

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tremfya 45 mg/0,45 mL soluzione iniettabile in penna preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna penna preriempita contiene 45 mg di guselkumab in 0,45 mL. 1 mL di soluzione contiene 100 mg di guselkumab.

Ogni penna preriempita può rilasciare da 0,1 mL a 0,45 mL (corrispondenti a 10 - 45 mg di guselkumab) in incrementi di 0,05 mL.

Guselkumab è un anticorpo monoclonale (mAb) interamente umano, costituito da una immunoglobulina lambda G1 (IgG1λ), prodotto nelle cellule ovariche di criceto cinese (Chinese Hamster Ovary, CHO) mediante la tecnologia del DNA ricombinante.

Eccipiente(i) con effetti noti

Questo medicinale contiene 0,3 mg di polisorbato 80 (E433) in ciascuna penna preriempita, equivalente a 0,5 mg/mL.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniettabile) in penna preriempita (VarioJect)

La soluzione è chiara, da incolore a giallo chiaro e può contenere alcune piccole particelle bianche o incolore, con pH target di 5,8 e osmolarità approssimativa di 367,5 mOsm/L.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Psoriasi a placche pediatrica

Tremfya è indicato per il trattamento della psoriasi a placche da moderata a severa in bambini e adolescenti a partire da 6 anni di età che sono candidati ad una terapia sistemica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Posologia

La penna preriempita da 45 mg/0,45 ml è per pazienti pediatriche di età pari o superiore a 6 anni con un peso corporeo inferiore a 40 kg.

Ogni penna preriempita è monouso in un singolo paziente e deve essere smaltita immediatamente dopo l'uso.

Psoriasi a placche pediatrica (da 6 a 17 anni)

Bambini a partire da 6 anni di età con un peso corporeo inferiore a 40 kg

La dose raccomandata è indicata di seguito nella Tabella 1, fino a un massimo di 45 mg da

somministrare mediante iniezione sottocutanea alle Settimane 0 e 4, seguita da una dose di mantenimento ogni 8 settimane (q8w).

Tabella:1 Dose raccomandata di guselkumab per iniezione sottocutanea in pazienti pediatrici con peso corporeo inferiore a 40 kg

Peso corporeo (kg) (al momento della somministrazione)	Dose (mg)
12-15 kg	20
16-19 kg	25
20-23 kg	30
24-26 kg	35
27-30 kg	40
31-39 kg	45

Bambini dai 6 anni di età con un peso corporeo di 40 kg o più

Per i bambini con un peso corporeo di 40 kg o più, è disponibile una siringa preriempita da 100 mg. Per la posologia e il metodo di somministrazione, vedere la sezione 4.2 del Riassunto delle caratteristiche del prodotto di Tremfya 100 mg siringa preriempita.

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

Dose dimenticata

Se si salta una dose, la dose deve essere somministrata il prima possibile. Successivamente, la somministrazione deve essere ripresa seguendo la schedula terapeutica programmata.

Popolazioni speciali

Compromissione epatica o renale

Tremfya non è stato studiato in queste popolazioni di pazienti. In genere non si prevede che queste condizioni abbiano un impatto significativo sulla farmacocinetica degli anticorpi monoclonali e non si ritiene necessario un aggiustamento della dose. Per ulteriori informazioni sull'eliminazione di guselkumab, vedere paragrafo 5.2.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Tremfya nei pazienti di età inferiore ai 6 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

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

Tremfya non è destinato all'autosomministrazione da parte di pazienti pediatrici. Dopo una adeguata formazione sulla tecnica di iniezione sottocutanea, un caregiver (persona che assiste il paziente) può iniettare Tremfya se il medico lo ritiene opportuno. Comunque, il medico deve garantire un appropriato follow-up dei pazienti. I caregiver devono essere istruiti a iniettare la quantità prescritta di soluzione in base alle "Istruzioni per l'uso" fornite separatamente nella scatola. Per le istruzioni sulla preparazione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

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

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

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

Infezioni

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

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

Valutazione pre-trattamento per la tubercolosi

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

Ipersensibilità

Reazioni di ipersensibilità gravi, inclusa l'anafilassi, sono state segnalate durante l'esperienza post-marketing (vedere paragrafo 4.8). Alcune reazioni gravi di ipersensibilità si sono manifestate parecchi giorni dopo il trattamento con guselkumab, inclusi casi di orticaria e dispnea. Se si verifica una grave reazione di ipersensibilità, la somministrazione di guselkumab deve essere interrotta immediatamente e deve essere avviata una terapia appropriata.

Aumento delle transaminasi epatiche

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

Vaccinazioni

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

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

Eccipienti con effetti noti

Contenuto di polisorbato 80

Questo medicinale contiene 0,3 mg di polisorbato 80 (E433) per ogni penna preriempita, equivalente a 0,5 mg/mL. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni con i substrati CYP450

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

Terapia immunosoppressiva concomitante o fototerapia

Negli studi sulla psoriasi, la sicurezza e l'efficacia di guselkumab in combinazione con immunosoppressori, inclusi medicinali biologici o fototerapia, non sono state valutate.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

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

Gravidanza

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

Allattamento

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni sono state le infezioni delle vie respiratorie (circa l'8% dei pazienti negli studi sulla colite ulcerosa, l'11% dei pazienti negli studi sulla malattia di Crohn, e il 15% dei pazienti negli studi clinici sulla psoriasi e sull'artrite psoriasica).

Il profilo di sicurezza complessivo nei pazienti trattati con Tremfya è simile per i pazienti con psoriasi, artrite psoriasica, colite ulcerosa, e malattia di Crohn.

Tabella delle reazioni avverse

Nella Tabella 2 è riportato l'elenco delle reazioni avverse osservate negli studi clinici sulla psoriasi, sull'artrite psoriasica, sulla colite ulcerosa, e sulla malattia di Crohn, così come le reazioni avverse segnalate nell'esperienza post-marketing. Le reazioni avverse sono riportate in base alla classificazione per sistemi e organi MedDRA e alla frequenza, utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), molto raro ($< 1/10\,000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 2. Elenco delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni	Molto comune	Infezioni del tratto respiratorio
	Non comune	Infezioni da Herpes Simplex
	Non comune	Infezioni da tinea
	Non comune	Gastroenterite
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Ipersensibilità
	Raro	Anafilassi
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea
Patologie gastrointestinali	Comune	Diarrea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Eruzione cutanea
	Non comune	Orticaria
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Artralgia
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Reazioni in sede di iniezione
Esami diagnostici	Comune	Transaminasi aumentate
	Non comune	Conta dei neutrofili diminuita

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Transaminasi aumentate

In due studi clinici di Fase III sull'artrite psoriasica, per tutto il periodo controllato con placebo, le reazioni avverse di aumento delle transaminasi (inclusi ALT aumentata, AST aumentata, enzimi epatici aumentati, transaminasi aumentate, prova di funzionalità epatica anormale, ipertransaminasemia) sono state segnalate più frequentemente nei gruppi trattati con guselkumab (8,6% nel gruppo 100 mg per via sottocutanea q4w e 8,3% nel gruppo 100 mg per via sottocutanea q8w) rispetto al gruppo trattato con placebo (4,6%). Nel corso di un anno, le reazioni avverse di aumento delle transaminasi (come descritto sopra) sono state segnalate nel 12,9% dei pazienti nel gruppo q4w e nell'11,7% dei pazienti nel gruppo q8w.

In base alle analisi di laboratorio, nella maggioranza dei casi gli aumenti delle transaminasi (ALT e AST) erano ≤ 3 volte il limite superiore della norma (ULN). Aumenti delle transaminasi da > 3 a

≤ 5 volte l'ULN e > 5 volte l'ULN si sono verificati con una frequenza ridotta e più spesso nel gruppo guselkumab q4w rispetto al gruppo guselkumab q8w (Tabella 3). Un simile andamento della frequenza per severità e gruppo di trattamento è stato osservato fino alla fine dello studio clinico di Fase III sull'artrite psoriasica della durata di 2 anni.

Tabella 3. Frequenza di pazienti con innalzamento delle transaminasi post-basale in due studi clinici di Fase III sull'artrite psoriasica

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

^a periodo controllato con placebo

^b non sono inclusi i pazienti randomizzati a ricevere placebo al basale e passati a guselkumab

^c numero di pazienti con almeno una valutazione post-basale per il test di laboratorio specifico nel periodo di tempo

Negli studi clinici sulla psoriasi, nel corso di un anno, la frequenza degli aumenti delle transaminasi (ALT e AST) per la dose di guselkumab q8w è stata simile a quella osservata per la dose di guselkumab q4w negli studi clinici sull'artrite psoriasica. Nel corso di 5 anni l'incidenza dell'aumento delle transaminasi non è aumentata per anno di trattamento con guselkumab. La maggior parte degli aumenti delle transaminasi è stata ≤ 3 volte l'ULN.

Nella maggioranza dei casi, l'aumento delle transaminasi è stato transitorio e non ha portato alla sospensione del trattamento.

Negli studi clinici aggregati di Fase II e Fase III sulla malattia di Crohn, durante il periodo di induzione controllato con placebo (Settimana 0-12), le reazioni avverse di aumento delle transaminasi (inclusi aumento delle ALT, aumento delle AST, aumento degli enzimi epatici, aumento delle transaminasi e aumento dei test di funzionalità epatica) sono state segnalate più frequentemente nei gruppi trattati con guselkumab (1,7% dei pazienti) rispetto al gruppo placebo (0,6% dei pazienti). Negli studi clinici aggregati di Fase II e Fase III sulla malattia di Crohn, durante il periodo di segnalazione di circa un anno, sono state segnalate reazioni avverse di aumento delle transaminasi (inclusi aumento delle ALT, aumento delle AST, aumento degli enzimi epatici, aumento delle transaminasi, anomalie della funzione epatica e aumento dei test di funzionalità epatica) nel 3,4% dei pazienti nel gruppo di trattamento con guselkumab 200 mg per via sottocutanea q4w e nel 4,1% dei pazienti nel gruppo di trattamento con guselkumab 100 mg per via sottocutanea q8w rispetto al 2,4% nel gruppo placebo.

In base alle analisi di laboratorio negli studi clinici aggregati di Fase II e Fase III sulla malattia di Crohn, la frequenza degli aumenti di ALT o AST è stata inferiore a quella osservata negli studi clinici di fase III sull'artrite psoriasica. Negli studi clinici aggregati di Fase II e Fase III sulla malattia di Crohn, durante il periodo controllato con placebo (Settimana 12), sono stati segnalati aumenti di ALT ($< 1\%$ dei pazienti) e AST ($< 1\%$ dei pazienti) ≥ 3 volte l'ULN nei pazienti trattati con guselkumab. Negli studi clinici aggregati di Fase II e Fase III sulla malattia di Crohn, durante il periodo di segnalazione di circa un anno, sono stati segnalati aumenti di ALT e/o AST ≥ 3 volte l'ULN nel 2,7% dei pazienti nel gruppo di trattamento con guselkumab 200 mg per via sottocutanea q4w e nel 2,6% dei pazienti nel gruppo di trattamento con guselkumab 100 mg per via sottocutanea q8w rispetto

all'1,9% nel gruppo placebo. Nella maggior parte dei casi, l'aumento delle transaminasi è stato transitorio e non ha portato all'interruzione del trattamento.

Conta dei neutrofili diminuita

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

Gastroenterite

In due studi clinici di Fase III sulla psoriasi, per tutto il periodo controllato con placebo, la gastroenterite si è verificata più frequentemente nel gruppo trattato con guselkumab (1,1%) rispetto al gruppo trattato con placebo (0,7%). Alla Settimana 264, il 5,8% di tutti i pazienti trattati con guselkumab ha riportato gastroenterite. Le reazioni avverse di gastroenterite non sono state gravi e non hanno comportato l'interruzione di guselkumab fino alla Settimana 264.

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

Reazioni in sede di iniezione

In due studi clinici di Fase III sulla psoriasi fino alla Settimana 48, lo 0,7% delle iniezioni di guselkumab e lo 0,3% di iniezioni di placebo sono state associate a reazioni in sede di iniezione. Alla Settimana 264, lo 0,4% delle iniezioni di guselkumab sono state associate a reazioni in sede di iniezione. Le reazioni in sede di iniezione sono state generalmente di gravità da lieve a moderata; nessuna di queste è stata grave e una ha portato alla sospensione di guselkumab.

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

Nello studio clinico di mantenimento di Fase III sulla colite ulcerosa fino alla Settimana 44, la percentuale di pazienti che hanno riferito 1 o più reazioni in sede di iniezione a guselkumab è stata del 7,9% (2,5% delle iniezioni) nel gruppo guselkumab 200 mg per via sottocutanea q4w (guselkumab 200 mg è stato somministrato come due iniezioni da 100 mg nello studio clinico di mantenimento di Fase III sulla colite ulcerosa) e nessuna reazione nel gruppo guselkumab 100 mg per via sottocutanea q8w. La maggior parte delle reazioni in sede di iniezione è stata di lieve entità e nessuna grave.

Negli studi clinici di Fase II e Fase III sulla malattia di Crohn fino alla Settimana 48, la percentuale di pazienti che hanno segnalato 1 o più reazioni in sede di iniezione a guselkumab è stata del 4,1% (0,8% delle iniezioni) nel gruppo di trattamento che ha ricevuto un'induzione endovenosa con 200 mg di guselkumab seguita da 200 mg per via sottocutanea q4w e dell'1,4% (0,6% delle iniezioni) dei pazienti nel gruppo che ha ricevuto un'induzione endovenosa con 200 mg di guselkumab seguita da 100 mg per via sottocutanea q8w. Nel complesso, le reazioni in sede di iniezione sono state di lieve entità, nessuna grave.

In uno studio clinico di Fase III sulla malattia di Crohn fino alla settimana 48, la percentuale di pazienti che hanno segnalato 1 o più reazioni in sede di iniezione a guselkumab è stata del 7% (1,3%

delle iniezioni) nel gruppo di trattamento che ha ricevuto un'induzione per via sottocutanea di 400 mg seguita da 200 mg per via sottocutanea q4w e del 4,3% (0,7% delle iniezioni) di pazienti nel gruppo di induzione per via sottocutanea con 400 mg di guselkumab seguita da 100 mg per via sottocutanea q8w. La maggior parte delle reazioni in sede di iniezione è stata di lieve entità, nessuna grave.

Immunogenicità

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

Nelle analisi combinate degli studi di Fase II e di Fase III in pazienti con psoriasi e artrite psoriasica, il 5% (n=145) dei pazienti trattati con guselkumab ha sviluppato anticorpi anti-farmaco in un periodo massimo di 52 settimane di trattamento. Tra i pazienti che hanno sviluppato anticorpi anti-farmaco, circa l'8% (n=12) ha prodotto anticorpi che sono stati classificati come neutralizzanti, il che equivale allo 0,4% di tutti i pazienti trattati con guselkumab. Nelle analisi congiunte degli studi di Fase III in pazienti con psoriasi, circa il 15% dei pazienti trattati con guselkumab ha sviluppato anticorpi anti-farmaco in un periodo massimo di 264 settimane di trattamento. Tra i pazienti che hanno sviluppato anticorpi anti-farmaco, circa il 5% ha prodotto anticorpi che sono stati classificati come neutralizzanti, il che equivale allo 0,76% di tutti i pazienti trattati con guselkumab. Gli anticorpi anti-farmaco non erano associati a un'efficacia inferiore del farmaco o allo sviluppo di reazioni in sede di iniezione.

Nello studio pediatrico di fase III, il 18% (n=21) dei pazienti pediatrici affetti da psoriasi trattati con guselkumab ha sviluppato anticorpi anti-farmaco fino alla settimana 44. Dei pazienti che hanno sviluppato anticorpi anti-farmaco, nessuno aveva anticorpi classificati come neutralizzanti. Gli anticorpi anti-guselkumab non sono stati associati a cambiamenti nella farmacocinetica, nell'efficacia clinica o nello sviluppo di reazioni nel sito di iniezione. Tuttavia, il numero di pazienti positivi agli anticorpi anti-guselkumab è troppo basso per trarre conclusioni definitive sull'impatto sull'efficacia e sulla sicurezza di guselkumab.

Nelle analisi combinate di Fase II e di Fase III in pazienti con colite ulcerosa, circa il 12% (n=58) dei pazienti trattati con guselkumab per un massimo di 56 settimane ha sviluppato anticorpi anti-farmaco. Tra i pazienti che hanno sviluppato anticorpi anti-farmaco, circa il 16% (n=9) ha prodotto anticorpi che sono stati classificati come neutralizzanti, il che equivale al 2% di tutti i pazienti trattati con guselkumab. Gli anticorpi antifarmaco non sono stati associati a un'efficacia inferiore o allo sviluppo di reazioni in sede di iniezione.

Nelle analisi aggregate di Fase II e Fase III fino alla settimana 48 nei pazienti con malattia di Crohn trattati con induzione endovenosa seguita da un regime di dosaggio di mantenimento per via sottocutanea, circa il 5% (n = 30) dei pazienti trattati con guselkumab ha sviluppato anticorpi antifarmaco. Tra i pazienti che hanno sviluppato anticorpi anti-farmaco, circa il 7% (n = 2) ha prodotto anticorpi che sono stati classificati come anticorpi neutralizzanti, il che equivale al 0,3% di tutti i pazienti trattati con guselkumab. In un'analisi di Fase III fino alla settimana 48 nei pazienti con malattia di Crohn trattati con induzione sottocutanea seguita da un regime di dosaggio di mantenimento per via sottocutanea, circa il 9% (n = 24) dei pazienti trattati con guselkumab ha sviluppato anticorpi antifarmaco. Tra questi pazienti, il 13% (n = 3) presentava anticorpi che sono stati classificati come anticorpi neutralizzanti, il che equivale all'1% dei pazienti trattati con guselkumab. Gli anticorpi antifarmaco non sono stati associati a un'efficacia inferiore o allo sviluppo di reazioni in sede di iniezione.

Popolazione pediatrica

Psoriasi a placche

La sicurezza di guselkumab è stata valutata in uno studio di Fase III controllato con placebo e con farmaco attivo in pazienti pediatrici con psoriasi a placche da moderata a grave. Questo studio clinico ha valutato la sicurezza fino a 52 settimane in 120 pazienti di età compresa tra 6 e 17 anni. Il profilo di sicurezza dell'iniezione sottocutanea di guselkumab utilizzando la penna preriempita da 45 mg/0,45 mL o la siringa preriempita da 100 mg nei pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e

17 anni è risultato coerente con il profilo di sicurezza riportato negli studi sulla psoriasi a placche negli adulti (vedere paragrafo 4.2).

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

Dosi per via endovenosa di guselkumab fino a 1 200 mg e dosi per via sottocutanea fino a 400 mg in un'unica seduta di somministrazione sono state somministrate in studi clinici senza tossicità dose-limitante. In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere monitorato per la presenza di eventuali segni o sintomi di reazioni avverse e un trattamento sintomatico adeguato deve essere somministrato immediatamente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

Guselkumab è un anticorpo monoclonale (mAb) umano IgG1 λ che si lega selettivamente all'interleuchina 23 (IL-23) con alta specificità e affinità attraverso il sito di legame dell'antigene. IL-23 è una citochina coinvolta nelle risposte infiammatorie e immunitarie. Bloccando il legame di IL-23 al suo recettore, guselkumab inibisce la segnalazione cellulare IL-23-dipendente e il rilascio di citochine proinfiammatorie.

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

È stato dimostrato che le cellule mieloidi che esprimono il recettore 1 di Fc-gamma (CD64) sono una fonte predominante di IL-23 nel tessuto infiammato nella psoriasi. Guselkumab ha dimostrato *in vitro* di bloccare l'IL-23 e nel contempo di legarsi al CD64. Questi risultati indicano che guselkumab è in grado di neutralizzare IL-23 alla fonte cellulare di infiammazione.

Effetti farmacodinamici

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

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

Efficacia e sicurezza clinica

Psoriasi a placche negli adulti

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

VOYAGE 1 e VOYAGE 2

Due studi (VOYAGE 1 e VOYAGE 2) hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di guselkumab rispetto al placebo e ad adalimumab in 1.829 pazienti adulti. I pazienti randomizzati a guselkumab (N = 825) hanno ricevuto 100 mg alle Settimane 0 e 4, e poi ogni 8 settimane (q8w), fino alla Settimana 48 (VOYAGE 1) e alla Settimana 20 (VOYAGE 2). I pazienti randomizzati ad adalimumab (N = 582) hanno ricevuto 80 mg alla Settimana 0 e 40 mg alla Settimana 1, seguiti da 40 mg ogni due settimane (q2s) fino alla Settimana 48 (VOYAGE 1) e alla Settimana 23 (VOYAGE 2). In entrambi gli studi, i pazienti randomizzati al placebo (N = 422) ricevevano guselkumab 100 mg alle Settimane 16, 20 e in seguito q8w. Nello studio VOYAGE 1, tutti i pazienti, compresi quelli randomizzati ad adalimumab alla Settimana 0, hanno iniziato a ricevere guselkumab in aperto q8w dalla Settimana 52. Nello studio VOYAGE 2, i pazienti randomizzati a guselkumab alla Settimana 0, che risultavano responder al PASI 90 (Psoriasis Area and Severity Index) alla Settimana 28, sono stati nuovamente randomizzati per continuare il trattamento con guselkumab q8w (trattamento di mantenimento) o per ricevere il placebo (sospensione del trattamento). I pazienti che erano stati sospesi dal trattamento hanno re-iniziato guselkumab (somministrato al momento del ritrattamento, 4 settimane dopo e successivamente q8w) quando hanno avuto una perdita di almeno il 50% del miglioramento del PASI alla Settimana 28. I pazienti randomizzati ad adalimumab alla Settimana 0 che erano PASI 90 non responder hanno ricevuto guselkumab alle Settimane 28, 32 e in seguito q8w. In VOYAGE 2, tutti i pazienti hanno iniziato a ricevere guselkumab in aperto q8w dalla Settimana 76.

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

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

L'efficacia di guselkumab è stata valutata in relazione alla malattia cutanea complessiva, alla malattia regionale (cuoio capelluto e unghie delle mani e dei piedi), alla qualità della vita e agli esiti riferiti dal paziente. Gli endpoint co-primari negli studi VOYAGE 1 e 2 erano la percentuale di pazienti trattati con guselkumab che avevano ottenuto un punteggio IGA di 0 o minimo (IGA 0/1) e una risposta PASI 90 alla Settimana 16 rispetto al placebo (vedere Tabella 4).

Malattia complessiva della pelle

Il trattamento con guselkumab ha portato a miglioramenti significativi nei valori dell'attività della malattia, rispetto al placebo e ad adalimumab alla Settimana 16 e rispetto ad adalimumab nelle

Settimane 24 e 48. I risultati di efficacia chiave per gli endpoint primari e i principali endpoint secondari dello studio sono mostrati nella Tabella 4 riportata di seguito.

Tabella 4. Riepilogo delle risposte cliniche negli studi VOYAGE 1 e VOYAGE 2

	Numero di pazienti (%)					
	Placebo (N = 174)	VOYAGE 1 guselkumab (N = 329)	adalimumab (N = 334)	Placebo (N = 248)	VOYAGE 2 guselkumab (N = 496)	adalimumab (N = 248)
Settimana 16						
PASI 75	10 (5,7)	300 (91,2) ^a	244 (73,1) ^b	20 (8,1)	428 (86,3) ^a	170 (68,5) ^b
PASI 90	5 (2,9)	241 (73,3) ^c	166 (49,7) ^b	6 (2,4)	347 (70,0) ^c	116 (46,8) ^b
PASI 100	1 (0,6)	123 (37,4) ^a	57 (17,1) ^d	2 (0,8)	169 (34,1) ^a	51 (20,6) ^d
IGA 0/1	12 (6,9)	280 (85,1) ^c	220 (65,9) ^b	21 (8,5)	417 (84,1) ^c	168 (67,7) ^b
IGA 0	2 (1,1)	157 (47,7) ^a	88 (26,3) ^d	2 (0,8)	215 (43,3) ^a	71 (28,6) ^d
Settimana 24						
PASI 75	-	300 (91,2)	241 (72,2) ^c	-	442 (89,1)	176 (71,0) ^c
PASI 90	-	264 (80,2)	177 (53,0) ^b	-	373 (75,2)	136 (54,8) ^b
PASI 100	-	146 (44,4)	83 (24,9) ^c	-	219 (44,2)	66 (26,6) ^c
IGA 0/1	-	277 (84,2)	206 (61,7) ^b	-	414 (83,5)	161 (64,9) ^b
IGA 0	-	173 (52,6)	98 (29,3) ^b	-	257 (51,8)	78 (31,5) ^b
Settimana 48						
PASI 75	-	289 (87,8)	209 (62,6) ^c	-	-	-
PASI 90	-	251 (76,3)	160 (47,9) ^b	-	-	-
PASI 100	-	156 (47,4)	78 (23,4) ^c	-	-	-
IGA 0/1	-	265 (80,5)	185 (55,4) ^b	-	-	-
IGA 0	-	166 (50,5)	86 (25,7) ^b	-	-	-

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

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

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

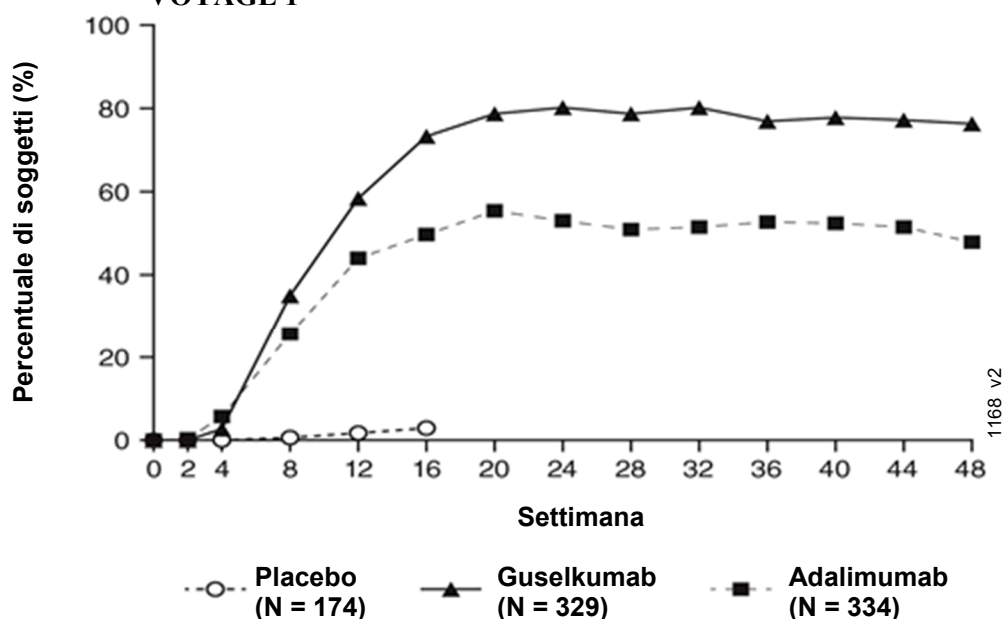
^d i confronti tra guselkumab e adalimumab non sono stati effettuati.

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

Risposta nel corso del tempo

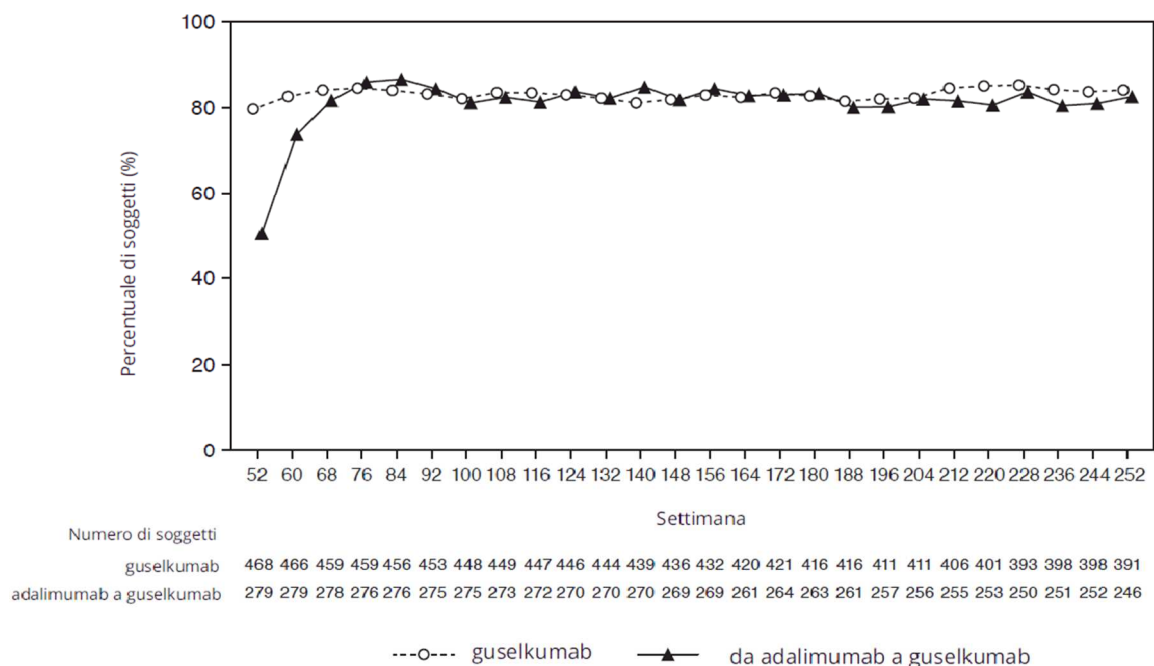
Guselkumab ha dimostrato una rapida efficacia, con una percentuale di miglioramento nel PASI significativamente maggiore rispetto al placebo a partire dalla Settimana 2 ($p < 0,001$). La percentuale di pazienti che ottenevano una risposta PASI 90 era numericamente superiore per guselkumab rispetto ad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

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



Nello studio VOYAGE 1, per i pazienti che hanno ricevuto un trattamento continuo con guselkumab, il tasso di risposta PASI 90 è stato mantenuto dalla Settimana 52 alla Settimana 252. Per i pazienti randomizzati ad adalimumab alla Settimana 0 che sono passati a guselkumab alla Settimana 52, il tasso di risposta PASI 90 è aumentato dalla Settimana 52 fino alla Settimana 76 ed è stato poi mantenuto fino alla Settimana 252 (vedere Figura 2).

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



L'efficacia e la sicurezza di guselkumab sono state dimostrate indipendentemente dall'età, dal sesso, dalla etnia, dal peso corporeo, dalla sede delle placche, dalla gravità del PASI al basale, dalla concomitante presenza di artrite psoriasica e dal precedente trattamento con una terapia biologica.

Guselkumab si è dimostrato efficace sia in pazienti naïve ai trattamenti sistemici convenzionali e ai farmaci biologici, che in pazienti già esposti a farmaci biologici.

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

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

Malattia regionale

Negli studi VOYAGE 1 e 2, alla Settimana 16 ($p < 0,001$, Tabella 5), sono stati osservati miglioramenti significativi nella psoriasi del cuoio capelluto, delle mani e dei piedi e delle unghie (misurati rispettivamente mediante lo Scalp-specific Investigator Global Assessment [ss-IGA], il Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet [hf-PGA], il Fingernail Physician's Global Assessment [f-PGA], il Nail Psoriasis Severity Index [NAPSI]) nei pazienti trattati con guselkumab rispetto ai pazienti trattati con placebo. Guselkumab ha dimostrato superiorità rispetto ad adalimumab nella psoriasi del cuoio capelluto e delle mani e dei piedi, sia alla Settimana 24 (VOYAGE 1 e 2) che alla Settimana 48 (VOYAGE 1) ($p \leq 0,001$, eccetto per la psoriasi delle mani e dei piedi alla Settimana 24 [VOYAGE 2] e alla Settimana 48 [VOYAGE 1], $p < 0,05$).

Tabella 5. Riepilogo delle risposte della malattia regionale negli studi VOYAGE 1 e VOYAGE 2

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

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

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

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

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

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

Qualità della vita /Questionari dei pazienti

Negli studi VOYAGE 1 e 2, alla Settimana 16, sono stati ottenuti miglioramenti significativi della qualità della vita correlata alla salute, misurata tramite il Dermatology Life Quality Index (DLQI), dei sintomi legati alla psoriasi riferiti dal paziente (prurito, dolore, bruciore, dolore pungente e rigidità della pelle) e dei segni (secchezza cutanea, screpolature, desquamazione, sfaldamento, rossore e sanguinamento) misurati mediante lo Psoriasis Symptoms and Signs Diary (PSSD), nei pazienti trattati

con guselkumab rispetto a ai pazienti trattati con placebo (Tabella 6). I Segni di miglioramento riportati nei questionari dei pazienti sono stati mantenuti fino alla Settimana 24 (VOYAGE 1 e 2) e alla Settimana 48 (VOYAGE 1). Nello studio VOYAGE 1, per i pazienti che ricevevano il trattamento con guselkumab in continuo, questi miglioramenti sono stati mantenuti nella fase in aperto fino alla Settimana 252 (Tabella 7).

Tabella 6. Riepilogo degli esiti riferiti dal paziente alla Settimana 16 negli studi VOYAGE 1 e VOYAGE 2

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

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

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

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

Tabella 7. Riepilogo degli esiti riferiti dal paziente nella fase in aperto nello studio VOYAGE 1

	guselkumab			adalimumab-guselkumab		
	Settimana 76	Settimana 156	Settimana 252	Settimana 76	Settimana 156	Settimana 252
Punteggio DLQI > 1 al basale, n	445	420	374	264	255	235
Pazienti con DLQI 0/1	337 (75,7%)	308 (73,3%)	272 (72,7%)	198 (75,0%)	190 (74,5%)	174 (74,0%)
PSSD Punteggio Sintomi , pazienti con punteggio basale > 0	347	327	297	227	218	200
Punteggio sintomi = 0, n (%)	136 (39,2%)	130 (39,8%)	126 (42,4%)	99 (43,6%)	96 (44,0%)	96 (48,0%)
PSSD Punteggio segni , pazienti con punteggio basale 0	347	327	297	228	219	201
Punteggio segni = 0, n (%)	102 (29,4%)	94 (28,7%)	98 (33,0%)	71 (31,1%)	69 (31,5%)	76 (37,8%)

Nello studio VOYAGE 2, i pazienti trattati con guselkumab avevano ottenuto un miglioramento significativamente maggiore dal basale rispetto al placebo nella misurazione della qualità di vita correlata alla salute, dell'ansia, della depressione e delle limitazioni dell'attività lavorativa alla Settimana 16, misurati, rispettivamente, con il 36-item Short Form (SF-36), con la Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) e con il (Work Limitations Questionnaire (WLQ). I miglioramenti mostrati nel questionario SF-36, nella scala HADS e nel questionario WLQ sono stati tutti mantenuti fino alla Settimana 48 e nella fase in aperto fino alla Settimana 252 nei pazienti randomizzati alla terapia di mantenimento alla Settimana 28.

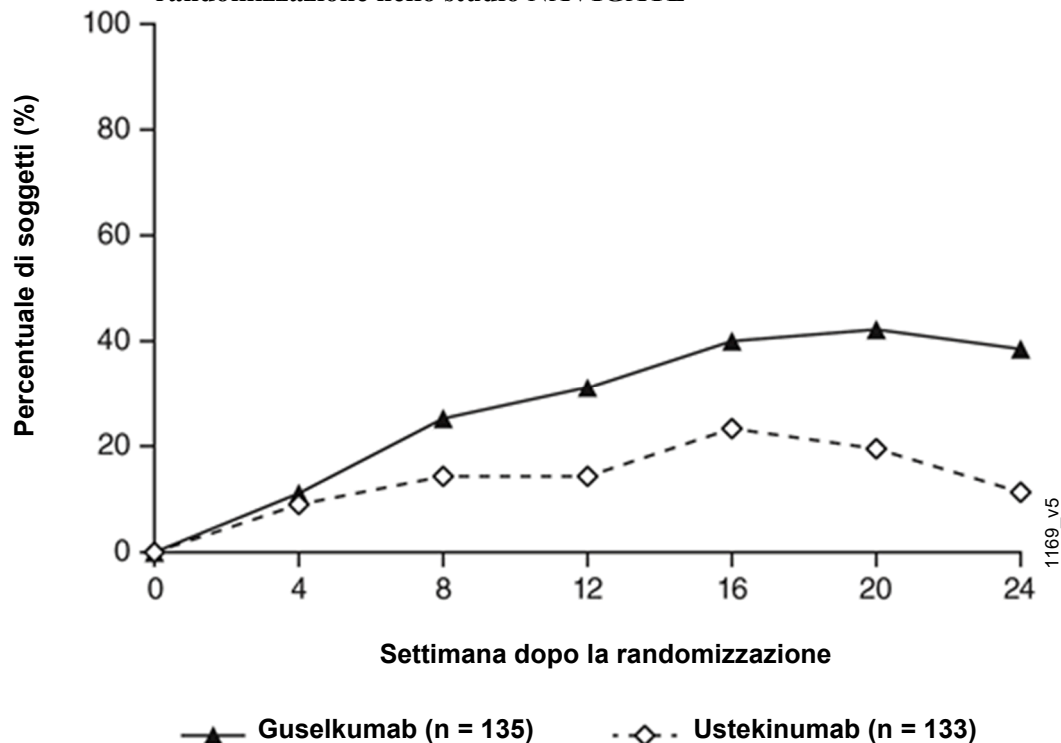
NAVIGATE

Lo studio NAVIGATE ha esaminato l'efficacia di guselkumab nei pazienti che non hanno risposto in modo adeguato (cioè che, non hanno ottenuto una risposta di 'remissione completa della malattia' o di

‘persistenza di malattia minima’ definita come IGA ≥ 2) a ustekinumab alla Settimana 16. Tutti i pazienti (N = 871) hanno ricevuto ustekinumab in aperto (45 mg $\leq$ 100 kg e 90 mg $>$ 100 kg) alle Settimane 0 e 4. Alla Settimana 16, 268 pazienti con un punteggio IGA ≥ 2 , sono stati randomizzati a continuare il trattamento con ustekinumab (N = 133) q12s, o ad iniziare il trattamento con guselkumab (N = 135) alle Settimane 16, 20 e in seguito q8w. Le caratteristiche al basale per i pazienti randomizzati sono state simili a quelle osservate negli studi VOYAGE 1 e 2.

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

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



ECLIPSE

L’efficacia e la sicurezza di guselkumab sono state anche investigate in uno studio in doppio cieco di confronto con secukinumab. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere guselkumab (N = 534; 100 mg alla Settimana 0, 4 e ogni 8 settimane da allora in poi), o secukinumab (N = 514; 300 mg alla

settimana 0, 1, 2, 3, 4 e ogni 4 settimane q4w da allora in poi). L'ultima dose è stata alla Settimana 44 per entrambi i gruppi di trattamento.

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

Guselkumab è risultato superiore a secukinumab come misurato dall'endpoint primario della risposta PASI 90 alla Settimana 48 (84,5% contro 70,0%, $p < 0,001$). I tassi comparativi di risposta PASI sono presentati nella Tabella 8.

Tabella 8. Tassi di risposta PASI nello studio ECLIPSE

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

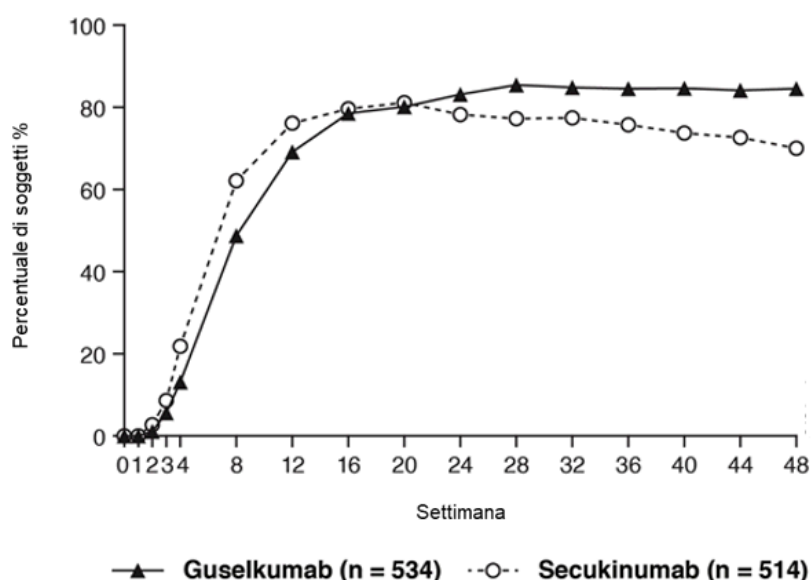
^a $p < 0,001$ per superiorità

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

^c test formale statistico non effettuato

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

Figura 4. Percentuale di pazienti che hanno raggiunto una Risposta PASI 90 per visita fino alla Settimana 48 (Pazienti randomizzati alla Settimana 0) nello studio ECLIPSE.



Popolazione pediatrica

Psoriasi pediatrica a placche

La sicurezza e l'efficacia di guselkumab sono state valutate in uno studio multicentrico, randomizzato, controllato con placebo e comparatore biologico attivo (PROTOSTAR) condotto su 120 pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 17 anni affetti da psoriasi a placche da moderata a grave che erano candidati alla fototerapia o alla terapia sistemica e non erano adeguatamente controllati mediante fototerapia e/o terapie topiche. PROTOSTAR è stato condotto in due parti. La Parte 1 consisteva in un periodo randomizzato di 16 settimane, controllato con placebo e comparatore attivo seguito da un periodo non controllato di sospensione e ripetizione del trattamento o inizio del trattamento con guselkumab fino alla Settimana 52. La Parte 2 consisteva in un braccio con guselkumab in aperto fino alla Settimana 52.

I pazienti arruolati presentavano un punteggio IGA ≥ 3 su una scala a 5 punti di gravità complessiva della malattia, un punteggio PASI ≥ 12 e una BSA minima interessata $\geq 10\%$ e almeno una delle seguenti manifestazioni: 1) lesioni molto spesse, 2) coinvolgimento facciale, genitale o di mani/piedi clinicamente rilevante, 3) PASI ≥ 20 , 4) BSA $>20\%$ o 5) IGA=4. Sono stati esclusi i soggetti con psoriasi guttata, eritrodermica o pustolosa.

Nella Parte 1, 92 pazienti di età compresa tra 6 e 17 anni sono stati randomizzati a ricevere settimanalmente un'iniezione sottocutanea di guselkumab (n=41) o placebo (n=25) alle Settimane 0, 4 e 12 o un comparatore biologico attivo (n=26). Nella Parte 2, 28 pazienti adolescenti aggiuntivi di età compresa tra 12 e 17 anni sono stati arruolati per ricevere l'iniezione sottocutanea di guselkumab alle Settimane 0, 4 e successivamente ogni 8 settimane. Nel gruppo guselkumab, i pazienti con un peso corporeo inferiore a 70 kg hanno ricevuto 1,3 mg/kg somministrati con la penna preriempita da 45 mg/0,45 mL e i pazienti con un peso corporeo pari o superiore a 70 kg hanno ricevuto 100 mg somministrati con la siringa preriempita.

