottopunteggio superficie ulcerata SES-CD pari a 0 nei soggetti con sottopunteggio di ≥ 1 al basale.						

ⁱ Remissione endoscopica: SES-CD ≤ 4 e riduzione di almeno 2 punti rispetto al basale e nessun sottopunteggio maggiore di 1 in alcuna variabile individuale.

Alla settimana 12, una percentuale più elevata di soggetti trattati con risankizumab ha conseguito una riduzione di almeno 100 punti nel CDAI al basale, rispetto al placebo (ADVANCE, risankizumab = 60 %, placebo = 37 %, $p < 0,001$; MOTIVATE, risankizumab = 60 %, placebo = 30 %, $p < 0,001$).

Alla settimana 12, una percentuale più elevata di soggetti trattati con risankizumab ha conseguito sia una risposta clinica SF/APS potenziata sia una risposta endoscopica, rispetto al placebo (ADVANCE, risankizumab = 31 %, placebo = 8 %, $p < 0,001$; MOTIVATE, risankizumab = 21 %, placebo = 7 %, $p < 0,001$).

I risultati degli endpoint co-primari per i sottogruppi (non aggiustati per molteplicità) dei soggetti con e senza precedente fallimento biologico sono presentati nella Tabella 3.

Tabella 3. Risultati di efficacia alla settimana 12 nei sottogruppi di soggetti con precedente fallimento biologico e nei soggetti senza precedente fallimento biologico nello studio ADVANCE

	ADVANCE		
	Placebo e.v.	Risankizumab 600 mg	Differenza di trattamento (IC al 95%)
Remissione clinica secondo il punteggio SF/AP			
Precedente fallimento biologico	23 % (N = 97)	41 % (N = 195)	18 % [7 %; 29 %]
Senza precedente fallimento biologico	21 % (N = 78)	48 % (N = 141)	27 % [15 %; 39 %]
Risposta endoscopica			
Precedente fallimento biologico	11 % (N = 97)	33 % (N = 195)	21 % [12 %; 31 %]
Senza precedente fallimento biologico	13 % (N = 78)	50 % (N = 141)	38 % [27 %; 49 %]

Nello studio ADVANCE, una percentuale più elevata di soggetti trattati con risankizumab con e senza precedente fallimento biologico ha conseguito un CDAI < 150 rispetto al placebo (con precedente fallimento biologico, risankizumab = 42 %, placebo = 26 %; senza precedente fallimento biologico, risankizumab = 49 %, placebo = 23 %).

Ricoveri ospedalieri correlati alla malattia di Crohn

I tassi di ricoveri ospedalieri correlati alla malattia di Crohn fino alla settimana 12 sono stati più bassi nei soggetti trattati con risankizumab rispetto al placebo (ADVANCE, risankizumab = 3 %, placebo = 12 %, $p < 0,001$; MOTIVATE, risankizumab = 3 %, placebo = 11 %, $p \leq 0,01$).

FORTIFY

Lo studio di mantenimento FORTIFY ha valutato 462 soggetti con risposta clinica SF/APS a 12 settimane di trattamento di induzione con risankizumab per via endovenosa (e.v.) negli studi ADVANCE e MOTIVATE. I soggetti sono stati randomizzati a continuare a ricevere un regime di mantenimento di risankizumab 360 mg per via sottocutanea (s.c.) (dose raccomandata) o risankizumab 180 mg s.c. ogni 8 settimane, oppure a interrompere il trattamento di induzione con risankizumab e ricevere placebo s.c. ogni 8 settimane per un periodo fino a 52 settimane.

Gli endpoint co-primari erano la remissione clinica alla settimana 52 e la risposta endoscopica alla settimana 52. Gli endpoint co-primari sono stati misurati anche nei soggetti con e senza precedente fallimento biologico (vedere Tabella 4).

Tabella 4. Risultati di efficacia nello studio FORTIFY alla settimana 52 (64 settimane dall'inizio della dose di induzione)

	FORTIFY		
	Induzione risankizumab e.v./placebo s.c. ^f (N = 164) %	Induzione risankizumab e.v./risankizumab 360 mg s.c. (N = 141) %	Differenza di trattamento (IC al 95 %)
Endpoint co-primari			
Remissione clinica	40 %	52 %	15 % [5 %; 25 %] ^{a,g}
Precedente fallimento biologico	34 % (N=123)	48 % (N=102)	14 % [1 %; 27 %]
Senza precedente fallimento biologico	56 % (N = 41)	62 % (N = 39)	5 % [-16 %; 27 %]
Risposta endoscopica	22 %	47 %	28 % [19 %; 37 %] ^{b,g}
Precedente fallimento biologico	20 % (N = 123)	44 % (N = 102)	23 % [11 %; 35 %]
Senza fallimento biologico	27 % (N = 41)	54 % (N = 39)	27 % [6 %; 48 %]
Endpoint supplementari			
Risposta clinica SF/APS potenziata	49 %	59 %	13 % [2 %; 23 %] ^{e,g}
Mantenimento della remissione clinica^h	(N = 91) 51 %	(N = 72) 69 %	21 % [6 %; 35 %] ^{d,g}
Remissione endoscopica	13 %	39 %	28 % [20 %; 37 %] ^{e,g}
Guarigione della mucosa	(N = 162) 10 %	(N = 141) 31 %	22 % [14 %; 30 %] ^{e,g}
<p>^a Statisticamente significativo con controllo della molteplicità per il confronto risankizumab vs placebo ($p \leq 0,01$).</p> <p>^b Statisticamente significativo con controllo della molteplicità per il confronto risankizumab vs placebo ($p < 0,001$).</p> <p>^c Confronto risankizumab vs placebo $p < 0,001$ nominale senza controllo degli errori di tipo I.</p> <p>^d Confronto risankizumab vs placebo $p \leq 0,01$ nominale senza controllo degli errori di tipo I.</p> <p>^e Confronto risankizumab vs placebo $p \leq 0,05$ nominale senza controllo degli errori di tipo I.</p> <p>^f Il gruppo sottoposto al solo trattamento di induzione era composto dai soggetti che avevano conseguito una risposta clinica alla terapia di induzione con risankizumab e che sono stati randomizzati a ricevere il placebo nello studio di mantenimento (FORTIFY).</p> <p>^g Differenza di trattamento aggiustata.</p> <p>^h Mantenimento della remissione clinica: remissione clinica alla settimana 52 in soggetti con remissione clinica alla settimana 0.</p>			

Remissione profonda (remissione clinica e remissione endoscopica) alla settimana 52 è stata osservata in percentuali più elevate nei soggetti trattati con risankizumab e.v./risankizumab s.c., rispetto ai soggetti che avevano ricevuto risankizumab e.v./placebo s.c. (rispettivamente 28 % vs 10 %, $p < 0,001$ nominale).