Gli endpoint co-primari erano la percentuale di pazienti che ha ottenuto una risposta PASI 75 e la percentuale di pazienti che ha ottenuto un punteggio IGA di 0 ("cute integra") o 1 ("cute quasi integra") alla Settimana 16. Gli endpoint secondari includevano, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, la percentuale di pazienti che ha ottenuto una risposta PASI 90, un punteggio IGA di 0 ("cute integra") o una risposta PASI 100 alla Settimana 16.

Dei 92 pazienti nella parte controllata dello studio, le caratteristiche demografiche al basale erano generalmente comparabili tra i gruppi di trattamento. Complessivamente, oltre il 55% era di sesso maschile, l'85% era di etnia caucasica, il peso corporeo medio era di circa 57,3 kg e l'età media era di 12,9 anni, con il 33% dei pazienti di età inferiore a 12 anni.

Le caratteristiche della malattia al basale erano generalmente comparabili tra i gruppi di trattamento con una BSA mediana al basale del 20%, un punteggio PASI mediano al basale di circa 17 e un punteggio IGA al basale grave per il 20% (placebo) e il 24% (guselkumab) dei pazienti e un'anamnesi di artrite psoriasica per 3.3% dei pazienti.

Malattia della cute generale

Alla Settimana 16, il trattamento con guselkumab ha portato a miglioramenti significativi rispetto al placebo dei valori che misurano gli esiti dell'attività della malattia. I risultati di efficacia chiave per gli endpoint dello studio sono mostrati nella Tabella 9 riportata di seguito.

Tabella 9. Sintesi degli endpoint alla settimana 16 nello studio PROTOSTAR

	Placebo (N=25)	Guselkumab (N=41)	Valore p
Punteggi IGA di cute integra (0) o cute quasi integra (1), n (%)	4 (16,0%)	27 (65,9%)	< 0,001
Punteggi IGA di cute integra (0), n (%)	1 (4,0%)	16 (39,0%)	0,004
Responder al PASI 75, n (%)	5 (20,0%)	31 (75,6%)	< 0,001
Responder al PASI 90, n (%)	4 (16,0%)	23 (56,1%)	0,003
Responder al PASI 100, n (%)	0	14 (34,1%)	0,002
Variazione rispetto al basale di CDLQI, media LS (IC al 95%) ^a	-1,88 (-3,81, 0,05)	-7,28 (-8,87, -5,68)	< 0,001

CDLQI = Indice di qualità della vita dermatologica dei bambini

^a media LS = media dei minimi quadrati

Oltre il periodo di 16 settimane controllato con placebo nella Parte 1 di PROTOSTAR, i pazienti trattati con guselkumab che hanno raggiunto PASI 90 alla Settimana 16 sono stati ritirati dal trattamento. La perdita di risposta al PASI 90 è stata registrata già nelle prime 12 settimane dopo la sospensione del trattamento con guselkumab, con un tempo mediano di perdita di risposta al PASI 90 di circa 24 settimane. Dei pazienti trattati con guselkumab che non hanno ottenuto una risposta PASI 90 alla Settimana 16, il 72,2% dei pazienti che hanno ricevuto altre 32 settimane di trattamento continuato con guselkumab sono stati responder al PASI 75 alla Settimana 52 e il 61,1% ha ottenuto una risposta al PASI 90 alla Settimana 52.

Nei pazienti randomizzati al placebo alla Settimana 0 che non sono riusciti a ottenere una risposta PASI 90 alla Settimana 16 e sono passati a ricevere guselkumab, il 95,0% e il 65,0% ha ottenuto una risposta, rispettivamente al PASI 75 e al PASI 90 alla Settimana 52.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Popolazione pediatrica

Le concentrazioni sieriche minime di guselkumab allo stato stazionario sono state raggiunte entro la Settimana 20 in pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 17 anni affetti da psoriasi a placche da moderata a grave trattati con iniezione sottocutanea di guselkumab utilizzando la penna preriempita da 45 mg/0,45 mL o la siringa preriempita da 100 mg (vedere paragrafo 4.2) e rientravano nell'intervallo di quelle osservate negli adulti.

Il regime posologico raccomandato determina un'esposizione sierica a guselkumab nei pazienti pediatrici con psoriasi a placche comparabile a quella negli adulti, su tutto l'intervallo di peso corporeo.

Popolazione adulta

Assorbimento

In seguito a una singola iniezione sottocutanea di 100 mg in soggetti sani, guselkumab ha raggiunto una concentrazione massima media ($\pm$ SD) nel siero (C_{max}) di $8,09 \pm 3,68$ mcg/mL a partire da circa 5,5 giorni dopo la somministrazione della dose. La biodisponibilità assoluta di guselkumab dopo una singola iniezione sottocutanea da 100 mg è stata stimata intorno al 49% nei soggetti sani.

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

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

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

Linearità/Non linearità

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

Pazienti con compromissione renale o epatica

Non è stato condotto nessun studio specifico per stabilire l'effetto di una compromissione renale o epatica sulla farmacocinetica di guselkumab. L'eliminazione renale di guselkumab intatto, un mAb IgG, è prevista essere di bassa e di minore importanza; analogamente, la compromissione epatica non sembra influenzare la clearance di guselkumab in quanto gli anticorpi monoclonali mAbs IgG vengono eliminati principalmente attraverso il catabolismo intracellulare. In base alle analisi farmacocinetiche di popolazione negli adulti, la clearance della creatinina o la funzione epatica non hanno avuto un impatto significativo sulla clearance di guselkumab.

Peso corporeo

La clearance e il volume di distribuzione di guselkumab aumentano con l'aumentare del peso corporeo; e la dose è aggiustata rispetto al peso corporeo fino ai 40 kg.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Negli studi di tossicità a dosi ripetute su scimmie cynomolgus, guselkumab è stato ben tollerato mediante la somministrazione per via endovenosa e sottocutanea. Una dose sottocutanea settimanale di 50 mg/kg a scimmie ha provocato valori di esposizione (AUC) che erano almeno 23 volte le massime esposizioni cliniche a seguito di una dose di 200 mg somministrata per via endovenosa. Inoltre, non sono stati osservati eventi avversi di immunotossicità o effetti farmacologici sulla sicurezza cardiovascolare durante la conduzione degli studi di tossicità a dose ripetuta o in uno studio sulla sicurezza farmacologica cardiovascolare mirata nelle scimmie cynomolgus.

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

L-istidina
L-istidina monocloridrato monoidrato
Polisorbato 80 (E433)
Saccarosio
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

0,45 mL di soluzione in una siringa di vetro preriempita montata all'interno di una penna preriempita monouso con una protezione automatica per l'ago e uno stantuffo regolabile per la selezione della dose.

Tremfya è disponibile in confezioni contenenti una penna preriempita.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

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

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

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1234/012 1 penna preriempita

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 10 Novembre 2017
Data dell'ultimo rinnovo: 15 luglio 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tremfya 100 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

Eccipiente(i) con effetti noti

Questo medicinale contiene 0,5 mg di polisorbato 80 (E433) in ciascuna siringa preriempita, equivalente a 0,5 mg/mL.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniettabile)

La soluzione è chiara, da incolore a giallo chiaro e può contenere alcune piccole particelle bianche o incolore, con pH target di 5,8 e osmolarità approssimativa di 367,5 mOsm/L.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Psoriasi a placche negli adulti

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

Psoriasi a placche pediatrica

Tremfya è indicato per il trattamento della psoriasi a placche da moderata a severa in bambini e adolescenti a partire da 6 anni di età che sono candidati ad una terapia sistemica.

Artrite psoriasica

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

Colite ulcerosa

Tremfya è indicato per il trattamento di pazienti adulti con colite ulcerosa attiva di grado da moderato a severo che hanno avuto una risposta inadeguata, hanno perso la risposta o sono risultati intolleranti alla terapia convenzionale o a un trattamento biologico.

Malattia di Crohn

Tremfya è indicato per il trattamento di pazienti adulti con malattia di Crohn attiva di grado da moderato a severo che hanno avuto una risposta inadeguata, hanno perso la risposta o sono risultati intolleranti alla terapia convenzionale o a un trattamento biologico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Questo medicinale deve essere usato esclusivamente sotto la guida e la supervisione di un medico esperto nella diagnosi e nel trattamento delle condizioni per cui esso è indicato.

Posologia

Psoriasi a placche negli adulti

La dose raccomandata è di 100 mg da somministrare mediante iniezione sottocutanea alle Settimane 0 e 4, seguita da una dose di mantenimento ogni 8 settimane (q8w).

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

Psoriasi a placche pediatrica (da 6 a 17 anni)

Bambini dai 6 anni di età con un peso corporeo pari o superiore a 40 kg

La dose raccomandata è di 100 mg da somministrare mediante iniezione sottocutanea alle Settimane 0 e 4, seguita da una dose di mantenimento ogni 8 settimane (q8w).

Bambini a partire dai 6 anni di età con un peso corporeo inferiore a 40 kg

Per i bambini con un peso corporeo inferiore a 40 kg è disponibile una penna preriempita da 45 mg/0,45 mL. Per la posologia e il metodo di somministrazione, vedere la sezione 4.2 del Riassunto delle caratteristiche del prodotto di Tremfya 45 mg/0,45 ml penna preriempita.

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

Artrite psoriasica

La dose raccomandata è di 100 mg da somministrare mediante iniezione sottocutanea alle Settimane 0 e 4, seguita da una dose di mantenimento ogni 8 settimane. Per i pazienti ad alto rischio di danno articolare, secondo il giudizio clinico, si può prendere in considerazione la somministrazione di una dose di 100 mg ogni 4 settimane (q4w) (vedere paragrafo 5.1).

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

Colite ulcerosa

Entrambi i seguenti due dosaggi di induzione sono raccomandati:

- 200 mg somministrati mediante infusione endovenosa alla Settimana 0, alla Settimana 4 e alla Settimana 8. *Vedere l'RCP di Tremfya 200 mg concentrato per soluzione per infusione.*
- oppure
- 400 mg somministrati tramite iniezione sottocutanea (somministrati come due iniezioni consecutive da 200 mg ciascuna) alla Settimana 0, alla Settimana 4 e alla Settimana 8. *Vedere l'RCP di Tremfya 200 mg soluzione iniettabile.*

Dopo il completamento della fase di induzione, la dose di mantenimento raccomandata a partire dalla Settimana 16 è di 100 mg somministrata mediante iniezione sottocutanea ogni 8 settimane (q8w). In alternativa, per i pazienti che non mostrano un beneficio terapeutico adeguato al trattamento di induzione secondo il giudizio clinico, può essere presa in considerazione una dose di mantenimento di 200 mg somministrata mediante iniezione sottocutanea a partire dalla Settimana 12 e successivamente ogni 4 settimane (q4w) (vedere paragrafo 5.1). *Per il dosaggio da 200 mg, consultare l'RCP di*

Tremfya soluzione iniettabile da 200 mg.

Gli immunomodulatori e/o i corticosteroidi possono essere continuati durante il trattamento con guselkumab. Nei pazienti che hanno risposto al trattamento con guselkumab, i corticosteroidi possono essere ridotti o interrotti in conformità allo standard di cura.

È necessario valutare l'eventualità di interrompere il trattamento nei pazienti che non hanno mostrato evidenza di beneficio terapeutico dopo 24 settimane di trattamento.

Malattia di Crohn

Entrambi i seguenti due dosaggi di induzione sono raccomandati:

- 200 mg somministrati mediante infusione endovenosa alla Settimana 0, alla Settimana 4 e alla Settimana 8. *Vedere l'RCP di Tremfya 200 mg concentrato per soluzione per infusione.*
- oppure
- 400 mg somministrati tramite iniezione sottocutanea (somministrati come due iniezioni consecutive da 200 mg ciascuna) alla Settimana 0, alla Settimana 4 e alla Settimana 8. *Vedere l'RCP di Tremfya 200 mg soluzione iniettabile.*

Dopo il completamento della fase di induzione, la dose di mantenimento raccomandata a partire dalla Settimana 16 è di 100 mg somministrati mediante iniezione sottocutanea ogni 8 settimane (q8w). In alternativa, per i pazienti che non mostrano un beneficio terapeutico adeguato al trattamento di induzione secondo il giudizio clinico, può essere presa in considerazione una dose di mantenimento di 200 mg somministrata mediante iniezione sottocutanea a partire dalla Settimana 12 e successivamente ogni 4 settimane (q4w) (vedere paragrafo 5.1). *Per la dose di 200 mg, consultare l'RCP di Tremfya 200 mg soluzione iniettabile.*

Gli immunomodulatori e/o i corticosteroidi possono essere continuati durante il trattamento con guselkumab. Nei pazienti che hanno risposto al trattamento con guselkumab, i corticosteroidi possono essere ridotti o interrotti in conformità allo standard di cura.

È necessario valutare l'eventualità di interrompere il trattamento nei pazienti che non hanno mostrato evidenza di beneficio terapeutico dopo 24 settimane di trattamento.

Dose dimenticata

Se si salta una dose, la dose deve essere somministrata il prima possibile. Successivamente, la somministrazione deve essere ripresa seguendo la schedula terapeutica programmata.

Popolazioni speciali

Anziani

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

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

Compromissione epatica o renale

Tremfya non è stato studiato in queste popolazioni di pazienti. In genere non si prevede che queste condizioni abbiano un impatto significativo sulla farmacocinetica degli anticorpi monoclonali e non si ritiene necessario un aggiustamento della dose.

Per ulteriori informazioni sull'eliminazione di guselkumab, vedere paragrafo 5.2.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Tremfya nei pazienti di età inferiore a 18 anni affetti da colite ulcerosa, malattia di Crohn e artrite psoriasica e nei pazienti di età inferiore a 6 anni affetti da psoriasi non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Solo per uso sottocutaneo. Le sedi di iniezione includono l'addome, la coscia e la parte posteriore del braccio. Tremfya non deve essere iniettato in aree in cui la pelle è dolente, livida, arrossata, indurita, spessa o screpolata. Se possibile, evitare le iniezioni nelle aree di cute che mostrano la psoriasi.

Dopo una adeguata formazione sulla tecnica di iniezione sottocutanea, i pazienti adulti o i caregiver (persona che assiste il paziente) possono iniettare Tremfya se il medico lo ritiene opportuno. Comunque, il medico deve garantire un appropriato follow-up dei pazienti. I pazienti adulti o i caregiver devono essere istruiti a iniettare la quantità intera di soluzione in base alle "Istruzioni per l'uso" fornite separatamente nella scatola. Tremfya non è destinato all'autosomministrazione da parte di pazienti pediatrici.

Per le istruzioni sulla preparazione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

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

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

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

Infezioni

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

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

Valutazione pre-trattamento per la tubercolosi

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

Ipersensibilità

Sono state riportate gravi reazioni di ipersensibilità, compresa l'anafilassi, nelle osservazioni post-marketing (vedere paragrafo 4.8). Alcune reazioni gravi di ipersensibilità si sono manifestate parecchi giorni dopo il trattamento con guselkumab, inclusi casi di orticaria e dispnea. Se si verifica una grave reazione di ipersensibilità, la somministrazione di guselkumab deve essere interrotta immediatamente e deve essere avviata una terapia appropriata.

Aumento delle transaminasi epatiche

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

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

Vaccinazioni

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

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

Eccipienti con effetti noti

Contenuto di polisorbato 80

Questo medicinale contiene 0,5 mg di polisorbato 80 (E433) per ogni siringa preriempita, equivalente a 0,5 mg/mL. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni con i substrati CYP450

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

Terapia immunosoppressiva concomitante o fototerapia

Negli studi sulla psoriasi, la sicurezza e l'efficacia di guselkumab in combinazione con immunosoppressori, inclusi medicinali biologici o fototerapia, non sono state valutate. Negli studi sull'artrite psoriasica, l'uso concomitante di MTX non sembra influenzare la sicurezza o l'efficacia di guselkumab.

Negli studi sulla colite ulcerosa e sulla malattia di Crohn, l'uso concomitante di immunomodulatori (per es., azatioprina [AZA], 6-mercaptopurina [6-MP]) o corticosteroidi non sembra influenzare la sicurezza o l'efficacia di guselkumab.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

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

Gravidanza

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

Allattamento

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni sono state le infezioni delle vie respiratorie (circa l'8% dei pazienti negli studi sulla colite ulcerosa, l'11% dei pazienti negli studi sulla malattia di Crohn, e il 15% dei pazienti negli studi clinici sulla psoriasi e sull'artrite psoriasica).

Il profilo di sicurezza complessivo nei pazienti trattati con Tremfya è simile per i pazienti con psoriasi, artrite psoriasica, colite ulcerosa, e malattia di Crohn.

Tabella delle reazioni avverse

Nella Tabella 1 è riportato l'elenco delle reazioni avverse osservate negli studi clinici sulla psoriasi, sull'artrite psoriasica, sulla colite ulcerosa, e sulla malattia di Crohn, così come le reazioni avverse segnalate nell'esperienza post-marketing. Le reazioni avverse sono riportate in base alla classificazione per sistemi e organi MedDRA e alla frequenza, utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), molto raro ($< 1/10\,000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1. Elenco delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni	Molto comune	Infezioni del tratto respiratorio
	Non comune	Infezioni da Herpes Simplex
	Non comune	Infezioni da tinea
	Non comune	Gastroenterite
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Ipersensibilità
	Raro	Anafilassi
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea
Patologie gastrointestinali	Comune	Diarrea
	Comune	Eruzione cutanea

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Orticaria
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Artralgia
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Reazioni in sede di iniezione
Esami diagnostici	Comune	Transaminasi aumentate
	Non comune	Conta dei neutrofili diminuita

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Transaminasi aumentate

In due studi clinici di Fase III sull'artrite psoriasica, per tutto il periodo controllato con placebo, le reazioni avverse di aumento delle transaminasi (inclusi ALT aumentata, AST aumentata, enzimi epatici aumentati, transaminasi aumentate, prova di funzionalità epatica anormale, ipertransaminasemia) sono state segnalate più frequentemente nei gruppi trattati con guselkumab (8,6% nel gruppo 100 mg per via sottocutanea q4w e 8,3% nel gruppo 100 mg per via sottocutanea q8w) rispetto al gruppo trattato con placebo (4,6%). Nel corso di un anno, le reazioni avverse di aumento delle transaminasi (come descritto sopra) sono state segnalate nel 12,9% dei pazienti nel gruppo q4w e nell'11,7% dei pazienti nel gruppo q8w.

In base alle analisi di laboratorio, nella maggioranza dei casi gli aumenti delle transaminasi (ALT e AST) erano ≤ 3 volte il limite superiore della norma (ULN). Aumenti delle transaminasi da > 3 a ≤ 5 volte l'ULN e > 5 volte l'ULN si sono verificati con una frequenza ridotta e più spesso nel gruppo guselkumab q4w rispetto al gruppo guselkumab q8w (Tabella 2). Un simile andamento della frequenza per severità e gruppo di trattamento è stato osservato fino alla fine dello studio clinico di Fase III sull'artrite psoriasica della durata di 2 anni.

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

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

^a periodo controllato con placebo

^b non sono inclusi i pazienti randomizzati a ricevere placebo al basale e passati a guselkumab

^c numero di pazienti con almeno una valutazione post-basale per il test di laboratorio specifico nel periodo di tempo

Negli studi clinici sulla psoriasi, nel corso di un anno, la frequenza degli aumenti delle transaminasi (ALT e AST) per la dose di guselkumab q8w è stata simile a quella osservata per la dose di guselkumab q4w negli studi clinici sull'artrite psoriasica. Nel corso di 5 anni l'incidenza dell'aumento delle transaminasi non è aumentata per anno di trattamento con guselkumab. La maggior parte degli aumenti delle transaminasi è stata ≤ 3 volte l'ULN.

Nella maggioranza dei casi, l'aumento delle transaminasi è stato transitorio e non ha portato alla sospensione del trattamento.

Negli studi clinici aggregati di Fase II e Fase III sulla malattia di Crohn, durante il periodo di induzione controllato con placebo (Settimana 0-12), le reazioni avverse di aumento delle transaminasi (inclusi aumento delle ALT, aumento delle AST, aumento degli enzimi epatici, aumento delle transaminasi e aumento dei test di funzionalità epatica) sono state segnalate più frequentemente nei gruppi trattati con guselkumab (1,7% dei pazienti) rispetto al gruppo placebo (0,6% dei pazienti). Negli studi clinici aggregati di Fase II e Fase III sulla malattia di Crohn, durante il periodo di segnalazione di circa un anno, sono state segnalate reazioni avverse di aumento delle transaminasi (inclusi aumento delle ALT, aumento delle AST, aumento degli enzimi epatici, aumento delle transaminasi, anomalie della funzione epatica e aumento dei test di funzionalità epatica) nel 3,4% dei pazienti nel gruppo di trattamento con guselkumab 200 mg per via sottocutanea q4w e nel 4,1% dei pazienti nel gruppo di trattamento con guselkumab 100 mg per via sottocutanea q8w rispetto al 2,4% nel gruppo placebo.

In base alle analisi di laboratorio negli studi clinici aggregati di Fase II e Fase III sulla malattia di Crohn, la frequenza degli aumenti di ALT o AST è stata inferiore a quella osservata negli studi clinici di fase III sull'artrite psoriasica. Negli studi clinici aggregati di Fase II e Fase III sulla malattia di Crohn, durante il periodo controllato con placebo (Settimana 12), sono stati segnalati aumenti di ALT (< 1% dei pazienti) e AST (< 1% dei pazienti) ≥ 3 volte l'ULN nei pazienti trattati con guselkumab. Negli studi clinici aggregati di Fase II e Fase III sulla malattia di Crohn, durante il periodo di segnalazione di circa un anno, sono stati segnalati aumenti di ALT e/o AST ≥ 3 volte l'ULN nel 2,7% dei pazienti nel gruppo di trattamento con guselkumab 200 mg per via sottocutanea q4w e nel 2,6% dei pazienti nel gruppo di trattamento con guselkumab 100 mg per via sottocutanea q8w rispetto all'1,9% nel gruppo placebo. Nella maggior parte dei casi, l'aumento delle transaminasi è stato transitorio e non ha portato all'interruzione del trattamento.

Conta dei neutrofili diminuita

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

Gastroenterite

In due studi clinici di Fase III sulla psoriasi, per tutto il periodo controllato con placebo, la gastroenterite si è verificata più frequentemente nel gruppo trattato con guselkumab (1,1%) rispetto al gruppo trattato con placebo (0,7%). Alla Settimana 264, il 5,8% di tutti i pazienti trattati con guselkumab ha riportato gastroenterite. Le reazioni avverse di gastroenterite non sono state gravi e non hanno comportato l'interruzione di guselkumab fino alla Settimana 264. Le percentuali dei casi di gastroenterite osservate negli studi clinici sull'artrite psoriasica, per tutto il periodo controllato con placebo, sono risultate simili a quelle osservate negli studi clinici sulla psoriasi.

Reazioni in sede di iniezione

In due studi clinici di Fase III sulla psoriasi fino alla Settimana 48, lo 0,7% delle iniezioni di guselkumab e lo 0,3% di iniezioni di placebo sono state associate a reazioni in sede di iniezione. Alla Settimana 264, lo 0,4% delle iniezioni di guselkumab sono state associate a reazioni in sede di iniezione. Le reazioni in sede di iniezione sono state generalmente di gravità da lieve a moderata; nessuna di queste è stata grave e una ha portato alla sospensione di guselkumab.

In due studi clinici di Fase III sull'artrite psoriasica, fino alla Settimana 24 il numero di pazienti che hanno riferito 1 o più reazioni in sede di iniezione è stato basso e leggermente superiore nei gruppi trattati con guselkumab rispetto al gruppo trattato con placebo; 5 pazienti (1,3%) nel gruppo guselkumab q8w, 4 pazienti (1,1%) nel gruppo guselkumab q4w e 1 paziente (0,3%) nel gruppo

placebo. Un paziente ha interrotto la terapia con guselkumab a causa di una reazione in sede di iniezione durante il periodo controllato con placebo negli studi clinici sull'artrite psoriasica. Nel corso di un anno, la percentuale di pazienti che hanno riferito 1 o più reazioni in sede di iniezione è stata, rispettivamente, dell'1,6% e del 2,4% nei gruppi guselkumab q8w e q4w. Complessivamente, la percentuale di iniezioni associata a reazioni in sede di iniezione osservata negli studi clinici sull'artrite psoriasica per tutto il periodo controllato con placebo è risultata simile alle percentuali osservate negli studi clinici sulla psoriasi.

Nello studio clinico di mantenimento di Fase III sulla colite ulcerosa fino alla Settimana 44, la percentuale di pazienti che ha riferito 1 o più reazioni in sede di iniezione a guselkumab è stata del 7,9% (2,5% delle iniezioni) nel gruppo guselkumab 200 mg per via sottocutanea q4w (guselkumab 200 mg è stato somministrato come due iniezioni da 100 mg nello studio clinico di mantenimento di Fase III sulla colite ulcerosa) e nessuna reazione nel gruppo guselkumab 100 mg per via sottocutanea q8w. La maggior parte delle reazioni in sede di iniezione è stata di lieve entità e nessuna grave.

Negli studi clinici di Fase II e Fase III sulla malattia di Crohn fino alla Settimana 48, la percentuale di pazienti che hanno segnalato 1 o più reazioni in sede di iniezione a guselkumab è stata del 4,1% (0,8% delle iniezioni) nel gruppo di trattamento che ha ricevuto un'induzione endovenosa con 200 mg di guselkumab seguita da 200 mg per via sottocutanea q4w e dell'1,4% (0,6% delle iniezioni) dei pazienti nel gruppo che ha ricevuto un'induzione endovenosa con 200 mg di guselkumab seguita da 100 mg per via sottocutanea q8w. Nel complesso, le reazioni in sede di iniezione sono state di lieve entità, nessuna grave.

In uno studio clinico di Fase III sulla malattia di Crohn fino alla settimana 48, la percentuale di pazienti che ha segnalato 1 o più reazioni in sede di iniezione a guselkumab è stata del 7% (1,3% delle iniezioni) nel gruppo di trattamento che ha ricevuto un'induzione per via sottocutanea di 400 mg seguita da 200 mg per via sottocutanea q4w e del 4,3% (0,7% delle iniezioni) di pazienti nel gruppo di induzione per via sottocutanea con 400 mg di guselkumab seguita da 100 mg per via sottocutanea q8w. La maggior parte delle reazioni in sede di iniezione è stata di lieve entità, nessuna grave.

Immunogenicità

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

Nelle analisi combinate degli studi di Fase II e di Fase III in pazienti con psoriasi e artrite psoriasica, il 5% (n=145) dei pazienti trattati con guselkumab ha sviluppato anticorpi anti-farmaco in un periodo massimo di 52 settimane di trattamento. Tra i pazienti che hanno sviluppato anticorpi anti-farmaco, circa l'8% (n=12) ha prodotto anticorpi che sono stati classificati come neutralizzanti, il che equivale allo 0,4% di tutti i pazienti trattati con guselkumab. Nelle analisi congiunte degli studi di Fase III in pazienti con psoriasi, circa il 15% dei pazienti trattati con guselkumab ha sviluppato anticorpi anti-farmaco in un periodo massimo di 264 settimane di trattamento. Tra i pazienti che hanno sviluppato anticorpi anti-farmaco, circa il 5% ha prodotto anticorpi che sono stati classificati come neutralizzanti, il che equivale allo 0,76% di tutti i pazienti trattati con guselkumab. Gli anticorpi anti-farmaco non erano associati a un'efficacia inferiore del farmaco o allo sviluppo di reazioni in sede di iniezione.

Nello studio pediatrico di Fase III, il 18% (n=21) dei pazienti pediatrici affetti da psoriasi trattati con guselkumab ha sviluppato anticorpi anti-farmaco fino alla Settimana 44. Dei pazienti che hanno sviluppato anticorpi anti-farmaco, nessuno aveva anticorpi classificati come neutralizzanti. Gli anticorpi anti-guselkumab non erano associati a variazioni nella farmacocinetica, nell'efficacia clinica o nello sviluppo di reazioni nel sito di iniezione. Tuttavia, il numero di pazienti positivi agli anticorpi anti-guselkumab è troppo basso per trarre conclusioni definitive sull'impatto sull'efficacia e sulla sicurezza di guselkumab.

Nelle analisi combinate di Fase II e di Fase III in pazienti con colite ulcerosa trattati con induzione endovenosa seguita da un mantenimento per via sottocutanea, circa il 12% (n=58) dei pazienti trattati con guselkumab per un massimo di 56 settimane ha sviluppato anticorpi anti-farmaco. Tra i pazienti

che hanno sviluppato anticorpi anti-farmaco, circa il 16% (n=9) ha prodotto anticorpi che sono stati classificati come neutralizzanti, il che equivale al 2% di tutti i pazienti trattati con guselkumab. In un'analisi di Fase III fino alla Settimana 24 in pazienti con colite ulcerosa trattati con induzione sottocutanea seguita da un mantenimento per via sottocutanea, circa il 9% (n=24) dei pazienti trattati con guselkumab ha sviluppato anticorpi antifarmaco. Tra i pazienti che hanno sviluppato anticorpi antifarmaco, il 13% (n=3) ha prodotto anticorpi che sono stati classificati come anticorpi neutralizzanti, il che equivale all'1% di tutti i pazienti trattati con guselkumab. Gli anticorpi antifarmaco non sono stati associati a un'efficacia inferiore o allo sviluppo di reazioni in sede di iniezione.

Nelle analisi aggregate di Fase II e Fase III fino alla settimana 48 nei pazienti con malattia di Crohn trattati con induzione endovenosa seguita da un regime di dosaggio di mantenimento per via sottocutanea, circa il 5% (n = 30) dei pazienti trattati con guselkumab ha sviluppato anticorpi antifarmaco. Tra i pazienti che hanno sviluppato anticorpi anti-farmaco, circa il 7% (n = 2) ha prodotto anticorpi che sono stati classificati come anticorpi neutralizzanti, il che equivale al 0,3% di tutti i pazienti trattati con guselkumab. In un'analisi di Fase III fino alla settimana 48 nei pazienti con malattia di Crohn trattati con induzione sottocutanea seguita da un regime di dosaggio di mantenimento per via sottocutanea, circa il 9% (n = 24) dei pazienti trattati con guselkumab ha sviluppato anticorpi antifarmaco. Tra questi pazienti, il 13% (n = 3) presentava anticorpi che sono stati classificati come anticorpi neutralizzanti, il che equivale all'1% dei pazienti trattati con guselkumab. Gli anticorpi antifarmaco non sono stati associati a un'efficacia inferiore o allo sviluppo di reazioni in sede di iniezione.

Popolazione pediatrica

Psoriasi a placche

La sicurezza di guselkumab è stata valutata in uno studio di Fase III controllato con placebo e con farmaco attivo in pazienti pediatrici affetti da psoriasi a placche da moderata a grave. Questo studio clinico ha valutato la sicurezza per un massimo di 52 settimane in 120 pazienti di età compresa tra 6 e 17 anni. Il profilo di sicurezza dell'iniezione sottocutanea di guselkumab utilizzando la penna preriempita da 45 mg/0,45 mL o la siringa preriempita da 100 mg nei pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 17 anni è risultato coerente con il profilo di sicurezza riportato negli studi sulla psoriasi a placche negli adulti (vedere paragrafo 4.2).

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

Dosi per via endovenosa di guselkumab fino a 1 200 mg e dosi per via sottocutanea fino a 400 mg in un'unica seduta di somministrazione sono state somministrate in studi clinici senza tossicità dose-limitante. In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere monitorato per la presenza di eventuali segni o sintomi di reazioni avverse e un trattamento sintomatico adeguato deve essere somministrato immediatamente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

Guselkumab è un anticorpo monoclonale (mAb) umano IgG1 λ che si lega selettivamente all'interleuchina 23 (IL-23) con alta specificità e affinità attraverso il sito di legame dell'antigene. IL-23 è una citochina coinvolta nelle risposte infiammatorie e immunitarie. Bloccando il legame di IL-23 al suo recettore, guselkumab inibisce la segnalazione cellulare IL-23-dipendente e il rilascio di citochine proinfiammatorie.

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

È stato dimostrato che le cellule mieloidi che esprimono il recettore 1 di Fc-gamma (CD64) sono una fonte predominante di IL-23 nel tessuto infiammato nella psoriasi, nella colite ulcerosa e nella malattia di Crohn. Guselkumab ha dimostrato *in vitro* di bloccare l'IL-23 e nel contempo di legarsi al CD64. Questi risultati indicano che guselkumab è in grado di neutralizzare IL-23 alla fonte cellulare di infiammazione.

Effetti farmacodinamici

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

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

Nei pazienti con colite ulcerosa o con malattia di Crohn, il trattamento con guselkumab ha determinato una diminuzione dei marcatori infiammatori, inclusi la proteina C reattiva (PCR) e la calprotectina fecale fino alla Settimana 12 di induzione. Queste riduzioni sono state mantenute per un anno durante il trattamento di mantenimento. I livelli proteici sierici di IL-17A, IL-22 e IFN γ hanno mostrato una riduzione già alla settimana 4, che è proseguita fino alla Settimana 12 dell'induzione. Inoltre, guselkumab ha diminuito, nella biopsia della mucosa del colon, i livelli di RNA relativi a IL-17A, IL-22 e IFN γ alla Settimana 12.

Efficacia e sicurezza clinica

Psoriasi a placche negli adulti

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

VOYAGE 1 e VOYAGE 2

Due studi (VOYAGE 1 e VOYAGE 2) hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di guselkumab rispetto al placebo e ad adalimumab in 1.829 pazienti adulti. I pazienti randomizzati a guselkumab (N = 825) hanno ricevuto 100 mg alle Settimane 0 e 4, e poi ogni 8 settimane (q8w), fino alla Settimana 48 (VOYAGE 1) e alla Settimana 20 (VOYAGE 2). I pazienti randomizzati ad adalimumab (N = 582) hanno ricevuto 80 mg alla Settimana 0 e 40 mg alla Settimana 1, seguiti da 40 mg ogni due settimane (q2s) fino alla Settimana 48 (VOYAGE 1) e alla Settimana 23 (VOYAGE 2). In entrambi gli studi, i pazienti randomizzati al placebo (N = 422) ricevevano guselkumab 100 mg alle Settimane 16, 20 e in seguito q8w. Nello studio VOYAGE 1, tutti i pazienti, compresi quelli randomizzati ad adalimumab alla Settimana 0, hanno iniziato a ricevere guselkumab in aperto q8w dalla Settimana 52. Nello studio VOYAGE 2, i pazienti randomizzati a guselkumab alla Settimana 0, che risultavano responder al PASI 90 (Psoriasis Area and Severity Index) alla Settimana 28, sono stati nuovamente randomizzati per continuare il trattamento con guselkumab q8w (trattamento di mantenimento) o per ricevere il placebo (sospensione del trattamento). I pazienti che erano stati sospesi dal trattamento hanno re-iniziato guselkumab (somministrato al momento del ritrattamento, 4 settimane dopo e successivamente q8w) quando hanno avuto una perdita di almeno il 50% del miglioramento del PASI alla Settimana 28. I pazienti randomizzati ad adalimumab alla Settimana 0 che erano PASI 90 non responder hanno ricevuto guselkumab alle Settimane 28, 32 e in seguito q8w. In VOYAGE 2, tutti i pazienti hanno iniziato a ricevere guselkumab in aperto q8w dalla Settimana 76.

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

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

L'efficacia di guselkumab è stata valutata in relazione alla malattia cutanea complessiva, alla malattia regionale (cuoio capelluto e unghie delle mani e dei piedi), alla qualità della vita e agli esiti riferiti dal paziente. Gli endpoint co-primari negli studi VOYAGE 1 e 2 erano la percentuale di pazienti trattati con guselkumab che avevano ottenuto un punteggio IGA di 0 o minimo (IGA 0/1) e una risposta PASI 90 alla Settimana 16 rispetto al placebo (vedere Tabella 3).

Malattia complessiva della pelle

Il trattamento con guselkumab ha portato a miglioramenti significativi nei valori dell'attività della malattia, rispetto al placebo e ad adalimumab alla Settimana 16 e rispetto ad adalimumab nelle Settimane 24 e 48. I risultati di efficacia chiave per gli endpoint primari e i principali endpoint secondari dello studio sono mostrati nella Tabella 3 riportata di seguito.

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

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

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

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

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

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

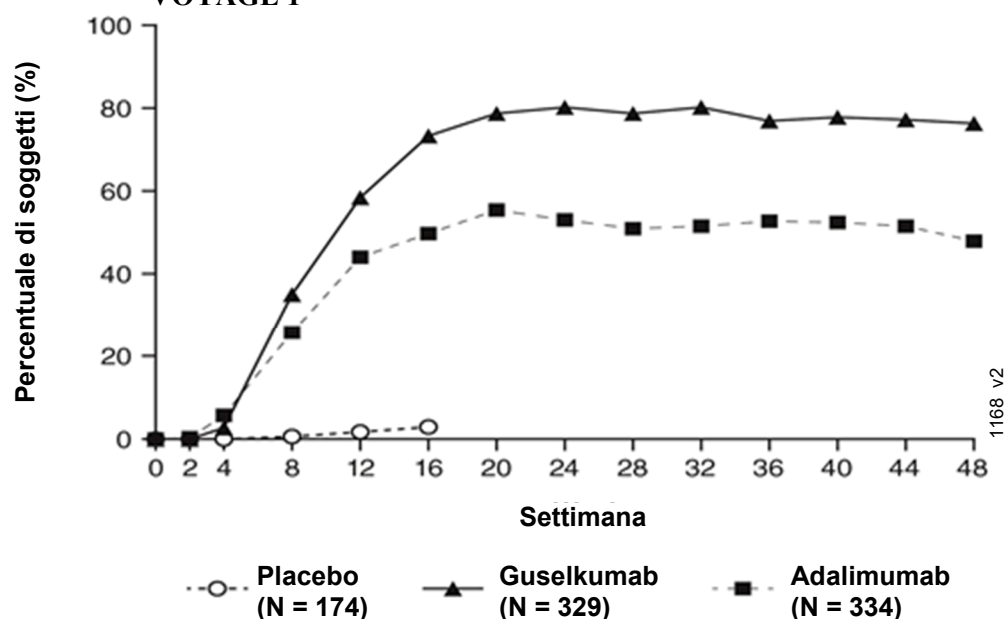
^d i confronti tra guselkumab e adalimumab non sono stati effettuati.

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

Risposta nel corso del tempo

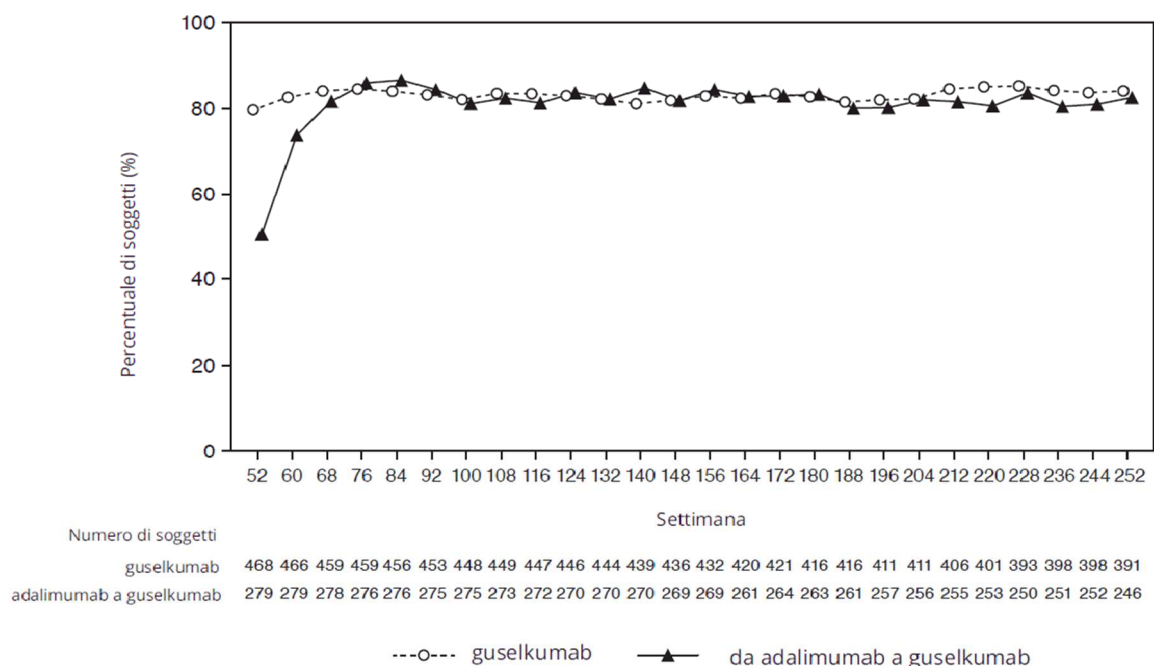
Guselkumab ha dimostrato una rapida efficacia, con una percentuale di miglioramento nel PASI significativamente maggiore rispetto al placebo a partire dalla Settimana 2 ($p < 0,001$). La percentuale di pazienti che ottenevano una risposta PASI 90 era numericamente superiore per guselkumab rispetto ad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

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



Nello studio VOYAGE 1, per i pazienti che hanno ricevuto un trattamento continuo con guselkumab, il tasso di risposta PASI 90 è stato mantenuto dalla Settimana 52 alla Settimana 252. Per i pazienti randomizzati ad adalimumab alla Settimana 0 che sono passati a guselkumab alla Settimana 52, il tasso di risposta PASI 90 è aumentato dalla Settimana 52 fino alla Settimana 76 ed è stato poi mantenuto fino alla Settimana 252 (vedere Figura 2).

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



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

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

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

Malattia regionale

Negli studi VOYAGE 1 e 2, alla Settimana 16 ($p < 0,001$, Tabella 4), sono stati osservati miglioramenti significativi nella psoriasi del cuoio capelluto, delle mani e dei piedi e delle unghie (misurati rispettivamente mediante lo Scalp-specific Investigator Global Assessment [Ss-IGA], il Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet [hf-PGA], il Fingernail Physician's Global Assessment [f-PGA], il Nail Psoriasis Severity Index [NAPSI]) nei pazienti trattati con guselkumab rispetto ai pazienti trattati con placebo. Guselkumab ha dimostrato superiorità rispetto ad adalimumab nella psoriasi del cuoio capelluto e delle mani e dei piedi, sia alla Settimana 24 (VOYAGE 1 e 2) che alla Settimana 48 (VOYAGE 1) ($p \leq 0,001$, eccetto per la psoriasi delle mani e dei piedi alla Settimana 24 [VOYAGE 2] e alla Settimana 48 [VOYAGE 1], $p < 0,05$).

Tabella 4. Riepilogo delle risposte della malattia regionale negli studi VOYAGE 1 e VOYAGE 2

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

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

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

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

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

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

Qualità della vita /Questionari dei pazienti

Negli studi VOYAGE 1 e 2, alla Settimana 16, sono stati ottenuti miglioramenti significativi della qualità della vita correlata alla salute, misurata tramite il Dermatology Life Quality Index (DLQI), dei sintomi legati alla psoriasi riferiti dal paziente (prurito, dolore, bruciore, dolore pungente e rigidità della pelle) e dei segni (secchezza cutanea, screpolature, desquamazione, sfaldamento, rossore e sanguinamento) misurati mediante lo Psoriasis Symptoms and Signs Diary (PSSD), nei pazienti trattati con guselkumab rispetto a ai pazienti trattati con placebo (Tabella 5). I Segni di miglioramento riportati nei questionari dei pazienti sono stati mantenuti fino alla Settimana 24 (VOYAGE 1 e 2) e alla Settimana 48 (VOYAGE 1). Nello studio VOYAGE 1, per i pazienti che ricevevano il trattamento con guselkumab in continuo, questi miglioramenti sono stati mantenuti nella fase in aperto fino alla Settimana 252 (Tabella 6).

Tabella 5. Riepilogo degli esiti riferiti dal paziente alla Settimana 16 negli studi VOYAGE 1 e VOYAGE 2

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

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

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

^c $p < 0,001$ per confronto tra guselkumab e placebo per i principali endpoint secondari.

Tabella 6. Riepilogo degli esiti riferiti dal paziente nella fase in aperto nello studio VOYAGE 1

	guselkumab			adalimumab-guselkumab		
	Settimana 76	Settimana 156	Settimana 252	Settimana 76	Settimana 156	Settimana 252
Punteggio DLQI > 1 al basale, n	445	420	374	264	255	235
Pazienti con DLQI 0/1	337 (75,7%)	308 (73,3%)	272 (72,7%)	198 (75,0%)	190 (74,5%)	174 (74,0%)
PSSD Punteggio Sintomi, pazienti con punteggio basale > 0	347	327	297	227	218	200
Punteggio sintomi = 0, n (%)	136 (39,2%)	130 (39,8%)	126 (42,4%)	99 (43,6%)	96 (44,0%)	96 (48,0%)
PSSD Punteggio segni, pazienti con punteggio basale 0	347	327	297	228	219	201
Punteggio segni = 0, n (%)	102 (29,4%)	94 (28,7%)	98 (33,0%)	71 (31,1%)	69 (31,5%)	76 (37,8%)

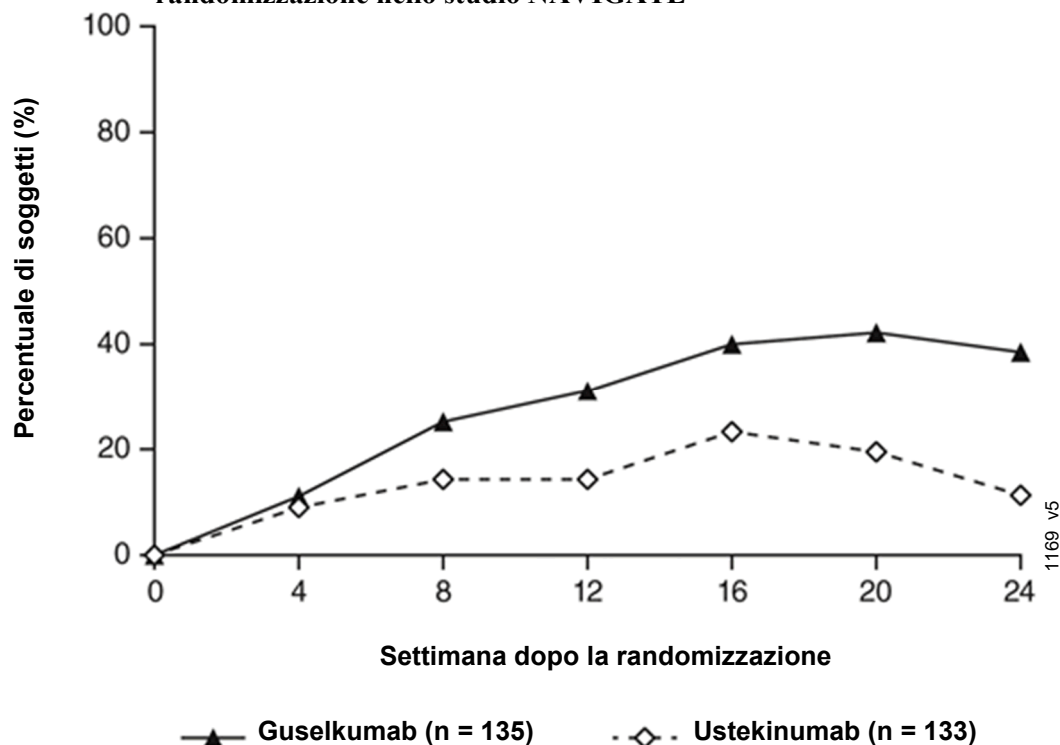
Nello studio VOYAGE 2, i pazienti trattati con guselkumab avevano ottenuto un miglioramento significativamente maggiore dal basale rispetto al placebo nella misurazione della qualità di vita correlata alla salute, dell'ansia, della depressione e delle limitazioni dell'attività lavorativa alla Settimana 16, misurati, rispettivamente, con il 36-item Short Form (SF-36), con la Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) e con il (Work Limitations Questionnaire (WLQ)). I miglioramenti mostrati nel questionario SF-36, nella scala HADS e nel questionario WLQ sono stati tutti mantenuti fino alla Settimana 48 e nella fase in aperto fino alla Settimana 252 nei pazienti randomizzati alla terapia di mantenimento alla Settimana 28.

NAVIGATE

Lo studio NAVIGATE ha esaminato l'efficacia di guselkumab nei pazienti che non hanno risposto in modo adeguato (cioè che, non hanno ottenuto una risposta di 'remissione completa della malattia' o di 'persistenza di malattia minima' definita come IGA ≥ 2) a ustekinumab alla Settimana 16. Tutti i pazienti (N = 871) hanno ricevuto ustekinumab in aperto (45 mg $\leq$ 100 kg e 90 mg $>$ 100 kg) alle Settimane 0 e 4. Alla Settimana 16, 268 pazienti con un punteggio IGA ≥ 2 , sono stati randomizzati a continuare il trattamento con ustekinumab (N = 133) q12s, o ad iniziare il trattamento con guselkumab (N = 135) alle Settimane 16, 20 e in seguito q8w. Le caratteristiche al basale per i pazienti randomizzati sono state simili a quelle osservate negli studi VOYAGE 1 e 2.

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

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



ECLIPSE

L'efficacia e la sicurezza di guselkumab sono state anche investigate in uno studio in doppio cieco di confronto con secukinumab. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere guselkumab (N = 534; 100 mg alla Settimana 0, 4 e ogni 8 settimane da allora in poi), o secukinumab (N = 514; 300 mg alla settimana 0, 1, 2, 3, 4 e ogni 4 settimane q4w da allora in poi). L'ultima dose è stata alla Settimana 44 per entrambi i gruppi di trattamento.

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

Guselkumab è risultato superiore a secukinumab come misurato dall'endpoint primario della risposta PASI 90 alla Settimana 48 (84,5% contro 70,0%, $p < 0,001$). I tassi comparativi di risposta PASI sono presentati nella Tabella 7.

Tabella 7. Tassi di risposta PASI nello studio ECLIPSE

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

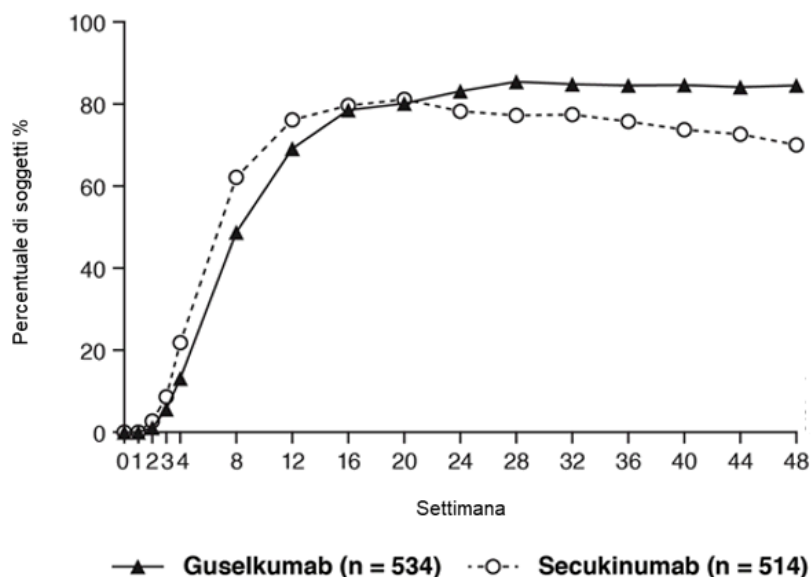
^a $p < 0,001$ per superiorità

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

^c test formale statistico non effettuato

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

Figura 4. Percentuale di pazienti che hanno raggiunto una Risposta PASI 90 per visita fino alla Settimana 48 (Pazienti randomizzati alla Settimana 0) nello studio ECLIPSE.



Artrite psoriasica (PsA)

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

DISCOVER 1 e DISCOVER 2

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

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

Segni e sintomi

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

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

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

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

La risposta clinica è stata mantenuta fino alla Settimana 52 in base ai tassi di risposta ACR 20/50/70, DAS 28 (CRP), MDA, IGA e PASI 90 negli studi DISCOVER 1 e DISCOVER 2 (vedere Tabella 9).

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

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

^a Assenza del braccio placebo dopo la Settimana 24.

^b Pazienti valutabili con uno status di risposta osservato.

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

La risposta clinica è stata mantenuta fino alla Settimana 100, in base ai tassi di risposta ACR 20/50/70, DAS 28 (CRP), MDA, IGA e PASI 90 nello studio DISCOVER 2 (vedere Tabella 10).

Tabella 10. Risposte cliniche nello studio DISCOVER 2 alla Settimana 100^a

	guselkumab 100 mg q8w	guselkumab 100 mg q4w
ACR 20		
N ^b	223	219
Risposta %	82,1%	84,9%
ACR 50		
N ^b	224	220
Risposta %	60,7%	62,3%
ACR 70		
N ^b	224	220
Risposta %	39,3%	38,6%

DAS 28 (CRP), variazione rispetto al basale		
N ^c	223	219
Media (SD)	-2,37 (1,215)	-2,36 (1,120)
MDA		
N ^b	224	220
Risposta %	44,6%	42,7%
Pazienti con BSA $\geq 3\%$ e IGA ≥ 2 al basale		
Risposta IGA		
N ^b	165	170
Risposta %	76,4%	82,4%
PASI 90		
N ^b	164	170
Risposta %	75,0%	80,0%

^a Assenza del braccio placebo dopo la Settimana 24.

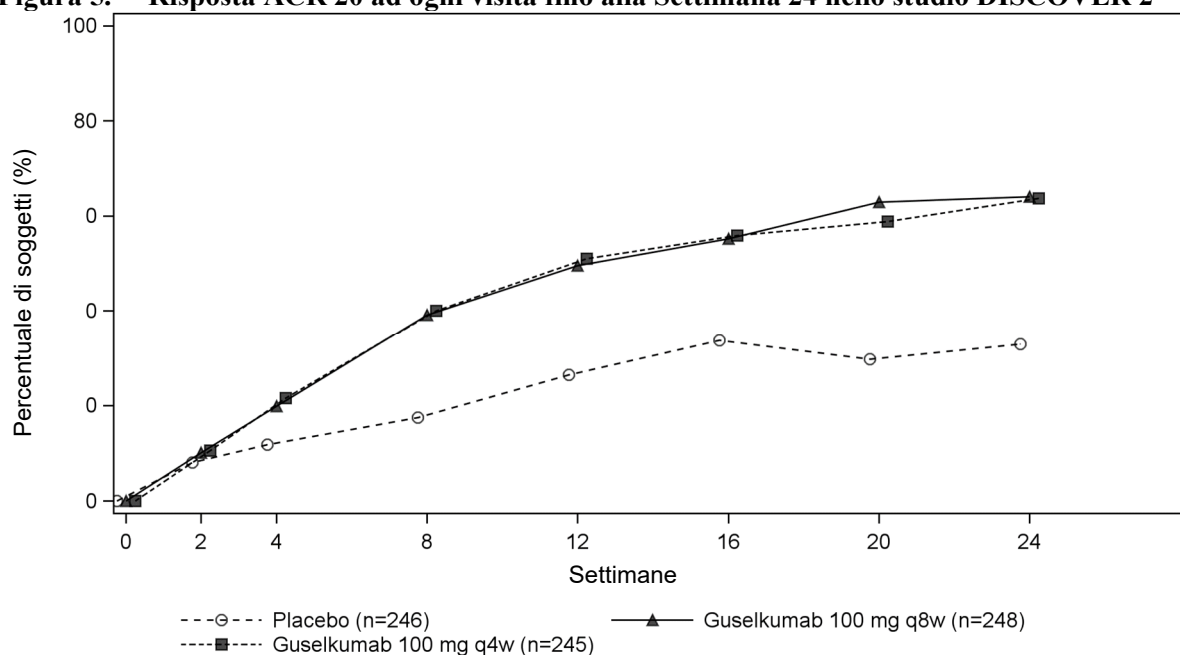
^b Pazienti valutabili con uno status di risposta osservato.

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

Risposta nel tempo

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

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



Nello studio DISCOVER 2, per i pazienti che hanno ricevuto il trattamento continuo con guselkumab alla Settimana 24, la risposta ACR 20 è stata mantenuta dalla Settimana 24 alla Settimana 52 (vedere Figura 6). Per i pazienti che hanno ricevuto il trattamento continuo con guselkumab alla Settimana 52, la risposta ACR 20 è stata mantenuta dalla Settimana 52 alla Settimana 100 (vedere Figura 7).

Figura 6. Risposta ACR 20 ad ogni visita dalla Settimana 24 alla Settimana 52 nello studio DISCOVER 2

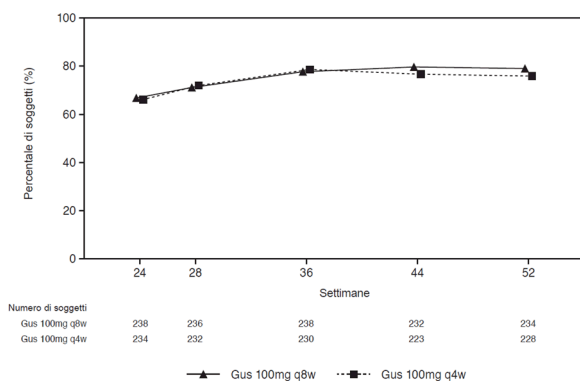
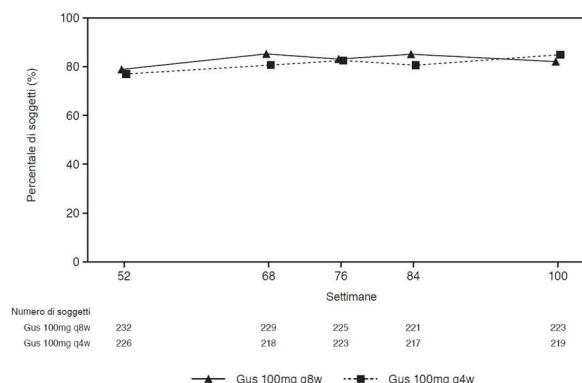


Figura 7. Risposta ACR 20 ad ogni visita dalla Settimana 52 alla Settimana 100 nello studio DISCOVER 2



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

Negli studi DISCOVER 1 e 2 sono stati evidenziati miglioramenti in tutte le componenti dei punteggi ACR, inclusa la valutazione del dolore da parte dei pazienti. In entrambi gli studi, alla Settimana 24 la percentuale di pazienti che hanno ottenuto una risposta secondo i criteri di risposta modificati per la PsA (PsARC) è risultata più elevata nei gruppi trattati con guselkumab rispetto al placebo. Le risposte PsARC sono state mantenute dalla Settimana 24 alla Settimana 52 nello studio DISCOVER 1 ed alla Settimana 100 nello studio DISCOVER 2.

Dattilite ed entesite sono state valutate in base ai dati aggregati provenienti da DISCOVER 1 e 2. Alla Settimana 24, tra i pazienti con dattilite al basale la percentuale di pazienti con risoluzione della dattilite era maggiore nel gruppo guselkumab q8w (59,4%, p nominale $< 0,001$) e nel gruppo guselkumab q4w (63,5%, $p = 0,006$) rispetto al gruppo placebo (42,2%). Alla Settimana 24, tra i pazienti con entesite al basale, la percentuale di pazienti con risoluzione dell'entesite era maggiore nel gruppo guselkumab q8w (49,6%, p nominale $< 0,001$) e nel gruppo guselkumab q4w (44,9%, $p = 0,006$) rispetto al gruppo placebo (29,4%). Alla Settimana 52, le percentuali di pazienti con risoluzione della dattilite (81,2% nel gruppo q8w e 80,4% nel gruppo q4w) e con risoluzione dell'entesite (62,7% nel gruppo q8w e 60,9% nel gruppo q4w) sono state mantenute. Nello studio DISCOVER 2, fra i pazienti con dattilite ed entesite al basale, la percentuale di pazienti con risoluzione della dattilite (91,1% nel gruppo q8w e 82,9% nel gruppo q4w) e con risoluzione dell'entesite (77,5% nel gruppo q8w e 67,7% nel gruppo q4w) è stata mantenuta alla Settimana 100.

Negli studi DISCOVER 1 e 2, alla Settimana 24 i pazienti trattati con guselkumab, che avevano spondilite con artrite periferica come manifestazione primaria, hanno mostrato un maggior miglioramento dell'indice BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) rispetto al basale, in confronto ai pazienti trattati con placebo. Il miglioramento del BASDAI è stato mantenuto dalla Settimana 24 alla Settimana 52 nello studio DISCOVER 1 ed alla Settimana 100 nello studio DISCOVER 2.

Risposta radiografica

Nello studio DISCOVER 2, l'inibizione della progressione del danno strutturale è stata misurata radiograficamente ed espressa come variazione media rispetto al basale nel punteggio totale di van der Heijde-Sharp (vdH-S) modificato. Alla Settimana 24 il gruppo guselkumab q4w ha mostrato una minor progressione radiografica, in modo statisticamente significativo, mentre il gruppo guselkumab q8w ha mostrato numericamente una minor progressione rispetto al gruppo placebo (Tabella 11). I benefici osservati con il regime di somministrazione di guselkumab q4w sull'inibizione della progressione radiografica (ad esempio, una variazione media inferiore del punteggio totale vdH-S

modificato rispetto al basale nel gruppo q4w rispetto al gruppo placebo) erano più pronunciati fra i pazienti che presentavano al basale sia un valore elevato di proteina C reattiva sia un alto numero di articolazioni con erosioni.

Tabella 11. Variazione rispetto al basale del punteggio totale vdH-S modificato alla Settimana 24 nello studio DISCOVER 2

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

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

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

^c variazione media LS = variazione quadratica minima media

^d IC = intervallo di confidenza

Alla Settimana 52 ed alla Settimana 100, la variazione media rispetto al basale del punteggio totale vdH-S modificato era simile nei gruppi guselkumab q8w e q4w (Tabella 12).

Tabella 12. Variazione rispetto al basale del punteggio totale vdH-S modificato alla Settimana 52 e alla Settimana 100 nello studio DISCOVER 2

	N ^a	Variazione media (SD ^b) rispetto al basale del punteggio totale vdH-S modificato
Settimana 52		
guselkumab 100 mg q8w	235	0,97 (3,623)
guselkumab 100 mg q4w	229	1,07 (3,843)
Settimana 100		
guselkumab 100 mg q8w	216	1,50 (4,393)
guselkumab 100 mg q4w	211	1,68 (7,018)

^a Pazienti valutabili che hanno una variazione osservata nel periodo di tempo indicato

^b SD = deviazione standard

Nota: nessun gruppo trattato con placebo dopo la Settimana 24

Funzionalità fisica e qualità della vita correlata alla salute

Negli studi DISCOVER 1 e 2, alla Settimana 24 i pazienti trattati con guselkumab hanno mostrato un miglioramento significativo ($p < 0,001$) della funzionalità fisica rispetto ai pazienti trattati con placebo, in base alle valutazioni ottenute con il questionario HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire-Disability Index*). I miglioramenti dell'HAQ-DI sono stati mantenuti dalla Settimana 24 alla Settimana 52 nello studio DISCOVER 1 ed alla Settimana 100 nello studio DISCOVER 2.

Alla Settimana 24 un miglioramento significativamente maggiore rispetto al basale del punteggio *SF-36 Physical Component Summary* (PCS) è stato osservato tra i pazienti trattati con guselkumab rispetto ai pazienti trattati con placebo nello studio DISCOVER 1 ($p < 0,001$ per entrambi i gruppi di somministrazione) e nello studio DISCOVER 2 ($p = 0,006$ per il gruppo con somministrazione q4w). Alla Settimana 24, un aumento maggiore del punteggio nella scala FACIT-F (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*) rispetto al basale è stato osservato tra i pazienti trattati con guselkumab rispetto ai pazienti trattati con placebo in entrambi gli studi. In DISCOVER 2, alla Settimana 24 miglioramenti più pronunciati della qualità della vita correlata alla salute, misurati dall'indice DLQI (*Dermatology Life Quality Index*), sono stati osservati tra i pazienti trattati con guselkumab rispetto ai pazienti trattati con placebo. I miglioramenti dei punteggi SF-36 PCS, FACIT-F e DLQI sono stati mantenuti dalla Settimana 24 alla Settimana 52 nello studio DISCOVER 1 ed alla Settimana 100 nello studio DISCOVER 2.

Colite ulcerosa

L'efficacia e la sicurezza di guselkumab sono state valutate in tre studi di Fase III, multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo (studio di induzione endovenosa QUASAR, studio di mantenimento QUASAR e studio di induzione sottocutanea ASTRO) in pazienti adulti con colite ulcerosa attiva di grado da moderato a severo che presentavano una risposta inadeguata, perdita

di risposta o intolleranza a corticosteroidi, immunomodulatori convenzionali (AZA, 6-MP), terapia biologica (bloccanti del TNF, vedolizumab) un inibitore della Janus chinasi (JAK) e/o modulatori dei recettori della sfingosina-1-fosfato (S1PRM) pertinenti solo allo studio ASTRO. Inoltre, l'efficacia e la sicurezza di guselkumab sono state valutate in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, di Fase IIb di determinazione della dose di induzione (studio di induzione QUASAR di determinazione della dose) che ha arruolato una popolazione di pazienti con colite ulcerosa simile allo studio di induzione di Fase III.

L'attività della malattia è stata valutata mediante il punteggio Mayo modificato (mMS), un punteggio Mayo in 3 componenti (0-9) che consiste nella somma dei seguenti sottopunteggi (da 0 a 3 per ciascun sottopunteggio): frequenza delle evacuazioni (SFS), sanguinamento rettale (RBS) e risultati dell'endoscopia (ES) esaminata a livello centrale. La colite ulcerosa attiva di grado da moderato a severo è stata definita come un mMS compreso tra 5 e 9, un RBS ≥ 1 e un ES di 2 (definito da eritema marcato, pattern vascolare assente, friabilità e/o erosioni) o un ES di 3 (definito da sanguinamento spontaneo e ulcerazione).

Studio di induzione: QUASAR IS

Nello studio di induzione QUASAR IS, i pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 3:2 a ricevere guselkumab 200 mg o placebo mediante infusione endovenosa alla Settimana 0, alla Settimana 4 e alla Settimana 8. È stato valutato un totale di 701 pazienti. Al basale, l'mMS mediano era 7, con il 35,5% dei pazienti con mMS al basale compreso tra 5 e 6 e il 64,5% con mMS compreso tra 7 e 9 e il 67,9% dei pazienti con ES al basale pari a 3. L'età mediana era di 39 anni (da 18 a 79 anni); il 43,1% era di sesso femminile e il 72,5% era di etnia bianca, il 21,4% di etnia asiatica e 1% di etnia nera.

Ai pazienti arruolati è stato consentito di utilizzare dosi stabili di aminosalicilati orali, MTX, 6-MP, AZA e/o corticosteroidi orali. Al basale, il 72,5% dei pazienti riceveva aminosalicilati, il 20,8% dei pazienti riceveva immunomodulatori (MTX, 6-MP o AZA) e il 43,1% dei pazienti riceveva corticosteroidi. Non erano consentite terapie biologiche concomitanti o JAK inibitori.

In totale, il 49,1% dei pazienti aveva precedentemente fallito almeno una terapia biologica e/o un JAK inibitore. Tra questi pazienti, l'87,5%, il 54,1% e il 18% avevano precedentemente fallito un bloccante del TNF, vedolizumab o un JAK inibitore, rispettivamente, e il 47,4% aveva fallito il trattamento con 2 o più di queste terapie. In totale, il 48,4% dei pazienti era naïve alla terapia biologica e ai JAK inibitori mentre il 2,6% aveva ricevuto in precedenza un farmaco biologico o un JAK inibitore, ma non aveva fallito.

L'endpoint primario era la remissione clinica definita dal mMS alla Settimana 12. Gli endpoint secondari alla Settimana 12 includevano remissione sintomatica, guarigione endoscopica, risposta clinica, guarigione istologica-endoscopica della mucosa, risposta alla stanchezza e remissione IBDQ (Tabella 13).

Percentuali significativamente maggiori di pazienti erano in remissione clinica alla Settimana 12 nel gruppo trattato con guselkumab rispetto al gruppo trattato con placebo.

Tabella 13. Percentuale di pazienti che soddisfano gli endpoint di efficacia alla Settimana 12 nello studio QUASAR IS

Endpoint	Placebo %	Guselkumab Induzione endovenosa da 200 mg ^a %	Differenza di trattamento (IC al 95%)
Remissione clinica^b			
Popolazione totale	8% (N=280)	23% (N=421)	15% (10%; 20%) ^c
Naïve ai farmaci biologici e ai JAK inibitori ^d	12% (N=137)	32% (N=202)	20% (12%; 28%)
Precedente fallimento di farmaci biologici e/o di JAK inibitori ^e	4% (N=136)	13% (N=208)	9% (3%; 14%)

Remissione sintomatica^f			
Popolazione totale	21% (N=280)	50% (N=421)	29% (23%; 36%) ^e
Naïve ai farmaci biologici e ai JAK inibitori ^d	26% (N=137)	60% (N=202)	34% (24%; 44%)
Precedente fallimento di farmaci biologici e/o di JAK inibitori ^e	14% (N=136)	38% (N=208)	24% (16%; 33%)
Guarigione endoscopica^g			
Popolazione totale	11% (N=280)	27% (N=421)	16% (10%; 21%) ^e
Naïve ai farmaci biologici e ai JAK inibitori ^d	17% (N=137)	38% (N=202)	21% (12%; 30%)
Precedente fallimento di farmaci biologici e/o di JAK inibitori ^e	5% (N=136)	15% (N=208)	10% (4%; 16%)
Risposta clinica^h			
Popolazione totale	28% (N=280)	62% (N=421)	34% (27%; 41%) ^e
Naïve ai farmaci biologici e ai JAK inibitori ^d	35% (N=137)	71% (N=202)	36% (26%; 46%)
Precedente fallimento di farmaci biologici e/o di JAK inibitori ^e	20% (N=136)	51% (N=208)	32% (22%; 41%)
Guarigione istologica-endoscopica della mucosaⁱ			
Popolazione totale	8% (N=280)	24% (N=421)	16% (11%; 21%) ^e
Naïve ai farmaci biologici e ai JAK inibitori ^d	11% (N=137)	33% (N=202)	22% (13%; 30%)
Precedente fallimento di farmaci biologici e/o di JAK inibitori ^e	4% (N=136)	13% (N=208)	9% (3%; 15%)
Risposta alla stanchezza^j			
Popolazione totale	21% (N=280)	41% (N=421)	20% (13%; 26%) ^e
Naïve ai farmaci biologici e ai JAK inibitori ^d	29% (N=137)	42% (N=202)	12% (2%; 23%)
Precedente fallimento di farmaci biologici e/o di JAK inibitori ^e	13% (N=136)	38% (N=208)	25% (17%; 34%)
Remissione IBDQ^k			
Popolazione totale	30% (N=280)	51% (N=421)	22% (15%; 29%) ^e
Naïve ai farmaci biologici e ai JAK inibitori ^d	34% (N=137)	62% (N=202)	28% (18%; 38%)
Precedente fallimento di farmaci biologici e/o di JAK inibitori ^e	24% (N=136)	39% (N=208)	15% (5%; 25%)

^a Guselkumab 200 mg come induzione endovenosa alla Settimana 0, alla Settimana 4 e alla Settimana 8.

^b Un sottopunteggio di frequenza delle evacuazioni di 0 o 1 e non aumentato rispetto al basale, un sottopunteggio di sanguinamento rettale di 0 e un sottopunteggio endoscopico di 0 o 1 senza friabilità.

^c $p < 0,001$, differenza di trattamento aggiustata (IC al 95%) in base al metodo di Cochran-Mantel-Haenszel (aggiustato per i fattori di stratificazione: stato di fallimento biologico e/o del JAK inibitore e uso concomitante di corticosteroidi al basale).

^d Altri 7 pazienti nel gruppo placebo e 11 pazienti nel gruppo guselkumab erano stati precedentemente esposti a un farmaco biologico o a un JAK inibitore ma non avevano fallito.

^e Include risposta inadeguata, perdita di risposta o intolleranza alla terapia biologica (bloccanti del TNF, vedolizumab) e/o un inibitore della Janus chinasi (JAK) per la colite ulcerosa.

^f Un sottopunteggio di frequenza delle evacuazioni di 0 o 1 e non aumentato rispetto al basale dell'induzione, e un sottopunteggio di sanguinamento rettale di 0.

^g Sottopunteggio endoscopico di 0 o 1 senza friabilità.

^h Riduzione rispetto al basale dell'induzione nel punteggio Mayo modificato di $\geq 30\%$ e ≥ 2 punti, con una riduzione ≥ 1 punto rispetto al basale nel sottopunteggio del sanguinamento rettale o un sottopunteggio del sanguinamento rettale di 0 o 1.

ⁱ Una combinazione di guarigione istologica [infiltrazione di neutrofili in $< 5\%$ delle cripte, nessuna distruzione delle cripte e nessuna erosione, ulcerazione o tessuto di granulazione secondo il sistema di classificazione Geboes] e guarigione endoscopica come definito sopra.

^j La stanchezza è stata valutata utilizzando il modello abbreviato del PROMIS-Fatigue 7a. La risposta alla stanchezza è stata definita come un miglioramento ≥ 7 punti rispetto al basale, considerato clinicamente significativo.

^k Punteggio del questionario sulla malattia infiammatoria intestinale totale ≥ 170 .

Lo studio QUASAR IS e lo studio QUASAR di determinazione della dose di induzione hanno arruolato anche 48 pazienti con mMS al basale di 4, incluso un ES di 2 o 3 e un RBS ≥ 1 . Nei pazienti con mMS al basale pari a 4, l'efficacia di guselkumab rispetto al placebo, misurata in base alla remissione clinica, alla risposta clinica e alla guarigione endoscopica alla Settimana 12, era coerente con la popolazione totale affetta da colite ulcerosa attiva di grado da moderato a severo.

Sottopunteggi relativi a sanguinamento rettale e frequenza delle evacuazioni

Sono state osservate riduzioni del sanguinamento rettale e dei sottopunteggi di frequenza delle evacuazioni già alla Settimana 2 nei pazienti trattati con guselkumab e hanno continuato a ridursi fino alla Settimana 12.

Studio di mantenimento: QUASAR MS

Lo studio QUASAR MS ha valutato 568 pazienti che hanno ottenuto una risposta clinica 12 settimane dopo la somministrazione endovenosa di guselkumab nello studio QUASAR IS o nello studio QUASAR di determinazione della dose di induzione. Nel QUASAR MS, questi pazienti sono stati randomizzati per ricevere un regime di mantenimento sottocutaneo con guselkumab 100 mg ogni 8 settimane, guselkumab 200 mg ogni 4 settimane o placebo per 44 settimane.

L'endpoint primario era la remissione clinica definita tramite mMS alla Settimana 44. Gli endpoint secondari alla Settimana 44 includevano, ma non erano limitati a, remissione sintomatica, guarigione endoscopica, remissione clinica senza corticosteroidi, guarigione istologica-endoscopica della mucosa, risposta alla stanchezza e remissione IBDQ (Tabella 14).

Percentuali significativamente maggiori di pazienti erano in remissione clinica alla Settimana 44 in entrambi i gruppi trattati con guselkumab rispetto al placebo.

Tabella 14. Percentuale di pazienti che soddisfano gli endpoint di efficacia alla Settimana 44 nello studio QUASAR MS

Endpoint	Placebo %	Guselkumab 100 mg q8w iniezione sottocutanea ^a %	Guselkumab 200 mg q4w iniezione sottocutanea ^b %	Differenza di trattamento (IC al 95%)	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Remissione clinica ^c					
Popolazione totale ^d	19% (N=190)	45% (N=188)	50% (N=190)	25% (16%; 34%) ^e	30% (21%; 38%) ^e
Naïve ai farmaci biologici e ai JAK inibitori ^f	26% (N=108)	50% (N=105)	58% (N=96)	24% (12%; 36%)	29% (17%; 41%)
Precedente fallimento di farmaci biologici e/o di JAK inibitori ^g	8% (N=75)	40% (N=77)	40% (N=88)	30% (19%; 42%)	32% (21%; 44%)
Remissione sintomatica ^h					
Popolazione totale ^d	37% (N=190)	70% (N=188)	69% (N=190)	32% (23%; 41%) ^e	31% (21%; 40%) ^e
Naïve ai farmaci biologici e ai JAK inibitori ^f	46% (N=108)	74% (N=105)	76% (N=96)	28% (15%; 40%)	28% (15%; 41%)
Precedente fallimento di farmaci biologici e/o di JAK inibitori ^g	24% (N=75)	65% (N=77)	60% (N=88)	39% (26%; 52%)	37% (23%; 50%)
Remissione clinica senza corticosteroidi ⁱ					
Popolazione totale ^d	18% (N=190)	45% (N=188)	49% (N=190)	26% (17%; 34%) ^e	29% (20%; 38%) ^e
Naïve ai farmaci biologici e ai JAK inibitori ^f	26% (N=108)	50% (N=105)	56% (N=96)	24% (12%; 36%)	27% (14%; 39%)

Precedente fallimento di farmaci biologici e/o di JAK inibitori ^g	7% (N=75)	40% (N=77)	40% (N=88)	32% (21%; 43%)	34% (23%; 45%)
Guarigione endoscopicaⁱ					
Popolazione totale ^d	19% (N=190)	49% (N=188)	52% (N=190)	30% (21%; 38%) ^e	31% (22%; 40%) ^e
Naïve ai farmaci biologici e ai JAK inibitori ^f	26% (N=108)	53% (N=105)	59% (N=96)	27% (15%; 40%)	30% (18%; 42%)
Precedente fallimento di farmaci biologici e/o di JAK inibitori ^g	8% (N=75)	45% (N=77)	42% (N=88)	36% (24%; 48%)	35% (23%; 46%)
Guarigione istologica-endoscopica della mucosa^k					
Popolazione totale ^d	17% (N=190)	44% (N=188)	48% (N=190)	26% (17%; 34%) ^e	30% (21%; 38%) ^e
Naïve ai farmaci biologici e ai JAK inibitori ^f	23% (N=108)	50% (N=105)	56% (N=96)	26% (14%; 38%)	30% (17%; 42%)
Precedente fallimento di farmaci biologici e/o di JAK inibitori ^g	8% (N=75)	38% (N=77)	39% (N=88)	28% (16%; 39%)	31% (20%; 43%)
Risposta clinica^l					
Popolazione totale ^d	43% (N=190)	78% (N=188)	75% (N=190)	34% (25%; 43%) ^e	31% (21%; 40%) ^e
Naïve ai farmaci biologici e ai JAK inibitori ^f	54% (N=108)	83% (N=105)	81% (N=96)	29% (17%; 41%)	26% (14%; 39%)
Precedente fallimento ai farmaci biologici e/o ai JAK inibitori ^g	28% (N=75)	70% (N=77)	67% (N=88)	41% (27%; 54%)	39% (26%; 53%)
Mantenimento della remissione clinica alla Settimana 44 in pazienti che hanno raggiunto la remissione clinica 12 settimane dopo l'induzione					
Popolazione totale ^a	34% (N=59)	61% (N=66)	72% (N=69)	26% (9%; 43%) ^m	38% (23%; 54%) ^e
Naïve ai farmaci biologici e ai JAK inibitori ^f	34% (N=41)	65% (N=43)	79% (N=48)	31% (9%; 51%)	45% (25%; 62%)
Precedente fallimento di farmaci biologici e/o di JAK inibitori ^g	27% (N=15)	60% (N=20)	56% (N=18)	33% (-1%; 62%)	29% (-6%; 59%)
Normalizzazione endoscopicaⁿ					
Popolazione totale ^d	15% (N=190)	35% (N=188)	34% (N=190)	18% (10%; 27%) ^e	17% (9%; 25%) ^e
Naïve ai farmaci biologici e ai JAK inibitori ^f	20% (N=108)	38% (N=105)	42% (N=96)	17% (6%; 29%)	17% (6%; 29%)
Precedente fallimento di farmaci biologici e/o di JAK inibitori ^g	8% (N=75)	31% (N=77)	24% (N=88)	21% (10%; 33%)	16% (6%; 26%)
Risposta alla stanchezza^o					
Popolazione totale ^d	29% (N=190)	51% (N=188)	43% (N=190)	20% (11%; 29%) ^e	13% (3%; 22%) ^m
Naïve ai farmaci biologici e ai JAK inibitori ^f	36% (N=108)	51% (N=105)	53% (N=96)	15% (2%; 28%)	16% (3%; 29%)

Precedente fallimento di farmaci biologici e/o di JAK inibitori ^g	19% (N=75)	47% (N=77)	32% (N=88)	27% (13%; 40%)	13% (1%; 26%)
Remissione IBDQ^p					
Popolazione totale ^d	37% (N=190)	64% (N=188)	64% (N=190)	26% (17%; 36%) ^e	26% (16%; 35%) ^e
Naïve ai farmaci biologici e ai JAK inibitori ^f	49% (N=108)	68% (N=105)	74% (N=96)	19% (6%; 32%)	24% (11%; 37%)
Precedente fallimento di farmaci biologici e/o di JAK inibitori ^g	19% (N=75)	58% (N=77)	53% (N=88)	38% (26%; 50%)	35% (23%; 48%)

^a Guselkumab 100 mg mediante iniezione sottocutanea ogni 8 settimane dopo il regime di induzione.

^b Guselkumab 200 mg mediante iniezione sottocutanea ogni 4 settimane dopo il regime di induzione.

^c Un sottopunteggio di frequenza delle evacuazioni di 0 o 1 e non aumentato rispetto al basale, un sottopunteggio di sanguinamento rettale di 0 e un sottopunteggio endoscopico di 0 o 1 senza friabilità.

^d Pazienti che hanno ottenuto una risposta clinica 12 settimane dopo la somministrazione endovenosa di guselkumab nello studio di induzione QUASAR o nello studio di variazione della dose di induzione QUASAR.

^e $p < 0,001$, differenza di trattamento aggiustata (IC al 95%) in base al metodo di Cochran-Mantel-Haenszel aggiustato per i fattori di stratificazione della randomizzazione.

^f Altri 7 pazienti nel gruppo placebo, 6 pazienti nel gruppo guselkumab 100 mg e 6 pazienti nel gruppo guselkumab 200 mg erano stati precedentemente esposti a un farmaco biologico o a un JAK inibitore, ma non avevano fallito.

^g Include risposta inadeguata, perdita di risposta o intolleranza alla terapia biologica (bloccanti del TNF, vedolizumab) e/o un inibitore della Janus chinasi [JAK] per la colite ulcerosa.

^h Un sottopunteggio di frequenza delle evacuazioni di 0 o 1 e non aumentato rispetto al basale dell'induzione, e un sottopunteggio di sanguinamento rettale di 0.

ⁱ Non richiede alcun trattamento con corticosteroidi per almeno 8 settimane prima della Settimana 44 e soddisfa i criteri per la remissione clinica alla Settimana 44.

^j Un sottopunteggio endoscopico di 0 o 1 senza friabilità.

^k Una combinazione di guarigione istologica [infiltrazione di neutrofili in $< 5\%$ delle cripte, nessuna distruzione delle cripte e assenza di erosioni, ulcerazioni o tessuto di granulazione secondo il sistema di classificazione Geboes] e guarigione endoscopica come definito sopra.

^l Riduzione rispetto al basale dell'induzione nel punteggio Mayo modificato di $\geq 30\%$ e ≥ 2 punti, con una riduzione ≥ 1 punto rispetto al basale nel sottopunteggio del sanguinamento rettale o un sottopunteggio del sanguinamento rettale di 0 o 1.

^m $p < 0,01$, differenza di trattamento aggiustata (IC al 95%) in base al metodo di Cochran-Mantel-Haenszel aggiustato per i fattori di stratificazione della randomizzazione.

ⁿ Un sottopunteggio endoscopico di 0.

^o La stanchezza è stata valutata utilizzando il modello abbreviato del PROMIS-Fatigue 7a. La risposta alla stanchezza è stata definita come un miglioramento ≥ 7 punti rispetto al basale dell'induzione, considerato clinicamente significativo.

^p Punteggio del questionario sulla malattia infiammatoria intestinale totale ≥ 170 .

^q Pazienti che hanno raggiunto la remissione clinica 12 settimane dopo la somministrazione endovenosa di guselkumab nello studio di induzione QUASAR o nello studio di variazione della dose di induzione QUASAR.

^r Altri 3 pazienti nel gruppo placebo, 3 pazienti nel gruppo guselkumab 100 mg e 3 pazienti nel gruppo guselkumab 200 mg erano stati precedentemente esposti a un farmaco biologico o a un JAK inibitore, ma non avevano fallito.

In QUASAR IS e QUASAR MS, l'efficacia e la sicurezza di guselkumab sono state costantemente dimostrate indipendentemente da età, sesso, etnia, peso corporeo e precedente trattamento con una terapia biologica o un JAK inibitore.

In QUASAR MS, i pazienti con elevato carico infiammatorio dopo il completamento delle somministrazioni di induzione hanno ottenuto un ulteriore beneficio da guselkumab 200 mg per via sottocutanea q4w rispetto alla somministrazione di 100 mg per via sottocutanea q8w. Sono state osservate differenze numeriche clinicamente significative $> 15\%$ tra i due gruppi di dosaggio di guselkumab tra i pazienti con un livello di CRP > 3 mg/L dopo il completamento della somministrazione di induzione per i seguenti endpoint alla Settimana 44: remissione clinica (48% 200 mg q4w rispetto al 30% 100 mg q8w), mantenimento della remissione clinica (88% 200 mg q4w rispetto al 50% 100 mg q8w), remissione clinica senza corticosteroidi (46% 200 mg q4w rispetto al 30% 100 mg q8w), guarigione endoscopica (52% 200 mg q4w rispetto al 35% 100 mg q8w), e guarigione istologica-endoscopica della mucosa (46% 200 mg q4w rispetto al 29% 100 mg q8w).