Alla settimana 52 una percentuale più elevata di soggetti trattati con risankizumab e.v./risankizumab s.c. ha conseguito un CDAI < 150, rispetto a risankizumab e.v./placebo s.c. (rispettivamente 52 % vs

41%, $p \leq 0,01$ nominale). Una percentuale più elevata di soggetti trattati con risankizumab e.v./risankizumab s.c. ha conseguito una riduzione di almeno 100 punti del punteggio CDAI basale, rispetto ai soggetti trattati con risankizumab e.v./placebo s.c. (rispettivamente 62 % vs 48 %, $p \leq 0,01$ nominale).

91 soggetti che non avevano evidenziato una risposta clinica SF/APS 12 settimane dopo l'induzione con risankizumab negli studi ADVANCE e MOTIVATE hanno ricevuto una dose di 360 mg di risankizumab per via sottocutanea alla settimana 12 e alla settimana 20. Di questi soggetti, il 64 % (58/91) ha conseguito una risposta clinica SF/APS alla settimana 24; 33 dei soggetti con risposta clinica SF/APS sono stati arruolati nello studio FORTIFY e hanno continuato a ricevere risankizumab 360 mg s.c. ogni 8 settimane per un periodo fino a 52 settimane. Tra questi soggetti, il 55 % (18/33) ha conseguito la remissione clinica e il 45 % (15/33) la risposta endoscopica alla settimana 52.

Nel corso dello studio FORTIFY, 30 soggetti hanno avuto una perdita della risposta al trattamento con risankizumab 360 mg s.c. e sono stati sottoposti a trattamento di salvataggio con risankizumab (dose singola di 1 200 mg e.v., seguita da 360 mg s.c. ogni 8 settimane). Di questi soggetti, il 57% (17/30) ha conseguito la risposta clinica SF/APS alla settimana 52. Inoltre, il 20% (6/30) e il 34% (10/29) dei soggetti hanno conseguito rispettivamente la remissione clinica e la risposta endoscopica alla settimana 52.

Esiti correlati alla salute e alla qualità della vita

La qualità della vita correlata alla salute è stata valutata mediante il questionario per le malattie infiammatorie intestinali (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, IBDQ) e il questionario breve sullo stato di salute a 36 voci (*36-Item Short Form Health Survey*, SF-36). Il miglioramento della stanchezza è stato valutato mediante la scala di valutazione funzionale del trattamento nelle patologie croniche relativa alla stanchezza (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*, FACIT-Fatigue). La capacità lavorativa è stata valutata mediante il questionario sulla capacità di lavorare e svolgere le normali attività quotidiane nella malattia di Crohn (*Work Productivity and Activity Impairment CD*, WPAI-CD, *Questionnaire*).

Alla settimana 12 degli studi ADVANCE e MOTIVATE, i soggetti trattati con risankizumab hanno conseguito miglioramenti clinicamente significativi rispetto al basale del punteggio totale IBDQ, di tutti i punteggi dei domini IBDQ (sintomi intestinali, funzione sistemica, funzione emotiva e funzione sociale), del punteggio riassuntivo delle componenti fisiche e psichiche SF-36, di FACIT-stanchezza e WPAI-CD, in confronto al placebo.

Per WPAI-CD, maggiori riduzioni della compromissione durante l'attività lavorativa, della compromissione della capacità lavorativa generale e compromissione dell'attività sono state dimostrate nello studio ADVANCE, e una maggiore riduzione della compromissione dell'attività è stata dimostrata nello studio MOTIVATE.

Tali miglioramenti sono stati mantenuti nei soggetti trattati con risankizumab e.v./risankizumab s.c. nello studio FORTIFY fino alla settimana 52.

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Risankizumab ha presentato una farmacocinetica lineare con un aumento dell'esposizione dose-dipendente in un range di dose da 18 a 360 mg e da 0,25 a 1 mg/kg quando somministrato per via sottocutanea, e in un range di dose da 200 a 1 800 mg e da 0,01 a 5 mg/kg quando somministrato per via endovenosa.

Dopo somministrazione sottocutanea di risankizumab, il picco di concentrazione plasmatica è stato raggiunto fra 3 e 14 giorni dopo la somministrazione, con una biodisponibilità assoluta stimata del 74-89 %. Con la somministrazione di 150 mg alla settimana 0, alla settimana 4 e poi ogni 12 settimane, le concentrazioni plasmatiche di picco e di valle stimate allo stato stazionario sono rispettivamente di 12 e di 2 µg/mL.

Nei soggetti con malattia di Crohn trattati con una dose di induzione di 600 mg per via endovenosa (e.v.) alle settimane 0, 4 e 8, seguita da una dose di mantenimento di 360 mg per via sottocutanea (s.c.) alla settimana 12 e poi ogni 8 settimane, le concentrazioni di picco e di valle mediane massime sono stimate rispettivamente in 156 e 38,8 µg/mL durante il periodo di induzione (settimane 8-12), mentre le concentrazioni di picco e di valle mediane allo stato stazionario sono stimate rispettivamente in 28,0 e 8,13 µg/mL durante il periodo di mantenimento (settimane 40-48).

Distribuzione

Il volume di distribuzione allo stato stazionario (V_{ss}) medio (\pm deviazione standard) di risankizumab era di 11,4 (\pm 2,7) L negli studi di fase 3 nei soggetti con psoriasi, indicando che risankizumab si distribuisce principalmente negli spazi vascolari e interstiziali. In un soggetto tipico di 70 kg con malattia di Crohn, il V_{ss} era di 7,68 L.

Biotrasformazione

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

Eliminazione

La clearance (CL) sistemica media (\pm deviazione standard) di risankizumab era di 0,3 (\pm 0,1) L/giorno negli studi di fase 3 nei soggetti con psoriasi. L'emivita media di eliminazione finale di risankizumab variava da 28 a 29 giorni negli studi di fase 3 nei soggetti con psoriasi. Per un soggetto tipico di 70 kg con malattia di Crohn, la CL era di 0,30 L/giorno e l'emivita di eliminazione finale era di 21 giorni.