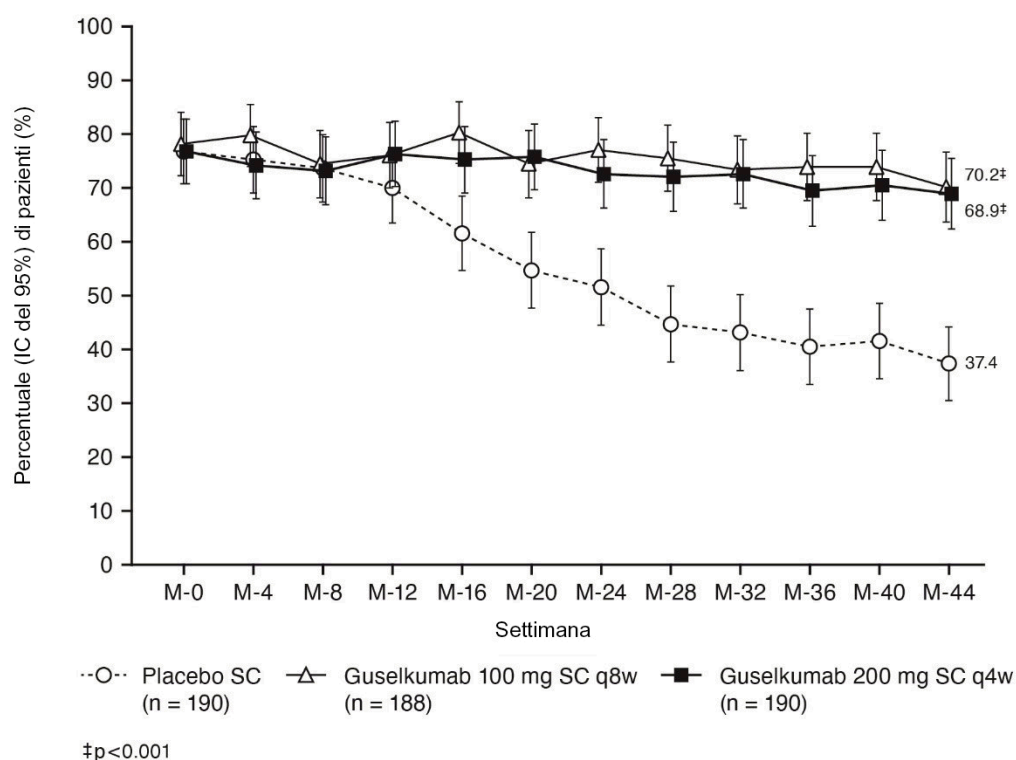
QUASAR MS ha arruolato 31 pazienti con un mMS al basale dell'induzione di 4, incluso un ES di 2 o 3 e un RBS ≥ 1 che hanno ottenuto una risposta clinica 12 settimane dopo la somministrazione

endovenosa di guselkumab nello studio QUASAR IS o QUASAR di determinazione della dose di induzione. In questi pazienti, l'efficacia di guselkumab rispetto al placebo misurata in base alla remissione clinica, alla risposta clinica e alla guarigione endoscopica alla Settimana 44 era coerente con la popolazione totale.

Remissione sintomatica nel tempo

In QUASAR MS la remissione sintomatica, definita come sottopunteggio della frequenza delle evacuazioni pari a 0 o 1 e non aumentato rispetto al basale dell'induzione, e un sottopunteggio del sanguinamento rettale pari a 0 è stata mantenuta fino alla Settimana 44 in entrambi i gruppi di trattamento con guselkumab, mentre è stato osservato un declino nel gruppo placebo (Figura 8):

Figura 8. Percentuale di pazienti in remissione sintomatica fino alla Settimana 44 nello studio QUASAR MS



Pazienti rispondenti al trattamento esteso con guselkumab alla Settimana 24

I pazienti trattati con guselkumab che non erano in risposta clinica alla Settimana 12 di induzione hanno ricevuto guselkumab 200 mg per via sottocutanea alle Settimane 12, 16 e 20. In QUASAR IS, 66/120 (55%) pazienti trattati con guselkumab che non erano in risposta clinica alla Settimana 12 di induzione hanno ottenuto una risposta clinica alla Settimana 24. I pazienti rispondenti a guselkumab alla Settimana 24 sono entrati in QUASAR MS e hanno ricevuto guselkumab 200 mg per via sottocutanea ogni 4 settimane. Alla Settimana 44 di QUASAR MS, 83/123 (67%) di questi pazienti hanno mantenuto la risposta clinica e 37/123 (30%) hanno raggiunto la remissione clinica.

Ripresa dell'efficacia dopo la perdita di risposta a guselkumab

Diciannove pazienti trattati con guselkumab 100 mg per via sottocutanea q8w che hanno manifestato una prima perdita di risposta (10%) tra la Settimana 8 e la Settimana 32 di QUASAR MS hanno ricevuto un dosaggio di guselkumab in cieco con guselkumab 200 mg per via sottocutanea q4w e 11 di questi pazienti (58%) hanno ottenuto una risposta sintomatica e 5 pazienti (26%) hanno raggiunto la remissione sintomatica dopo 12 settimane.

Valutazione istologica ed endoscopica

La remissione istologica è stata definita come un punteggio istologico di Geboes ≤ 2 B.0 (assenza di neutrofili dalla mucosa [sia lamina propria che epitelio], nessuna distruzione della cripta e nessuna erosione, ulcerazione o tessuto di granulazione secondo il sistema di classificazione di Geboes). In

QUASAR IS, la remissione istologica alla Settimana 12 è stata raggiunta nel 40% dei pazienti trattati con guselkumab e nel 19% dei pazienti nel gruppo placebo. In QUASAR MS, la remissione istologica alla Settimana 44 è stata raggiunta nel 59% e nel 61% dei pazienti trattati con guselkumab 100 mg per via sottocutanea q8w e guselkumab 200 mg per via sottocutanea q4w e nel 27% dei pazienti nel gruppo placebo.

La normalizzazione dell'aspetto endoscopico della mucosa è stata definita come ES pari a 0. In QUASAR IS, la normalizzazione endoscopica alla Settimana 12 è stata raggiunta nel 15% dei pazienti trattati con guselkumab e nel 5% dei pazienti nel gruppo placebo.

Esiti compositi istologici-endoscopici della mucosa

Una maggiore proporzione di pazienti trattati con guselkumab 100 mg per via sottocutanea ogni 8 settimane o 200 mg per via sottocutanea ogni 4 settimane, ha raggiunto una combinazione di remissione sintomatica, normalizzazione endoscopica, remissione istologica e calprotectina fecale ≤ 250 mg/kg alla settimana 44 rispetto al placebo (rispettivamente 22% e 28% verso 9%,).

Qualità della vita correlata alla salute

Alla Settimana 12 dello studio QUASAR IS, i pazienti trattati con guselkumab hanno mostrato miglioramenti maggiori e clinicamente significativi rispetto al basale quando comparati al placebo della qualità della vita specifica per la malattia infiammatoria intestinale (*inflammatory bowel disease*, IBD) valutata in base al punteggio totale IBDQ e a tutti i punteggi dei domini IBDQ (sintomi intestinali, tra cui dolore addominale e urgenza intestinale, funzione sistemica, funzione emotiva e funzione sociale). Questi miglioramenti sono stati mantenuti nei pazienti trattati con guselkumab nello studio QUASAR MS fino alla Settimana 44.

Ricoveri ospedalieri correlati alla colite ulcerosa

Fino alla Settimana 12 dello studio QUASAR IS, percentuali inferiori di pazienti nel gruppo con guselkumab rispetto al gruppo con placebo hanno avuto ricoveri ospedalieri correlati alla colite ulcerosa (1,9%; 8/421 rispetto al 5,4% 15/280).

ASTRO

Nello studio ASTRO, i pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 1:1:1 a ricevere un'induzione con guselkumab 400 mg per via sottocutanea alle Settimane 0, 4 e 8, seguita da un mantenimento con guselkumab 100 mg per via sottocutanea ogni 8 settimane; o un'induzione con guselkumab 400 mg per via sottocutanea alle Settimane 0, 4 e 8, seguita da un mantenimento con guselkumab 200 mg per via sottocutanea ogni 4 settimane; o placebo.

Sono stati valutati in totale 418 pazienti. L'età mediana dei pazienti era di 40 anni (con un intervallo di età compreso tra 18 e 80 anni), il 38,8% era di sesso femminile e il 64,6% si identificava come bianco, il 28,9% come asiatico e il 3,1% come nero.

Ai pazienti arruolati è stato consentito di utilizzare dosi stabili di aminosalicilati orali, immunomodulatori (AZA, 6-MP, MTX) e/o corticosteroidi orali (fino a 20 mg/die di prednisone o equivalente). Al basale, il 77,3% dei pazienti riceveva aminosalicilati, il 20,1% dei pazienti riceveva immunomodulatori e il 32,8% dei pazienti riceveva corticosteroidi. Non erano consentite terapie biologiche concomitanti, JAK inibitori o S1PRM. In totale, il 40,2% dei pazienti aveva precedentemente fallito il trattamento con almeno una terapia biologica, un JAK inibitore e/o un S1PRM; il 58,1% era naïve alla terapia biologica, ai JAK inibitori e agli S1PRM, mentre l'1,7% aveva ricevuto in precedenza un farmaco biologico, un JAK inibitore o un S1PRM, ma non aveva fallito.

L'endpoint primario dello studio ASTRO era la remissione clinica definita dal mMS alla Settimana 12. Gli endpoint secondari alla Settimana 12 includevano remissione sintomatica, guarigione endoscopica, risposta clinica e guarigione istologica-endoscopica della mucosa (vedere Tabella 15). Gli endpoint secondari alla Settimana 24 includevano remissione clinica e guarigione endoscopica (vedere Tabella 16).

Tabella 15: Percentuale di pazienti che hanno raggiunto gli endpoint di efficacia alla Settimana 12 nello studio ASTRO

Endpoint	Placebo %	Guselkumab Induzione sottocutanea da 400 mg ^a %	Differenza di trattamento vs placebo (IC al 95%) ^b
Remissione clinica^c			
Popolazione totale	6% (N=139)	28% (N=279)	21% (15%; 28%) ^e
Naïve ai farmaci biologici, ai JAK inibitori e agli S1PRM ^f	9% (N=79)	36% (N=164)	27% (18%; 37%)
Precedente fallimento di farmaci biologici, di JAK inibitori e/o di S1PRM ^g	4% (N=56)	16% (N=112)	12% (3%; 20%)
Remissione sintomatica^d			
Popolazione totale	21% (N=139)	51% (N=279)	30% (22%; 39%) ^e
Naïve ai farmaci biologici, ai JAK inibitori e agli S1PRM ^f	25% (N=79)	59% (N=164)	34% (22%; 46%)
Precedente fallimento di farmaci biologici, di JAK inibitori e/o di S1PRM ^g	14% (N=56)	41% (N=112)	26% (13%; 39%)
Guarigione endoscopica^h			
Popolazione totale	13% (N=139)	37% (N=279)	24% (17%; 32%) ^e
Naïve ai farmaci biologici, ai JAK inibitori e agli S1PRM ^f	18% (N=79)	46% (N=164)	28% (17%; 40%)
Precedente fallimento di farmaci biologici, di JAK inibitori e/o di S1PRM ^g	7% (N=56)	24% (N=112)	16% (6%; 26%)
Risposta clinicaⁱ			
Popolazione totale	35% (N=139)	66% (N=279)	31% (22%; 40%) ^e
Naïve ai farmaci biologici, ai JAK inibitori e agli S1PRM ^f	42% (N=79)	71% (N=164)	30% (17%; 43%)
Precedente fallimento di farmaci biologici, di JAK inibitori e/o di S1PRM ^g	25% (N=56)	57% (N=112)	31% (17%; 45%)
Guarigione istologica-endoscopica della mucosa^j			
Popolazione totale	11% (N=139)	30% (N=279)	20% (12%; 27%) ^e
Naïve ai farmaci biologici, ai JAK inibitori e agli S1PRM ^f	14% (N=79)	38% (N=164)	25% (14%; 35%)
Precedente fallimento di farmaci biologici, di JAK inibitori e/o di S1PRM ^g	7% (N=56)	19% (N=112)	11% (1%, 20%)

^a Induzione con guselkumab 400 mg per via sottocutanea alla Settimana 0, Settimana 4 e Settimana 8.

^b Differenza di trattamento aggiustata e IC erano basati sulla differenza di rischio comune usando i pesi di strato di Mantel-Haenszel e lo stimatore della varianza di Sato. Le variabili di stratificazione utilizzate erano lo stato di fallimento di precedenti farmaci biologici, JAK inibitori e/o S1PRM (Sì o No) e il sottopunteggio endoscopico Mayo al basale (moderato [2] o severo [3]).

^c Un sottopunteggio di frequenza delle evacuazioni di 0 o 1 e non aumentato rispetto al basale, un sottopunteggio di sanguinamento rettale di 0 e un sottopunteggio endoscopico di 0 o 1 senza friabilità.

^d Un sottopunteggio di frequenza delle evacuazioni di 0 o 1 e non aumentato rispetto al basale dell'induzione, e un sottopunteggio di sanguinamento rettale di 0.

^e $p < 0,001$

^f Altri 4 pazienti nel gruppo placebo e 3 pazienti nel gruppo guselkumab erano stati precedentemente esposti, a un farmaco biologico, un JAK inibitore o un S1PRM, ma non avevano fallito.

^g Include risposta inadeguata, perdita di risposta o intolleranza alla terapia biologica (bloccanti del TNF, vedolizumab), un JAK inibitore e/o un S1PRM per la colite ulcerosa.

^h Un sottopunteggio endoscopico di 0 o 1 senza friabilità.

ⁱ Riduzione rispetto al basale nel punteggio Mayo modificato di $\geq 30\%$ e ≥ 2 punti, con una riduzione ≥ 1 punto rispetto al basale nel sottopunteggio del sanguinamento rettale o un sottopunteggio del sanguinamento rettale di 0 o 1.

^j Un sottopunteggio endoscopico di 0 o 1 senza friabilità e un punteggio Geboes $\leq 3,1$ (che indica infiltrazione di neutrofili in $< 5\%$ delle cripte, nessuna distruzione delle cripte e nessuna erosione, ulcerazione o tessuto di granulazione).

Tabella 16: Percentuale di pazienti che hanno raggiunto gli endpoint di efficacia alla Settimana 24 nello studio ASTRO

Endpoint	Placebo %	Induzione s.c. con guselkumab 400 mg→100 mg q8w iniezione sottocutanea ^a %	Induzione s.c. con guselkumab 400 mg→200 mg q4w iniezione sottocutanea ^b %	Differenza di trattamento vs placebo (IC al 95%) ^c	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Remissione clinica ^d					
Popolazione totale	9% (N=139)	35% (N=139)	36% (N=140)	26% (17%; 35%) ^e	27% (18%; 36%) ^e
Naïve ai farmaci biologici, ai JAK inibitori e agli S1PRM ^f	13% (N=79)	49% (N=81)	43% (N=83)	37% (24%; 50%)	31% (18%; 44%)
Precedente fallimento di farmaci biologici, di JAK inibitori e/o di S1PRM ^g	5% (N=56)	16% (N=57)	27% (N=55)	10% (-1%; 21%)	21% (9%; 34%)
Guarigione endoscopica ^h					
Popolazione totale	12% (N=139)	40% (N=139)	45% (N=140)	28% (18%; 38%) ^e	33% (23%; 42%) ^e
Naïve ai farmaci biologici, ai JAK inibitori e agli S1PRM ^f	18% (N=79)	54% (N=81)	52% (N=83)	37% (23%; 51%)	34% (21%; 48%)
Precedente fallimento di farmaci biologici, di JAK inibitori e/o di S1PRM ^g	5% (N=56)	19% (N=57)	36% (N=55)	13% (1%; 25%)	30% (17%; 44%)

^a Induzione con guselkumab 400 mg s.c. alle Settimane 0, 4 e 8 seguita da mantenimento con guselkumab 100 mg s.c. ogni 8 settimane.

^b Induzione con guselkumab 400 mg s.c. alle Settimane 0, 4 e 8 seguita da mantenimento con guselkumab 200 mg s.c. ogni 4 settimane.

^c Differenza di trattamento aggiustata e IC erano basati sulla differenza di rischio comune usando i pesi di strato di Mantel-Haenszel e lo stimatore della varianza di Sato. Le variabili di stratificazione utilizzate erano lo stato di fallimento di precedenti farmaci biologici, JAK inibitori e/o S1PRM (Sì o No) e il sottopunteggio endoscopico Mayo al basale (moderato [2] o severo [3]).

^d Un sottopunteggio di frequenza delle evacuazioni di 0 o 1 e non aumentato rispetto al basale, un sottopunteggio di sanguinamento rettale di 0 e un sottopunteggio endoscopico di 0 o 1 senza friabilità.

^e $p < 0,001$

^f Altri 4 pazienti nel gruppo placebo, 1 paziente nel gruppo guselkumab 100 mg e 2 pazienti nel gruppo guselkumab 200 mg erano stati precedentemente esposti a un farmaco biologico, un JAK inibitore o un S1PRM, ma non avevano fallito.

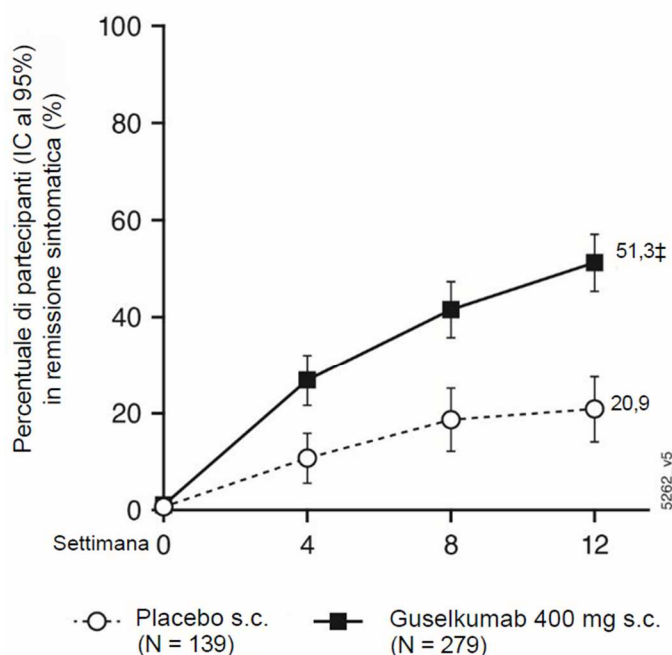
^g Include risposta inadeguata, perdita di risposta o intolleranza alla terapia biologica (bloccanti del TNF, vedolizumab), un JAK inibitore e/o un S1PRM per la colite ulcerosa.

^h Un sottopunteggio endoscopico di 0 o 1 senza friabilità.

Remissione sintomatica nel tempo

Nello studio ASTRO la remissione sintomatica, definita da un sottopunteggio della frequenza delle evacuazioni pari a 0 o 1 e non aumentato rispetto al basale, e da un sottopunteggio del sanguinamento rettale pari a 0 osservato fino alla Settimana 12, è stata ottenuta da una percentuale maggiore di pazienti nei gruppi di trattamento con guselkumab rispetto al gruppo placebo (Figura 9):

Figura 9: Percentuale di pazienti in remissione sintomatica fino alla Settimana 12 nello studio ASTRO



†p<0,001

Sottopunteggi relativi a sanguinamento rettale e frequenza delle evacuazioni

Sono state osservate riduzioni dei sottopunteggi relativi a sanguinamento rettale e frequenza delle evacuazioni già alla Settimana 2 nei pazienti trattati con guselkumab rispetto al placebo.

Valutazione istologica ed endoscopica

La remissione istologica alla Settimana 12 è stata raggiunta nel 44% dei pazienti trattati nella fase di induzione con guselkumab 400 mg per via sottocutanea rispetto al 20% dei pazienti nel gruppo placebo.

La normalizzazione endoscopica alla Settimana 24 è stata raggiunta rispettivamente nel 21% e nel 26% dei pazienti trattati nella fase di induzione con guselkumab 400 mg per via sottocutanea, seguita da guselkumab 100 mg somministrato mediante iniezione sottocutanea alla Settimana 16 e successivamente ogni 8 settimane, o guselkumab 200 mg somministrato mediante iniezione sottocutanea alla Settimana 12 e successivamente ogni 4 settimane, rispetto al 4% dei pazienti nel gruppo placebo.

Dolore addominale e urgenza intestinale

Una percentuale maggiore di pazienti trattati nella fase di induzione con guselkumab 400 mg per via sottocutanea rispetto al placebo non presentava dolore addominale (56% vs 31%) né urgenza intestinale (49% vs 24%) alla Settimana 12.

Qualità della vita correlata alla salute

La qualità della vita correlata alla salute specifica della malattia è stata valutata mediante l'IBDQ. Una percentuale maggiore di pazienti nel gruppo combinato guselkumab 400 mg s.c. (61%) ha ottenuto la remissione IBDQ alla Settimana 12 rispetto al gruppo placebo (34%).

Malattia di Crohn

L'efficacia e la sicurezza di guselkumab sono state valutate in tre studi clinici di Fase III in pazienti adulti con malattia di Crohn attiva di grado da moderato a severo che presentavano una risposta inadeguata, perdita di risposta o intolleranza a corticosteroidi orali, immunomodulatori convenzionali (AZA, 6-MP, MTX) e/o trattamento biologico (bloccante del TNF o vedolizumab): due studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo e farmaco attivo (ustekinumab), di

48 settimane, progettati in modo identico, a gruppi paralleli (GALAXI 2 e GALAXI 3) e uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli (GRAVITI) di 24 settimane. Tutti e tre gli studi avevano un disegno di studio “treat-through” (con trattamento continuo): i pazienti assegnati in modo casuale a guselkumab (o ustekinumab per GALAXI 2 e GALAXI 3) hanno mantenuto tale trattamento assegnato per tutta la durata dello studio.

GALAXI 2 e GALAXI 3

Negli studi di Fase III GALAXI 2 e GALAXI 3, la malattia di Crohn attiva di grado da moderato a severo è stata definita come un punteggio dell'indice di attività della malattia di Crohn [Crohn's Disease Activity Index, CDAI] pari a ≥ 220 e ≤ 450 e un punteggio endoscopico semplice per la malattia di Crohn (Simple Endoscopic Score - Crohn's Disease, SES-CD) pari a ≥ 6 (o ≥ 4 per i pazienti con malattia ileale isolata). Criteri aggiuntivi per GALAXI 2/3 includevano una frequenza media giornaliera delle evacuazioni (SFS) > 3 o un punteggio medio giornaliero del dolore addominale (AP) > 1 .

Negli studi GALAXI 2 e GALAXI 3, i pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 2:2:2:1 a ricevere un'induzione con guselkumab 200 mg per via endovenosa alle Settimane 0, 4 e 8 seguita da un mantenimento con guselkumab 200 mg per via sottocutanea q4w; o un'induzione con guselkumab 200 mg per via endovenosa alle Settimane 0, 4 e 8, seguito da un mantenimento con guselkumab 100 mg per via sottocutanea q8w; o un'induzione con ustekinumab circa 6 mg/kg per via endovenosa alla Settimana 0, seguita da un mantenimento con ustekinumab 90 mg per via sottocutanea q8w; o placebo. I pazienti che non hanno risposto al placebo hanno ricevuto ustekinumab a partire dalla Settimana 12.

Sono stati valutati in totale 1 021 pazienti in GALAXI 2 (n = 508) e GALAXI 3 (n = 513). L'età mediana era di 34 anni (da 18 a 83 anni), il 57,6% era di sesso maschile e il 74,3% si identificava come bianco, il 21,3% come asiatico e l'1,5% come nero.

Nello studio GALAXI 2, il 52,8% dei pazienti aveva precedentemente fallito il trattamento con almeno una terapia biologica (il 50,6% era intollerante o aveva fallito almeno una precedente terapia anti-TNF α , il 7,5% era intollerante o aveva fallito la precedente terapia con vedolizumab), il 41,9% era naïve al trattamento biologico e il 5,3% aveva precedentemente ricevuto un trattamento biologico ma non aveva fallito. Al basale, il 37,4% dei pazienti stava ricevendo corticosteroidi orali e il 29,9% dei pazienti stava ricevendo immunomodulatori convenzionali.

Nello studio GALAXI 3, il 51,9% dei pazienti aveva precedentemente fallito il trattamento con almeno un trattamento biologico (il 50,3% era intollerante o aveva fallito almeno una precedente terapia anti-TNF α , il 9,6% era intollerante o aveva fallito la precedente terapia con vedolizumab), il 41,5% era naïve al trattamento biologico e il 6,6% aveva precedentemente ricevuto un trattamento biologico ma non aveva fallito. Al basale, il 36,1% dei pazienti stava ricevendo corticosteroidi orali e il 30,2% dei pazienti stava ricevendo immunomodulatori convenzionali.

I risultati degli endpoint co-primari e secondari principali rispetto al placebo in GALAXI 2 e GALAXI 3 sono presentati nelle Tabelle 17 (Settimana 12) e 18 (Settimana 48). I risultati dei principali endpoint secondari alla Settimana 48 rispetto a ustekinumab sono presentati nelle Tabelle 19 e 20.

Tabella 17. Percentuale di pazienti che hanno raggiunto gli endpoint di efficacia co-primari e secondari principali con guselkumab rispetto al placebo alla Settimana 12 in GALAXI 2 e GALAXI 3

	GALAXI 2		GALAXI 3	
	Placebo %	Induzione endovenosa con guselkumab ^a %	Placebo %	Induzione endovenosa con guselkumab ^a %
Endpoint di efficacia co-primari				
Remissione clinica^b alla Settimana 12				
Popolazione totale	22% (N = 76)	47% ⁱ (N = 289)	15% (N = 72)	47% ⁱ (N = 293)
Naïve al trattamento biologico ^c	18% (N = 34)	50% (N = 121)	15% (N = 27)	50% (N = 123)
Precedente fallimento del trattamento biologico ^d	23% (N = 39)	45% (N = 150)	15% (N = 39)	47% (N = 150)
Risposta endoscopica^e alla Settimana 12				
Popolazione totale	11% (N = 76)	38% ⁱ (N = 289)	14% (N = 72)	36% ⁱ (N = 293)
Naïve al trattamento biologico ^c	15% (N = 34)	51% (N = 121)	22% (N = 27)	41% (N = 123)
Precedente fallimento del trattamento biologico ^d	5% (N = 39)	27% (N = 150)	8% (N = 39)	31% (N = 150)
Principali endpoint secondari di efficacia				
Remissione PRO-2^f alla Settimana 12				
Popolazione totale	21% (N = 76)	43% ⁱ (N = 289)	14% (N = 72)	42% ⁱ (N = 293)
Naïve al trattamento biologico ^c	24% (N = 34)	43% (N = 121)	15% (N = 27)	47% (N = 123)
Precedente fallimento del trattamento biologico ^d	13% (N = 39)	41% (N = 150)	13% (N = 39)	39% (N = 150)
Risposta alla stanchezza^g alla Settimana 12				
Popolazione totale	29% (N = 76)	45% ⁱ (N = 289)	18% (N = 72)	43% ⁱ (N = 293)
Naïve al trattamento biologico ^c	32% (N = 34)	48% (N = 121)	19% (N = 27)	46% (N = 123)
Precedente fallimento del trattamento biologico ^d	26% (N = 39)	41% (N = 150)	18% (N = 39)	43% (N = 150)
Remissione endoscopica^h alla Settimana 12				
Popolazione totale	1% (N = 76)	15% (N = 289)	8% (N = 72)	16% (N = 293)
Naïve al trattamento biologico ^c	3% (N = 34)	22% (N = 121)	19% (N = 27)	25% (N = 123)
Precedente fallimento del trattamento biologico ^d	0% (N = 39)	9% (N = 150)	0% (N = 39)	9% (N = 150)

- ^a Induzione endovenosa con guselkumab 200 mg alla Settimana 0, Settimana 4 e Settimana 8: due gruppi di trattamento con guselkumab sono stati combinati per questa colonna poiché i pazienti hanno ricevuto lo stesso regime di dosaggio di induzione endovenosa prima della Settimana 12.
- ^b La remissione clinica è definita come il punteggio CDAI < 150.
- ^c Altri 9 pazienti nel gruppo placebo e 38 pazienti nel gruppo guselkumab 200 mg per via endovenosa erano stati precedentemente esposti a un trattamento biologico, ma non avevano fallito.
- ^d Include risposta inadeguata, perdita di risposta o intolleranza al trattamento biologico (bloccanti del TNF o vedolizumab) per la malattia di Crohn.
- ^e La risposta endoscopica è definita come un miglioramento $\geq 50\%$ rispetto al basale nel punteggio SES-CD o il punteggio SES-CD ≤ 2 .
- ^f La remissione PRO-2 è definita come punteggio giornaliero medio AP pari o inferiore a 1 e punteggio giornaliero medio SF pari o inferiore a 3 e nessun peggioramento di AP o SF rispetto al basale.
- ^g La risposta alla stanchezza è definita come un miglioramento di ≥ 7 punti nel Modulo breve 7a relativo alla stanchezza PROMIS.
- ^h La remissione endoscopica è definita come il punteggio SES-CD ≤ 2 .
- ⁱ $p < 0,001$
- ^j $p < 0,05$

Tabella 18. Percentuale di pazienti che hanno raggiunto i principali endpoint secondari di efficacia con guselkumab rispetto al placebo alla Settimana 48 in GALAXI 2 e GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Placebo	Induzione endovenosa con guselkumab → 100 mg q8w Iniezione sottocutanea ^a	Induzione endovenosa con guselkumab → 200 mg q4w Iniezione sottocutanea ^b	Placebo (N = 72)	Induzione endovenosa con guselkumab → 100 mg q8w iniezione sottocutanea ^a	Induzione endovenosa con guselkumab → 200 mg q4w iniezione sottocutanea ^b
Remissione clinica senza corticosteroidi^c alla Settimana 48^f						
Popolazione totale	12% (N = 76)	45% ^e (N = 143)	51% ^e (N = 146)	14% (N = 72)	44% ^e (N = 143)	48% ^e (N = 150)
Risposta endoscopica^d alla Settimana 48^f						
Popolazione totale	7% (N = 76)	38% ^e (N = 143)	38% ^e (N = 146)	6% (N = 72)	33% ^e (N = 143)	36% ^e (N = 150)

- ^a Induzione endovenosa con guselkumab 200 mg alla Settimana 0, Settimana 4 e Settimana 8 seguita da guselkumab 100 mg per via sottocutanea q8w per un massimo di 48 settimane.
- ^b Induzione endovenosa con guselkumab 200 mg alla Settimana 0, Settimana 4 e Settimana 8 seguita da guselkumab 200 mg per via sottocutanea q4w per un massimo di 48 settimane.
- ^c La remissione clinica senza corticosteroidi è definita come punteggio CDAI < 150 alla Settimana 48 e non somministrazione di corticosteroidi alla Settimana 48.
- ^d La risposta endoscopica è definita come un miglioramento $\geq 50\%$ rispetto al basale nel punteggio SES-CD o il punteggio SES-CD ≤ 2 .
- ^e $p < 0,001$
- ^f I partecipanti che hanno soddisfatto i criteri di risposta inadeguata alla Settimana 12 sono stati considerati non rispondenti alla Settimana 48, indipendentemente dal braccio di trattamento.

Tabella 19. Percentuale di pazienti che soddisfano i principali endpoint secondari di efficacia con guselkumab rispetto a ustekinumab alla Settimana 48 in GALAXI 2 e GALAXI 3

GALAXI 2				GALAXI 3		
	Induzione endovenosa con ustekinumab 6 mg/kg → 90 mg q8w Iniezione sottocutanea ^a	Induzione endovenosa con guselkumab → 100 mg q8w iniezione sottocutanea ^b	Induzione endovenosa con guselkumab → 200 mg q4w iniezione sottocutanea ^c	Induzione endovenosa con ustekinumab 6 mg/kg → 90 mg q8w iniezione sottocutanea ^a	Induzione endovenosa con guselkumab → 100 mg q8w iniezione sottocutanea ^b	Induzione endovenosa con guselkumab → 200 mg q4w iniezione sottocutanea ^c
Remissione clinica alla Settimana 48 e risposta endoscopica^d alla Settimana 48						
Popolazione totale	39% (N = 143)	42% (N = 143)	49% (N = 146)	28% (N = 148)	41% ^k (N = 143)	45% ^k (N = 150)
Risposta endoscopica^e alla Settimana 48^l						
Popolazione totale	42% (N = 143)	49% (N = 143)	56% (N = 146)	32% (N = 148)	47% (N = 143)	49% (N = 150)
Remissione endoscopica^f alla Settimana 48						
Popolazione totale	20% (N = 143)	27% (N = 143)	24% (N = 146)	13% (N = 148)	24% ^k (N = 143)	19% (N = 150)
Remissione clinica^g alla Settimana 48						
Popolazione totale	65% (N = 143)	64% (N = 143)	75% (N = 146)	61% (N = 148)	66% (N = 143)	66% (N = 150)
Remissione clinica senza corticosteroidi^h alla Settimana 48^l						
Popolazione totale	61% (N = 143)	63% (N = 143)	71% (N = 146)	59% (N = 148)	64% (N = 143)	64% (N = 150)
Remissione clinica duraturaⁱ alla Settimana 48						
Popolazione totale	45% (N = 143)	46% (N = 143)	52% (N = 146)	39% (N = 148)	50% (N = 143)	49% (N = 150)
Remissione PRO-2^j alla Settimana 48						
Popolazione totale	59% (N = 143)	60% (N = 143)	69% (N = 146)	53% (N = 148)	58% (N = 143)	56% (N = 150)

^a Induzione endovenosa con ustekinumab 6 mg/kg alla Settimana 0 seguita da ustekinumab 90 mg per via sottocutanea q8w per un massimo di 48 settimane.

^b Induzione endovenosa con guselkumab 200 mg alla Settimana 0, Settimana 4 e Settimana 8 seguita da guselkumab 100 mg per via sottocutanea q8w per un massimo di 48 settimane.

^c Induzione endovenosa con guselkumab 200 mg alla Settimana 0, Settimana 4 e Settimana 8 seguita da guselkumab 200 mg per via sottocutanea q4w per un massimo di 48 settimane.

^d Una combinazione di remissione clinica e risposta endoscopica come definito di seguito.

^e La risposta endoscopica è definita come un miglioramento $\geq 50\%$ rispetto al basale nel punteggio SES-CD o il punteggio SES-CD ≤ 2 .

^f La remissione endoscopica è definita come il punteggio SES-CD ≤ 2 .

^g La remissione clinica è definita come il punteggio CDAI < 150 .

^h La remissione clinica senza corticosteroidi è definita come il punteggio CDAI < 150 alla Settimana 48 e non somministrazione di corticosteroidi alla Settimana 48.

ⁱ La remissione clinica duratura è definita come il CDAI < 150 per $\geq 80\%$ di tutte le visite tra la Settimana 12 e la Settimana 48 (almeno 8 visite su 10), che devono includere la Settimana 48.

^j La remissione PRO-2 è definita come punteggio giornaliero medio AP pari o inferiore a 1 e punteggio giornaliero medio SF pari o inferiore a 3 e nessun peggioramento di AP o SF rispetto al basale.

^k $p < 0,05$

^l Le risposte alla Settimana 48 sono state valutate indipendentemente dalla risposta clinica alla Settimana 12

Tabella 20. Percentuale di pazienti che hanno raggiunto gli endpoint di efficacia con guselkumab rispetto a ustekinumab alla Settimana 48 negli studi GALAXI 2 e GALAXI 3 aggregati

	Induzione endovenosa con ustekinumab 6 mg/kg → 90 mg q8w iniezione sottocutanea^a	Induzione endovenosa con guselkumab → 100 mg q8w iniezione sottocutanea^b	Induzione endovenosa con guselkumab → 200 mg q4w iniezione sottocutanea^c
Remissione clinica alla Settimana 48 e risposta endoscopica^d alla Settimana 48			
Popolazione totale	34% (N = 291)	42% (N = 286)	47% (N = 296)
Naïve al trattamento biologico ^e	43% (N = 121)	51% (N = 116)	55% (N = 128)
Precedente fallimento del trattamento biologico ^f	26% (N = 156)	37% (N = 153)	41% (N = 147)
Risposta endoscopica^g alla Settimana 48			
Popolazione totale	37% (N = 291)	48% (N = 286)	53% (N = 296)
Naïve al trattamento biologico ^e	43% (N = 121)	59% (N = 116)	59% (N = 128)
Precedente fallimento del trattamento biologico ^f	31% (N = 156)	43% (N = 153)	47% (N = 147)
Remissione endoscopica^h alla Settimana 48			
Popolazione totale	16% (N = 291)	25% (N = 286)	21% (N = 296)
Naïve al trattamento biologico ^e	19% (N = 121)	34% (N = 116)	27% (N = 128)
Precedente fallimento del trattamento biologico ^f	13% (N = 156)	21% (N = 153)	14% (N = 147)
Remissione clinicaⁱ alla Settimana 48			
Popolazione totale	63% (N = 291)	65% (N = 286)	70% (N = 296)
Naïve al trattamento biologico ^e	75% (N = 121)	73% (N = 116)	77% (N = 128)
Precedente fallimento del trattamento biologico ^f	53% (N = 156)	61% (N = 153)	64% (N = 147)

-
- ^a Induzione endovenosa con ustekinumab 6 mg/kg alla Settimana 0 seguita da ustekinumab 90 mg per via sottocutanea q8w per un massimo di 48 settimane.
 - ^b Induzione endovenosa con guselkumab 200 mg alla Settimana 0, Settimana 4 e Settimana 8 seguita da guselkumab 100 mg per via sottocutanea q8w per un massimo di 48 settimane.
 - ^c Induzione endovenosa con guselkumab 200 mg alla Settimana 0, Settimana 4 e Settimana 8 seguita da guselkumab 200 mg per via sottocutanea q4w per un massimo di 48 settimane.
 - ^d Una combinazione di remissione clinica e risposta endoscopica come definito di seguito.
 - ^e Altri 14 pazienti nel gruppo ustekinumab, 21 pazienti nel gruppo guselkumab 200 mg per via sottocutanea q4w e 17 pazienti nel gruppo guselkumab 100 mg per via sottocutanea q8w erano stati precedentemente esposti a un trattamento biologico, ma non avevano fallito.
 - ^f Include risposta inadeguata, perdita di risposta o intolleranza al trattamento biologico (bloccanti del TNF, vedolizumab) per la malattia di Crohn.
 - ^g La risposta endoscopica è definita come un miglioramento $\geq 50\%$ rispetto al basale nel punteggio SES-CD o il punteggio SES-CD ≤ 2 .
 - ^h La remissione endoscopica è definita come il punteggio SES-CD ≤ 2 .
 - ⁱ La remissione clinica è definita come il punteggio CDAI < 150 .

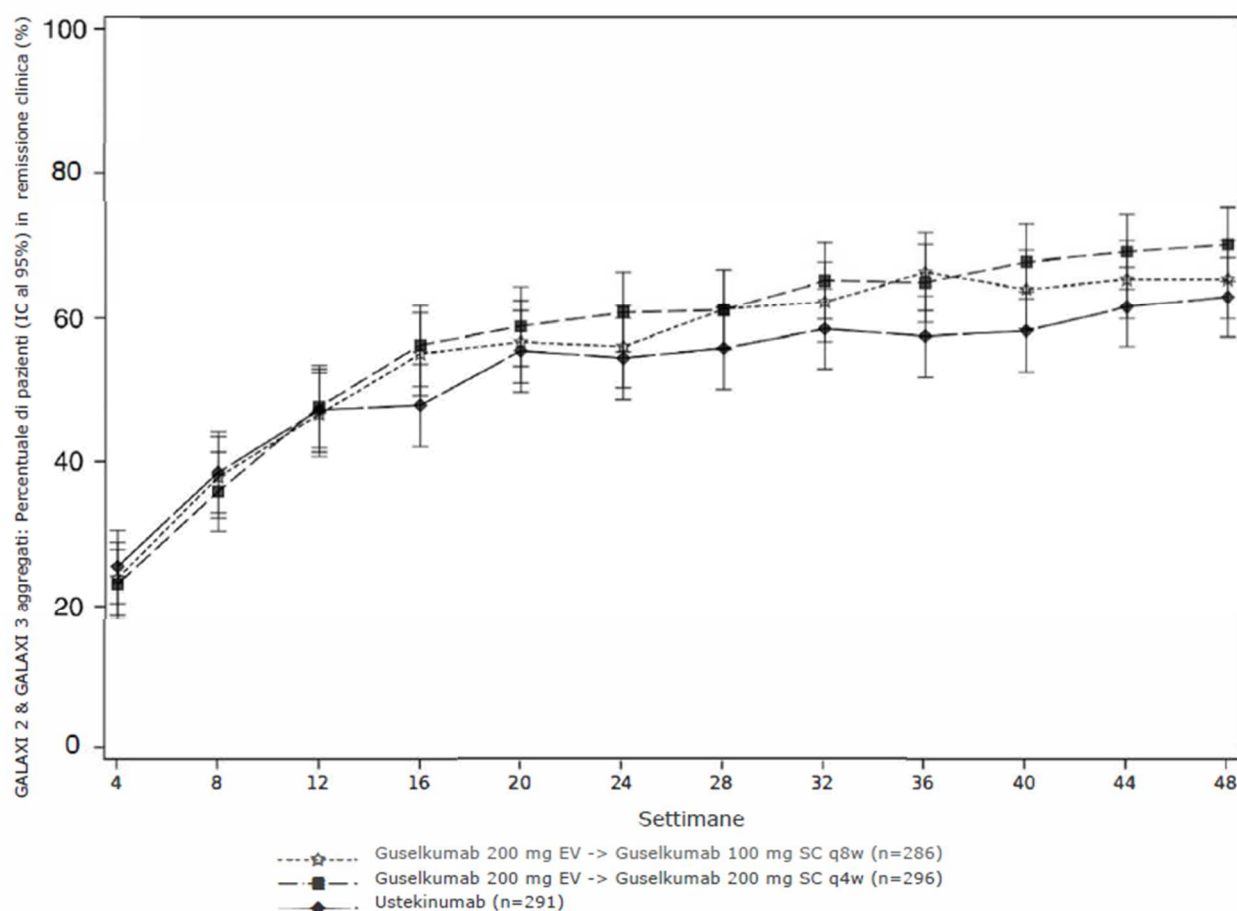
Negli studi GALAXI 2 e GALAXI 3, l'efficacia e la sicurezza di guselkumab sono state costantemente dimostrate indipendentemente da età, sesso, etnia e peso corporeo.

Nell'analisi aggregata delle sottopopolazioni degli studi GALAXI di Fase III, i pazienti con elevato carico infiammatorio dopo il completamento della somministrazione di induzione hanno ottenuto un beneficio aggiuntivo da guselkumab 200 mg per via sottocutanea q4w rispetto al regime di dosaggio di mantenimento di 100 mg per via sottocutanea q8w. È stata osservata una differenza clinicamente significativa tra i due gruppi di dosaggio di guselkumab tra i pazienti con un livello di PCR > 5 mg/L dopo il completamento dell'induzione, per gli endpoint di remissione clinica alla Settimana 48 (100 mg per via sottocutanea q8w: 54,1% vs 200 mg per via sottocutanea q4w: 71,0%); risposta endoscopica alla Settimana 48 (100 mg per via sottocutanea q8w: 36,5% vs 200 mg per via sottocutanea q4w: 50,5%); e remissione PRO-2 alla Settimana 48 (100 mg per via sottocutanea q8w: 51,8% vs 200 mg per via sottocutanea q4w: 61,7%).

Remissione clinica nel tempo

I punteggi CDAI sono stati registrati a ogni visita del paziente. La percentuale di pazienti in remissione clinica fino alla Settimana 48 è presentata nella Figura 10.