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

Linearità/Non linearità

Risankizumab ha presentato una farmacocinetica lineare con aumento dell'esposizione sistemica (C_{max} e AUC) approssimativamente dose-proporzionale negli intervalli di dose valutati da 18 a 360 mg o da 0,25 a 1 mg/kg somministrati per via sottocutanea, e da 200 a 1 800 mg e da 0,01 a 5 mg/kg somministrati per via endovenosa, in soggetti sani o in soggetti con psoriasi o malattia di Crohn.

Interazioni

È stato condotto uno studio di interazione in soggetti con psoriasi a placche, per valutare l'effetto della somministrazione ripetuta di risankizumab sulla farmacocinetica dei substrati sensibili del

citocromo P450 (CYP). L'esposizione a caffeina (substrato del CYP1A2), warfarin (substrato del CYP2C9), omeprazolo (substrato del CYP2C19), metoprololo (substrato del CYP2D6) e midazolam (substrato di CYP3A) dopo il trattamento con risankizumab era comparabile a quella prima del trattamento con risankizumab, indicando l'assenza di interazioni clinicamente significative attraverso questi enzimi.

Le analisi farmacocinetiche di popolazione hanno indicato che l'esposizione a risankizumab non è stata influenzata da medicinali concomitanti utilizzati da alcuni soggetti con psoriasi a placche durante gli studi clinici. Una simile assenza di impatto da parte dei medicinali concomitanti è stata osservata nella malattia di Crohn, sulla base delle analisi farmacocinetiche di popolazione.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di risankizumab nei soggetti pediatrici di età inferiore a 16 anni non è stata stabilita. Dei 1 574 soggetti con malattia di Crohn esposti a risankizumab, 12 avevano un'età compresa tra 16 e 17 anni. L'esposizione a risankizumab nei soggetti con malattia di Crohn di età compresa tra 16 e 17 anni è risultata simile a quella degli adulti. Sulla base delle analisi farmacocinetiche di popolazione, non è stato rilevato alcun impatto significativo dell'età sull'esposizione a risankizumab.

Anziani

Dei 2 234 soggetti con psoriasi a placche esposti a risankizumab, 243 avevano un'età pari o superiore a 65 anni e 24 soggetti avevano un'età pari o superiore a 75 anni. Dei 1 574 soggetti con malattia di Crohn esposti a risankizumab, 72 avevano un'età pari o superiore a 65 anni e 5 soggetti avevano un'età pari o superiore a 75 anni. Complessivamente non sono state osservate differenze nell'esposizione a risankizumab tra soggetti anziani e giovani che ricevevano risankizumab.

Pazienti con compromissione renale o epatica

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

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

Peso corporeo

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

Sesso o razza

La clearance di risankizumab non è stata significativamente influenzata dal sesso o dalla razza nei soggetti adulti con psoriasi a placche o malattia di Crohn. Non sono state osservate differenze clinicamente significative nell'esposizione a risankizumab in soggetti cinesi o giapponesi rispetto a soggetti caucasici in studi clinici di farmacocinetica condotti in volontari sani.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi di tossicità a dosi ripetute con valutazioni della sicurezza farmacologica, e di uno studio di tossicità dello sviluppo pre- e post-natale potenziato condotto su scimmie *Cynomolgus* a dosi fino a 50 mg/kg/settimana, che producevano esposizioni di 10 volte l'esposizione clinica durante l'induzione a una dose di 600 mg e.v. ogni 4 settimane e di 39 volte l'esposizione clinica per il mantenimento con dosi di 360 mg s.c. ogni 8 settimane.

Nessuno studio è stato condotto con risankizumab sulla mutagenicità o sulla carcinogenicità. In uno studio di tossicità cronica di 26 settimane sulle scimmie *Cynomolgus* a dosi fino a 50 mg/kg/settimana (7 volte l'esposizione clinica durante l'induzione a una dose di 600 mg e.v. ogni 4 settimane e 28 volte l'esposizione clinica per il mantenimento con dosi di 360 mg s.c. ogni 8 settimane), non sono state osservate lesioni pre-neoplastiche o neoplastiche, né effetti avversi cardiovascolari o di immunotossicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio acetato triidrato
Acido acetico
Trealosio diidrato
Polisorbato 20
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

24 mesi

Soluzione diluita per infusione endovenosa

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 20 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C o fino a 8 ore a temperatura ambiente (tempo cumulativo dopo la preparazione, incluso il periodo di conservazione e infusione), tenendo la soluzione diluita al riparo dalla luce solare diretta e indiretta.

Dal punto di vista microbiologico, l'infusione preparata deve essere usata immediatamente. Se non utilizzata immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni di conservazione prima dell'uso rientrano nella responsabilità dell'utilizzatore e non devono superare le 20 ore a una temperatura di 2 - 8 °C.

Non congelare.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.
Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

10,0 mL concentrato per soluzione per infusione in un flaconcino di vetro chiuso da un tappo di gomma rivestita.

Skyrizi è disponibile in confezioni contenenti 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La soluzione nel flaconcino e la soluzione diluita non devono essere agitate. Le soluzioni devono essere ispezionate visivamente prima della somministrazione per rilevare eventuale particolato o alterazione del colore. La soluzione deve essere da incolore a giallo chiaro e da limpida a lievemente opalescente. Il liquido può contenere piccole particelle bianche o trasparenti. Il medicinale e le relative soluzioni diluite non devono essere usati se la soluzione ha cambiato colore o è torbida, o contiene particolato estraneo.

Istruzioni per la diluizione

Questo medicinale deve essere preparato da un operatore sanitario qualificato, utilizzando una tecnica asettica. Deve essere diluito prima della somministrazione.

La soluzione per infusione è preparata mediante diluizione del concentrato in una sacca per infusione endovenosa o flacone di vetro contenente destrosio 5% in acqua (D5W) (600 mg/10 mL in 100 mL, 250 mL o 500 mL) a una concentrazione finale compresa tra circa 1,2 mg/mL e 6 mg/mL.

Prima di iniziare l'infusione endovenosa, il contenuto della sacca per infusione endovenosa o del flacone di vetro deve essere a temperatura ambiente.

Infondere la soluzione diluita nell'arco di almeno un'ora. Una volta diluita, l'infusione deve essere somministrata completamente entro 8 ore dalla diluizione nella sacca per infusione.

Ogni flaconcino è solo monouso.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

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

EU/1/19/1361/004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26 aprile 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

Agenzia Italiana del Farmaco

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Skyrizi 360 mg soluzione iniettabile in cartuccia

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna cartuccia contiene 360 mg di risankizumab in 2,4 mL di soluzione.

Risankizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato, costituito da una immunoglobulina G1 (IgG1), prodotto in 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 (preparazione iniettabile)

L'aspetto della soluzione varia da incolore a giallo e da limpido a lievemente opalescente.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Skyrizi è indicato per il trattamento di pazienti adulti con malattia di Crohn attiva di grado da moderato a severo, che hanno manifestato una risposta inadeguata, una perdita di risposta o un'intolleranza alla terapia convenzionale o a una terapia biologica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Questo medicinale deve essere usato sotto la guida e la supervisione di un medico esperto nella diagnosi e nel trattamento di condizioni per le quali Skyrizi è indicato.

Posologia

La dose raccomandata è di 600 mg da somministrare mediante infusione endovenosa alla settimana 0, alla settimana 4 e alla settimana 8, seguita da una dose di 360 mg da somministrare mediante iniezione sottocutanea alla settimana 12 e poi ogni 8 settimane. È necessario valutare l'eventualità di interrompere il trattamento in pazienti che non hanno mostrato alcun beneficio terapeutico alla settimana 24.

Per la posologia dei regimi di somministrazione endovenosa iniziale, vedere paragrafo 4.2 del riassunto delle caratteristiche del prodotto di Skyrizi 600 mg concentrato per soluzione per infusione.

Mancata somministrazione di una dose

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

Popolazioni speciali

Pazienti anziani (65 anni di età e oltre)

Non è richiesto alcun adeguamento della dose (vedere paragrafo 5.2).
Le informazioni disponibili su soggetti di età ≥ 65 anni sono limitate.

Compromissione renale o epatica

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

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Skyrizi per il trattamento della malattia di Crohn nei pazienti al di sotto di 18 anni non sono state ancora stabilite.

Pazienti in sovrappeso

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

Modo di somministrazione

Skyrizi deve essere somministrato mediante iniezione sottocutanea.

L'iniezione deve essere somministrata nella coscia o nell'addome. I pazienti non devono somministrare l'iniezione in aree dove la cute è sensibile, sede di lividi, eritematosa, ispessita o danneggiata.

I pazienti possono somministrarsi da soli Skyrizi dopo aver ricevuto una adeguata formazione nella tecnica di iniezione sottocutanea con l'iniettore on-body. I pazienti devono essere informati di leggere le "Istruzioni per l'uso" riportate nel foglio illustrativo prima della somministrazione.

4.3 Controindicazioni

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

Infezioni attive clinicamente importanti (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 medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Infezioni

Risankizumab può aumentare il rischio di infezione.

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

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

Tubercolosi

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

Vaccinazioni

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

Ipersensibilità

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

Eccipienti con effetti noti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per cartuccia, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

Concomitante terapia immunosoppressiva

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

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

Gravidanza

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

Allattamento

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente riportate sono state le infezioni delle vie respiratorie superiori (dal 13,0 % nella psoriasi al 15,6 % nella malattia di Crohn).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse di risankizumab osservate negli studi clinici (Tabella 1) sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA, 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 ($< 1/10\ 000$); e 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	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni	Molto comune	Infezioni delle vie respiratorie superiori ^a
	Comune	Infezioni da Tinea ^b
	Non comune	Follicolite
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea ^c
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Prurito
	Non nota	Eruzione cutanea Orticaria
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Stanchezza ^d Reazioni in sede di iniezione ^e
^a Comprende: infezione delle vie respiratorie (virale, batterica o non specificata), sinusite (anche acuta), rinite, nasofaringite, faringite (anche virale), tonsillite, laringite, tracheite ^b Comprende: tinea pedis, tinea cruris, tinea corporis, tinea versicolor, tinea manuum, onicomicosi, infezioni da Tinea ^c Comprende: cefalea, cefalea tensiva, cefalea sinusale ^d Comprende: stanchezza, astenia ^e Comprende: lividura in sede di iniezione, eritema, ematoma, emorragia, irritazione, dolore, prurito, reazione, tumefazione, indurimento, ipersensibilità, nodulo, eruzione cutanea, orticaria, vesciche, calore		

Descrizione delle reazioni avverse selezionateInfezioniPsoriasi

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

Malattia di Crohn

Nel complesso, il profilo di sicurezza osservato in pazienti con malattia di Crohn trattati con risankizumab è stato coerente con il profilo di sicurezza osservato nei pazienti con psoriasi a placche.

Il tasso di infezioni nei dati raggruppati derivati dagli studi di induzione di 12 settimane è stato di 83,3 eventi per 100 anni/persona in soggetti trattati con risankizumab 600 mg per via endovenosa, rispetto a 117,7 eventi per 100 anni/persona nel placebo. Il tasso di infezioni gravi è stato di 3,4 eventi per 100 anni/persona nei soggetti trattati con risankizumab 600 mg per via endovenosa, rispetto a 16,7 eventi per 100 anni/persona nel placebo (vedere paragrafo 4.4).

Il tasso di infezioni nello studio di mantenimento di 52 settimane è stato di 57,7 eventi per 100 anni/persona nei soggetti trattati con risankizumab 360 mg per via sottocutanea, dopo l'induzione con risankizumab, rispetto a 76,0 eventi per 100 anni/persona nei soggetti che hanno ricevuto il placebo dopo l'induzione con risankizumab. Il tasso di infezioni gravi è stato di 6,0 eventi per 100 anni/persona nei soggetti trattati con risankizumab 360 mg per via sottocutanea, dopo l'induzione

con risankizumab, rispetto a 5,0 eventi per 100 anni/persona nei soggetti che hanno ricevuto il placebo dopo l'induzione con risankizumab (vedere paragrafo 4.4).

Immunogenicità

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

Per i soggetti con malattia di Crohn trattati con risankizumab alle dosi raccomandate di induzione per via endovenosa e di mantenimento per via sottocutanea per un massimo di 64 settimane negli studi clinici sulla malattia di Crohn, gli anticorpi anti-farmaco e gli anticorpi neutralizzanti associati al trattamento sono stati rilevati rispettivamente nel 3,4 % (2/58) e nello 0 % (0/58) dei soggetti valutati.

Gli anticorpi anti-risankizumab, tra cui anticorpi neutralizzanti, non erano associati a variazioni della risposta clinica o della sicurezza.

Anziani

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'*allegato V*.

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

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

Effetti farmacodinamici

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

In uno studio di fase 2 su soggetti con malattia di Crohn, l'espressione dei geni associati alla via IL-23/Th17 risultava diminuita nel tessuto intestinale dopo dosi ripetute di risankizumab. Riduzioni della calprotectina fecale (FCP), della proteina C-reattiva (CRP) sierica e di IL-22 sono state inoltre osservate dopo dosi ripetute negli studi di induzione di fase 3 in pazienti con malattia di Crohn. Le riduzioni di FCP, CRP e IL-22 sierica sono state mantenute fino alla settimana 52 dello studio di mantenimento.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di risankizumab sono state valutate in 1 419 soggetti con malattia di Crohn attiva di grado da moderato a severo in tre studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo. I soggetti arruolati avevano un'età pari o superiore a 16 anni, con indice di attività della malattia di Crohn (*Crohn's Disease Activity Index*, CDAI) compreso tra 220 e 450, una frequenza di evacuazione (*Stool Frequency*, SF) giornaliera media ≥ 4 e/o punteggio del dolore addominale giornaliero (*Daily Abdominal Pain Score*, APS) ≥ 2 e punteggio endoscopico semplice per la malattia di Crohn (*Simple Endoscopic Score for CD*, SES-CD) ≥ 6 o ≥ 4 per malattia ileale isolata, esclusa la componente stenosi, confermato da un revisore centrale.

Sono stati condotti due studi di induzione endovenosa della durata di 12 settimane (ADVANCE e MOTIVATE), che prevedevano un periodo di estensione di 12 settimane per i soggetti che non raggiungevano una risposta clinica SF/APS (riduzione ≥ 30 % del SF e/o riduzione ≥ 30 % del APS per entrambi nessun peggioramento rispetto al basale) alla settimana 12. Gli studi ADVANCE e MOTIVATE sono stati seguiti da uno studio di sospensione randomizzato della durata di 52 settimane, con trattamento di mantenimento sottocutaneo (FORTIFY), che ha arruolato i soggetti con risposta clinica SF/APS al trattamento di induzione e.v., costituendo almeno 64 settimane di terapia.

ADVANCE e MOTIVATE

Negli studi ADVANCE e MOTIVATE, i soggetti sono stati randomizzati a ricevere risankizumab alla dose di 600 mg (dose raccomandata) o 1 200 mg, o il placebo, alla settimana 0, settimana 4 e settimana 8.

Nello studio ADVANCE, il 58 % (491/850) dei soggetti aveva fallito o era intollerante al trattamento con una o più terapie biologiche (precedente fallimento biologico), mentre il 42 % (359/850) aveva fallito o era intollerante alle terapie convenzionali, ma non alle terapie biologiche (senza precedente fallimento biologico). Nello studio ADVANCE, tra i soggetti senza precedente fallimento biologico, l'87 % (314/359) era naïve alla terapia biologica, mentre il restante 13 % aveva ricevuto un medicinale biologico ma non aveva mai evidenziato fallimento terapeutico né dimostrato intolleranza. Tutti i pazienti nello studio MOTIVATE avevano evidenziato un precedente fallimento biologico.

In entrambi gli studi, una percentuale maggiore di soggetti trattati con risankizumab ha raggiunto gli endpoint co-primari di remissione clinica alla settimana 12 e di risposta endoscopica alla settimana 12, rispetto al placebo. La risposta clinica SF/APS potenziata e la remissione clinica erano significative già alla settimana 4 nei soggetti trattati con risankizumab e hanno continuato a migliorare fino alla settimana 12 (Tabella 2).

Tabella 2. Risultati di efficacia negli studi ADVANCE e MOTIVATE

	ADVANCE			MOTIVATE		
	Placebo e.v. (N = 175) %	Risankizumab 600 mg e.v. (N = 336) %	Differenza di trattament o ^d (IC al 95 %)	Placebo e.v. (N = 187) %	Risankizumab 600 mg e.v. (N = 191) %	Differenza di trattamento ^d (IC al 95 %)
Endpoint co-primari						
Remissione clinica alla settimana 12^e	22 %	43 %	22 % [14 %; 30 %] ^a	19 %	35 %	15 % [6 %; 24 %] ^b
Risposta endoscopica alla settimana 12^f	12 %	40 %	28 % [21 %; 35 %] ^a	11 %	29 %	18 % [10 %; 25 %] ^a
Endpoint supplementari						
Risposta clinica SF/APS potenziata alla settimana 4^g	31 %	46 %	15 % [6 %; 23 %] ^b	32 %	45 %	14 % [4 %; 23 %] ^c
Risposta clinica SF/APS potenziata alla settimana 12^g	42 %	63 %	21 % [12 %; 30 %] ^a	39 %	62 %	23 % [13 %; 33 %] ^a
CDAI < 150 alla settimana 4	10 %	18 %	8 % [1 %; 14 %] ^c	11 %	21 %	10 % [2 %; 17 %] ^c
CDAI < 150 alla settimana 12	25 %	45 %	21 % [12 %; 29 %] ^a	20 %	42 %	22 % [13 %; 31 %] ^a
Guarigione della mucosa alla settimana 12^h	(N = 173) 8 %	(N = 336) 21 %	14 % [8 %; 19 %] ^a	(N = 186) 4 %	(N = 190) 14 %	9 % [4 %; 15 %] ^b
Remissione endoscopica alla settimana 12ⁱ	9 %	24 %	15 % [9 %; 21 %] ^a	4 %	19 %	15 % [9 %; 21 %] ^a
^a Statisticamente significativo con controllo della molteplicità per il confronto risankizumab vs placebo (p < 0,001). ^b Statisticamente significativo con controllo della molteplicità per il confronto risankizumab vs placebo (p ≤ 0,01). ^c Confronto risankizumab vs placebo p ≤ 0,05 nominale. ^d Differenza di trattamento aggiustata. ^e Remissione clinica basata su SF/APS: SF giornaliera media ≤ 2,8 senza peggioramento rispetto al basale e punteggio AP giornaliero medio ≤ 1 senza peggioramento rispetto al basale. ^f Risposta endoscopica: riduzione del SES-CD maggiore del 50% rispetto al basale, o riduzione di almeno 2 punti per punteggio al basale pari a 4 e malattia ileale isolata.						

^g Risposta clinica SF/APS potenziata: riduzione ≥ 60 % dell'SF giornaliera media e/o riduzione ≥ 35 % del punteggio AP giornaliero medio, per entrambi senza peggioramento rispetto al basale, e/o remissione clinica.

^h Guarigione della mucosa: sottopunteggio superficie ulcerata SES-CD pari a 0 nei soggetti con sottopunteggio di ≥ 1 al basale.

ⁱ Remissione endoscopica: SES-CD ≤ 4 e riduzione di almeno 2 punti rispetto al basale e nessun sottopunteggio maggiore di 1 in alcuna variabile individuale.