Figura 10. Percentuale di pazienti in remissione clinica fino alla Settimana 48 negli studi GALAXI 2 e GALAXI 3 aggregati



Qualità della vita correlata alla salute

Sono stati osservati miglioramenti maggiori rispetto al basale alla Settimana 12 nei gruppi di trattamento con guselkumab rispetto al placebo per la qualità della vita specifica della malattia infiammatoria intestinale (IBD) valutata tramite il punteggio totale IBDQ. I miglioramenti sono stati mantenuti fino alla Settimana 48 in entrambi gli studi.

GRAVITI

Nello studio di Fase III GRAVITI, la malattia di Crohn attiva di grado da moderato a severo è stata definita come un punteggio CDAI ≥ 220 e ≤ 450 e un SES-CD di ≥ 6 (≥ 4 per i pazienti con malattia ileale isolata) e un punteggio SF giornaliero medio ≥ 4 o un punteggio AP giornaliero medio ≥ 2 .

Nello studio GRAVITI, i pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 1:1:1 a ricevere un'induzione sottocutanea con 400 mg di guselkumab alle Settimane 0, 4 e 8 seguita da un mantenimento con guselkumab 100 mg q8w per via sottocutanea; o un'induzione sottocutanea con guselkumab 400 mg alle Settimane 0, 4 e 8, seguita da un mantenimento con guselkumab 200 mg q4w per via sottocutanea; o placebo. Tutti i pazienti del gruppo placebo che soddisfacevano i criteri di salvataggio hanno ricevuto la dose di induzione con guselkumab 400 mg per via sottocutanea alle Settimane 16, 20 e 24, seguita da guselkumab 100 mg per via sottocutanea q8w.

È stato valutato un totale di 347 pazienti. L'età mediana dei pazienti era di 36 anni (da 18 a 83 anni), il 58,5% erano maschi e il 66% si identificava come bianco, il 21,9% come asiatico e il 2,6% come nero.

Nello studio GRAVITI, il 46,4% dei pazienti aveva precedentemente fallito il trattamento con almeno un farmaco biologico, il 46,4% era naïve al trattamento biologico e il 7,2% aveva precedentemente ricevuto un trattamento biologico ma non aveva fallito. Al basale, il 29,7% dei pazienti riceveva corticosteroidi orali e il 28,5% dei pazienti riceveva immunomodulatori convenzionali.

I risultati degli endpoint di efficacia co-primari e secondari principali rispetto al placebo alla Settimana 12 sono presentati nella Tabella 21.

Tabella 21. Percentuale di pazienti che hanno raggiunto gli endpoint di efficacia co-primari e secondari principali con guselkumab rispetto al placebo alla Settimana 12 nello studio GRAVITI

	Placebo	Guselkumab 400 mg iniezione sottocutanea ^a
Endpoint di efficacia co-primari		
Remissione clinica^b alla Settimana 12		
Popolazione totale	21% (N = 117)	56% ^c (N = 230)
Naïve al trattamento biologico ^d	25% (N = 56)	50% (N = 105)
Precedente fallimento del trattamento biologico ^e	17% (N = 53)	60% (N = 108)
Risposta endoscopica^f alla Settimana 12		
Popolazione totale	21% (N = 117)	41% ^c (N = 230)
Naïve al trattamento biologico ^d	27% (N = 56)	49% (N = 105)
Precedente fallimento del trattamento biologico ^e	17% (N = 53)	33% (N = 108)
Principali endpoint secondari di efficacia		
Risposta clinica^g alla Settimana 12		
Popolazione totale	33% (N = 117)	73% ^c (N = 230)
Naïve al trattamento biologico ^d	38% (N = 56)	68% (N = 105)
Precedente fallimento del trattamento biologico ^e	28% (N = 53)	78% (N = 108)
Remissione PRO-2^h alla Settimana 12		
Popolazione totale	17% (N = 117)	49% ^c (N = 230)
Naïve al trattamento biologico ^d	18% (N = 56)	44% (N = 105)
Precedente fallimento del trattamento biologico ^e	17% (N = 53)	52% (N = 108)

^a Guselkumab 400 mg per via sottocutanea alla Settimana 0, Settimana 4 e Settimana 8

^b Remissione clinica: Punteggio CDAI < 150

^c p < 0,001

^d Altri 8 pazienti nel gruppo placebo e 17 pazienti nel gruppo guselkumab 400 mg per via sottocutanea, erano stati precedentemente esposti a un trattamento biologico ma non avevano fallito.

^e Include risposta inadeguata, perdita di risposta o intolleranza al trattamento biologico (bloccanti del TNF, vedolizumab) per la malattia di Crohn.

^f Risposta endoscopica: miglioramento ≥ 50% rispetto al basale nel punteggio SES-CD.

^g Risposta clinica: riduzione ≥ 100 punti rispetto al basale nel punteggio CDAI o il punteggio CDAI < 150.

^h Remissione PRO-2: Punteggio medio giornaliero AP pari o inferiore a 1 e punteggio medio giornaliero SF pari o inferiore a 3, e nessun peggioramento di AP o SF rispetto al basale.

La remissione clinica alla Settimana 24 è stata raggiunta da una percentuale significativamente maggiore di pazienti trattati con induzione sottocutanea di guselkumab 400 mg seguita da guselkumab 100 mg per via sottocutanea q8w o 200 mg per via sottocutanea q4w rispetto al placebo (rispettivamente 60,9% e 58,3% vs 21,4%, entrambi valori p < 0,001). La remissione clinica alla Settimana 48 è stata raggiunta rispettivamente dal 60% e dal 66,1% dei pazienti trattati con induzione sottocutanea di guselkumab 400 mg seguita da guselkumab 100 mg per via sottocutanea q8w o 200 mg per via sottocutanea q4w (entrambi valori p < 0,001 rispetto al placebo).

La risposta endoscopica alla Settimana 48 è stata raggiunta rispettivamente dal 44,3% e dal 51,3% dei pazienti trattati con induzione sottocutanea di guselkumab 400 mg seguita da guselkumab 100 mg per via sottocutanea q8w o 200 mg per via sottocutanea q4w (entrambi valori p < 0,001 rispetto al placebo).

Qualità della vita correlata alla salute

Nello studio GRAVITI, sono stati osservati miglioramenti clinicamente significativi nella qualità della vita specifica delle malattie infiammatorie intestinali (IBD), valutata tramite il punteggio totale IBDQ alla Settimana 12 e alla Settimana 24, rispetto al placebo.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con guselkumab in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'artrite psoriasica, della colite ulcerosa e della malattia di Crohn (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Psoriasi a placche pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di guselkumab sono state valutate in uno studio multicentrico, randomizzato, controllato con placebo e comparatore biologico attivo (PROTOSTAR) in 120 pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 17 anni affetti da psoriasi a placche da moderata a grave candidati a fototerapia o terapia sistemica e non adeguatamente controllati da fototerapia e/o terapie topiche. Lo studio PROTOSTAR è stato condotto in due parti. La Parte 1 consisteva in un periodo randomizzato di 16 settimane, controllato con placebo e comparatore attivo seguito da un periodo non controllato di sospensione e ripetizione del trattamento o inizio del trattamento con guselkumab fino alla Settimana 52. La Parte 2 consisteva in un braccio con guselkumab in aperto fino alla Settimana 52.

I pazienti arruolati presentavano un punteggio IGA ≥ 3 su una scala a 5 punti di gravità complessiva della malattia, un punteggio PASI ≥ 12 e una BSA minima interessata $\geq 10\%$ e almeno una delle seguenti condizioni: 1) lesioni molto spesse, 2) coinvolgimento facciale, genitale o di mani/piedi clinicamente rilevante, 3) PASI ≥ 20 , 4) BSA $>20\%$ o 5) IGA=4. Sono stati esclusi i soggetti con psoriasi guttata, eritrodermica o pustolosa.

Nella Parte 1, 92 pazienti di età compresa tra 6 e 17 anni sono stati randomizzati a ricevere settimanalmente un'iniezione sottocutanea di guselkumab (n=41) o placebo (n=25) alle Settimane 0, 4 e 12 o un comparatore biologico attivo (n=26). Nella Parte 2, 28 pazienti adolescenti aggiuntivi di età compresa tra 12 e 17 anni sono stati arruolati per ricevere l'iniezione sottocutanea di guselkumab alle Settimane 0, 4 e successivamente ogni 8 settimane. Nel gruppo guselkumab, i pazienti con un peso corporeo inferiore a 70 kg hanno ricevuto 1,3 mg/kg somministrati con la penna preriempita da 45 mg/0,45 mL e i pazienti con un peso corporeo pari o superiore a 70 kg hanno ricevuto 100 mg somministrati con la siringa preriempita.

Gli endpoint co-primari erano la percentuale di pazienti che ha ottenuto una risposta PASI 75 e la percentuale di pazienti che ha ottenuto un punteggio IGA di 0 ("cute integra") o 1 ("cute quasi integra") alla Settimana 16. Gli endpoint secondari includevano, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, la percentuale di pazienti che ha ottenuto una risposta PASI 90, un punteggio IGA di 0 ("cute integra") o una risposta PASI 100 alla Settimana 16.

Dei 92 pazienti nella parte controllata dello studio, le caratteristiche demografiche al basale erano generalmente comparabili tra i gruppi di trattamento. Complessivamente, oltre il 55% era di sesso maschile, l'85% era di etnia caucasica, il peso corporeo medio era di circa 57,3 kg e l'età media era di 12,9 anni, con il 33% dei pazienti di età inferiore a 12 anni.

Le caratteristiche della malattia al basale erano generalmente comparabili tra i gruppi di trattamento con BSA mediana al basale del 20%, punteggio PASI al basale mediano di circa 17 e punteggio IGA al basale grave per il 20% (placebo) e il 24% (guselkumab) dei pazienti e anamnesi di artrite psoriasica per 3.3% dei pazienti.

Malattia cutanea complessiva

Alla Settimana 16, il trattamento con guselkumab ha portato a miglioramenti significativi rispetto al placebo dei valori che misurano gli esiti dell'attività della malattia. I risultati di efficacia chiave per gli endpoint dello studio sono mostrati nella Tabella 22 riportata di seguito.

Tabella 22. Sintesi degli endpoint alla settimana 16 nello studio PROTOSTAR

	Placebo (N=25)	Guselkumab (N=41)	Valore p
Punteggi IGA di cute integra (0) o cute quasi integra (1), n (%)	4 (16,0%)	27 (65,9%)	< 0,001
Punteggi IGA di cute integra (0), n (%)	1 (4,0%)	16 (39,0%)	0,004
Responder al PASI 75, n (%)	5 (20,0%)	31 (75,6%)	< 0,001
Responder al PASI 90, n (%)	4 (16,0%)	23 (56,1%)	0,003
Responder al PASI 100, n (%)	0	14 (34,1%)	0,002
Variazione rispetto al basale di CDLQI, media LS (IC al 95%) ^a	-1,88 (-3,81, 0,05)	-7,28 (-8,87, -5,68)	< 0,001

CDLQI = Indice di qualità della vita dermatologica dei bambini

^a media LS = media dei minimi quadrati

Oltre il periodo di 16 settimane controllato con placebo nella Parte 1 di PROTOSTAR, i pazienti trattati con guselkumab che hanno raggiunto PASI 90 alla Settimana 16 sono stati ritirati dal trattamento. La perdita di risposta al PASI 90 è stata registrata già nelle prime 12 settimane dopo la sospensione del trattamento con guselkumab, con un tempo mediano di perdita di risposta al PASI 90 di circa 24 settimane. Dei pazienti trattati con guselkumab che non hanno ottenuto una risposta al PASI 90 alla Settimana 16, il 72,2% dei pazienti che hanno ricevuto altre 32 settimane di trattamento continuato con guselkumab sono stati responder PASI 75 alla Settimana 52 e il 61,1% ha ottenuto una risposta al PASI 90 alla Settimana 52.

Nei pazienti randomizzati al placebo alla Settimana 0 che non sono riusciti a ottenere una risposta al PASI 90 alla Settimana 16 e sono passati a ricevere guselkumab, il 95,0% e il 65,0% ha ottenuto rispettivamente una risposta PASI 75 e PASI 90 alla Settimana 52.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

In seguito a una singola iniezione sottocutanea di 100 mg in soggetti sani, guselkumab ha raggiunto una concentrazione massima media ($\pm$ SD) nel siero (C_{max}) di $8,09 \pm 3,68$ mcg/mL a partire da circa 5,5 giorni dopo la somministrazione della dose. La biodisponibilità assoluta di guselkumab dopo una singola iniezione sottocutanea da 100 mg è stata stimata intorno al 49% nei soggetti sani.

Nei pazienti con psoriasi a placche, le concentrazioni di guselkumab nel siero allo stato stazionario sono state raggiunte alla Settimana 20 dopo le somministrazioni per via sottocutanea di 100 mg di guselkumab alle Settimane 0 e 4, e successivamente ogni 8 settimane. Le concentrazioni minime medie allo stato stazionario di guselkumab nel siero ($\pm$ SD) in due studi di Fase III in pazienti con psoriasi a placche sono state di $1,15 \pm 0,73$ mcg/mL e $1,23 \pm 0,84$ mcg/mL. La farmacocinetica di guselkumab nei pazienti con artrite psoriasica è stata simile a quella dei pazienti con psoriasi. Dopo la somministrazione per via sottocutanea di 100 mg di guselkumab alla Settimana 0, alla Settimana 4 e successivamente ogni 8 settimane, la concentrazione sierica minima media allo stato stazionario di guselkumab è stata di circa 1,2 mcg/mL. Dopo somministrazione per via sottocutanea di 100 mg di guselkumab ogni 4 settimane, la concentrazione sierica minima media allo stato stazionario di guselkumab era di circa 3,8 mcg/mL.

La farmacocinetica di guselkumab era simile nei pazienti con colite ulcerosa e con malattia di Crohn. Dopo il regime di induzione endovenosa raccomandato di guselkumab 200 mg alle Settimane 0, 4 e 8, la concentrazione sierica media di picco di guselkumab alla Settimana 8 era di 68,27 mcg/mL nei pazienti con colite ulcerosa, e di 70,5 mcg/mL nei pazienti con la malattia di Crohn.

Seguendo il regime di dosaggio di induzione sottocutanea raccomandato di guselkumab 400 mg alle Settimane 0, 4 e 8, la concentrazione sierica di picco media di guselkumab alla Settimana 8 è stata stimata in 28,8 mcg/mL nei pazienti con colite ulcerosa, e in 27,7 mcg/mL nei pazienti con la malattia di Crohn. L'esposizione sistemica totale (AUC) dopo la fase di induzione raccomandata è stata simile dopo l'induzione sottocutanea e endovenosa.

Dopo la somministrazione sottocutanea di mantenimento di guselkumab 100 mg ogni 8 settimane o guselkumab 200 mg ogni 4 settimane nei pazienti con colite ulcerosa, le concentrazioni sieriche minime medie allo stato stazionario di guselkumab erano rispettivamente di circa 1,4 mcg/mL e 10,7 mcg/mL.

Dopo la somministrazione sottocutanea di mantenimento di guselkumab 100 mg ogni 8 settimane o guselkumab 200 mg ogni 4 settimane in pazienti con malattia di Crohn, le concentrazioni sieriche minime medie allo stato stazionario di guselkumab erano rispettivamente di circa 1,2 mcg/mL e 10,1 mcg/mL.

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

Le analisi farmacocinetiche di popolazione hanno indicato che l'uso concomitante di FANS, AZA, 6-MP, corticosteroidi orali e csDMARD come MTX non ha avuto effetti sulla clearance di guselkumab.

Linearità/Non linearità

L'esposizione sistemica di guselkumab (C_{max} e AUC) è aumentata in modo quasi proporzionale alla dose in seguito a una singola iniezione sottocutanea per dosi comprese fra 10 e 300 mg in soggetti sani o in pazienti affetti da psoriasi a placche. Le concentrazioni sieriche di guselkumab erano approssimativamente proporzionali alla dose dopo somministrazione endovenosa in pazienti con colite ulcerosa o malattia di Crohn.

Popolazione pediatrica

Le concentrazioni sieriche minime allo stato stazionario di guselkumab sono state raggiunte entro la settimana 20 nei pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 17 anni con psoriasi a placche da moderata a grave trattati con iniezione sottocutanea di guselkumab utilizzando la penna preriempita da 45 mg/0,45 mL o la siringa preriempita da 100 mg (vedere paragrafo 4.2) e rientravano nell'intervallo di quelle osservate negli adulti.

Il regime posologico raccomandato determina un'esposizione sierica a guselkumab nei pazienti pediatrici con psoriasi a placche comparabile a quella negli adulti, su tutto l'intervallo di peso corporeo.

Pazienti anziani

Non sono stati condotti studi specifici in pazienti anziani. Dei 1384 pazienti affetti da psoriasi a placche esposti a guselkumab in studi clinici di Fase III e inclusi nell'analisi farmacocinetica della popolazione, 70 pazienti avevano un'età pari a 65 anni o superiore e comprendevano 4 pazienti con età pari a 75 anni o superiore. Dei 746 pazienti affetti da artrite psoriasica esposti a guselkumab in studi clinici di Fase III, 38 pazienti in totale avevano un'età pari o superiore a 65 anni, ma nessun paziente aveva un'età pari o superiore a 75 anni. Tra gli 859 pazienti con colite ulcerosa esposti a guselkumab negli studi clinici di Fase II/III e inclusi nell'analisi farmacocinetica di popolazione, un totale di 52 pazienti aveva un'età pari o superiore a 65 anni e 9 pazienti avevano un'età pari o superiore a 75 anni. Tra i 1 009 pazienti con malattia di Crohn esposti a guselkumab negli studi clinici di Fase III e inclusi nell'analisi farmacocinetica di popolazione, un totale di 39 pazienti aveva un'età pari o superiore a 65 anni e 5 pazienti avevano un'età pari o superiore a 75 anni.

Le analisi farmacocinetiche di popolazione dei pazienti affetti da psoriasi a placche, artrite psoriasica, colite ulcerosa e malattia di Crohn non hanno indicato cambiamenti evidenti nella CL/F stimata in pazienti ≥ 65 anni di età rispetto ai pazienti < 65 anni di età, indicando che non era necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti più anziani.

Pazienti con compromissione renale o epatica

Non è stato condotto nessun studio specifico per stabilire l'effetto di una compromissione renale o epatica sulla farmacocinetica di guselkumab. L'eliminazione renale di guselkumab intatto, un mAb IgG, è prevista essere di bassa e di minore importanza; analogamente, la compromissione epatica non sembra influenzare la clearance di guselkumab in quanto gli anticorpi monoclonali mAbs IgG vengono eliminati principalmente attraverso il catabolismo intracellulare. In base alle analisi farmacocinetiche di popolazione, la clearance della creatinina o la funzione epatica non hanno avuto un impatto significativo sulla clearance di guselkumab.

Peso corporeo

La clearance e il volume di distribuzione di guselkumab aumentano con l'aumentare del peso corporeo; tuttavia, i dati osservati nelle sperimentazioni cliniche indicano che l'aggiustamento della dose per il peso corporeo non è giustificato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Negli studi di tossicità a dosi ripetute su scimmie cynomolgus, guselkumab è stato ben tollerato mediante la somministrazione per via endovenosa e sottocutanea. Una dose sottocutanea settimanale di 50 mg/kg a scimmie ha provocato valori di esposizione (AUC) che erano almeno 23 volte le massime esposizioni cliniche a seguito di una dose di 200 mg somministrata per via endovenosa. Inoltre, non sono stati osservati eventi avversi di immunotossicità o effetti farmacologici sulla sicurezza cardiovascolare durante la conduzione degli studi di tossicità a dose ripetuta o in uno studio sulla sicurezza farmacologica cardiovascolare mirata nelle scimmie cynomolgus.

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

L-istidina
L-istidina monocloridrato monoidrato
Polisorbato 80 (E433)
Saccarosio
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

1 mL di soluzione in una siringa di vetro preriempita con un tappo in gomma bromobutilica, un ago fisso e un cappuccio copriago montati in una protezione automatica per l'ago.
Tremfya è disponibile in una confezione contenente una siringa preriempita e in confezione multipla contenente 2 (2 confezioni da 1) siringhe preriempite.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

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

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

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1234/001 1 siringa preriempita
EU/1/17/1234/004 2 siringhe preriempite

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 10 Novembre 2017
Data dell'ultimo rinnovo: 15 luglio 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tremfya 100 mg OnePress soluzione iniettabile in penna preriempita

Tremfya 100 mg PushPen soluzione iniettabile in penna preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Tremfya 100 mg OnePress soluzione iniettabile in penna preriempita.

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

Tremfya 100 mg PushPen soluzione iniettabile in penna preriempita

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

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

Eccipiente(i) con effetti noti

Questo medicinale contiene 0,5 mg di polisorbato 80 (E433) in ciascuna penna preriempita, equivalente a 0,5 mg/mL.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniettabile)

La soluzione è chiara, da incolore a giallo chiaro e può contenere alcune piccole particelle bianche o incolore, con pH target di 5,8 e osmolarità approssimativa di 367,5 mOsm/L.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Psoriasi a placche nell'adulto

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

Artrite psoriasica

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

Colite ulcerosa

Tremfya è indicato per il trattamento di pazienti adulti con colite ulcerosa attiva di grado da moderato a severo che hanno avuto una risposta inadeguata, hanno perso la risposta o sono risultati intolleranti alla terapia convenzionale o a un trattamento biologico.

Malattia di Crohn

Tremfya è indicato per il trattamento di pazienti adulti con malattia di Crohn attiva di grado da moderato a severo che hanno avuto una risposta inadeguata, hanno perso la risposta o sono risultati intolleranti alla terapia convenzionale o a un trattamento biologico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Questo medicinale deve essere usato esclusivamente sotto la guida e la supervisione di un medico esperto nella diagnosi e nel trattamento delle condizioni per cui esso è indicato.

Posologia

Psoriasi a placche

La dose raccomandata è di 100 mg da somministrare mediante iniezione sottocutanea alle Settimane 0 e 4, seguita da una dose di mantenimento ogni 8 settimane (q8w).

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

Artrite psoriasica

La dose raccomandata è di 100 mg da somministrare mediante iniezione sottocutanea alle Settimane 0 e 4, seguita da una dose di mantenimento ogni 8 settimane. Per i pazienti ad alto rischio di danno articolare, secondo il giudizio clinico, si può prendere in considerazione la somministrazione di una dose di 100 mg ogni 4 settimane (q4w) (vedere paragrafo 5.1).

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

Colite ulcerosa

Entrambi i seguenti due dosaggi di induzione sono raccomandati:

- 200 mg somministrati mediante infusione endovenosa alla Settimana 0, alla Settimana 4 e alla Settimana 8. *Vedere l'RCP di Tremfya 200 mg concentrato per soluzione per infusione.*
- oppure
- 400 mg somministrati tramite iniezione sottocutanea (somministrati come due iniezioni consecutive da 200 mg ciascuna) alla Settimana 0, alla Settimana 4 e alla Settimana 8. *Vedere l'RCP di Tremfya 200 mg soluzione iniettabile.*

Dopo il completamento della fase di induzione, la dose di mantenimento raccomandata a partire dalla Settimana 16 è di 100 mg somministrata mediante iniezione sottocutanea ogni 8 settimane (q8w). In alternativa, per i pazienti che non mostrano un beneficio terapeutico adeguato al trattamento di induzione secondo il giudizio clinico, può essere presa in considerazione una dose di mantenimento di 200 mg somministrata mediante iniezione sottocutanea a partire dalla Settimana 12 e successivamente ogni 4 settimane (q4w) (vedere paragrafo 5.1). *Per il dosaggio da 200 mg, consultare l'RCP di Tremfya soluzione iniettabile da 200 mg.*

Gli immunomodulatori e/o i corticosteroidi possono essere continuati durante il trattamento con guselkumab. Nei pazienti che hanno risposto al trattamento con guselkumab, i corticosteroidi possono essere ridotti o interrotti in conformità allo standard di cura.

È necessario valutare l'eventualità di interrompere il trattamento nei pazienti che non hanno mostrato evidenza di beneficio terapeutico dopo 24 settimane di trattamento.

Malattia di Crohn

Entrambi i seguenti due dosaggi di induzione sono raccomandati:

- 200 mg somministrati mediante infusione endovenosa alla Settimana 0, alla Settimana 4 e alla Settimana 8. *Vedere l'RCP di Tremfya 200 mg concentrato per soluzione per infusione.*

oppure

- 400 mg somministrati tramite iniezione sottocutanea (somministrati come due iniezioni consecutive da 200 mg ciascuna) alla Settimana 0, alla Settimana 4 e alla Settimana 8. *Vedere l'RCP di Tremfya 200 mg soluzione iniettabile.*

Dopo il completamento della fase di induzione, la dose di mantenimento raccomandata a partire dalla Settimana 16 è di 100 mg somministrati mediante iniezione sottocutanea ogni 8 settimane (q8w). In alternativa, per i pazienti che non mostrano un beneficio terapeutico adeguato al trattamento di induzione secondo il giudizio clinico, può essere presa in considerazione una dose di mantenimento di 200 mg somministrata mediante iniezione sottocutanea a partire dalla Settimana 12 e successivamente ogni 4 settimane (q4w) (vedere paragrafo 5.1). *Per la dose di 200 mg, consultare l'RCP di Tremfya 200 mg soluzione iniettabile.*

Gli immunomodulatori e/o i corticosteroidi possono essere continuati durante il trattamento con guselkumab. Nei pazienti che hanno risposto al trattamento con guselkumab, i corticosteroidi possono essere ridotti o interrotti in conformità allo standard di cura.

È necessario valutare l'eventualità di interrompere il trattamento nei pazienti che non hanno mostrato evidenza di beneficio terapeutico dopo 24 settimane di trattamento.

Dose dimenticata

Se si salta una dose, la dose deve essere somministrata il prima possibile. Successivamente, la somministrazione deve essere ripresa seguendo la schedula terapeutica programmata.

Popolazioni speciali

Anziani

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

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

Compromissione epatica o renale

Tremfya non è stato studiato in queste popolazioni di pazienti. In genere non si prevede che queste condizioni abbiano un impatto significativo sulla farmacocinetica degli anticorpi monoclonali e non si ritiene necessario un aggiustamento della dose.

Per ulteriori informazioni sull'eliminazione di guselkumab, vedere paragrafo 5.2.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Tremfya nei pazienti di età inferiore ai 18 anni con colite ulcerosa, malattia di Crohn e artrite psoriasica e in pazienti di età inferiore a 6 anni con psoriasi non sono state stabilite. Non sono disponibili dati. L'uso di Tremfya 100 mg soluzione iniettabile in penne preriempite non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 18 anni a causa di dati insufficienti sulla sicurezza e l'efficacia. I dati attualmente disponibili con altre presentazioni sono descritti nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2.

Modo di somministrazione

Solo per uso sottocutaneo. Le sedi di iniezione includono l'addome, la coscia e la parte posteriore del braccio. Tremfya non deve essere iniettato in aree in cui la pelle è dolente, livida, arrossata, indurita, spesso o screpolata. Se possibile, evitare le iniezioni nelle aree di cute che mostrano la psoriasi.

Dopo una adeguata formazione sulla tecnica di iniezione sottocutanea, i pazienti possono auto-somministrarsi Tremfya se il medico lo ritiene opportuno. Comunque, il medico deve garantire un

appropriato follow-up dei pazienti. I pazienti devono essere istruiti a iniettare la quantità intera di soluzione in base alle “Istruzioni per l’uso” fornite separatamente nella scatola.

Per le istruzioni sulla preparazione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

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

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d’impiego

Tracciabilità

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

Infezioni

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

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

Valutazione pre-trattamento per la tubercolosi

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

Ipersensibilità

Sono state riportate gravi reazioni di ipersensibilità, compresa l’anafilassi, nelle osservazioni post-marketing (vedere paragrafo 4.8). Alcune reazioni gravi di ipersensibilità si sono manifestate parecchi giorni dopo il trattamento con guselkumab, inclusi casi di orticaria e dispnea. Se si verifica una grave reazione di ipersensibilità, la somministrazione di guselkumab deve essere interrotta immediatamente e deve essere avviata una terapia appropriata.

Aumento delle transaminasi epatiche

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

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

Vaccinazioni

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

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

Eccipienti con effetti noti

Contenuto di polisorbato 80

Questo medicinale contiene 0,5 mg di polisorbato 80 (E433) per ogni penna preriempita, equivalente a 0,5 mg/mL. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni con i substrati CYP450

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

Terapia immunosoppressiva concomitante o fototerapia

Negli studi sulla psoriasi, la sicurezza e l'efficacia di guselkumab in combinazione con immunosoppressori, inclusi medicinali biologici o fototerapia, non sono state valutate. Negli studi sull'artrite psoriasica, l'uso concomitante di MTX non sembra influenzare la sicurezza o l'efficacia di guselkumab.

Negli studi sulla colite ulcerosa e sulla malattia di Crohn, l'uso concomitante di immunomodulatori (per es., azatioprina [AZA], 6-mercaptopurina [6-MP]) o corticosteroidi non sembra influenzare la sicurezza o l'efficacia di guselkumab.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

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

Gravidanza

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

Allattamento

Non è noto se guselkumab sia escreto nel latte materno. È noto che le immunoglobuline sono escrete nel latte materno durante i primi giorni a ridosso della nascita e che la loro concentrazione raggiunge

livelli bassi subito dopo; di conseguenza, il rischio per il bambino allattato al seno in questo periodo non può essere escluso. È necessario decidere se interrompere l'allattamento o astenersi dalla terapia con Tremfya, tenendo conto del beneficio dell'allattamento per il bambino e dei benefici della terapia per la donna. Vedere paragrafo 5.3 per informazioni su sull'escrezione di guselkumab nel latte degli animali (scimmie cynomolgus).

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni sono state le infezioni delle vie respiratorie (circa l'8% dei pazienti negli studi sulla colite ulcerosa, l'11% dei pazienti negli studi sulla malattia di Crohn, e il 15% dei pazienti negli studi clinici sulla psoriasi e sull'artrite psoriasica).

Il profilo di sicurezza complessivo nei pazienti trattati con Tremfya è simile per i pazienti con psoriasi, artrite psoriasica, colite ulcerosa, e malattia di Crohn.

Tabella delle reazioni avverse

Nella Tabella 1 è riportato l'elenco delle reazioni avverse osservate negli studi clinici sulla psoriasi, sull'artrite psoriasica, sulla colite ulcerosa, e sulla malattia di Crohn, così come le reazioni avverse segnalate nell'esperienza post-marketing. Le reazioni avverse sono riportate in base alla classificazione per sistemi e organi MedDRA e alla frequenza, utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), molto raro ($< 1/10\,000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1. Elenco delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni	Molto comune	Infezioni del tratto respiratorio
	Non comune	Infezioni da Herpes Simplex
	Non comune	Infezioni da tinea
	Non comune	Gastroenterite
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Ipersensibilità
	Raro	Anafilassi
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea
Patologie gastrointestinali	Comune	Diarrea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Eruzione cutanea
	Non comune	Orticaria
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Artralgia
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Reazioni in sede di iniezione
Esami diagnostici	Comune	Transaminasi aumentate
	Non comune	Conta dei neutrofili diminuita

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Transaminasi aumentate

In due studi clinici di Fase III sull'artrite psoriasica, per tutto il periodo controllato con placebo, le reazioni avverse di aumento delle transaminasi (inclusi ALT aumentata, AST aumentata, enzimi epatici aumentati, transaminasi aumentate, prova di funzionalità epatica anormale, ipertransaminasemia) sono state segnalate più frequentemente nei gruppi trattati con guselkumab (8,6% nel gruppo 100 mg per via sottocutanea q4w e 8,3% nel gruppo 100 mg per via sottocutanea q8w) rispetto al gruppo trattato con placebo (4,6%). Nel corso di un anno, le reazioni avverse di aumento delle transaminasi (come descritto sopra) sono state segnalate nel 12,9% dei pazienti nel gruppo q4w e nell'11,7% dei pazienti nel gruppo q8w.

In base alle analisi di laboratorio, nella maggioranza dei casi gli aumenti delle transaminasi (ALT e AST) erano ≤ 3 volte il limite superiore della norma (ULN). Aumenti delle transaminasi da > 3 a ≤ 5 volte l'ULN e > 5 volte l'ULN si sono verificati con una frequenza ridotta e più spesso nel gruppo guselkumab q4w rispetto al gruppo guselkumab q8w (Tabella 2). Un simile andamento della frequenza per severità e gruppo di trattamento è stato osservato fino alla fine dello studio clinico di Fase III sull'artrite psoriasica della durata di 2 anni.

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

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

^a periodo controllato con placebo

^b non sono inclusi i pazienti randomizzati a ricevere placebo al basale e passati a guselkumab

^c numero di pazienti con almeno una valutazione post-basale per il test di laboratorio specifico nel periodo di tempo

Negli studi clinici sulla psoriasi, nel corso di un anno, la frequenza degli aumenti delle transaminasi (ALT e AST) per la dose di guselkumab q8w è stata simile a quella osservata per la dose di guselkumab q4w negli studi clinici sull'artrite psoriasica. Nel corso di 5 anni l'incidenza dell'aumento delle transaminasi non è aumentata per anno di trattamento con guselkumab. La maggior parte degli aumenti delle transaminasi è stata ≤ 3 volte l'ULN.

Nella maggioranza dei casi, l'aumento delle transaminasi è stato transitorio e non ha portato alla sospensione del trattamento.

Negli studi clinici aggregati di Fase II e Fase III sulla malattia di Crohn, durante il periodo di induzione controllato con placebo (Settimana 0-12), le reazioni avverse di aumento delle transaminasi (inclusi aumento delle ALT, aumento delle AST, aumento degli enzimi epatici, aumento delle transaminasi e aumento dei test di funzionalità epatica) sono state segnalate più frequentemente nei gruppi trattati con guselkumab (1,7% dei pazienti) rispetto al gruppo placebo (0,6% dei pazienti). Negli studi clinici aggregati di Fase II e Fase III sulla malattia di Crohn, durante il periodo di segnalazione di circa un anno, sono state segnalate reazioni avverse di aumento delle transaminasi (inclusi aumento delle ALT, aumento delle AST, aumento degli enzimi epatici, aumento delle

transaminasi, anomalie della funzione epatica e aumento dei test di funzionalità epatica) nel 3,4% dei pazienti nel gruppo di trattamento con guselkumab 200 mg per via sottocutanea q4w e nel 4,1% dei pazienti nel gruppo di trattamento con guselkumab 100 mg per via sottocutanea q8w rispetto al 2,4% nel gruppo placebo.

In base alle analisi di laboratorio negli studi clinici aggregati di Fase II e Fase III sulla malattia di Crohn, la frequenza degli aumenti di ALT o AST è stata inferiore a quella osservata negli studi clinici di fase III sull'artrite psoriasica. Negli studi clinici aggregati di Fase II e Fase III sulla malattia di Crohn, durante il periodo controllato con placebo (Settimana 12), sono stati segnalati aumenti di ALT (< 1% dei pazienti) e AST (< 1% dei pazienti) ≥ 3 volte l'ULN nei pazienti trattati con guselkumab. Negli studi clinici aggregati di Fase II e Fase III sulla malattia di Crohn, durante il periodo di segnalazione di circa un anno, sono stati segnalati aumenti di ALT e/o AST ≥ 3 volte l'ULN nel 2,7% dei pazienti nel gruppo di trattamento con guselkumab 200 mg per via sottocutanea q4w e nel 2,6% dei pazienti nel gruppo di trattamento con guselkumab 100 mg per via sottocutanea q8w rispetto all'1,9% nel gruppo placebo. Nella maggior parte dei casi, l'aumento delle transaminasi è stato transitorio e non ha portato all'interruzione del trattamento.

Conta dei neutrofili diminuita

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

Gastroenterite

In due studi clinici di Fase III sulla psoriasi, per tutto il periodo controllato con placebo, la gastroenterite si è verificata più frequentemente nel gruppo trattato con guselkumab (1,1%) rispetto al gruppo trattato con placebo (0,7%). Alla Settimana 264, il 5,8% di tutti i pazienti trattati con guselkumab ha riportato gastroenterite. Le reazioni avverse di gastroenterite non sono state gravi e non hanno comportato l'interruzione di guselkumab fino alla Settimana 264.

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

Reazioni in sede di iniezione

In due studi clinici di Fase III sulla psoriasi fino alla Settimana 48, lo 0,7% delle iniezioni di guselkumab e lo 0,3% di iniezioni di placebo sono state associate a reazioni in sede di iniezione. Alla Settimana 264, lo 0,4% delle iniezioni di guselkumab sono state associate a reazioni in sede di iniezione. Le reazioni in sede di iniezione sono state generalmente di gravità da lieve a moderata; nessuna di queste è stata grave e una ha portato alla sospensione di guselkumab.

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

Nello studio clinico di mantenimento di Fase III sulla colite ulcerosa fino alla Settimana 44, la percentuale di pazienti che ha riferito 1 o più reazioni in sede di iniezione a guselkumab è stata del 7,9% (2,5% delle iniezioni) nel gruppo guselkumab 200 mg per via sottocutanea q4w (guselkumab

200 mg è stato somministrato come due iniezioni da 100 mg nello studio clinico di mantenimento di Fase III sulla colite ulcerosa) e nessuna reazione nel gruppo guselkumab 100 mg per via sottocutanea q8w. La maggior parte delle reazioni in sede di iniezione è stata di lieve entità e nessuna grave.

Negli studi clinici di Fase II e Fase III sulla malattia di Crohn fino alla Settimana 48, la percentuale di pazienti che hanno segnalato 1 o più reazioni in sede di iniezione a guselkumab è stata del 4,1% (0,8% delle iniezioni) nel gruppo di trattamento che ha ricevuto un'induzione endovenosa con 200 mg di guselkumab seguita da 200 mg per via sottocutanea q4w e dell'1,4% (0,6% delle iniezioni) dei pazienti nel gruppo che ha ricevuto un'induzione endovenosa con 200 mg di guselkumab seguita da 100 mg per via sottocutanea q8w. Nel complesso, le reazioni in sede di iniezione sono state di lieve entità, nessuna grave.

In uno studio clinico di Fase III sulla malattia di Crohn fino alla settimana 48, la percentuale di pazienti che ha segnalato 1 o più reazioni in sede di iniezione a guselkumab è stata del 7% (1,3% delle iniezioni) nel gruppo di trattamento che ha ricevuto un'induzione per via sottocutanea di 400 mg seguita da 200 mg per via sottocutanea q4w e del 4,3% (0,7% delle iniezioni) di pazienti nel gruppo di induzione per via sottocutanea con 400 mg di guselkumab seguita da 100 mg per via sottocutanea q8w. La maggior parte delle reazioni in sede di iniezione è stata di lieve entità, nessuna grave.

Immunogenicità

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

Nelle analisi combinate degli studi di Fase II e di Fase III in pazienti con psoriasi e artrite psoriasica, il 5% (n=145) dei pazienti trattati con guselkumab ha sviluppato anticorpi anti-farmaco in un periodo massimo di 52 settimane di trattamento. Tra i pazienti che hanno sviluppato anticorpi anti-farmaco, circa l'8% (n=12) ha prodotto anticorpi che sono stati classificati come neutralizzanti, il che equivale allo 0,4% di tutti i pazienti trattati con guselkumab. Nelle analisi congiunte degli studi di Fase III in pazienti con psoriasi, circa il 15% dei pazienti trattati con guselkumab ha sviluppato anticorpi anti-farmaco in un periodo massimo di 264 settimane di trattamento. Tra i pazienti che hanno sviluppato anticorpi anti-farmaco, circa il 5% ha prodotto anticorpi che sono stati classificati come neutralizzanti, il che equivale allo 0,76% di tutti i pazienti trattati con guselkumab. Gli anticorpi anti-farmaco non erano associati a un'efficacia inferiore del farmaco o allo sviluppo di reazioni in sede di iniezione.

Nelle analisi combinate di Fase II e di Fase III in pazienti con colite ulcerosa trattati con induzione endovenosa seguita da un mantenimento per via sottocutanea, circa il 12% (n=58) dei pazienti trattati con guselkumab per un massimo di 56 settimane ha sviluppato anticorpi anti-farmaco. Tra i pazienti che hanno sviluppato anticorpi anti-farmaco, circa il 16% (n=9) ha prodotto anticorpi che sono stati classificati come neutralizzanti, il che equivale al 2% di tutti i pazienti trattati con guselkumab. In un'analisi di Fase III fino alla Settimana 24 in pazienti con colite ulcerosa trattati con induzione sottocutanea seguita da un mantenimento per via sottocutanea, circa il 9% (n=24) dei pazienti trattati con guselkumab ha sviluppato anticorpi antifarmaco. Tra i pazienti che hanno sviluppato anticorpi antifarmaco, il 13% (n=3) ha prodotto anticorpi che sono stati classificati come anticorpi neutralizzanti, il che equivale all'1% di tutti i pazienti trattati con guselkumab. Gli anticorpi antifarmaco non sono stati associati a un'efficacia inferiore o allo sviluppo di reazioni in sede di iniezione.

Nelle analisi aggregate di Fase II e Fase III fino alla settimana 48 nei pazienti con malattia di Crohn trattati con induzione endovenosa seguita da un regime di dosaggio di mantenimento per via sottocutanea, circa il 5% (n = 30) dei pazienti trattati con guselkumab ha sviluppato anticorpi antifarmaco. Tra i pazienti che hanno sviluppato anticorpi anti-farmaco, circa il 7% (n = 2) ha prodotto anticorpi che sono stati classificati come anticorpi neutralizzanti, il che equivale al 0,3% di tutti i pazienti trattati con guselkumab. In un'analisi di Fase III fino alla settimana 48 nei pazienti con malattia di Crohn trattati con induzione sottocutanea seguita da un regime di dosaggio di mantenimento per via sottocutanea, circa il 9% (n = 24) dei pazienti trattati con guselkumab ha sviluppato anticorpi antifarmaco. Tra questi pazienti, il 13% (n = 3) presentava anticorpi che sono stati

classificati come anticorpi neutralizzanti, il che equivale all'1% dei pazienti trattati con guselkumab. Gli anticorpi antifarmaco non sono stati associati a un'efficacia inferiore o allo sviluppo di reazioni in sede di iniezione.

Popolazione pediatrica

Psoriasi a placche

La sicurezza di guselkumab è stata valutata in uno studio di fase III controllato con placebo e farmaco attivo in pazienti pediatrici con psoriasi a placche da moderata a grave. Questo studio clinico ha valutato la sicurezza fino a 52 settimane in 120 pazienti di età compresa tra 6 e 17 anni. Il profilo di sicurezza dell'iniezione sottocutanea di guselkumab utilizzando la penna preriempita da 45 mg/0,45 mL o la siringa preriempita da 100 mg nei pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 17 anni è risultato coerente con il profilo di sicurezza riportato negli studi sulla psoriasi a placche negli adulti (vedere paragrafo 4.2).

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

Dosi per via endovenosa di guselkumab fino a 1 200 mg e dosi per via sottocutanea fino a 400 mg in un'unica seduta di somministrazione sono state somministrate in studi clinici senza tossicità dose-limitante. In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere monitorato per la presenza di eventuali segni o sintomi di reazioni avverse e un trattamento sintomatico adeguato deve essere somministrato immediatamente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

Guselkumab è un anticorpo monoclonale (mAb) umano IgG1 λ che si lega selettivamente all'interleuchina 23 (IL-23) con alta specificità e affinità attraverso il sito di legame dell'antigene. IL-23 è una citochina coinvolta nelle risposte infiammatorie e immunitarie. Bloccando il legame di IL-23 al suo recettore, guselkumab inibisce la segnalazione cellulare IL-23-dipendente e il rilascio di citochine proinfiammatorie.