Alla settimana 12, una percentuale più elevata di soggetti trattati con risankizumab ha conseguito una riduzione di almeno 100 punti nel CDAI al basale, rispetto al placebo (ADVANCE, risankizumab = 60 %, placebo = 37 %, $p < 0,001$; MOTIVATE, risankizumab = 60 %, placebo = 30 %, $p < 0,001$).

Alla settimana 12, una percentuale più elevata di soggetti trattati con risankizumab ha conseguito sia una risposta clinica SF/APS potenziata sia una risposta endoscopica, rispetto al placebo (ADVANCE, risankizumab = 31 %, placebo = 8 %, $p < 0,001$; MOTIVATE, risankizumab = 21 %, placebo = 7 %, $p < 0,001$).

I risultati degli endpoint co-primari per i sottogruppi (non aggiustati per molteplicità) dei soggetti con e senza precedente fallimento biologico sono presentati nella Tabella 3.

Tabella 3. Risultati di efficacia alla settimana 12 nei sottogruppi di soggetti con precedente fallimento biologico e nei soggetti senza precedente fallimento biologico nello studio ADVANCE

	ADVANCE		
	Placebo e.v.	Risankizumab 600 mg	Differenza di trattamento (IC al 95 %)
Remissione clinica secondo il punteggio SF/AP			
Precedente fallimento biologico	23 % (N = 97)	41 % (N = 195)	18 % [7 %; 29 %]
Senza precedente fallimento biologico	21 % (N = 78)	48 % (N = 141)	27 % [15 %; 39 %]
Risposta endoscopica			
Precedente fallimento biologico	11 % (N = 97)	33 % (N = 195)	21 % [12 %; 31 %]
Senza precedente fallimento biologico	13 % (N = 78)	50 % (N = 141)	38 % [27 %; 49 %]

Nello studio ADVANCE, una percentuale più elevata di soggetti trattati con risankizumab con e senza precedente fallimento biologico ha conseguito un CDAI < 150 rispetto al placebo (con precedente fallimento biologico, risankizumab = 42 %, placebo = 26 %; senza precedente fallimento biologico, risankizumab = 49 %, placebo = 23 %).

Ricoveri ospedalieri correlati alla malattia di Crohn

I tassi di ricoveri ospedalieri correlati alla malattia di Crohn fino alla settimana 12 sono stati più bassi nei soggetti trattati con risankizumab rispetto al placebo (ADVANCE, risankizumab = 3 %, placebo = 12 %, $p < 0,001$; MOTIVATE, risankizumab = 3 %, placebo = 11 %, $p \leq 0,01$).

FORTIFY

Lo studio di mantenimento FORTIFY ha valutato 462 soggetti con risposta clinica SF/APS a 12 settimane di trattamento di induzione con risankizumab per via endovenosa (e.v.) negli studi

ADVANCE e MOTIVATE. I soggetti sono stati randomizzati a continuare a ricevere un regime di mantenimento di risankizumab 360 mg per via sottocutanea (s.c.) (dose raccomandata) o risankizumab 180 mg s.c. ogni 8 settimane, oppure a interrompere il trattamento di induzione con risankizumab e ricevere placebo s.c. ogni 8 settimane per un periodo fino a 52 settimane.

Gli endpoint co-primari erano la remissione clinica alla settimana 52 e la risposta endoscopica alla settimana 52. Gli endpoint co-primari sono stati misurati anche nei soggetti con e senza precedente fallimento biologico (vedere Tabella 4).

Tabella 4. Risultati di efficacia nello studio FORTIFY alla settimana 52 (64 settimane dall'inizio della dose di induzione)

	FORTIFY		
	Induzione risankizumab e.v./placebo s.c. ^f (N = 164) %	Induzione risankizumab e.v./risankizumab 360 mg s.c. (N = 141) %	Differenza di trattamento (IC al 95 %)
Endpoint co-primari			
Remissione clinica	40 %	52 %	15 % [5 %; 25 %] ^{a,g}
Precedente fallimento biologico	34 % (N = 123)	48 % (N = 102)	14 % [1 %; 27 %]
Senza precedente fallimento biologico	56 % (N = 41)	62 % (N = 39)	5 % [-16 %; 27 %]
Risposta endoscopica	22 %	47 %	28 % [19 %; 37 %] ^{b,g}
Precedente fallimento biologico	20 % (N = 123)	44 % (N = 102)	23 % [11 %; 35 %]
Senza precedente fallimento biologico	27 % (N = 41)	54 % (N = 39)	27 % [6 %; 48 %]
Endpoint supplementari			
Risposta clinica SF/APS potenziata	49 %	59 %	13 % [2 %; 23 %] ^{c,g}
Mantenimento della remissione clinica^h	(N = 91) 51 %	(N = 72) 69 %	21 % [6 %; 35 %] ^{d,g}
Remissione endoscopica	13 %	39 %	28 % [20 %; 37 %] ^{e,g}
Guarigione della mucosa	(N = 162) 10 %	(N = 141) 31 %	22 % [14 %; 30 %] ^{e,g}
<p>^a Statisticamente significativo con controllo della molteplicità per il confronto risankizumab vs placebo ($p \leq 0,01$).</p> <p>^b Statisticamente significativo con controllo della molteplicità per il confronto risankizumab vs placebo ($p < 0,001$).</p> <p>^c Confronto risankizumab vs placebo $p < 0,001$ nominale senza controllo degli errori di tipo I.</p> <p>^d Confronto risankizumab vs placebo $p \leq 0,01$ nominale senza controllo degli errori di tipo I.</p> <p>^e Confronto risankizumab vs placebo $p \leq 0,05$ nominale senza controllo degli errori di tipo I.</p> <p>^f Il gruppo sottoposto al solo trattamento di induzione era composto dai soggetti che avevano conseguito una risposta clinica alla terapia di induzione con risankizumab e che sono stati randomizzati a ricevere il placebo nello studio di mantenimento (FORTIFY).</p> <p>^g Differenza di trattamento aggiustata.</p> <p>^h Mantenimento della remissione clinica: remissione clinica alla settimana 52 in soggetti con remissione clinica alla settimana 0.</p>			

Remissione profonda (remissione clinica e remissione endoscopica) alla settimana 52 è stata osservata in percentuali più elevate nei soggetti trattati con risankizumab e.v./risankizumab s.c., rispetto ai

soggetti che avevano ricevuto risankizumab e.v./placebo s.c. (rispettivamente 28 % vs 10 %, $p < 0,001$ nominale).

Alla settimana 52 una percentuale più elevata di soggetti trattati con risankizumab e.v./risankizumab s.c. ha conseguito un CDAI < 150 , rispetto a risankizumab e.v./placebo s.c. (rispettivamente 52 % vs 41 %, $p < 0,01$ nominale). Una percentuale più elevata di soggetti trattati con risankizumab e.v./risankizumab s.c. ha conseguito una riduzione di almeno 100 punti del punteggio CDAI basale, rispetto ai soggetti trattati con risankizumab e.v./placebo s.c. (rispettivamente 62 % vs 48 %, $p < 0,01$ nominale).

91 soggetti che non avevano evidenziato una risposta clinica SF/APS 12 settimane dopo l'induzione con risankizumab negli studi ADVANCE e MOTIVATE hanno ricevuto una dose di 360 mg di risankizumab per via sottocutanea alla settimana 12 e alla settimana 20. Di questi soggetti, il 64 % (58/91) ha conseguito una risposta clinica SF/APS alla settimana 24; 33 dei soggetti con risposta clinica SF/APS sono stati arruolati nello studio FORTIFY e hanno continuato a ricevere risankizumab 360 mg s.c. ogni 8 settimane per un periodo fino a 52 settimane. Tra questi soggetti, il 55 % (18/33) ha conseguito la remissione clinica e il 45 % (15/33) la risposta endoscopica alla settimana 52.

Nel corso dello studio FORTIFY, 30 soggetti hanno avuto una perdita della risposta al trattamento con risankizumab 360 mg s.c. e sono stati sottoposti a trattamento di salvataggio con risankizumab (dose singola di 1 200 mg e.v., seguita da 360 mg s.c. ogni 8 settimane). Di questi soggetti, il 57 % (17/30) ha conseguito la risposta clinica SF/APS alla settimana 52. Inoltre, il 20 % (6/30) e il 34 % (10/29) dei soggetti hanno conseguito rispettivamente la remissione clinica e la risposta endoscopica alla settimana 52.

Esiti correlati alla salute e alla qualità della vita

La qualità della vita correlata alla salute è stata valutata mediante il questionario per le malattie infiammatorie intestinali (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, IBDQ) e il questionario breve sullo stato di salute a 36 voci (*36-Item Short Form Health Survey*, SF-36). Il miglioramento della stanchezza è stato valutato mediante la scala di valutazione funzionale del trattamento nelle patologie croniche relativa alla stanchezza (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*, FACIT-Fatigue). La capacità lavorativa è stata valutata mediante il questionario sulla capacità di lavorare e svolgere le normali attività quotidiane nella malattia di Crohn (*Work Productivity and Activity Impairment CD*, WPAI-CD, *Questionnaire*).

Alla settimana 12 degli studi ADVANCE e MOTIVATE, i soggetti trattati con risankizumab hanno conseguito miglioramenti clinicamente significativi rispetto al basale del punteggio totale IBDQ, di tutti i punteggi dei domini IBDQ (sintomi intestinali, funzione sistemica, funzione emotiva e funzione sociale), del punteggio riassuntivo delle componenti fisiche e psichiche SF-36, di FACIT-stanchezza e WPAI-CD, in confronto al placebo.

Per WPAI-CD, maggiori riduzioni della compromissione durante l'attività lavorativa, della compromissione della capacità lavorativa generale e compromissione dell'attività sono state dimostrate nello studio ADVANCE, e una maggiore riduzione della compromissione dell'attività è stata dimostrata nello studio MOTIVATE. Tali miglioramenti sono stati mantenuti nei soggetti trattati con risankizumab e.v./risankizumab s.c. nello studio FORTIFY fino alla settimana 52.

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Risankizumab ha presentato una farmacocinetica lineare con un aumento dell'esposizione proporzionale alla dose in un range di dose da 18 a 360 mg e da 0,25 a 1 800 mg/kg quando somministrato per via sottocutanea, e in un range di dose da 200 a 1 mg e da 0,01 a 5 mg/kg quando somministrato per via endovenosa.

Dopo somministrazione sottocutanea di risankizumab, il picco di concentrazione plasmatica è stato raggiunto fra 3 e 14 giorni dopo la somministrazione, con una biodisponibilità assoluta stimata del 74-89 %. Con la somministrazione di 150 mg alla settimana 0, alla settimana 4 e poi ogni 12 settimane, le concentrazioni plasmatiche di picco e di valle stimate allo stato stazionario sono rispettivamente di 12 e di 2 µg/mL.

Nei soggetti con malattia di Crohn trattati con una dose di induzione di 600 mg per via endovenosa (e.v.) alle settimane 0, 4 e 8, seguita da una dose di mantenimento di 360 mg per via sottocutanea (s.c.) alla settimana 12 e poi ogni 8 settimane, le concentrazioni di picco e di valle mediane massime sono stimate rispettivamente in 156 e 38,8 µg/mL durante il periodo di induzione (settimane 8-12), mentre le concentrazioni di picco e di valle mediane allo stato stazionario sono stimate rispettivamente in 28,0 e 8,13 µg/mL durante il periodo di mantenimento (settimane 40-48).

Distribuzione

Il volume di distribuzione allo stato stazionario (V_{ss}) medio (\pm deviazione standard) di risankizumab era di 11,4 (\pm 2,7) L negli studi di fase 3 nei soggetti con psoriasi, indicando che risankizumab si distribuisce principalmente negli spazi vascolari e interstiziali. In un soggetto tipico di 70 kg con malattia di Crohn, il V_{ss} era di 7,68 L.

Biotrasformazione

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

Eliminazione

La clearance (CL) sistemica media (\pm deviazione standard) di risankizumab era di 0,3 (\pm 0,1) L/giorno negli studi di fase 3 nei soggetti con psoriasi. L'emivita media di eliminazione finale di risankizumab variava da 28 a 29 giorni negli studi di fase 3 nei soggetti con psoriasi. Per un soggetto tipico di 70 kg con malattia di Crohn, la CL era di 0,30 L/giorno e l'emivita di eliminazione finale era di 21 giorni.

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

Linearità/Non linearità

Risankizumab ha presentato una farmacocinetica lineare con aumento dell'esposizione sistemica (C_{max} e AUC) approssimativamente dose-proporzionale negli intervalli di dose valutati da 18 a 360 mg o da 0,25 a 1 mg/kg somministrati per via sottocutanea, e da 200 a 1 800 mg e da 0,01 a 5 mg/kg somministrati per via endovenosa, in soggetti sani o in soggetti con psoriasi o malattia di Crohn.