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

È stato dimostrato che le cellule mieloidi che esprimono il recettore 1 di Fc-gamma (CD64) sono una fonte predominante di IL-23 nel tessuto infiammato nella psoriasi, nella colite ulcerosa e nella malattia di Crohn. Guselkumab ha dimostrato *in vitro* di bloccare l'IL-23 e nel contempo di legarsi al CD64.

Questi risultati indicano che guselkumab è in grado di neutralizzare IL-23 alla fonte cellulare di infiammazione.

Effetti farmacodinamici

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

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

Nei pazienti con colite ulcerosa o con malattia di Crohn, il trattamento con guselkumab ha determinato una diminuzione dei marcatori infiammatori, inclusi la proteina C reattiva (PCR) e la calprotectina fecale fino alla Settimana 12 di induzione. Queste riduzioni sono state mantenute per un anno durante il trattamento di mantenimento. I livelli proteici sierici di IL-17A, IL-22 e IFN γ hanno mostrato una riduzione già alla settimana 4, che è proseguita fino alla Settimana 12 dell'induzione. Inoltre, guselkumab ha diminuito, nella biopsia della mucosa del colon, i livelli di RNA relativi a IL-17A, IL-22 e IFN γ alla Settimana 12.

Efficacia e sicurezza clinica

Psoriasi a placche

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

VOYAGE 1 e VOYAGE 2

Due studi (VOYAGE 1 e VOYAGE 2) hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di guselkumab rispetto al placebo e ad adalimumab in 1.829 pazienti adulti. I pazienti randomizzati a guselkumab (N = 825) hanno ricevuto 100 mg alle Settimane 0 e 4, e poi ogni 8 settimane (q8w), fino alla Settimana 48 (VOYAGE 1) e alla Settimana 20 (VOYAGE 2). I pazienti randomizzati ad adalimumab (N = 582) hanno ricevuto 80 mg alla Settimana 0 e 40 mg alla Settimana 1, seguiti da 40 mg ogni due settimane (q2s) fino alla Settimana 48 (VOYAGE 1) e alla Settimana 23 (VOYAGE 2). In entrambi gli studi, i pazienti randomizzati al placebo (N = 422) ricevevano guselkumab 100 mg alle Settimane 16, 20 e in seguito q8w. Nello studio VOYAGE 1, tutti i pazienti, compresi quelli randomizzati ad adalimumab alla Settimana 0, hanno iniziato a ricevere guselkumab in aperto q8w dalla Settimana 52. Nello studio VOYAGE 2, i pazienti randomizzati a guselkumab alla Settimana 0, che risultavano responder al PASI 90 (Psoriasis Area and Severity Index) alla Settimana 28, sono stati nuovamente randomizzati per continuare il trattamento con guselkumab q8w (trattamento di mantenimento) o per ricevere il placebo (sospensione del trattamento). I pazienti che erano stati sospesi dal trattamento hanno re-iniziato guselkumab (sommministrato al momento del ritrattamento, 4 settimane dopo e successivamente q8w) quando hanno avuto una perdita di almeno il 50% del miglioramento del PASI alla Settimana 28. I pazienti randomizzati ad adalimumab alla Settimana 0 che erano PASI 90 non responder hanno ricevuto guselkumab alle Settimane 28, 32 e in seguito q8w. In VOYAGE 2, tutti i pazienti hanno iniziato a ricevere guselkumab in aperto q8w dalla Settimana 76.

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

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

L'efficacia di guselkumab è stata valutata in relazione alla malattia cutanea complessiva, alla malattia regionale (cuoio capelluto e unghie delle mani e dei piedi), alla qualità della vita e agli esiti riferiti dal paziente. Gli endpoint co-primari negli studi VOYAGE 1 e 2 erano la percentuale di pazienti trattati con guselkumab che avevano ottenuto un punteggio IGA di 0 o minimo (IGA 0/1) e una risposta PASI 90 alla Settimana 16 rispetto al placebo (vedere Tabella 3).

Malattia complessiva della pelle

Il trattamento con guselkumab ha portato a miglioramenti significativi nei valori dell'attività della malattia, rispetto al placebo e ad adalimumab alla Settimana 16 e rispetto ad adalimumab nelle Settimane 24 e 48. I risultati di efficacia chiave per gli endpoint primari e i principali endpoint secondari dello studio sono mostrati nella Tabella 3 riportata di seguito.

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

	Numero di pazienti (%)					
	Placebo (N = 174)	<u>VOYAGE 1</u> guselkumab (N = 329)	adalimumab (N = 334)	Placebo (N = 248)	<u>VOYAGE 2</u> guselkumab (N = 496)	adalimumab (N = 248)
Settimana 16						
PASI 75	10 (5,7)	300 (91,2) ^a	244 (73,1) ^b	20 (8,1)	428 (86,3) ^a	170 (68,5) ^b
PASI 90	5 (2,9)	241 (73,3) ^c	166 (49,7) ^b	6 (2,4)	347 (70,0) ^c	116 (46,8) ^b
PASI 100	1 (0,6)	123 (37,4) ^a	57 (17,1) ^d	2 (0,8)	169 (34,1) ^a	51 (20,6) ^d
IGA 0/1	12 (6,9)	280 (85,1) ^c	220 (65,9) ^b	21 (8,5)	417 (84,1) ^c	168 (67,7) ^b
IGA 0	2 (1,1)	157 (47,7) ^a	88 (26,3) ^d	2 (0,8)	215 (43,3) ^a	71 (28,6) ^d
Settimana 24						
PASI 75	-	300 (91,2)	241 (72,2) ^c	-	442 (89,1)	176 (71,0) ^c
PASI 90	-	264 (80,2)	177 (53,0) ^b	-	373 (75,2)	136 (54,8) ^b
PASI 100	-	146 (44,4)	83 (24,9) ^c	-	219 (44,2)	66 (26,6) ^c
IGA 0/1	-	277 (84,2)	206 (61,7) ^b	-	414 (83,5)	161 (64,9) ^b
IGA 0	-	173 (52,6)	98 (29,3) ^b	-	257 (51,8)	78 (31,5) ^b
Settimana 48						
PASI 75	-	289 (87,8)	209 (62,6) ^c	-	-	-
PASI 90	-	251 (76,3)	160 (47,9) ^b	-	-	-
PASI 100	-	156 (47,4)	78 (23,4) ^c	-	-	-
IGA 0/1	-	265 (80,5)	185 (55,4) ^b	-	-	-
IGA 0	-	166 (50,5)	86 (25,7) ^b	-	-	-

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

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

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

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

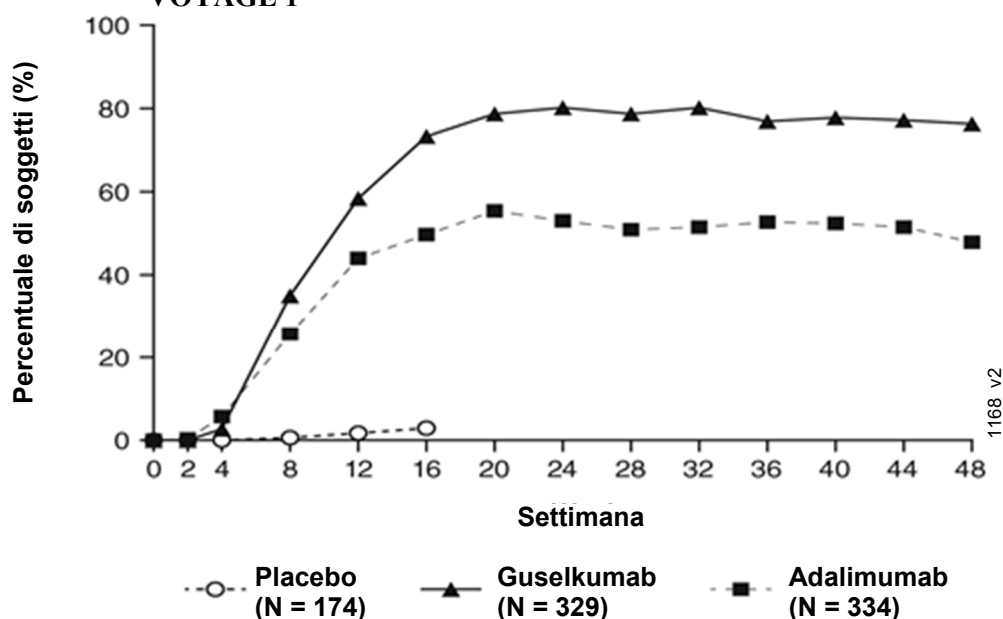
^e p < 0,001 per confronto tra guselkumab e adalimumab.

Risposta nel corso del tempo

Guselkumab ha dimostrato una rapida efficacia, con una percentuale di miglioramento nel PASI significativamente maggiore rispetto al placebo a partire dalla Settimana 2 (p < 0,001). La percentuale di pazienti che ottenevano una risposta PASI 90 era numericamente superiore per guselkumab rispetto

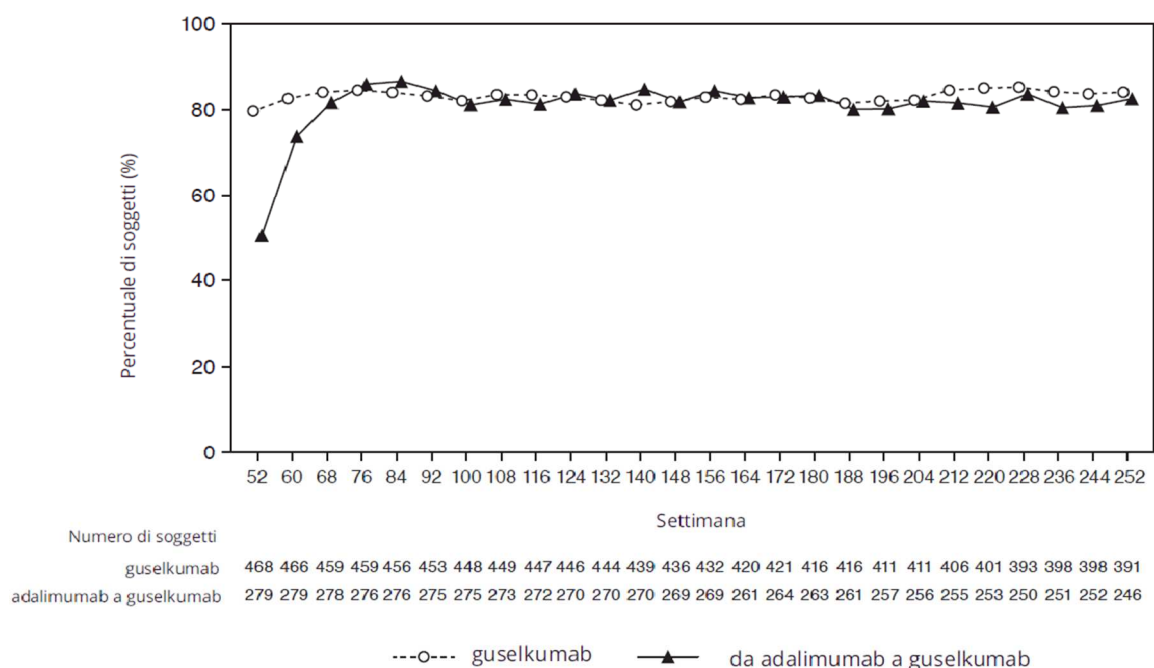
ad adalimumab a partire dalla Settimana 8 con la differenza che ha raggiunto il massimo valore alla Settimana 20 (VOYAGE 1 e 2) mantenuto fino alla Settimana 48 (VOYAGE 1) (vedere Figura 1).

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



Nello studio VOYAGE 1, per i pazienti che hanno ricevuto un trattamento continuo con guselkumab, il tasso di risposta PASI 90 è stato mantenuto dalla Settimana 52 alla Settimana 252. Per i pazienti randomizzati ad adalimumab alla Settimana 0 che sono passati a guselkumab alla Settimana 52, il tasso di risposta PASI 90 è aumentato dalla Settimana 52 fino alla Settimana 76 ed è stato poi mantenuto fino alla Settimana 252 (vedere Figura 2).

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



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

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

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

Malattia regionale

Negli studi VOYAGE 1 e 2, alla Settimana 16 ($p < 0,001$, Tabella 4), sono stati osservati miglioramenti significativi nella psoriasi del cuoio capelluto, delle mani e dei piedi e delle unghie (misurati rispettivamente mediante lo Scalp-specific Investigator Global Assessment [ss-IGA], il Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet [hf-PGA], il Fingernail Physician's Global Assessment [f-PGA], il Nail Psoriasis Severity Index [NAPSI]) nei pazienti trattati con guselkumab rispetto ai pazienti trattati con placebo. Guselkumab ha dimostrato superiorità rispetto ad adalimumab nella psoriasi del cuoio capelluto e delle mani e dei piedi, sia alla Settimana 24 (VOYAGE 1 e 2) che alla Settimana 48 (VOYAGE 1) ($p \leq 0,001$, eccetto per la psoriasi delle mani e dei piedi alla Settimana 24 [VOYAGE 2] e alla Settimana 48 [VOYAGE 1], $p < 0,05$).

Tabella 4. Riepilogo delle risposte della malattia regionale negli studi VOYAGE 1 e VOYAGE 2

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

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

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

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

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

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

Qualità della vita /Questionari dei pazienti

Negli studi VOYAGE 1 e 2, alla Settimana 16, sono stati ottenuti miglioramenti significativi della qualità della vita correlata alla salute, misurata tramite il Dermatology Life Quality Index (DLQI), dei

sintomi legati alla psoriasi riferiti dal paziente (prurito, dolore, bruciore, dolore pungente e rigidità della pelle) e dei segni (secchezza cutanea, screpolature, desquamazione, sfaldamento, rossore e sanguinamento) misurati mediante lo Psoriasis Symptoms and Signs Diary (PSSD), nei pazienti trattati con guselkumab rispetto a ai pazienti trattati con placebo (Tabella 5). I Segni di miglioramento riportati nei questionari dei pazienti sono stati mantenuti fino alla Settimana 24 (VOYAGE 1 e 2) e alla Settimana 48 (VOYAGE 1). Nello studio VOYAGE 1, per i pazienti che ricevevano il trattamento con guselkumab in continuo, questi miglioramenti sono stati mantenuti nella fase in aperto fino alla Settimana 252 (Tabella 6).

Tabella 5. Riepilogo degli esiti riferiti dal paziente alla Settimana 16 negli studi VOYAGE 1 e VOYAGE 2

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

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

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

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

Tabella 6. Riepilogo degli esiti riferiti dal paziente nella fase in aperto nello studio VOYAGE 1

	guselkumab			adalimumab-guselkumab		
	Settimana 76	Settimana 156	Settimana 252	Settimana 76	Settimana 156	Settimana 252
Punteggio DLQI > 1 al basale, n	445	420	374	264	255	235
Pazienti con DLQI 0/1	337 (75,7%)	308 (73,3%)	272 (72,7%)	198 (75,0%)	190 (74,5%)	174 (74,0%)
PSSD Punteggio Sintomi , pazienti con punteggio basale > 0	347	327	297	227	218	200
Punteggio sintomi = 0, n (%)	136 (39,2%)	130 (39,8%)	126 (42,4%)	99 (43,6%)	96 (44,0%)	96 (48,0%)
PSSD Punteggio segni , pazienti con punteggio basale 0	347	327	297	228	219	201
Punteggio segni = 0, n (%)	102 (29,4%)	94 (28,7%)	98 (33,0%)	71 (31,1%)	69 (31,5%)	76 (37,8%)

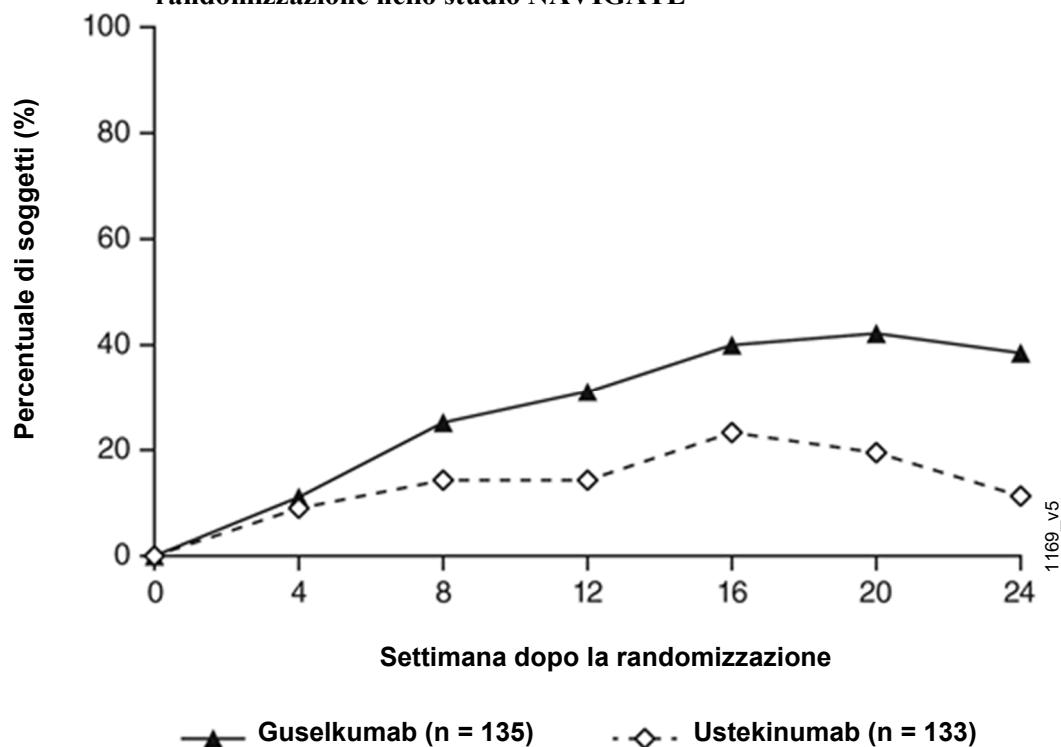
Nello studio VOYAGE 2, i pazienti trattati con guselkumab avevano ottenuto un miglioramento significativamente maggiore dal basale rispetto al placebo nella misurazione della qualità di vita correlata alla salute, dell'ansia, della depressione e delle limitazioni dell'attività lavorativa alla Settimana 16, misurati, rispettivamente, con il 36-item Short Form (SF-36), con la Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) e con il (Work Limitations Questionnaire (WLQ)). I miglioramenti mostrati nel questionario SF-36, nella scala HADS e nel questionario WLQ sono stati tutti mantenuti fino alla Settimana 48 e nella fase in aperto fino alla Settimana 252 nei pazienti randomizzati alla terapia di mantenimento alla Settimana 28.

NAVIGATE

Lo studio NAVIGATE ha esaminato l'efficacia di guselkumab nei pazienti che non hanno risposto in modo adeguato (cioè che, non hanno ottenuto una risposta di 'remissione completa della malattia' o di 'persistenza di malattia minima' definita come IGA ≥ 2) a ustekinumab alla Settimana 16. Tutti i pazienti (N = 871) hanno ricevuto ustekinumab in aperto (45 mg $\leq$ 100 kg e 90 mg $>$ 100 kg) alle Settimane 0 e 4. Alla Settimana 16, 268 pazienti con un punteggio IGA ≥ 2 , sono stati randomizzati a continuare il trattamento con ustekinumab (N = 133) q12s, o ad iniziare il trattamento con guselkumab (N = 135) alle Settimane 16, 20 e in seguito q8w. Le caratteristiche al basale per i pazienti randomizzati sono state simili a quelle osservate negli studi VOYAGE 1 e 2.

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

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



ECLIPSE

L'efficacia e la sicurezza di guselkumab sono state anche investigate in uno studio in doppio cieco di confronto con secukinumab. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere guselkumab (N = 534; 100 mg alla Settimana 0, 4 e ogni 8 settimane da allora in poi), o secukinumab (N = 514; 300 mg alla settimana 0, 1, 2, 3, 4 e ogni 4 settimane q4w da allora in poi). L'ultima dose è stata alla Settimana 44 per entrambi i gruppi di trattamento.

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

Guselkumab è risultato superiore a secukinumab come misurato dall'endpoint primario della risposta PASI 90 alla Settimana 48 (84,5% contro 70,0%, $p < 0,001$). I tassi comparativi di risposta PASI sono presentati nella Tabella 7.

Tabella 7. Tassi di risposta PASI nello studio ECLIPSE

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

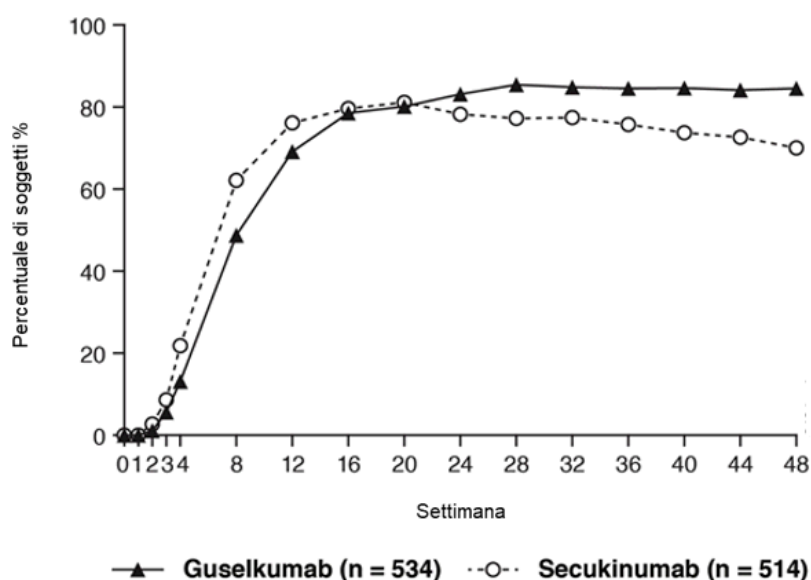
^a $p < 0,001$ per superiorità

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

^c test formale statistico non effettuato

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

Figura 4. Percentuale di pazienti che hanno raggiunto una Risposta PASI 90 per visita fino alla Settimana 48 (Pazienti randomizzati alla Settimana 0) nello studio ECLIPSE.



Artrite psoriasica (PsA)

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

DISCOVER 1 e DISCOVER 2

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

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

Segni e sintomi

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

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

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

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

La risposta clinica è stata mantenuta fino alla Settimana 52 in base ai tassi di risposta ACR 20/50/70, DAS 28 (CRP), MDA, IGA e PASI 90 negli studi DISCOVER 1 e DISCOVER 2 (vedere Tabella 9).

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

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

^a Assenza del braccio placebo dopo la Settimana 24.

^b Pazienti valutabili con uno status di risposta osservato.

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

La risposta clinica è stata mantenuta fino alla Settimana 100, in base ai tassi di risposta ACR 20/50/70, DAS 28 (CRP), MDA, IGA e PASI 90 nello studio DISCOVER 2 (vedere Tabella 10).

Tabella 10. Risposte cliniche nello studio DISCOVER 2 alla Settimana 100^a

	guselkumab 100 mg q8w	guselkumab 100 mg q4w
ACR 20		
N ^b	223	219
Risposta %	82,1%	84,9%
ACR 50		
N ^b	224	220
Risposta %	60,7%	62,3%
ACR 70		
N ^b	224	220
Risposta %	39,3%	38,6%

DAS 28 (CRP), variazione rispetto al basale		
N ^c	223	219
Media (SD)	-2,37 (1,215)	-2,36 (1,120)
MDA		
N ^b	224	220
Risposta %	44,6%	42,7%
Pazienti con BSA $\geq 3\%$ e IGA ≥ 2 al basale		
Risposta IGA		
N ^b	165	170
Risposta %	76,4%	82,4%
PASI 90		
N ^b	164	170
Risposta %	75,0%	80,0%

^a Assenza del braccio placebo dopo la Settimana 24.

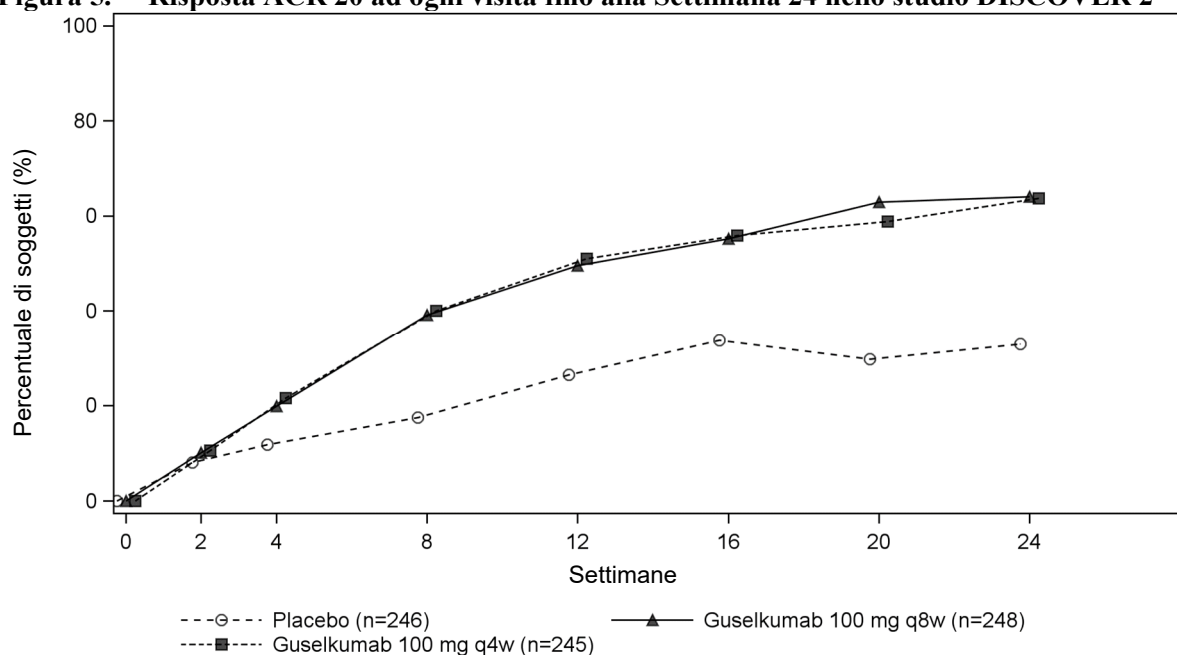
^b Pazienti valutabili con uno status di risposta osservato.

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

Risposta nel tempo

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

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



Nello studio DISCOVER 2, per i pazienti che hanno ricevuto il trattamento continuo con guselkumab alla Settimana 24, la risposta ACR 20 è stata mantenuta dalla Settimana 24 alla Settimana 52 (vedere Figura 6). Per i pazienti che hanno ricevuto il trattamento continuo con guselkumab alla Settimana 52, la risposta ACR 20 è stata mantenuta dalla Settimana 52 alla Settimana 100 (vedere Figura 7).

Figura 6. Risposta ACR 20 ad ogni visita dalla Settimana 24 alla Settimana 52 nello studio DISCOVER 2

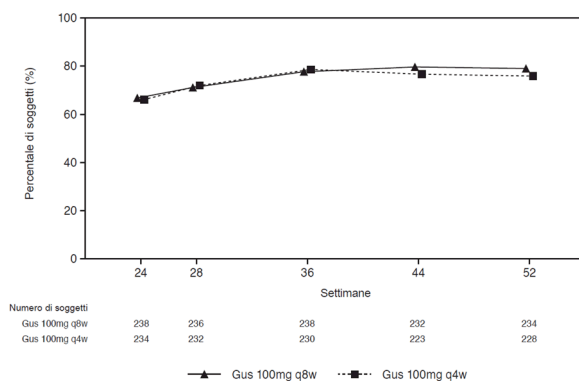
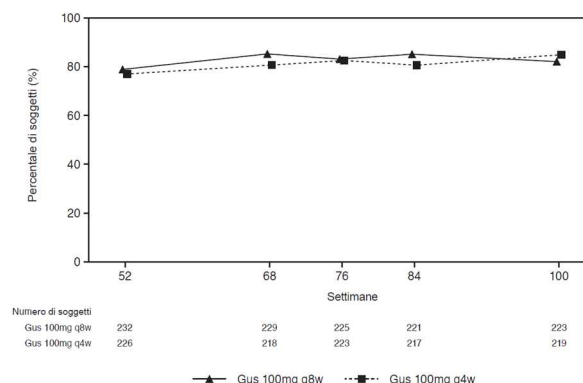


Figura 7. Risposta ACR 20 ad ogni visita dalla Settimana 52 alla Settimana 100 nello studio DISCOVER 2



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

Negli studi DISCOVER 1 e 2 sono stati evidenziati miglioramenti in tutte le componenti dei punteggi ACR, inclusa la valutazione del dolore da parte dei pazienti. In entrambi gli studi, alla Settimana 24 la percentuale di pazienti che hanno ottenuto una risposta secondo i criteri di risposta modificati per la PsA (PsARC) è risultata più elevata nei gruppi trattati con guselkumab rispetto al placebo. Le risposte PsARC sono state mantenute dalla Settimana 24 alla Settimana 52 nello studio DISCOVER 1 ed alla Settimana 100 nello studio DISCOVER 2.

Dattilite ed entesite sono state valutate in base ai dati aggregati provenienti da DISCOVER 1 e 2. Alla Settimana 24, tra i pazienti con dattilite al basale la percentuale di pazienti con risoluzione della dattilite era maggiore nel gruppo guselkumab q8w (59,4%, p nominale < 0,001) e nel gruppo guselkumab q4w (63,5%, p = 0,006) rispetto al gruppo placebo (42,2%). Alla Settimana 24, tra i pazienti con entesite al basale, la percentuale di pazienti con risoluzione dell'entesite era maggiore nel gruppo guselkumab q8w (49,6%, p nominale < 0,001) e nel gruppo guselkumab q4w (44,9%, p = 0,006) rispetto al gruppo placebo (29,4%). Alla Settimana 52, le percentuali di pazienti con risoluzione della dattilite (81,2% nel gruppo q8w e 80,4% nel gruppo q4w) e con risoluzione dell'entesite (62,7% nel gruppo q8w e 60,9% nel gruppo q4w) sono state mantenute. Nello studio DISCOVER 2, fra i pazienti con dattilite ed entesite al basale, la percentuale di pazienti con risoluzione della dattilite (91,1% nel gruppo q8w e 82,9% nel gruppo q4w) e con risoluzione dell'entesite (77,5% nel gruppo q8w e 67,7% nel gruppo q4w) è stata mantenuta alla Settimana 100.

Negli studi DISCOVER 1 e 2, alla Settimana 24 i pazienti trattati con guselkumab, che avevano spondilite con artrite periferica come manifestazione primaria, hanno mostrato un maggior miglioramento dell'indice BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) rispetto al basale, in confronto ai pazienti trattati con placebo. Il miglioramento del BASDAI è stato mantenuto dalla Settimana 24 alla Settimana 52 nello studio DISCOVER 1 ed alla Settimana 100 nello studio DISCOVER 2.

Risposta radiografica

Nello studio DISCOVER 2, l'inibizione della progressione del danno strutturale è stata misurata radiograficamente ed espressa come variazione media rispetto al basale nel punteggio totale di van der Heijde-Sharp (vdH-S) modificato. Alla Settimana 24 il gruppo guselkumab q4w ha mostrato una minor progressione radiografica, in modo statisticamente significativo, mentre il gruppo guselkumab q8w ha mostrato numericamente una minor progressione rispetto al gruppo placebo (Tabella 11). I benefici osservati con il regime di somministrazione di guselkumab q4w sull'inibizione della progressione radiografica (ad esempio, una variazione media inferiore del punteggio totale vdH-S

modificato rispetto al basale nel gruppo q4w rispetto al gruppo placebo) erano più pronunciati fra i pazienti che presentavano al basale sia un valore elevato di proteina C reattiva sia un alto numero di articolazioni con erosioni.

Tabella 11. Variazione rispetto al basale del punteggio totale vdH-S modificato alla Settimana 24 nello studio DISCOVER 2

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

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

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

^c variazione media LS = variazione quadratica minima media

^d IC = intervallo di confidenza

Alla Settimana 52 ed alla Settimana 100, la variazione media rispetto al basale del punteggio totale vdH-S modificato era simile nei gruppi guselkumab q8w e q4w (Tabella 12).

Tabella 12. Variazione rispetto al basale del punteggio totale vdH-S modificato alla Settimana 52 e alla Settimana 100 nello studio DISCOVER 2

	N ^a	Variazione media (SD ^b) rispetto al basale del punteggio totale vdH-S modificato
Settimana 52		
guselkumab 100 mg q8w	235	0,97 (3,623)
guselkumab 100 mg q4w	229	1,07 (3,843)
Settimana 100		
guselkumab 100 mg q8w	216	1,50 (4,393)
guselkumab 100 mg q4w	211	1,68 (7,018)

^a Pazienti valutabili che hanno una variazione osservata nel periodo di tempo indicato

^b SD = deviazione standard

Nota: nessun gruppo trattato con placebo dopo la Settimana 24

Funzionalità fisica e qualità della vita correlata alla salute

Negli studi DISCOVER 1 e 2, alla Settimana 24 i pazienti trattati con guselkumab hanno mostrato un miglioramento significativo ($p < 0,001$) della funzionalità fisica rispetto ai pazienti trattati con placebo, in base alle valutazioni ottenute con il questionario HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire-Disability Index*). I miglioramenti dell'HAQ-DI sono stati mantenuti dalla Settimana 24 alla Settimana 52 nello studio DISCOVER 1 ed alla Settimana 100 nello studio DISCOVER 2.

Alla Settimana 24 un miglioramento significativamente maggiore rispetto al basale del punteggio *SF-36 Physical Component Summary* (PCS) è stato osservato tra i pazienti trattati con guselkumab rispetto ai pazienti trattati con placebo nello studio DISCOVER 1 ($p < 0,001$ per entrambi i gruppi di somministrazione) e nello studio DISCOVER 2 ($p = 0,006$ per il gruppo con somministrazione q4w). Alla Settimana 24, un aumento maggiore del punteggio nella scala FACIT-F (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*) rispetto al basale è stato osservato tra i pazienti trattati con guselkumab rispetto ai pazienti trattati con placebo in entrambi gli studi. In DISCOVER 2, alla Settimana 24 miglioramenti più pronunciati della qualità della vita correlata alla salute, misurati dall'indice DLQI (*Dermatology Life Quality Index*), sono stati osservati tra i pazienti trattati con guselkumab rispetto ai pazienti trattati con placebo. I miglioramenti dei punteggi SF-36 PCS, FACIT-F e DLQI sono stati mantenuti dalla Settimana 24 alla Settimana 52 nello studio DISCOVER 1 ed alla Settimana 100 nello studio DISCOVER 2.

Colite ulcerosa

L'efficacia e la sicurezza di guselkumab sono state valutate in tre studi di Fase III, multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo (studio di induzione endovenosa QUASAR, studio di mantenimento QUASAR e studio di induzione sottocutanea ASTRO) in pazienti adulti con colite ulcerosa attiva di grado da moderato a severo che presentavano una risposta inadeguata, perdita

di risposta o intolleranza a corticosteroidi, immunomodulatori convenzionali (AZA, 6-MP), terapia biologica (bloccanti del TNF, vedolizumab) un inibitore della Janus chinasi (JAK) e/o modulatori dei recettori della sfingosina-1-fosfato (S1PRM) pertinenti solo allo studio ASTRO. Inoltre, l'efficacia e la sicurezza di guselkumab sono state valutate in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, di Fase IIb di determinazione della dose di induzione (studio di induzione QUASAR di determinazione della dose) che ha arruolato una popolazione di pazienti con colite ulcerosa simile allo studio di induzione di Fase III.

L'attività della malattia è stata valutata mediante il punteggio Mayo modificato (mMS), un punteggio Mayo in 3 componenti (0-9) che consiste nella somma dei seguenti sottopunteggi (da 0 a 3 per ciascun sottopunteggio): frequenza delle evacuazioni (SFS), sanguinamento rettale (RBS) e risultati dell'endoscopia (ES) esaminata a livello centrale. La colite ulcerosa attiva di grado da moderato a severo è stata definita come un mMS compreso tra 5 e 9, un RBS ≥ 1 e un ES di 2 (definito da eritema marcato, pattern vascolare assente, friabilità e/o erosioni) o un ES di 3 (definito da sanguinamento spontaneo e ulcerazione).

Studio di induzione: QUASAR IS

Nello studio di induzione QUASAR IS, i pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 3:2 a ricevere guselkumab 200 mg o placebo mediante infusione endovenosa alla Settimana 0, alla Settimana 4 e alla Settimana 8. È stato valutato un totale di 701 pazienti. Al basale, l'mMS mediano era 7, con il 35,5% dei pazienti con mMS al basale compreso tra 5 e 6 e il 64,5% con mMS compreso tra 7 e 9 e il 67,9% dei pazienti con ES al basale pari a 3. L'età mediana era di 39 anni (da 18 a 79 anni); il 43,1% era di sesso femminile e il 72,5% era di etnia bianca, il 21,4% di etnia asiatica e 1% di etnia nera.

Ai pazienti arruolati è stato consentito di utilizzare dosi stabili di aminosalicilati orali, MTX, 6-MP, AZA e/o corticosteroidi orali. Al basale, il 72,5% dei pazienti riceveva aminosalicilati, il 20,8% dei pazienti riceveva immunomodulatori (MTX, 6-MP o AZA) e il 43,1% dei pazienti riceveva corticosteroidi. Non erano consentite terapie biologiche concomitanti o JAK inibitori.

In totale, il 49,1% dei pazienti aveva precedentemente fallito almeno una terapia biologica e/o un JAK inibitore. Tra questi pazienti, l'87,5%, il 54,1% e il 18% avevano precedentemente fallito un bloccante del TNF, vedolizumab o un JAK inibitore, rispettivamente, e il 47,4% aveva fallito il trattamento con 2 o più di queste terapie. In totale, il 48,4% dei pazienti era naïve alla terapia biologica e ai JAK inibitori mentre il 2,6% aveva ricevuto in precedenza un farmaco biologico o un JAK inibitore, ma non aveva fallito.

L'endpoint primario era la remissione clinica definita dal mMS alla Settimana 12. Gli endpoint secondari alla Settimana 12 includevano remissione sintomatica, guarigione endoscopica, risposta clinica, guarigione istologica-endoscopica della mucosa, risposta alla stanchezza e remissione IBDQ (Tabella 13).

Percentuali significativamente maggiori di pazienti erano in remissione clinica alla Settimana 12 nel gruppo trattato con guselkumab rispetto al gruppo trattato con placebo.

Tabella 13. Percentuale di pazienti che soddisfano gli endpoint di efficacia alla Settimana 12 nello studio QUASAR IS

Endpoint	Placebo %	Guselkumab Induzione endovenosa da 200 mg ^a %	Differenza di trattamento (IC al 95%)
Remissione clinica^b			
Popolazione totale	8% (N=280)	23% (N=421)	15% (10%; 20%) ^c
Naïve ai farmaci biologici e ai JAK inibitori ^d	12% (N=137)	32% (N=202)	20% (12%; 28%)
Precedente fallimento di farmaci biologici e/o di JAK inibitori ^e	4% (N=136)	13% (N=208)	9% (3%; 14%)

Remissione sintomatica^f			
Popolazione totale	21% (N=280)	50% (N=421)	29% (23%; 36%) ^e
Naïve ai farmaci biologici e ai JAK inibitori ^d	26% (N=137)	60% (N=202)	34% (24%; 44%)
Precedente fallimento di farmaci biologici e/o di JAK inibitori ^e	14% (N=136)	38% (N=208)	24% (16%; 33%)
Guarigione endoscopica^g			
Popolazione totale	11% (N=280)	27% (N=421)	16% (10%; 21%) ^e
Naïve ai farmaci biologici e ai JAK inibitori ^d	17% (N=137)	38% (N=202)	21% (12%; 30%)
Precedente fallimento di farmaci biologici e/o di JAK inibitori ^e	5% (N=136)	15% (N=208)	10% (4%; 16%)
Risposta clinica^h			
Popolazione totale	28% (N=280)	62% (N=421)	34% (27%; 41%) ^e
Naïve ai farmaci biologici e ai JAK inibitori ^d	35% (N=137)	71% (N=202)	36% (26%; 46%)
Precedente fallimento di farmaci biologici e/o di JAK inibitori ^e	20% (N=136)	51% (N=208)	32% (22%; 41%)
Guarigione istologica-endoscopica della mucosaⁱ			
Popolazione totale	8% (N=280)	24% (N=421)	16% (11%; 21%) ^e
Naïve ai farmaci biologici e ai JAK inibitori ^d	11% (N=137)	33% (N=202)	22% (13%; 30%)
Precedente fallimento di farmaci biologici e/o di JAK inibitori ^e	4% (N=136)	13% (N=208)	9% (3%; 15%)
Risposta alla stanchezza^j			
Popolazione totale	21% (N=280)	41% (N=421)	20% (13%; 26%) ^e
Naïve ai farmaci biologici e ai JAK inibitori ^d	29% (N=137)	42% (N=202)	12% (2%; 23%)
Precedente fallimento di farmaci biologici e/o di JAK inibitori ^e	13% (N=136)	38% (N=208)	25% (17%; 34%)
Remissione IBDQ^k			
Popolazione totale	30% (N=280)	51% (N=421)	22% (15%; 29%) ^e
Naïve ai farmaci biologici e ai JAK inibitori ^d	34% (N=137)	62% (N=202)	28% (18%; 38%)
Precedente fallimento di farmaci biologici e/o di JAK inibitori ^e	24% (N=136)	39% (N=208)	15% (5%; 25%)

^a Guselkumab 200 mg come induzione endovenosa alla Settimana 0, alla Settimana 4 e alla Settimana 8.

^b Un sottopunteggio di frequenza delle evacuazioni di 0 o 1 e non aumentato rispetto al basale, un sottopunteggio di sanguinamento rettale di 0 e un sottopunteggio endoscopico di 0 o 1 senza friabilità.

^c $p < 0,001$, differenza di trattamento aggiustata (IC al 95%) in base al metodo di Cochran-Mantel-Haenszel (aggiustato per i fattori di stratificazione: stato di fallimento biologico e/o del JAK inibitore e uso concomitante di corticosteroidi al basale).

^d Altri 7 pazienti nel gruppo placebo e 11 pazienti nel gruppo guselkumab erano stati precedentemente esposti a un farmaco biologico o a un JAK inibitore ma non avevano fallito.

^e Include risposta inadeguata, perdita di risposta o intolleranza alla terapia biologica (bloccanti del TNF, vedolizumab) e/o un inibitore della Janus chinasi (JAK) per la colite ulcerosa.

^f Un sottopunteggio di frequenza delle evacuazioni di 0 o 1 e non aumentato rispetto al basale dell'induzione, e un sottopunteggio di sanguinamento rettale di 0.

^g Sottopunteggio endoscopico di 0 o 1 senza friabilità.

^h Riduzione rispetto al basale dell'induzione nel punteggio Mayo modificato di $\geq 30\%$ e ≥ 2 punti, con una riduzione ≥ 1 punto rispetto al basale nel sottopunteggio del sanguinamento rettale o un sottopunteggio del sanguinamento rettale di 0 o 1.

ⁱ Una combinazione di guarigione istologica [infiltrazione di neutrofili in $< 5\%$ delle cripte, nessuna distruzione delle cripte e nessuna erosione, ulcerazione o tessuto di granulazione secondo il sistema di classificazione Geboes] e guarigione endoscopica come definito sopra.

^j La stanchezza è stata valutata utilizzando il modello abbreviato del PROMIS-Fatigue 7a. La risposta alla stanchezza è stata definita come un miglioramento ≥ 7 punti rispetto al basale, considerato clinicamente significativo.

^k Punteggio del questionario sulla malattia infiammatoria intestinale totale ≥ 170 .

Lo studio QUASAR IS e lo studio QUASAR di determinazione della dose di induzione hanno arruolato anche 48 pazienti con mMS al basale di 4, incluso un ES di 2 o 3 e un RBS ≥ 1 . Nei pazienti con mMS al basale pari a 4, l'efficacia di guselkumab rispetto al placebo, misurata in base alla remissione clinica, alla risposta clinica e alla guarigione endoscopica alla Settimana 12, era coerente con la popolazione totale affetta da colite ulcerosa attiva di grado da moderato a severo.

Sottopunteggi relativi a sanguinamento rettale e frequenza delle evacuazioni

Sono state osservate riduzioni del sanguinamento rettale e dei sottopunteggi di frequenza delle evacuazioni già alla Settimana 2 nei pazienti trattati con guselkumab e hanno continuato a ridursi fino alla Settimana 12.

Studio di mantenimento: QUASAR MS

Lo studio QUASAR MS ha valutato 568 pazienti che hanno ottenuto una risposta clinica 12 settimane dopo la somministrazione endovenosa di guselkumab nello studio QUASAR IS o nello studio QUASAR di determinazione della dose di induzione. Nel QUASAR MS, questi pazienti sono stati randomizzati per ricevere un regime di mantenimento sottocutaneo con guselkumab 100 mg ogni 8 settimane, guselkumab 200 mg ogni 4 settimane o placebo per 44 settimane.

L'endpoint primario era la remissione clinica definita tramite mMS alla Settimana 44. Gli endpoint secondari alla Settimana 44 includevano, ma non erano limitati a, remissione sintomatica, guarigione endoscopica, remissione clinica senza corticosteroidi, guarigione istologica-endoscopica della mucosa, risposta alla stanchezza e remissione IBDQ (Tabella 14).

Percentuali significativamente maggiori di pazienti erano in remissione clinica alla Settimana 44 in entrambi i gruppi trattati con guselkumab rispetto al placebo.

Tabella 14. Percentuale di pazienti che soddisfano gli endpoint di efficacia alla Settimana 44 nello studio QUASAR MS

Endpoint	Placebo %	Guselkumab 100 mg q8w iniezione sottocutanea ^a %	Guselkumab 200 mg q4w iniezione sottocutanea ^b %	Differenza di trattamento (IC al 95%)	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Remissione clinica ^c					
Popolazione totale ^d	19% (N=190)	45% (N=188)	50% (N=190)	25% (16%; 34%) ^e	30% (21%; 38%) ^e
Naïve ai farmaci biologici e ai JAK inibitori ^f	26% (N=108)	50% (N=105)	58% (N=96)	24% (12%; 36%)	29% (17%; 41%)
Precedente fallimento di farmaci biologici e/o di JAK inibitori ^g	8% (N=75)	40% (N=77)	40% (N=88)	30% (19%; 42%)	32% (21%; 44%)
Remissione sintomatica ^h					
Popolazione totale ^d	37% (N=190)	70% (N=188)	69% (N=190)	32% (23%; 41%) ^e	31% (21%; 40%) ^e
Naïve ai farmaci biologici e ai JAK inibitori ^f	46% (N=108)	74% (N=105)	76% (N=96)	28% (15%; 40%)	28% (15%; 41%)
Precedente fallimento di farmaci biologici e/o di JAK inibitori ^g	24% (N=75)	65% (N=77)	60% (N=88)	39% (26%; 52%)	37% (23%; 50%)
Remissione clinica senza corticosteroidi ⁱ					
Popolazione totale ^d	18% (N=190)	45% (N=188)	49% (N=190)	26% (17%; 34%) ^e	29% (20%; 38%) ^e
Naïve ai farmaci biologici e ai JAK inibitori ^f	26% (N=108)	50% (N=105)	56% (N=96)	24% (12%; 36%)	27% (14%; 39%)

Precedente fallimento di farmaci biologici e/o di JAK inibitori ^g	7% (N=75)	40% (N=77)	40% (N=88)	32% (21%; 43%)	34% (23%; 45%)
Guarigione endoscopicaⁱ					
Popolazione totale ^d	19% (N=190)	49% (N=188)	52% (N=190)	30% (21%; 38%) ^e	31% (22%; 40%) ^e
Naïve ai farmaci biologici e ai JAK inibitori ^f	26% (N=108)	53% (N=105)	59% (N=96)	27% (15%; 40%)	30% (18%; 42%)
Precedente fallimento di farmaci biologici e/o di JAK inibitori ^g	8% (N=75)	45% (N=77)	42% (N=88)	36% (24%; 48%)	35% (23%; 46%)
Guarigione istologica-endoscopica della mucosa^k					
Popolazione totale ^d	17% (N=190)	44% (N=188)	48% (N=190)	26% (17%; 34%) ^e	30% (21%; 38%) ^e
Naïve ai farmaci biologici e ai JAK inibitori ^f	23% (N=108)	50% (N=105)	56% (N=96)	26% (14%; 38%)	30% (17%; 42%)
Precedente fallimento di farmaci biologici e/o di JAK inibitori ^g	8% (N=75)	38% (N=77)	39% (N=88)	28% (16%; 39%)	31% (20%; 43%)
Risposta clinica^l					
Popolazione totale ^d	43% (N=190)	78% (N=188)	75% (N=190)	34% (25%; 43%) ^e	31% (21%; 40%) ^e
Naïve ai farmaci biologici e ai JAK inibitori ^f	54% (N=108)	83% (N=105)	81% (N=96)	29% (17%; 41%)	26% (14%; 39%)
Precedente fallimento ai farmaci biologici e/o ai JAK inibitori ^g	28% (N=75)	70% (N=77)	67% (N=88)	41% (27%; 54%)	39% (26%; 53%)
Mantenimento della remissione clinica alla Settimana 44 in pazienti che hanno raggiunto la remissione clinica 12 settimane dopo l'induzione					
Popolazione totale ^a	34% (N=59)	61% (N=66)	72% (N=69)	26% (9%; 43%) ^m	38% (23%; 54%) ^e
Naïve ai farmaci biologici e ai JAK inibitori ^f	34% (N=41)	65% (N=43)	79% (N=48)	31% (9%; 51%)	45% (25%; 62%)
Precedente fallimento di farmaci biologici e/o di JAK inibitori ^g	27% (N=15)	60% (N=20)	56% (N=18)	33% (-1%; 62%)	29% (-6%; 59%)
Normalizzazione endoscopicaⁿ					
Popolazione totale ^d	15% (N=190)	35% (N=188)	34% (N=190)	18% (10%; 27%) ^e	17% (9%; 25%) ^e
Naïve ai farmaci biologici e ai JAK inibitori ^f	20% (N=108)	38% (N=105)	42% (N=96)	17% (6%; 29%)	17% (6%; 29%)
Precedente fallimento di farmaci biologici e/o di JAK inibitori ^g	8% (N=75)	31% (N=77)	24% (N=88)	21% (10%; 33%)	16% (6%; 26%)
Risposta alla stanchezza^o					
Popolazione totale ^d	29% (N=190)	51% (N=188)	43% (N=190)	20% (11%; 29%) ^e	13% (3%; 22%) ^m
Naïve ai farmaci biologici e ai JAK inibitori ^f	36% (N=108)	51% (N=105)	53% (N=96)	15% (2%; 28%)	16% (3%; 29%)

Precedente fallimento di farmaci biologici e/o di JAK inibitori ^g	19% (N=75)	47% (N=77)	32% (N=88)	27% (13%; 40%)	13% (1%; 26%)
Remissione IBDQ^p					
Popolazione totale ^d	37% (N=190)	64% (N=188)	64% (N=190)	26% (17%; 36%) ^e	26% (16%; 35%) ^e
Naïve ai farmaci biologici e ai JAK inibitori ^f	49% (N=108)	68% (N=105)	74% (N=96)	19% (6%; 32%)	24% (11%; 37%)
Precedente fallimento di farmaci biologici e/o di JAK inibitori ^g	19% (N=75)	58% (N=77)	53% (N=88)	38% (26%; 50%)	35% (23%; 48%)

^a Guselkumab 100 mg mediante iniezione sottocutanea ogni 8 settimane dopo il regime di induzione.

^b Guselkumab 200 mg mediante iniezione sottocutanea ogni 4 settimane dopo il regime di induzione.

^c Un sottopunteggio di frequenza delle evacuazioni di 0 o 1 e non aumentato rispetto al basale, un sottopunteggio di sanguinamento rettale di 0 e un sottopunteggio endoscopico di 0 o 1 senza friabilità.

^d Pazienti che hanno ottenuto una risposta clinica 12 settimane dopo la somministrazione endovenosa di guselkumab nello studio di induzione QUASAR o nello studio di variazione della dose di induzione QUASAR.

^e $p < 0,001$, differenza di trattamento aggiustata (IC al 95%) in base al metodo di Cochran-Mantel-Haenszel aggiustato per i fattori di stratificazione della randomizzazione.

^f Altri 7 pazienti nel gruppo placebo, 6 pazienti nel gruppo guselkumab 100 mg e 6 pazienti nel gruppo guselkumab 200 mg erano stati precedentemente esposti a un farmaco biologico o a un JAK inibitore, ma non avevano fallito.

^g Include risposta inadeguata, perdita di risposta o intolleranza alla terapia biologica (bloccanti del TNF, vedolizumab) e/o un inibitore della Janus chinasi [JAK] per la colite ulcerosa.

^h Un sottopunteggio di frequenza delle evacuazioni di 0 o 1 e non aumentato rispetto al basale dell'induzione, e un sottopunteggio di sanguinamento rettale di 0.

ⁱ Non richiede alcun trattamento con corticosteroidi per almeno 8 settimane prima della Settimana 44 e soddisfa i criteri per la remissione clinica alla Settimana 44.

^j Un sottopunteggio endoscopico di 0 o 1 senza friabilità.

^k Una combinazione di guarigione istologica [infiltrazione di neutrofili in $< 5\%$ delle cripte, nessuna distruzione delle cripte e assenza di erosioni, ulcerazioni o tessuto di granulazione secondo il sistema di classificazione Geboes] e guarigione endoscopica come definito sopra.

^l Riduzione rispetto al basale dell'induzione nel punteggio Mayo modificato di $\geq 30\%$ e ≥ 2 punti, con una riduzione ≥ 1 punto rispetto al basale nel sottopunteggio del sanguinamento rettale o un sottopunteggio del sanguinamento rettale di 0 o 1.

^m $p < 0,01$, differenza di trattamento aggiustata (IC al 95%) in base al metodo di Cochran-Mantel-Haenszel aggiustato per i fattori di stratificazione della randomizzazione.

ⁿ Un sottopunteggio endoscopico di 0.

^o La stanchezza è stata valutata utilizzando il modello abbreviato del PROMIS-Fatigue 7a. La risposta alla stanchezza è stata definita come un miglioramento ≥ 7 punti rispetto al basale dell'induzione, considerato clinicamente significativo.

^p Punteggio del questionario sulla malattia infiammatoria intestinale totale ≥ 170 .

^q Pazienti che hanno raggiunto la remissione clinica 12 settimane dopo la somministrazione endovenosa di guselkumab nello studio di induzione QUASAR o nello studio di variazione della dose di induzione QUASAR.

^r Altri 3 pazienti nel gruppo placebo, 3 pazienti nel gruppo guselkumab 100 mg e 3 pazienti nel gruppo guselkumab 200 mg erano stati precedentemente esposti a un farmaco biologico o a un JAK inibitore, ma non avevano fallito.

In QUASAR IS e QUASAR MS, l'efficacia e la sicurezza di guselkumab sono state costantemente dimostrate indipendentemente da età, sesso, etnia, peso corporeo e precedente trattamento con una terapia biologica o un JAK inibitore.

In QUASAR MS, i pazienti con elevato carico infiammatorio dopo il completamento delle somministrazioni di induzione hanno ottenuto un ulteriore beneficio da guselkumab 200 mg per via sottocutanea q4w rispetto alla somministrazione di 100 mg per via sottocutanea q8w. Sono state osservate differenze numeriche clinicamente significative $> 15\%$ tra i due gruppi di dosaggio di guselkumab tra i pazienti con un livello di CRP > 3 mg/L dopo il completamento della somministrazione di induzione per i seguenti endpoint alla Settimana 44: remissione clinica (48% 200 mg q4w rispetto al 30% 100 mg q8w), mantenimento della remissione clinica (88% 200 mg q4w rispetto al 50% 100 mg q8w), remissione clinica senza corticosteroidi (46% 200 mg q4w rispetto al 30% 100 mg q8w), guarigione endoscopica (52% 200 mg q4w rispetto al 35% 100 mg q8w), e guarigione istologica-endoscopica della mucosa (46% 200 mg q4w rispetto al 29% 100 mg q8w).

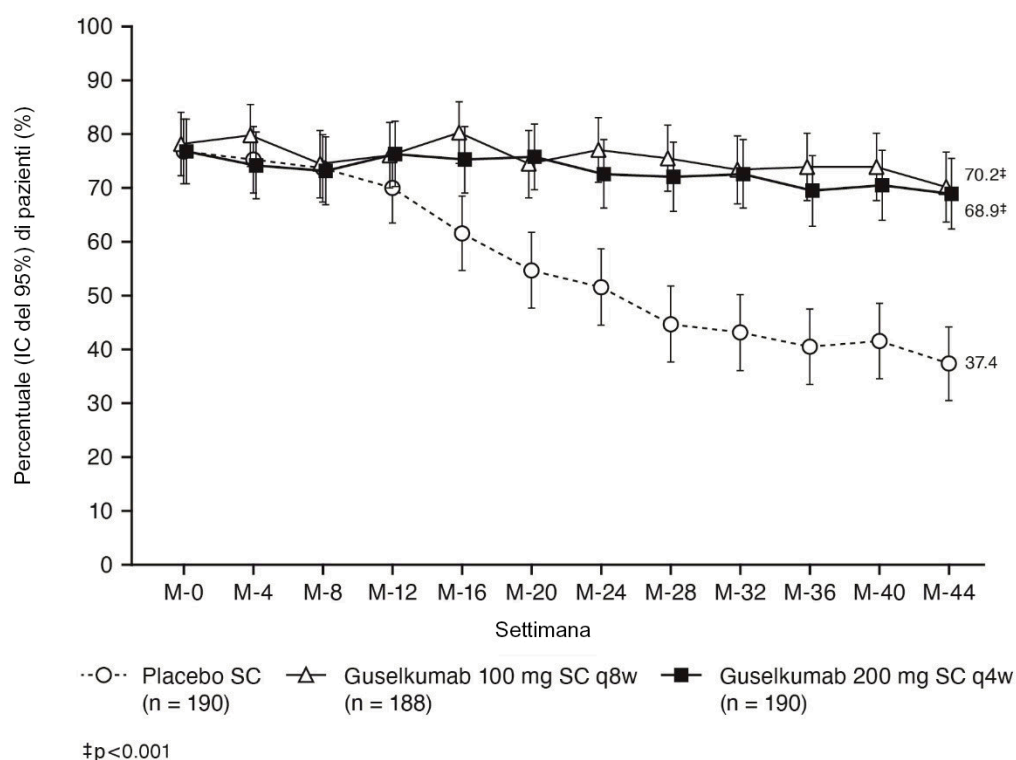
QUASAR MS ha arruolato 31 pazienti con un mMS al basale dell'induzione di 4, incluso un ES di 2 o 3 e un RBS ≥ 1 che hanno ottenuto una risposta clinica 12 settimane dopo la somministrazione

endovenosa di guselkumab nello studio QUASAR IS o QUASAR di determinazione della dose di induzione. In questi pazienti, l'efficacia di guselkumab rispetto al placebo misurata in base alla remissione clinica, alla risposta clinica e alla guarigione endoscopica alla Settimana 44 era coerente con la popolazione totale.

Remissione sintomatica nel tempo

In QUASAR MS la remissione sintomatica, definita come sottopunteggio della frequenza delle evacuazioni pari a 0 o 1 e non aumentato rispetto al basale dell'induzione, e un sottopunteggio del sanguinamento rettale pari a 0 è stata mantenuta fino alla Settimana 44 in entrambi i gruppi di trattamento con guselkumab, mentre è stato osservato un declino nel gruppo placebo (Figura 8):

Figura 8. Percentuale di pazienti in remissione sintomatica fino alla Settimana 44 nello studio QUASAR MS



Pazienti rispondenti al trattamento esteso con guselkumab alla Settimana 24

I pazienti trattati con guselkumab che non erano in risposta clinica alla Settimana 12 di induzione hanno ricevuto guselkumab 200 mg per via sottocutanea alle Settimane 12, 16 e 20. In QUASAR IS, 66/120 (55%) pazienti trattati con guselkumab che non erano in risposta clinica alla Settimana 12 di induzione hanno ottenuto una risposta clinica alla Settimana 24. I pazienti rispondenti a guselkumab alla Settimana 24 sono entrati in QUASAR MS e hanno ricevuto guselkumab 200 mg per via sottocutanea ogni 4 settimane. Alla Settimana 44 di QUASAR MS, 83/123 (67%) di questi pazienti hanno mantenuto la risposta clinica e 37/123 (30%) hanno raggiunto la remissione clinica.

Ripresa dell'efficacia dopo la perdita di risposta a guselkumab

Diciannove pazienti trattati con guselkumab 100 mg per via sottocutanea q8w che hanno manifestato una prima perdita di risposta (10%) tra la Settimana 8 e la Settimana 32 di QUASAR MS hanno ricevuto un dosaggio di guselkumab in cieco con guselkumab 200 mg per via sottocutanea q4w e 11 di questi pazienti (58%) hanno ottenuto una risposta sintomatica e 5 pazienti (26%) hanno raggiunto la remissione sintomatica dopo 12 settimane.

Valutazione istologica ed endoscopica

La remissione istologica è stata definita come un punteggio istologico di Geboes ≤ 2 B.0 (assenza di neutrofili dalla mucosa [sia lamina propria che epitelio], nessuna distruzione della cripta e nessuna erosione, ulcerazione o tessuto di granulazione secondo il sistema di classificazione di Geboes). In

QUASAR IS, la remissione istologica alla Settimana 12 è stata raggiunta nel 40% dei pazienti trattati con guselkumab e nel 19% dei pazienti nel gruppo placebo. In QUASAR MS, la remissione istologica alla Settimana 44 è stata raggiunta nel 59% e nel 61% dei pazienti trattati con guselkumab 100 mg per via sottocutanea q8w e guselkumab 200 mg per via sottocutanea q4w e nel 27% dei pazienti nel gruppo placebo.

La normalizzazione dell'aspetto endoscopico della mucosa è stata definita come ES pari a 0. In QUASAR IS, la normalizzazione endoscopica alla Settimana 12 è stata raggiunta nel 15% dei pazienti trattati con guselkumab e nel 5% dei pazienti nel gruppo placebo.

Esiti compositi istologici-endoscopici della mucosa

Una maggiore proporzione di pazienti trattati con guselkumab 100 mg per via sottocutanea ogni 8 settimane o 200 mg per via sottocutanea ogni 4 settimane, ha raggiunto una combinazione di remissione sintomatica, normalizzazione endoscopica, remissione istologica e calprotectina fecale ≤ 250 mg/kg alla settimana 44 rispetto al placebo (rispettivamente 22% e 28% verso 9%,).

Qualità della vita correlata alla salute

Alla Settimana 12 dello studio QUASAR IS, i pazienti trattati con guselkumab hanno mostrato miglioramenti maggiori e clinicamente significativi rispetto al basale quando comparati al placebo della qualità della vita specifica per la malattia infiammatoria intestinale (*inflammatory bowel disease*, IBD) valutata in base al punteggio totale IBDQ e a tutti i punteggi dei domini IBDQ (sintomi intestinali, tra cui dolore addominale e urgenza intestinale, funzione sistemica, funzione emotiva e funzione sociale). Questi miglioramenti sono stati mantenuti nei pazienti trattati con guselkumab nello studio QUASAR MS fino alla Settimana 44.

Ricoveri ospedalieri correlati alla colite ulcerosa

Fino alla Settimana 12 dello studio QUASAR IS, percentuali inferiori di pazienti nel gruppo con guselkumab rispetto al gruppo con placebo hanno avuto ricoveri ospedalieri correlati alla colite ulcerosa (1,9%; 8/421 rispetto al 5,4% 15/280).

ASTRO

Nello studio ASTRO, i pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 1:1:1 a ricevere un'induzione con guselkumab 400 mg per via sottocutanea alle Settimane 0, 4 e 8, seguita da un mantenimento con guselkumab 100 mg per via sottocutanea ogni 8 settimane; o un'induzione con guselkumab 400 mg per via sottocutanea alle Settimane 0, 4 e 8, seguita da un mantenimento con guselkumab 200 mg per via sottocutanea ogni 4 settimane; o placebo.

Sono stati valutati in totale 418 pazienti. L'età mediana dei pazienti era di 40 anni (con un intervallo di età compreso tra 18 e 80 anni), il 38,8% era di sesso femminile e il 64,6% si identificava come bianco, il 28,9% come asiatico e il 3,1% come nero.

Ai pazienti arruolati è stato consentito di utilizzare dosi stabili di aminosalicilati orali, immunomodulatori (AZA, 6-MP, MTX) e/o corticosteroidi orali (fino a 20 mg/die di prednisone o equivalente). Al basale, il 77,3% dei pazienti riceveva aminosalicilati, il 20,1% dei pazienti riceveva immunomodulatori e il 32,8% dei pazienti riceveva corticosteroidi. Non erano consentite terapie biologiche concomitanti, JAK inibitori o S1PRM. In totale, il 40,2% dei pazienti aveva precedentemente fallito il trattamento con almeno una terapia biologica, un JAK inibitore e/o un S1PRM; il 58,1% era naïve alla terapia biologica, ai JAK inibitori e agli S1PRM, mentre l'1,7% aveva ricevuto in precedenza un farmaco biologico, un JAK inibitore o un S1PRM, ma non aveva fallito.

L'endpoint primario dello studio ASTRO era la remissione clinica definita dal mMS alla Settimana 12. Gli endpoint secondari alla Settimana 12 includevano remissione sintomatica, guarigione endoscopica, risposta clinica e guarigione istologica-endoscopica della mucosa (vedere Tabella 15). Gli endpoint secondari alla Settimana 24 includevano remissione clinica e guarigione endoscopica (vedere Tabella 16).

Tabella 15: Percentuale di pazienti che hanno raggiunto gli endpoint di efficacia alla Settimana 12 nello studio ASTRO

Endpoint	Placebo %	Guselkumab Induzione sottocutanea da 400 mg ^a %	Differenza di trattamento vs placebo (IC al 95%) ^b
Remissione clinica^c			
Popolazione totale	6% (N=139)	28% (N=279)	21% (15%; 28%) ^e
Naïve ai farmaci biologici, ai JAK inibitori e agli S1PRM ^f	9% (N=79)	36% (N=164)	27% (18%; 37%)
Precedente fallimento di farmaci biologici, di JAK inibitori e/o di S1PRM ^g	4% (N=56)	16% (N=112)	12% (3%; 20%)
Remissione sintomatica^d			
Popolazione totale	21% (N=139)	51% (N=279)	30% (22%; 39%) ^e
Naïve ai farmaci biologici, ai JAK inibitori e agli S1PRM ^f	25% (N=79)	59% (N=164)	34% (22%; 46%)
Precedente fallimento di farmaci biologici, di JAK inibitori e/o di S1PRM ^g	14% (N=56)	41% (N=112)	26% (13%; 39%)
Guarigione endoscopica^h			
Popolazione totale	13% (N=139)	37% (N=279)	24% (17%; 32%) ^e
Naïve ai farmaci biologici, ai JAK inibitori e agli S1PRM ^f	18% (N=79)	46% (N=164)	28% (17%; 40%)
Precedente fallimento di farmaci biologici, di JAK inibitori e/o di S1PRM ^g	7% (N=56)	24% (N=112)	16% (6%; 26%)
Risposta clinicaⁱ			
Popolazione totale	35% (N=139)	66% (N=279)	31% (22%; 40%) ^e
Naïve ai farmaci biologici, ai JAK inibitori e agli S1PRM ^f	42% (N=79)	71% (N=164)	30% (17%; 43%)
Precedente fallimento di farmaci biologici, di JAK inibitori e/o di S1PRM ^g	25% (N=56)	57% (N=112)	31% (17%; 45%)
Guarigione istologica-endoscopica della mucosa^j			
Popolazione totale	11% (N=139)	30% (N=279)	20% (12%; 27%) ^e
Naïve ai farmaci biologici, ai JAK inibitori e agli S1PRM ^f	14% (N=79)	38% (N=164)	25% (14%; 35%)
Precedente fallimento di farmaci biologici, di JAK inibitori e/o di S1PRM ^g	7% (N=56)	19% (N=112)	11% (1%; 20%)

^a Induzione con guselkumab 400 mg per via sottocutanea alla Settimana 0, Settimana 4 e Settimana 8.

^b Differenza di trattamento aggiustata e IC erano basati sulla differenza di rischio comune usando i pesi di strato di Mantel-Haenszel e lo stimatore della varianza di Sato. Le variabili di stratificazione utilizzate erano lo stato di fallimento di precedenti farmaci biologici, JAK inibitori e/o S1PRM (Sì o No) e il sottopunteggio endoscopico Mayo al basale (moderato [2] o severo [3]).

^c Un sottopunteggio di frequenza delle evacuazioni di 0 o 1 e non aumentato rispetto al basale, un sottopunteggio di sanguinamento rettale di 0 e un sottopunteggio endoscopico di 0 o 1 senza friabilità.

^d Un sottopunteggio di frequenza delle evacuazioni di 0 o 1 e non aumentato rispetto al basale dell'induzione, e un sottopunteggio di sanguinamento rettale di 0.

^e $p < 0,001$

^f Altri 4 pazienti nel gruppo placebo e 3 pazienti nel gruppo guselkumab erano stati precedentemente esposti, a un farmaco biologico, un JAK inibitore o un S1PRM, ma non avevano fallito.

^g Include risposta inadeguata, perdita di risposta o intolleranza alla terapia biologica (bloccanti del TNF, vedolizumab), un JAK inibitore e/o un S1PRM per la colite ulcerosa.

^h Un sottopunteggio endoscopico di 0 o 1 senza friabilità.

ⁱ Riduzione rispetto al basale nel punteggio Mayo modificato di $\geq 30\%$ e ≥ 2 punti, con una riduzione ≥ 1 punto rispetto al basale nel sottopunteggio del sanguinamento rettale o un sottopunteggio del sanguinamento rettale di 0 o 1.

^j Un sottopunteggio endoscopico di 0 o 1 senza friabilità e un punteggio Geboes $\leq 3,1$ (che indica infiltrazione di neutrofili in $< 5\%$ delle cripte, nessuna distruzione delle cripte e nessuna erosione, ulcerazione o tessuto di granulazione).

Tabella 16: Percentuale di pazienti che hanno raggiunto gli endpoint di efficacia alla Settimana 24 nello studio ASTRO

Endpoint	Placebo %	Induzione s.c. con guselkumab 400 mg→ 100 mg q8w iniezione sottocutanea ^a %	Induzione s.c. con guselkumab 400 mg→ 200 mg q4w iniezione sottocutanea ^b %	Differenza di trattamento vs placebo (IC al 95%) ^c	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Remissione clinica ^d					
Popolazione totale	9% (N=139)	35% (N=139)	36% (N=140)	26% (17%; 35%) ^e	27% (18%; 36%) ^e
Naïve ai farmaci biologici, ai JAK inibitori e agli S1PRM ^f	13% (N=79)	49% (N=81)	43% (N=83)	37% (24%; 50%)	31% (18%; 44%)
Precedente fallimento di farmaci biologici, di JAK inibitori e/o di S1PRM ^g	5% (N=56)	16% (N=57)	27% (N=55)	10% (-1%; 21%)	21% (9%; 34%)
Guarigione endoscopica ^h					
Popolazione totale	12% (N=139)	40% (N=139)	45% (N=140)	28% (18%; 38%) ^e	33% (23%; 42%) ^e
Naïve ai farmaci biologici, ai JAK inibitori e agli S1PRM ^f	18% (N=79)	54% (N=81)	52% (N=83)	37% (23%; 51%)	34% (21%; 48%)
Precedente fallimento di farmaci biologici, di JAK inibitori e/o di S1PRM ^g	5% (N=56)	19% (N=57)	36% (N=55)	13% (1%; 25%)	30% (17%; 44%)

^a Induzione con guselkumab 400 mg s.c. alle Settimane 0, 4 e 8 seguita da mantenimento con guselkumab 100 mg s.c. ogni 8 settimane.

^b Induzione con guselkumab 400 mg s.c. alle Settimane 0, 4 e 8 seguita da mantenimento con guselkumab 200 mg s.c. ogni 4 settimane.

^c Differenza di trattamento aggiustata e IC erano basati sulla differenza di rischio comune usando i pesi di strato di Mantel-Haenszel e lo stimatore della varianza di Sato. Le variabili di stratificazione utilizzate erano lo stato di fallimento di precedenti farmaci biologici, JAK inibitori e/o S1PRM (Sì o No) e il sottopunteggio endoscopico Mayo al basale (moderato [2] o severo [3]).

^d Un sottopunteggio di frequenza delle evacuazioni di 0 o 1 e non aumentato rispetto al basale, un sottopunteggio di sanguinamento rettale di 0 e un sottopunteggio endoscopico di 0 o 1 senza friabilità.

^e $p < 0,001$

^f Altri 4 pazienti nel gruppo placebo, 1 paziente nel gruppo guselkumab 100 mg e 2 pazienti nel gruppo guselkumab 200 mg erano stati precedentemente esposti a un farmaco biologico, un JAK inibitore o un S1PRM, ma non avevano fallito.

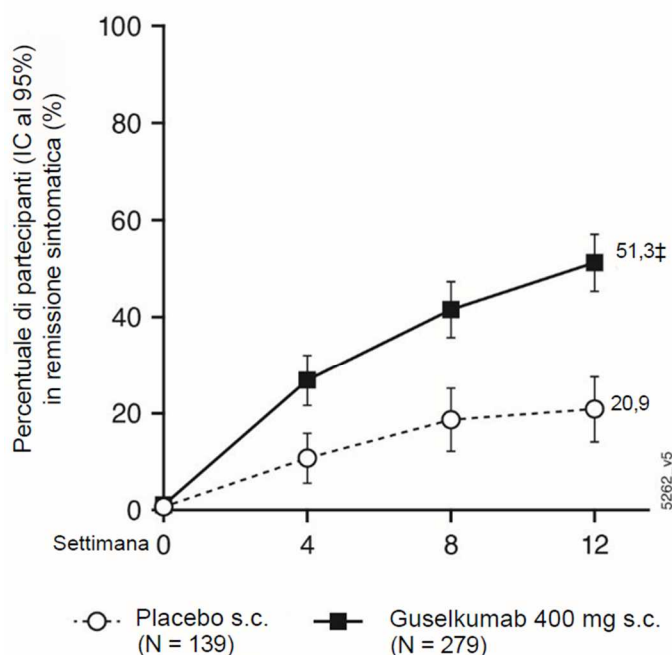
^g Include risposta inadeguata, perdita di risposta o intolleranza alla terapia biologica (bloccanti del TNF, vedolizumab), un JAK inibitore e/o un S1PRM per la colite ulcerosa.

^h Un sottopunteggio endoscopico di 0 o 1 senza friabilità.

Remissione sintomatica nel tempo

Nello studio ASTRO la remissione sintomatica, definita da un sottopunteggio della frequenza delle evacuazioni pari a 0 o 1 e non aumentato rispetto al basale, e da un sottopunteggio del sanguinamento rettale pari a 0 osservato fino alla Settimana 12, è stata ottenuta da una percentuale maggiore di pazienti nei gruppi di trattamento con guselkumab rispetto al gruppo placebo (Figura 9):

Figura 9: Percentuale di pazienti in remissione sintomatica fino alla Settimana 12 nello studio ASTRO



†p<0,001

Sottopunteggi relativi a sanguinamento rettale e frequenza delle evacuazioni

Sono state osservate riduzioni dei sottopunteggi relativi a sanguinamento rettale e frequenza delle evacuazioni già alla Settimana 2 nei pazienti trattati con guselkumab rispetto al placebo.

Valutazione istologica ed endoscopica

La remissione istologica alla Settimana 12 è stata raggiunta nel 44% dei pazienti trattati nella fase di induzione con guselkumab 400 mg per via sottocutanea rispetto al 20% dei pazienti nel gruppo placebo.

La normalizzazione endoscopica alla Settimana 24 è stata raggiunta rispettivamente nel 21% e nel 26% dei pazienti trattati nella fase di induzione con guselkumab 400 mg per via sottocutanea, seguita da guselkumab 100 mg somministrato mediante iniezione sottocutanea alla Settimana 16 e successivamente ogni 8 settimane, o guselkumab 200 mg somministrato mediante iniezione sottocutanea alla Settimana 12 e successivamente ogni 4 settimane, rispetto al 4% dei pazienti nel gruppo placebo.

Dolore addominale e urgenza intestinale

Una percentuale maggiore di pazienti trattati nella fase di induzione con guselkumab 400 mg per via sottocutanea rispetto al placebo non presentava dolore addominale (56% vs 31%) né urgenza intestinale (49% vs 24%) alla Settimana 12.

Qualità della vita correlata alla salute

La qualità della vita correlata alla salute specifica della malattia è stata valutata mediante l'IBDQ. Una percentuale maggiore di pazienti nel gruppo combinato guselkumab 400 mg s.c. (61%) ha ottenuto la remissione IBDQ alla Settimana 12 rispetto al gruppo placebo (34%).

Malattia di Crohn

L'efficacia e la sicurezza di guselkumab sono state valutate in tre studi clinici di Fase III in pazienti adulti con malattia di Crohn attiva di grado da moderato a severo che presentavano una risposta inadeguata, perdita di risposta o intolleranza a corticosteroidi orali, immunomodulatori convenzionali (AZA, 6-MP, MTX) e/o trattamento biologico (bloccante del TNF o vedolizumab): due studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo e farmaco attivo (ustekinumab), di

48 settimane, progettati in modo identico, a gruppi paralleli (GALAXI 2 e GALAXI 3) e uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli (GRAVITI) di 24 settimane. Tutti e tre gli studi avevano un disegno di studio “treat-through” (con trattamento continuo): i pazienti assegnati in modo casuale a guselkumab (o ustekinumab per GALAXI 2 e GALAXI 3) hanno mantenuto tale trattamento assegnato per tutta la durata dello studio.

GALAXI 2 e GALAXI 3

Negli studi di Fase III GALAXI 2 e GALAXI 3, la malattia di Crohn attiva di grado da moderato a severo è stata definita come un punteggio dell'indice di attività della malattia di Crohn [Crohn's Disease Activity Index, CDAI] pari a ≥ 220 e ≤ 450 e un punteggio endoscopico semplice per la malattia di Crohn (Simple Endoscopic Score - Crohn's Disease, SES-CD) pari a ≥ 6 (o ≥ 4 per i pazienti con malattia ileale isolata). Criteri aggiuntivi per GALAXI 2/3 includevano una frequenza media giornaliera delle evacuazioni (SFS) > 3 o un punteggio medio giornaliero del dolore addominale (AP) > 1 .

Negli studi GALAXI 2 e GALAXI 3, i pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 2:2:2:1 a ricevere un'induzione con guselkumab 200 mg per via endovenosa alle Settimane 0, 4 e 8 seguita da un mantenimento con guselkumab 200 mg per via sottocutanea q4w; o un'induzione con guselkumab 200 mg per via endovenosa alle Settimane 0, 4 e 8, seguito da un mantenimento con guselkumab 100 mg per via sottocutanea q8w; o un'induzione con ustekinumab circa 6 mg/kg per via endovenosa alla Settimana 0, seguita da un mantenimento con ustekinumab 90 mg per via sottocutanea q8w; o placebo. I pazienti che non hanno risposto al placebo hanno ricevuto ustekinumab a partire dalla Settimana 12.

Sono stati valutati in totale 1 021 pazienti in GALAXI 2 (n = 508) e GALAXI 3 (n = 513). L'età mediana era di 34 anni (da 18 a 83 anni), il 57,6% era di sesso maschile e il 74,3% si identificava come bianco, il 21,3% come asiatico e l'1,5% come nero.

Nello studio GALAXI 2, il 52,8% dei pazienti aveva precedentemente fallito il trattamento con almeno una terapia biologica (il 50,6% era intollerante o aveva fallito almeno una precedente terapia anti-TNF α , il 7,5% era intollerante o aveva fallito la precedente terapia con vedolizumab), il 41,9% era naïve al trattamento biologico e il 5,3% aveva precedentemente ricevuto un trattamento biologico ma non aveva fallito. Al basale, il 37,4% dei pazienti stava ricevendo corticosteroidi orali e il 29,9% dei pazienti stava ricevendo immunomodulatori convenzionali.

Nello studio GALAXI 3, il 51,9% dei pazienti aveva precedentemente fallito il trattamento con almeno un trattamento biologico (il 50,3% era intollerante o aveva fallito almeno una precedente terapia anti-TNF α , il 9,6% era intollerante o aveva fallito la precedente terapia con vedolizumab), il 41,5% era naïve al trattamento biologico e il 6,6% aveva precedentemente ricevuto un trattamento biologico ma non aveva fallito. Al basale, il 36,1% dei pazienti stava ricevendo corticosteroidi orali e il 30,2% dei pazienti stava ricevendo immunomodulatori convenzionali.

I risultati degli endpoint co-primari e secondari principali rispetto al placebo in GALAXI 2 e GALAXI 3 sono presentati nelle Tabelle 17 (Settimana 12) e 18 (Settimana 48). I risultati dei principali endpoint secondari alla Settimana 48 rispetto a ustekinumab sono presentati nelle Tabelle 19 e 20.

Tabella 17. Percentuale di pazienti che hanno raggiunto gli endpoint di efficacia co-primari e secondari principali con guselkumab rispetto al placebo alla Settimana 12 in GALAXI 2 e GALAXI 3

	GALAXI 2		GALAXI 3	
	Placebo %	Induzione endovenosa con guselkumab ^a %	Placebo %	Induzione endovenosa con guselkumab ^a %
Endpoint di efficacia co-primari				
Remissione clinica^b alla Settimana 12				
Popolazione totale	22% (N = 76)	47% ⁱ (N = 289)	15% (N = 72)	47% ⁱ (N = 293)
Naïve al trattamento biologico ^c	18% (N = 34)	50% (N = 121)	15% (N = 27)	50% (N = 123)
Precedente fallimento del trattamento biologico ^d	23% (N = 39)	45% (N = 150)	15% (N = 39)	47% (N = 150)
Risposta endoscopica^e alla Settimana 12				
Popolazione totale	11% (N = 76)	38% ⁱ (N = 289)	14% (N = 72)	36% ⁱ (N = 293)
Naïve al trattamento biologico ^c	15% (N = 34)	51% (N = 121)	22% (N = 27)	41% (N = 123)
Precedente fallimento del trattamento biologico ^d	5% (N = 39)	27% (N = 150)	8% (N = 39)	31% (N = 150)
Principali endpoint secondari di efficacia				
Remissione PRO-2^f alla Settimana 12				
Popolazione totale	21% (N = 76)	43% ⁱ (N = 289)	14% (N = 72)	42% ⁱ (N = 293)
Naïve al trattamento biologico ^c	24% (N = 34)	43% (N = 121)	15% (N = 27)	47% (N = 123)
Precedente fallimento del trattamento biologico ^d	13% (N = 39)	41% (N = 150)	13% (N = 39)	39% (N = 150)
Risposta alla stanchezza^g alla Settimana 12				
Popolazione totale	29% (N = 76)	45% ⁱ (N = 289)	18% (N = 72)	43% ⁱ (N = 293)
Naïve al trattamento biologico ^c	32% (N = 34)	48% (N = 121)	19% (N = 27)	46% (N = 123)
Precedente fallimento del trattamento biologico ^d	26% (N = 39)	41% (N = 150)	18% (N = 39)	43% (N = 150)
Remissione endoscopica^h alla Settimana 12				
Popolazione totale	1% (N = 76)	15% (N = 289)	8% (N = 72)	16% (N = 293)
Naïve al trattamento biologico ^c	3% (N = 34)	22% (N = 121)	19% (N = 27)	25% (N = 123)
Precedente fallimento del trattamento biologico ^d	0% (N = 39)	9% (N = 150)	0% (N = 39)	9% (N = 150)

- ^a Induzione endovenosa con guselkumab 200 mg alla Settimana 0, Settimana 4 e Settimana 8: due gruppi di trattamento con guselkumab sono stati combinati per questa colonna poiché i pazienti hanno ricevuto lo stesso regime di dosaggio di induzione endovenosa prima della Settimana 12.
- ^b La remissione clinica è definita come il punteggio CDAI < 150.
- ^c Altri 9 pazienti nel gruppo placebo e 38 pazienti nel gruppo guselkumab 200 mg per via endovenosa erano stati precedentemente esposti a un trattamento biologico, ma non avevano fallito.
- ^d Include risposta inadeguata, perdita di risposta o intolleranza al trattamento biologico (bloccanti del TNF o vedolizumab) per la malattia di Crohn.
- ^e La risposta endoscopica è definita come un miglioramento $\geq 50\%$ rispetto al basale nel punteggio SES-CD o il punteggio SES-CD ≤ 2 .
- ^f La remissione PRO-2 è definita come punteggio giornaliero medio AP pari o inferiore a 1 e punteggio giornaliero medio SF pari o inferiore a 3 e nessun peggioramento di AP o SF rispetto al basale.
- ^g La risposta alla stanchezza è definita come un miglioramento di ≥ 7 punti nel Modulo breve 7a relativo alla stanchezza PROMIS.
- ^h La remissione endoscopica è definita come il punteggio SES-CD ≤ 2 .
- ⁱ $p < 0,001$
- ^j $p < 0,05$

Tabella 18. Percentuale di pazienti che hanno raggiunto i principali endpoint secondari di efficacia con guselkumab rispetto al placebo alla Settimana 48 in GALAXI 2 e GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Placebo	Induzione endovenosa con guselkumab → 100 mg q8w Iniezione sottocutanea ^a	Induzione endovenosa con guselkumab → 200 mg q4w Iniezione sottocutanea ^b	Placebo (N = 72)	Induzione endovenosa con guselkumab → 100 mg q8w iniezione sottocutanea ^a	Induzione endovenosa con guselkumab → 200 mg q4w iniezione sottocutanea ^b
Remissione clinica senza corticosteroidi^c alla Settimana 48^f						
Popolazione totale	12% (N = 76)	45% ^e (N = 143)	51% ^e (N = 146)	14% (N = 72)	44% ^e (N = 143)	48% ^e (N = 150)
Risposta endoscopica^d alla Settimana 48^f						
Popolazione totale	7% (N = 76)	38% ^e (N = 143)	38% ^e (N = 146)	6% (N = 72)	33% ^e (N = 143)	36% ^e (N = 150)

- ^a Induzione endovenosa con guselkumab 200 mg alla Settimana 0, Settimana 4 e Settimana 8 seguita da guselkumab 100 mg per via sottocutanea q8w per un massimo di 48 settimane.
- ^b Induzione endovenosa con guselkumab 200 mg alla Settimana 0, Settimana 4 e Settimana 8 seguita da guselkumab 200 mg per via sottocutanea q4w per un massimo di 48 settimane.
- ^c La remissione clinica senza corticosteroidi è definita come punteggio CDAI < 150 alla Settimana 48 e non somministrazione di corticosteroidi alla Settimana 48.
- ^d La risposta endoscopica è definita come un miglioramento $\geq 50\%$ rispetto al basale nel punteggio SES-CD o il punteggio SES-CD ≤ 2 .
- ^e $p < 0,001$
- ^f I partecipanti che hanno soddisfatto i criteri di risposta inadeguata alla Settimana 12 sono stati considerati non rispondenti alla Settimana 48, indipendentemente dal braccio di trattamento.