Interazioni

È stato condotto uno studio di interazione in soggetti con psoriasi a placche, per valutare l'effetto della somministrazione ripetuta di risankizumab sulla farmacocinetica dei substrati sensibili del

citocromo P450 (CYP). L'esposizione a caffeina (substrato del CYP1A2), warfarin (substrato del CYP2C9), omeprazolo (substrato del CYP2C19), metoprololo (substrato del CYP2D6) e midazolam (substrato di CYP3A) dopo il trattamento con risankizumab era comparabile a quella prima del trattamento con risankizumab, indicando l'assenza di interazioni clinicamente significative attraverso questi enzimi.

Le analisi farmacocinetiche di popolazione hanno indicato che l'esposizione a risankizumab non è stata influenzata da medicinali concomitanti utilizzati da alcuni soggetti con psoriasi a placche durante gli studi clinici. Una simile assenza di impatto da parte dei medicinali concomitanti è stata osservata nella malattia di Crohn, sulla base delle analisi farmacocinetiche di popolazione.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di risankizumab nei soggetti pediatrici di età inferiore a 16 anni non è stata stabilita. Dei 1 574 soggetti con malattia di Crohn esposti a risankizumab, 12 avevano un'età compresa tra 16 e 17 anni. L'esposizione a risankizumab nei soggetti con malattia di Crohn di età compresa tra 16 e 17 anni è risultata simile a quella degli adulti. Sulla base delle analisi farmacocinetiche di popolazione, non è stato rilevato alcun impatto significativo dell'età sull'esposizione a risankizumab.

Anziani

Dei 2 234 soggetti con psoriasi a placche esposti a risankizumab, 243 avevano un'età pari o superiore a 65 anni e 24 soggetti avevano un'età pari o superiore a 75 anni. Dei 1 574 soggetti con malattia di Crohn esposti a risankizumab, 72 avevano un'età pari o superiore a 65 anni e 5 soggetti avevano un'età pari o superiore a 75 anni. Complessivamente non sono state osservate differenze nell'esposizione a risankizumab tra soggetti anziani e giovani che ricevevano risankizumab.

Pazienti con compromissione renale o epatica

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

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

Peso corporeo

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

Sesso o razza

La clearance di risankizumab non è stata significativamente influenzata dal sesso o dalla razza nei soggetti adulti con psoriasi a placche o malattia di Crohn. Non sono state osservate differenze clinicamente significative nell'esposizione a risankizumab in soggetti cinesi o giapponesi rispetto a soggetti caucasici in studi clinici di farmacocinetica condotti in volontari sani.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi di tossicità a dosi ripetute con valutazioni della sicurezza farmacologica, e di uno studio di tossicità dello sviluppo pre- e post-natale potenziato condotto su scimmie *Cynomolgus* a dosi fino a 50 mg/kg/settimana, che producevano esposizioni di 10 volte l'esposizione clinica durante l'induzione a una dose di 600 mg e.v. ogni 4 settimane e di 39 volte l'esposizione clinica per il mantenimento con dosi di 360 mg s.c. ogni 8 settimane.

Nessuno studio è stato condotto con risankizumab sulla mutagenicità o sulla carcinogenicità. In uno studio di tossicità cronica di 26 settimane sulle scimmie *Cynomolgus* a dosi fino a 50 mg/kg/settimana (7 volte l'esposizione clinica durante l'induzione a una dose di 600 mg e.v. ogni 4 settimane e 28 volte l'esposizione clinica per il mantenimento con dosi di 360 mg s.c. ogni 8 settimane), non sono state osservate lesioni pre-neoplastiche o neoplastiche, né effetti avversi cardiovascolari o di immunotossicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio acetato triidrato
Acido acetico
Trealosio diidrato
Polisorbato 20
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

24 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare.
Tenere la cartuccia nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Soluzione da 360 mg in una cartuccia monouso realizzata in resina olefinica ciclica con setto e pistone in gomma come materiali a contatto con il prodotto e tappo in resina. La cartuccia è assemblata con una vite telescopica. Il gruppo cartuccia è confezionato insieme a un iniettore on-body (dispositivo di somministrazione). Il percorso del liquido all'interno dell'iniettore on-body contiene tubi in cloruro di polivinile e un ago calibro 29 in acciaio inox. L'iniettore on-body contiene batterie zinco-ossido di argento e un cerotto cutaneo realizzato in poliestere con adesivo acrilico. Il dispositivo di somministrazione è progettato per l'uso con la cartuccia da 360 mg fornita.

Skyrizi 360 mg è disponibile in confezioni contenenti 1 cartuccia e 1 iniettore on-body.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Skyrizi deve essere usato sotto la guida e la supervisione di un operatore sanitario.

Prima dell'uso, si raccomanda un'ispezione visiva della cartuccia. La soluzione è priva di particelle estranee e praticamente priva di particelle correlate al prodotto. S kyrizi non deve essere usato se la soluzione è torbida o ha cambiato colore o contiene particelle di grandi dimensioni.

La soluzione deve essere da incolore a gialla e da limpida a lievemente opalescente.

Prima dell'iniezione, i pazienti devono togliere la confezione dal frigorifero e lasciare che raggiunga la temperatura ambiente, al riparo dalla luce solare diretta, per 45-90 minuti senza estrarre la cartuccia dalla confezione.

Le istruzioni complete per l'uso sono riportate nel foglio illustrativo.

Ogni iniettore on-body con cartuccia è esclusivamente monouso.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

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

EU/1/19/1361/005

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26 aprile 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

- A. **PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E> PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. **ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. **CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i) per Skyrizi 75 mg e 150 mg soluzione iniettabile

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Str. 65
88397 Biberach a.d.R.
GERMANIA

e

AbbVie Bioresearch Center Inc.
100 Research Drive
Worcester
MA 01605
USA

e

AbbVie Biotechnology Ltd.
Road Number 2, Km 59.2
Barceloneta
Porto Rico 00617
USA

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i) per Skyrizi 600 mg concentrato per soluzione per infusione

AbbVie Bioresearch Center Inc.
100 Research Drive
Worcester
MA 01605
USA

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i) per Skyrizi 360 mg soluzione iniettabile

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Str. 65
88397 Biberach a.d.R.
GERMANIA

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti per Skyrizi 75 mg e 150 mg soluzione iniettabile e Skyrizi 600 mg concentrato per soluzione per infusione

AbbVie S.r.l.
148, Pontina Km 52 snc
04011
Campoverde di Aprilia (LT)
ITALIA

e

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse

67061 Ludwigshafen
GERMANIA

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti per Skyrizi 360 mg soluzione iniettabile in cartuccia

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
GERMANIA

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).