Tabella 19. Percentuale di pazienti che soddisfano i principali endpoint secondari di efficacia con guselkumab rispetto a ustekinumab alla Settimana 48 in GALAXI 2 e GALAXI 3

GALAXI 2				GALAXI 3		
	Induzione endovenosa con ustekinumab 6 mg/kg → 90 mg q8w Iniezione sottocutanea ^a	Induzione endovenosa con guselkumab → 100 mg q8w iniezione sottocutanea ^b	Induzione endovenosa con guselkumab → 200 mg q4w iniezione sottocutanea ^c	Induzione endovenosa con ustekinumab 6 mg/kg → 90 mg q8w iniezione sottocutanea ^a	Induzione endovenosa con guselkumab → 100 mg q8w iniezione sottocutanea ^b	Induzione endovenosa con guselkumab → 200 mg q4w iniezione sottocutanea ^c
Remissione clinica alla Settimana 48 e risposta endoscopica^d alla Settimana 48						
Popolazione totale	39% (N = 143)	42% (N = 143)	49% (N = 146)	28% (N = 148)	41% ^k (N = 143)	45% ^k (N = 150)
Risposta endoscopica^e alla Settimana 48^l						
Popolazione totale	42% (N = 143)	49% (N = 143)	56% (N = 146)	32% (N = 148)	47% (N = 143)	49% (N = 150)
Remissione endoscopica^f alla Settimana 48						
Popolazione totale	20% (N = 143)	27% (N = 143)	24% (N = 146)	13% (N = 148)	24% ^k (N = 143)	19% (N = 150)
Remissione clinica^g alla Settimana 48						
Popolazione totale	65% (N = 143)	64% (N = 143)	75% (N = 146)	61% (N = 148)	66% (N = 143)	66% (N = 150)
Remissione clinica senza corticosteroidi^h alla Settimana 48^l						
Popolazione totale	61% (N = 143)	63% (N = 143)	71% (N = 146)	59% (N = 148)	64% (N = 143)	64% (N = 150)
Remissione clinica duraturaⁱ alla Settimana 48						
Popolazione totale	45% (N = 143)	46% (N = 143)	52% (N = 146)	39% (N = 148)	50% (N = 143)	49% (N = 150)
Remissione PRO-2^j alla Settimana 48						
Popolazione totale	59% (N = 143)	60% (N = 143)	69% (N = 146)	53% (N = 148)	58% (N = 143)	56% (N = 150)

^a Induzione endovenosa con ustekinumab 6 mg/kg alla Settimana 0 seguita da ustekinumab 90 mg per via sottocutanea q8w per un massimo di 48 settimane.

^b Induzione endovenosa con guselkumab 200 mg alla Settimana 0, Settimana 4 e Settimana 8 seguita da guselkumab 100 mg per via sottocutanea q8w per un massimo di 48 settimane.

^c Induzione endovenosa con guselkumab 200 mg alla Settimana 0, Settimana 4 e Settimana 8 seguita da guselkumab 200 mg per via sottocutanea q4w per un massimo di 48 settimane.

^d Una combinazione di remissione clinica e risposta endoscopica come definito di seguito.

^e La risposta endoscopica è definita come un miglioramento $\geq 50\%$ rispetto al basale nel punteggio SES-CD o il punteggio SES-CD ≤ 2 .

^f La remissione endoscopica è definita come il punteggio SES-CD ≤ 2 .

^g La remissione clinica è definita come il punteggio CDAI < 150 .

^h La remissione clinica senza corticosteroidi è definita come il punteggio CDAI < 150 alla Settimana 48 e non somministrazione di corticosteroidi alla Settimana 48.

ⁱ La remissione clinica duratura è definita come il CDAI < 150 per $\geq 80\%$ di tutte le visite tra la Settimana 12 e la Settimana 48 (almeno 8 visite su 10), che devono includere la Settimana 48.

^j La remissione PRO-2 è definita come punteggio giornaliero medio AP pari o inferiore a 1 e punteggio giornaliero medio SF pari o inferiore a 3 e nessun peggioramento di AP o SF rispetto al basale.

^k $p < 0,05$

^l Le risposte alla Settimana 48 sono state valutate indipendentemente dalla risposta clinica alla Settimana 12

Tabella 20. Percentuale di pazienti che hanno raggiunto gli endpoint di efficacia con guselkumab rispetto a ustekinumab alla Settimana 48 negli studi GALAXI 2 e GALAXI 3 aggregati

	Induzione endovenosa con ustekinumab 6 mg/kg → 90 mg q8w iniezione sottocutanea^a	Induzione endovenosa con guselkumab → 100 mg q8w iniezione sottocutanea^b	Induzione endovenosa con guselkumab → 200 mg q4w iniezione sottocutanea^c
Remissione clinica alla Settimana 48 e risposta endoscopica^d alla Settimana 48			
Popolazione totale	34% (N = 291)	42% (N = 286)	47% (N = 296)
Naïve al trattamento biologico ^e	43% (N = 121)	51% (N = 116)	55% (N = 128)
Precedente fallimento del trattamento biologico ^f	26% (N = 156)	37% (N = 153)	41% (N = 147)
Risposta endoscopica^g alla Settimana 48			
Popolazione totale	37% (N = 291)	48% (N = 286)	53% (N = 296)
Naïve al trattamento biologico ^e	43% (N = 121)	59% (N = 116)	59% (N = 128)
Precedente fallimento del trattamento biologico ^f	31% (N = 156)	43% (N = 153)	47% (N = 147)
Remissione endoscopica^h alla Settimana 48			
Popolazione totale	16% (N = 291)	25% (N = 286)	21% (N = 296)
Naïve al trattamento biologico ^e	19% (N = 121)	34% (N = 116)	27% (N = 128)
Precedente fallimento del trattamento biologico ^f	13% (N = 156)	21% (N = 153)	14% (N = 147)
Remissione clinicaⁱ alla Settimana 48			
Popolazione totale	63% (N = 291)	65% (N = 286)	70% (N = 296)
Naïve al trattamento biologico ^e	75% (N = 121)	73% (N = 116)	77% (N = 128)
Precedente fallimento del trattamento biologico ^f	53% (N = 156)	61% (N = 153)	64% (N = 147)

-
- ^a Induzione endovenosa con ustekinumab 6 mg/kg alla Settimana 0 seguita da ustekinumab 90 mg per via sottocutanea q8w per un massimo di 48 settimane.
 - ^b Induzione endovenosa con guselkumab 200 mg alla Settimana 0, Settimana 4 e Settimana 8 seguita da guselkumab 100 mg per via sottocutanea q8w per un massimo di 48 settimane.
 - ^c Induzione endovenosa con guselkumab 200 mg alla Settimana 0, Settimana 4 e Settimana 8 seguita da guselkumab 200 mg per via sottocutanea q4w per un massimo di 48 settimane.
 - ^d Una combinazione di remissione clinica e risposta endoscopica come definito di seguito.
 - ^e Altri 14 pazienti nel gruppo ustekinumab, 21 pazienti nel gruppo guselkumab 200 mg per via sottocutanea q4w e 17 pazienti nel gruppo guselkumab 100 mg per via sottocutanea q8w erano stati precedentemente esposti a un trattamento biologico, ma non avevano fallito.
 - ^f Include risposta inadeguata, perdita di risposta o intolleranza al trattamento biologico (bloccanti del TNF, vedolizumab) per la malattia di Crohn.
 - ^g La risposta endoscopica è definita come un miglioramento $\geq 50\%$ rispetto al basale nel punteggio SES-CD o il punteggio SES-CD ≤ 2 .
 - ^h La remissione endoscopica è definita come il punteggio SES-CD ≤ 2 .
 - ⁱ La remissione clinica è definita come il punteggio CDAI < 150 .

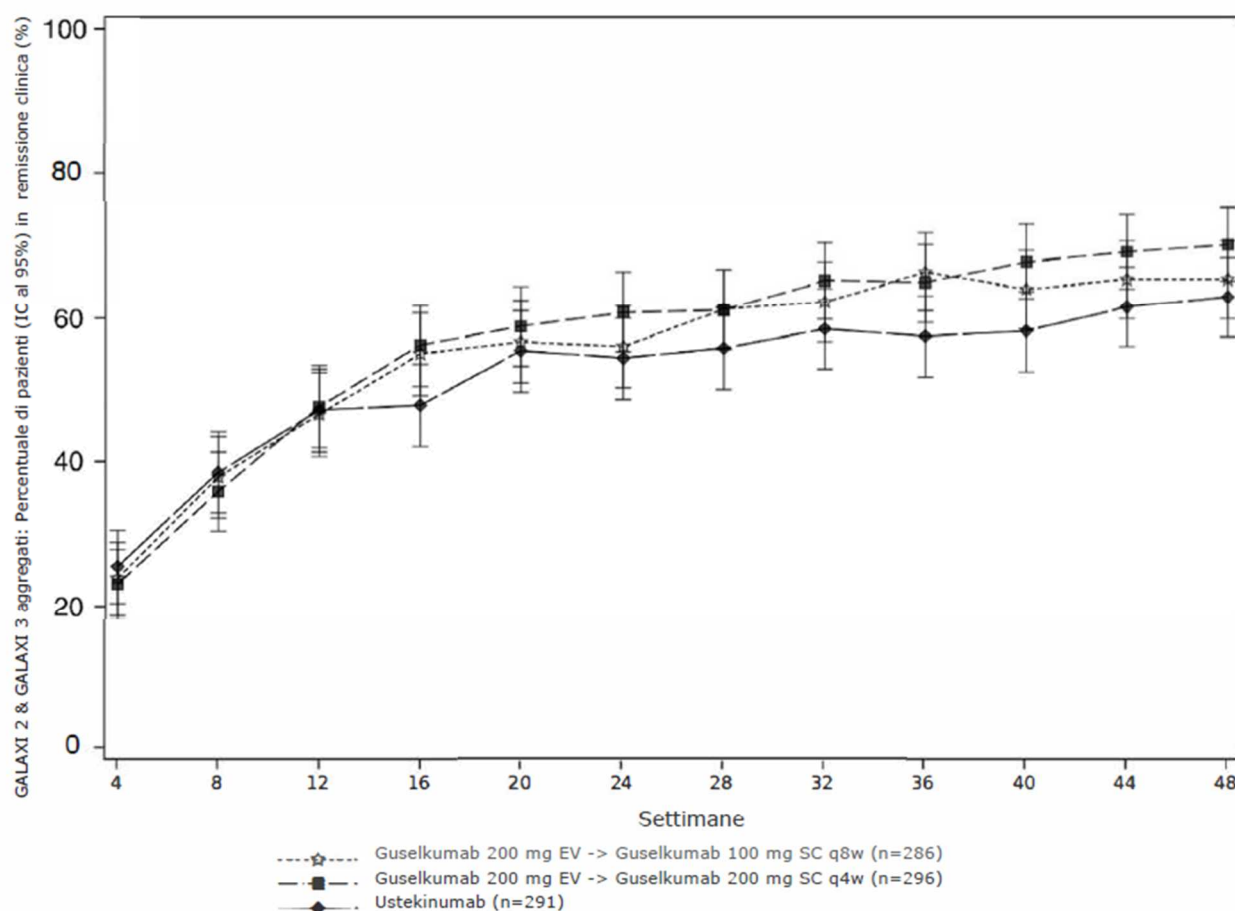
Negli studi GALAXI 2 e GALAXI 3, l'efficacia e la sicurezza di guselkumab sono state costantemente dimostrate indipendentemente da età, sesso, etnia e peso corporeo.

Nell'analisi aggregata delle sottopopolazioni degli studi GALAXI di Fase III, i pazienti con elevato carico infiammatorio dopo il completamento della somministrazione di induzione hanno ottenuto un beneficio aggiuntivo da guselkumab 200 mg per via sottocutanea q4w rispetto al regime di dosaggio di mantenimento di 100 mg per via sottocutanea q8w. È stata osservata una differenza clinicamente significativa tra i due gruppi di dosaggio di guselkumab tra i pazienti con un livello di PCR > 5 mg/L dopo il completamento dell'induzione, per gli endpoint di remissione clinica alla Settimana 48 (100 mg per via sottocutanea q8w: 54,1% vs 200 mg per via sottocutanea q4w: 71,0%); risposta endoscopica alla Settimana 48 (100 mg per via sottocutanea q8w: 36,5% vs 200 mg per via sottocutanea q4w: 50,5%); e remissione PRO-2 alla Settimana 48 (100 mg per via sottocutanea q8w: 51,8% vs 200 mg per via sottocutanea q4w: 61,7%).

Remissione clinica nel tempo

I punteggi CDAI sono stati registrati a ogni visita del paziente. La percentuale di pazienti in remissione clinica fino alla Settimana 48 è presentata nella Figura 10.

Figura 10. Percentuale di pazienti in remissione clinica fino alla Settimana 48 negli studi GALAXI 2 e GALAXI 3 aggregati



Qualità della vita correlata alla salute

Sono stati osservati miglioramenti maggiori rispetto al basale alla Settimana 12 nei gruppi di trattamento con guselkumab rispetto al placebo per la qualità della vita specifica della malattia infiammatoria intestinale (IBD) valutata tramite il punteggio totale IBDQ. I miglioramenti sono stati mantenuti fino alla Settimana 48 in entrambi gli studi.

GRAVITI

Nello studio di Fase III GRAVITI, la malattia di Crohn attiva di grado da moderato a severo è stata definita come un punteggio CDAI ≥ 220 e ≤ 450 e un SES-CD di ≥ 6 (≥ 4 per i pazienti con malattia ileale isolata) e un punteggio SF giornaliero medio ≥ 4 o un punteggio AP giornaliero medio ≥ 2 .

Nello studio GRAVITI, i pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 1:1:1 a ricevere un'induzione sottocutanea con 400 mg di guselkumab alle Settimane 0, 4 e 8 seguita da un mantenimento con guselkumab 100 mg q8w per via sottocutanea; o un'induzione sottocutanea con guselkumab 400 mg alle Settimane 0, 4 e 8, seguita da un mantenimento con guselkumab 200 mg q4w per via sottocutanea; o placebo. Tutti i pazienti del gruppo placebo che soddisfacevano i criteri di salvataggio hanno ricevuto la dose di induzione con guselkumab 400 mg per via sottocutanea alle Settimane 16, 20 e 24, seguita da guselkumab 100 mg per via sottocutanea q8w.

È stato valutato un totale di 347 pazienti. L'età mediana dei pazienti era di 36 anni (da 18 a 83 anni), il 58,5% erano maschi e il 66% si identificava come bianco, il 21,9% come asiatico e il 2,6% come nero.

Nello studio GRAVITI, il 46,4% dei pazienti aveva precedentemente fallito il trattamento con almeno un farmaco biologico, il 46,4% era naïve al trattamento biologico e il 7,2% aveva precedentemente ricevuto un trattamento biologico ma non aveva fallito. Al basale, il 29,7% dei pazienti riceveva corticosteroidi orali e il 28,5% dei pazienti riceveva immunomodulatori convenzionali.

I risultati degli endpoint di efficacia co-primari e secondari principali rispetto al placebo alla Settimana 12 sono presentati nella Tabella 21.

Tabella 21. Percentuale di pazienti che hanno raggiunto gli endpoint di efficacia co-primari e secondari principali con guselkumab rispetto al placebo alla Settimana 12 nello studio GRAVITI

	Placebo	Guselkumab 400 mg iniezione sottocutanea ^a
Endpoint di efficacia co-primari		
Remissione clinica^b alla Settimana 12		
Popolazione totale	21% (N = 117)	56% ^c (N = 230)
Naïve al trattamento biologico ^d	25% (N = 56)	50% (N = 105)
Precedente fallimento del trattamento biologico ^e	17% (N = 53)	60% (N = 108)
Risposta endoscopica^f alla Settimana 12		
Popolazione totale	21% (N = 117)	41% ^c (N = 230)
Naïve al trattamento biologico ^d	27% (N = 56)	49% (N = 105)
Precedente fallimento del trattamento biologico ^e	17% (N = 53)	33% (N = 108)
Principali endpoint secondari di efficacia		
Risposta clinica^g alla Settimana 12		
Popolazione totale	33% (N = 117)	73% ^c (N = 230)
Naïve al trattamento biologico ^d	38% (N = 56)	68% (N = 105)
Precedente fallimento del trattamento biologico ^e	28% (N = 53)	78% (N = 108)
Remissione PRO-2^h alla Settimana 12		
Popolazione totale	17% (N = 117)	49% ^c (N = 230)
Naïve al trattamento biologico ^d	18% (N = 56)	44% (N = 105)
Precedente fallimento del trattamento biologico ^e	17% (N = 53)	52% (N = 108)

^a Guselkumab 400 mg per via sottocutanea alla Settimana 0, Settimana 4 e Settimana 8

^b Remissione clinica: Punteggio CDAI < 150

^c p < 0,001

^d Altri 8 pazienti nel gruppo placebo e 17 pazienti nel gruppo guselkumab 400 mg per via sottocutanea, erano stati precedentemente esposti a un trattamento biologico ma non avevano fallito.

^e Include risposta inadeguata, perdita di risposta o intolleranza al trattamento biologico (bloccanti del TNF, vedolizumab) per la malattia di Crohn.

^f Risposta endoscopica: miglioramento ≥ 50% rispetto al basale nel punteggio SES-CD.

^g Risposta clinica: riduzione ≥ 100 punti rispetto al basale nel punteggio CDAI o il punteggio CDAI < 150.

^h Remissione PRO-2: Punteggio medio giornaliero AP pari o inferiore a 1 e punteggio medio giornaliero SF pari o inferiore a 3, e nessun peggioramento di AP o SF rispetto al basale.

La remissione clinica alla Settimana 24 è stata raggiunta da una percentuale significativamente maggiore di pazienti trattati con induzione sottocutanea di guselkumab 400 mg seguita da guselkumab 100 mg per via sottocutanea q8w o 200 mg per via sottocutanea q4w rispetto al placebo (rispettivamente 60,9% e 58,3% vs 21,4%, entrambi valori p < 0,001). La remissione clinica alla Settimana 48 è stata raggiunta rispettivamente dal 60% e dal 66,1% dei pazienti trattati con induzione sottocutanea di guselkumab 400 mg seguita da guselkumab 100 mg per via sottocutanea q8w o 200 mg per via sottocutanea q4w (entrambi valori p < 0,001 rispetto al placebo).

La risposta endoscopica alla Settimana 48 è stata raggiunta rispettivamente dal 44,3% e dal 51,3% dei pazienti trattati con induzione sottocutanea di guselkumab 400 mg seguita da guselkumab 100 mg per via sottocutanea q8w o 200 mg per via sottocutanea q4w (entrambi valori p < 0,001 rispetto al placebo).

Qualità della vita correlata alla salute

Nello studio GRAVITI, sono stati osservati miglioramenti clinicamente significativi nella qualità della vita specifica delle malattie infiammatorie intestinali (IBD), valutata tramite il punteggio totale IBDQ alla Settimana 12 e alla Settimana 24, rispetto al placebo.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con guselkumab in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'artrite psoriasica, della colite ulcerosa e della malattia di Crohn. Le penne preriempite da 100 mg (PushPen e OnePress) non sono state studiate nella popolazione pediatrica e non sono raccomandate per l'uso da parte di pazienti pediatrici (vedere il paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Psoriasi a placche pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di guselkumab sono state valutate in uno studio multicentrico, randomizzato, controllato con placebo e comparatore biologico attivo (PROTOSTAR) in 120 pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 17 anni affetti da psoriasi a placche da moderata a grave candidati a fototerapia o terapia sistemica e non adeguatamente controllati da fototerapia e/o terapie topiche. Lo studio PROTOSTAR è stato condotto in due parti. La Parte 1 consisteva in un periodo randomizzato di 16 settimane, controllato con placebo e comparatore attivo seguito da un periodo non controllato di sospensione e ripetizione del trattamento o inizio del trattamento con guselkumab fino alla Settimana 52. La Parte 2 consisteva in un braccio con guselkumab in aperto fino alla Settimana 52.

I pazienti arruolati presentavano un punteggio IGA ≥ 3 su una scala a 5 punti di gravità complessiva della malattia, un punteggio PASI ≥ 12 e una BSA minima interessata $\geq 10\%$ e almeno una delle seguenti condizioni: 1) lesioni molto spesse, 2) coinvolgimento facciale, genitale o di mani/piedi clinicamente rilevante, 3) PASI ≥ 20 , 4) BSA $>20\%$ o 5) IGA=4. Sono stati esclusi i soggetti con psoriasi guttata, eritrodermica o pustolosa.

Nella Parte 1, 92 pazienti di età compresa tra 6 e 17 anni sono stati randomizzati a ricevere settimanalmente un'iniezione sottocutanea di guselkumab (n=41) o placebo (n=25) alle Settimane 0, 4 e 12 o un comparatore biologico attivo (n=26). Nella Parte 2, 28 pazienti adolescenti aggiuntivi di età compresa tra 12 e 17 anni sono stati arruolati per ricevere l'iniezione sottocutanea di guselkumab alle Settimane 0, 4 e successivamente ogni 8 settimane. Nel gruppo guselkumab, i pazienti con un peso corporeo inferiore a 70 kg hanno ricevuto 1,3 mg/kg somministrati con la penna preriempita da 45 mg/0,45 mL e i pazienti con un peso corporeo pari o superiore a 70 kg hanno ricevuto 100 mg somministrati con la siringa preriempita.

Gli endpoint co-primari erano la percentuale di pazienti che ha ottenuto una risposta PASI 75 e la percentuale di pazienti che ha ottenuto un punteggio IGA di 0 ("cute integra") o 1 ("cute quasi integra") alla Settimana 16. Gli endpoint secondari includevano, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, la percentuale di pazienti che ha ottenuto una risposta PASI 90, un punteggio IGA di 0 ("cute integra") o una risposta PASI 100 alla Settimana 16.

Dei 92 pazienti nella parte controllata dello studio, le caratteristiche demografiche al basale erano generalmente comparabili tra i gruppi di trattamento. Complessivamente, oltre il 55% era di sesso maschile, l'85% era di etnia caucasica, il peso corporeo medio era di circa 57,3 kg e l'età media era di 12,9 anni, con il 33% dei pazienti di età inferiore a 12 anni.

Le caratteristiche della malattia al basale erano generalmente comparabili tra i gruppi di trattamento con BSA mediana al basale del 20%, punteggio PASI al basale mediano di circa 17 e punteggio IGA al basale grave per il 20% (placebo) e il 24% (guselkumab) dei pazienti e anamnesi di artrite psoriasica per 3.3% dei pazienti.

Malattia cutanea complessiva

Alla Settimana 16, il trattamento con guselkumab ha portato a miglioramenti significativi rispetto al placebo dei valori che misurano gli esiti dell'attività della malattia. I risultati di efficacia chiave per gli endpoint dello studio sono mostrati nella Tabella 22 riportata di seguito.

Tabella 22: Sintesi degli endpoint alla settimana 16 nello studio PROTOSTAR

	Placebo (N=25)	Guselkumab (N=41)	Valore p
Punteggi IGA di cute integra (0) o cute quasi integra (1), n (%)	4 (16,0%)	27 (65,9%)	< 0,001
Punteggi IGA di cute integra (0), n (%)	1 (4,0%)	16 (39,0%)	0,004
Responder al PASI 75, n (%)	5 (20,0%)	31 (75,6%)	< 0,001
Responder al PASI 90, n (%)	4 (16,0%)	23 (56,1%)	0,003
Responder al PASI 100, n (%)	0	14 (34,1%)	0,002
Variazione rispetto al basale di CDLQI, media LS (IC al 95%) ^a	-1,88 (-3,81, 0,05)	-7,28 (-8,87, -5,68)	< 0,001

CDLQI = Indice di qualità della vita dermatologica dei bambini

^a media LS = media dei minimi quadrati

Oltre il periodo di 16 settimane controllato con placebo nella Parte 1 di PROTOSTAR, i pazienti trattati con guselkumab che hanno raggiunto PASI 90 alla Settimana 16 sono stati ritirati dal trattamento. La perdita di risposta al PASI 90 è stata registrata già nelle prime 12 settimane dopo la sospensione del trattamento con guselkumab, con un tempo mediano di perdita di risposta al PASI 90 di circa 24 settimane. Dei pazienti trattati con guselkumab che non hanno ottenuto una risposta al PASI 90 alla Settimana 16, il 72,2% dei pazienti che hanno ricevuto altre 32 settimane di trattamento continuato con guselkumab sono stati responder PASI 75 alla Settimana 52 e il 61,1% ha ottenuto una risposta al PASI 90 alla Settimana 52.

Nei pazienti randomizzati al placebo alla Settimana 0 che non sono riusciti a ottenere una risposta al PASI 90 alla Settimana 16 e sono passati a ricevere guselkumab, il 95,0% e il 65,0% ha ottenuto rispettivamente una risposta PASI 75 e PASI 90 alla Settimana 52.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

In seguito a una singola iniezione sottocutanea di 100 mg in soggetti sani, guselkumab ha raggiunto una concentrazione massima media ($\pm$ SD) nel siero (C_{max}) di $8,09 \pm 3,68$ mcg/mL a partire da circa 5,5 giorni dopo la somministrazione della dose. La biodisponibilità assoluta di guselkumab dopo una singola iniezione sottocutanea da 100 mg è stata stimata intorno al 49% nei soggetti sani.

Nei pazienti con psoriasi a placche, le concentrazioni di guselkumab nel siero allo stato stazionario sono state raggiunte alla Settimana 20 dopo le somministrazioni per via sottocutanea di 100 mg di guselkumab alle Settimane 0 e 4, e successivamente ogni 8 settimane. Le concentrazioni minime medie allo stato stazionario di guselkumab nel siero ($\pm$ SD) in due studi di Fase III in pazienti con psoriasi a placche sono state di $1,15 \pm 0,73$ mcg/mL e $1,23 \pm 0,84$ mcg/mL. La farmacocinetica di guselkumab nei pazienti con artrite psoriasica è stata simile a quella dei pazienti con psoriasi. Dopo la somministrazione per via sottocutanea di 100 mg di guselkumab alla Settimana 0, alla Settimana 4 e successivamente ogni 8 settimane, la concentrazione sierica minima media allo stato stazionario di guselkumab è stata di circa 1,2 mcg/mL. Dopo somministrazione per via sottocutanea di 100 mg di guselkumab ogni 4 settimane, la concentrazione sierica minima media allo stato stazionario di guselkumab era di circa 3,8 mcg/mL.

La farmacocinetica di guselkumab era simile nei pazienti con colite ulcerosa e con malattia di Crohn. Dopo il regime di induzione endovenosa raccomandato di guselkumab 200 mg alle Settimane 0, 4 e 8, la concentrazione sierica media di picco di guselkumab alla Settimana 8 era di 68,27 mcg/mL nei pazienti con colite ulcerosa, e di 70,5 mcg/mL nei pazienti con la malattia di Crohn.

Seguendo il regime di dosaggio di induzione sottocutanea raccomandato di guselkumab 400 mg alle Settimane 0, 4 e 8, la concentrazione sierica di picco media di guselkumab alla Settimana 8 è stata stimata in 28,8 mcg/mL nei pazienti con colite ulcerosa, e in 27,7 mcg/mL nei pazienti con la malattia di Crohn. L'esposizione sistemica totale (AUC) dopo la fase di induzione raccomandata è stata simile dopo l'induzione sottocutanea e endovenosa.

Dopo la somministrazione sottocutanea di mantenimento di guselkumab 100 mg ogni 8 settimane o guselkumab 200 mg ogni 4 settimane nei pazienti con colite ulcerosa, le concentrazioni sieriche minime medie allo stato stazionario di guselkumab erano rispettivamente di circa 1,4 mcg/mL e 10,7 mcg/mL.

Dopo la somministrazione sottocutanea di mantenimento di guselkumab 100 mg ogni 8 settimane o guselkumab 200 mg ogni 4 settimane in pazienti con malattia di Crohn, le concentrazioni sieriche minime medie allo stato stazionario di guselkumab erano rispettivamente di circa 1,2 mcg/mL e 10,1 mcg/mL.

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

Le analisi farmacocinetiche di popolazione hanno indicato che l'uso concomitante di FANS, AZA, 6-MP, corticosteroidi orali e csDMARD come MTX non ha avuto effetti sulla clearance di guselkumab.

Linearità/Non linearità

L'esposizione sistemica di guselkumab (C_{max} e AUC) è aumentata in modo quasi proporzionale alla dose in seguito a una singola iniezione sottocutanea per dosi comprese fra 10 e 300 mg in soggetti sani o in pazienti affetti da psoriasi a placche. Le concentrazioni sieriche di guselkumab erano approssimativamente proporzionali alla dose dopo somministrazione endovenosa in pazienti con colite ulcerosa o malattia di Crohn.

Popolazione pediatrica

Le concentrazioni sieriche minime allo stato stazionario di guselkumab sono state raggiunte entro la settimana 20 nei pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 17 anni con psoriasi a placche da moderata a grave trattati con iniezione sottocutanea di guselkumab utilizzando la penna preimpilata da

45 mg/0,45 mL o la siringa preriempita da 100 mg (vedere paragrafo 4.2) e rientravano nell'intervallo di quelli osservati negli adulti.

Il regime posologico raccomandato determina un'esposizione sierica a guselkumab simile nei pazienti pediatrici con psoriasi a placche comparabile a quella negli adulti, su tutto l'intervallo di peso corporeo.

Pazienti anziani

Non sono stati condotti studi specifici in pazienti anziani. Dei 1384 pazienti affetti da psoriasi a placche esposti a guselkumab in studi clinici di Fase III e inclusi nell'analisi farmacocinetica della popolazione, 70 pazienti avevano un'età pari a 65 anni o superiore e comprendevano 4 pazienti con età pari a 75 anni o superiore. Dei 746 pazienti affetti da artrite psoriasica esposti a guselkumab in studi clinici di Fase III, 38 pazienti in totale avevano un'età pari o superiore a 65 anni, ma nessun paziente aveva un'età pari o superiore a 75 anni. Tra gli 859 pazienti con colite ulcerosa esposti a guselkumab negli studi clinici di Fase II/III e inclusi nell'analisi farmacocinetica di popolazione, un totale di 52 pazienti aveva un'età pari o superiore a 65 anni e 9 pazienti avevano un'età pari o superiore a 75 anni. Tra i 1 009 pazienti con malattia di Crohn esposti a guselkumab negli studi clinici di Fase III e inclusi nell'analisi farmacocinetica di popolazione, un totale di 39 pazienti aveva un'età pari o superiore a 65 anni e 5 pazienti avevano un'età pari o superiore a 75 anni.

Le analisi farmacocinetiche di popolazione dei pazienti affetti da psoriasi a placche, artrite psoriasica, colite ulcerosa e malattia di Crohn non hanno indicato cambiamenti evidenti nella CL/F stimata in pazienti ≥ 65 anni di età rispetto ai pazienti < 65 anni di età, indicando che non era necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti più anziani.

Pazienti con compromissione renale o epatica

Non è stato condotto nessun studio specifico per stabilire l'effetto di una compromissione renale o epatica sulla farmacocinetica di guselkumab. L'eliminazione renale di guselkumab intatto, un mAb IgG, è prevista essere di bassa e di minore importanza; analogamente, la compromissione epatica non sembra influenzare la clearance di guselkumab in quanto gli anticorpi monoclonali mAbs IgG vengono eliminati principalmente attraverso il catabolismo intracellulare. In base alle analisi farmacocinetiche di popolazione, la clearance della creatinina o la funzione epatica non hanno avuto un impatto significativo sulla clearance di guselkumab.

Peso corporeo

La clearance e il volume di distribuzione di guselkumab aumentano con l'aumentare del peso corporeo; tuttavia, i dati osservati nelle sperimentazioni cliniche indicano che l'aggiustamento della dose per il peso corporeo non è giustificato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Negli studi di tossicità a dosi ripetute su scimmie cynomolgus, guselkumab è stato ben tollerato mediante la somministrazione per via endovenosa e sottocutanea. Una dose sottocutanea settimanale di 50 mg/kg a scimmie ha provocato valori di esposizione (AUC) che erano almeno 23 volte le massime esposizioni cliniche a seguito di una dose di 200 mg somministrata per via endovenosa. Inoltre, non sono stati osservati eventi avversi di immunotossicità o effetti farmacologici sulla sicurezza cardiovascolare durante la conduzione degli studi di tossicità a dose ripetuta o in uno studio sulla sicurezza farmacologica cardiovascolare mirata nelle scimmie cynomolgus.

Non sono state osservate variazioni preneoplastiche nelle valutazioni istopatologiche degli animali

trattati fino a un massimo di 24 settimane o dopo il periodo di recupero di 12 settimane durante il quale il principio attivo è stato rilevabile nel siero.

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

L-istidina
L-istidina monocloridrato monoidrato
Polisorbato 80 (E433)
Saccarosio
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Tremfya 100 mg OnePress soluzione iniettabile in penna preriempita

1 mL di soluzione in una siringa di vetro preriempita montata in una penna preriempita con un tappo in gomma bromobutilica con una protezione automatica per l'ago.
Tremfya è disponibile in una confezione contenente una penna preriempita e in confezione multipla contenente 2 (2 confezioni da 1) penne preriempite.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Tremfya 100 mg PushPen soluzione iniettabile in penna preriempita

1 mL di soluzione in una siringa di vetro preriempita con un tappo in gomma bromobutilica, assemblata in una penna preriempita con una protezione automatica dell'ago.
Tremfya è disponibile in una confezione contenente una penna preriempita e in confezione multipla contenente 2 (2 confezioni da 1) penne preriempite.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Dopo aver tolto la penna preriempita OnePress o la penna preriempita PushPen dal frigorifero, tenere la penna preriempita all'interno della scatola e lasciare che raggiunga la temperatura ambiente aspettando 30 minuti prima di iniettare Tremfya. Le penne preriempite non devono essere agitate.

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

Ogni confezione viene fornita con un opuscolo di "Istruzioni per l'uso" separato che descrive in modo completo la preparazione e la somministrazione delle penne preriempite.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Tremfya 100 mg OnePress soluzione iniettabile in penna preriempita

EU/1/17/1234/002 1 penna preriempita
EU/1/17/1234/003 2 penne preriempite

Tremfya 100 mg PushPen soluzione iniettabile in penna preriempita

EU/1/17/1234/010 1 penna preriempita
EU/1/17/1234/011 2 penne preriempite

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 10 Novembre 2017
Data dell'ultimo rinnovo: 15 luglio 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tremfya 200 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
Tremfya 200 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Tremfya 200 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ciascuna siringa preriempita contiene 200 mg di guselkumab in 2 mL di soluzione.

Tremfya 200 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

Ciascuna penna preriempita contiene 200 mg di guselkumab in 2 mL di soluzione.

Guselkumab è un anticorpo monoclonale (mAb) interamente umano, costituito da una immunoglobulina lambda G1 (IgG1λ), prodotto nelle cellule ovariche di criceto cinese (Chinese Hamster Ovary, CHO) mediante la tecnologia del DNA ricombinante.

Eccipiente(i) con effetti noti

Questo medicinale contiene 1 mg di polisorbato 80 (E433) in ciascuna siringa preriempita/penna preriempita, equivalente a 0.5 mg/mL.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniettabile)

Soluzione iniettabile (iniettabile) in penna preriempita (PushPen)

La soluzione è chiara, da incolore a giallo chiaro e può contenere alcune piccole particelle bianche o incolore, con pH target di 5,8 e osmolarità approssimativa di 367,5 mOsm/L.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Colite ulcerosa

Tremfya è indicato per il trattamento di pazienti adulti con colite ulcerosa attiva di grado da moderato a severo che hanno avuto una risposta inadeguata, hanno perso la risposta o sono risultati intolleranti alla terapia convenzionale o a un trattamento biologico.

Malattia di Crohn

Tremfya è indicato per il trattamento di pazienti adulti con malattia di Crohn attiva di grado da moderato a severo che hanno avuto una risposta inadeguata, hanno perso la risposta o sono risultati intolleranti alla terapia convenzionale o a un trattamento biologico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Questo medicinale deve essere usato esclusivamente sotto la guida e la supervisione di un medico esperto nella diagnosi e nel trattamento delle condizioni per cui esso è indicato.

Posologia

Colite ulcerosa

Entrambi i seguenti due dosaggi di induzione sono raccomandati:

- 200 mg somministrati mediante infusione endovenosa alla Settimana 0, alla Settimana 4 e alla Settimana 8. Vedere l'RCP di Tremfya 200 mg concentrato per soluzione per infusione.

oppure

- 400 mg somministrati tramite iniezione sottocutanea (somministrati come due iniezioni consecutive da 200 mg ciascuna) alla Settimana 0, alla Settimana 4 e alla Settimana 8.

Dopo il completamento della fase di induzione, la dose di mantenimento raccomandata a partire dalla Settimana 16 è di 100 mg somministrata mediante iniezione sottocutanea ogni 8 settimane (q8w). In alternativa, per i pazienti che non mostrano un beneficio terapeutico adeguato al trattamento di induzione secondo il giudizio clinico, può essere presa in considerazione una dose di mantenimento di 200 mg somministrata mediante iniezione sottocutanea a partire dalla Settimana 12 e successivamente ogni 4 settimane (q4w) (vedere paragrafo 5.1). *Per il dosaggio da 100 mg, consultare l'RCP di Tremfya soluzione iniettabile da 100 mg.*

Gli immunomodulatori e/o i corticosteroidi possono essere continuati durante il trattamento con guselkumab. Nei pazienti che hanno risposto al trattamento con guselkumab, i corticosteroidi possono essere ridotti o interrotti in conformità allo standard di cura.

È necessario valutare l'eventualità di interrompere il trattamento nei pazienti che non hanno mostrato evidenza di beneficio terapeutico dopo 24 settimane di trattamento.

Malattia di Crohn

Entrambi i seguenti due dosaggi di induzione sono raccomandati:

- 200 mg somministrati mediante infusione endovenosa alla Settimana 0, alla Settimana 4 e alla Settimana 8. *Vedere l'RCP di Tremfya 200 mg concentrato per soluzione per infusione.*

oppure

- 400 mg somministrati tramite iniezione sottocutanea (somministrati come due iniezioni consecutive da 200 mg ciascuna) alla Settimana 0, alla Settimana 4 e alla Settimana 8.

Dopo il completamento della fase di induzione, la dose di mantenimento raccomandata a partire dalla Settimana 16 è di 100 mg somministrati mediante iniezione sottocutanea ogni 8 settimane (q8w). In alternativa, per i pazienti che non mostrano un beneficio terapeutico adeguato al trattamento di induzione secondo il giudizio clinico, può essere presa in considerazione una dose di mantenimento di 200 mg somministrata mediante iniezione sottocutanea a partire dalla Settimana 12 e successivamente ogni 4 settimane (q4w) (vedere paragrafo 5.1). *Per la dose di 100 mg, consultare l'RCP di Tremfya 100 mg soluzione iniettabile.*

Gli immunomodulatori e/o i corticosteroidi possono essere continuati durante il trattamento con guselkumab. Nei pazienti che hanno risposto al trattamento con guselkumab, i corticosteroidi possono essere ridotti o interrotti in conformità allo standard di cura.

È necessario valutare l'eventualità di interrompere il trattamento nei pazienti che non hanno mostrato evidenza di beneficio terapeutico dopo 24 settimane di trattamento.

Dose dimenticata

Se si salta una dose, la dose deve essere somministrata il prima possibile. Successivamente, la somministrazione deve essere ripresa seguendo la schedula terapeutica programmata.

Popolazioni speciali

Anziani

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

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

Compromissione epatica o renale

Tremfya non è stato studiato in queste popolazioni di pazienti. In genere non si prevede che queste condizioni abbiano un impatto significativo sulla farmacocinetica degli anticorpi monoclonali e non si ritiene necessario un aggiustamento della dose.

Per ulteriori informazioni sull'eliminazione di guselkumab, vedere paragrafo 5.2.

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

Solo per uso sottocutaneo. Le sedi di iniezione includono l'addome, la coscia e la parte posteriore del braccio. Tremfya non deve essere iniettato in aree in cui la pelle è dolente, livida, arrossata, indurita, spessa o screpolata.

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

Per le istruzioni sulla preparazione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

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

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

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

Infezioni

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

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

Valutazione pre-trattamento per la tubercolosi

Prima di iniziare il trattamento, i pazienti devono essere valutati per la tubercolosi (TB). I pazienti che ricevono guselkumab devono essere monitorati per l'insorgenza di segni e sintomi di TB attiva durante e dopo il trattamento. Una terapia anti-TB deve essere presa in considerazione prima di iniziare il

trattamento nei pazienti con una pregressa anamnesi di TB latente o attiva, nei quali non è possibile confermare un adeguato percorso terapeutico

Ipersensibilità

Sono state riportate gravi reazioni di ipersensibilità, compresa l'anafilassi, nelle osservazioni post-marketing (vedere paragrafo 4.8). Alcune reazioni gravi di ipersensibilità si sono manifestate parecchi giorni dopo il trattamento con guselkumab, inclusi casi di orticaria e dispnea. Se si verifica una grave reazione di ipersensibilità, la somministrazione di guselkumab deve essere interrotta immediatamente e deve essere avviata una terapia appropriata.

Aumento delle transaminasi epatiche

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

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

Vaccinazioni

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

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

Eccipienti con effetti noti

Contenuto di polisorbato 80

Questo medicinale contiene 1 mg di polisorbato 80 (E433) per ogni siringa preriempita/penna preriempita, equivalente a 0,5 mg/mL. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni con i substrati CYP450

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

Terapia immunosoppressiva concomitante o fototerapia

Negli studi sulla psoriasi, la sicurezza e l'efficacia di guselkumab in combinazione con immunosoppressori, inclusi medicinali biologici o fototerapia, non sono state valutate. Negli studi

sull'artrite psoriasica, l'uso concomitante di MTX non sembra influenzare la sicurezza o l'efficacia di guselkumab.

Negli studi sulla colite ulcerosa e sulla malattia di Crohn, l'uso concomitante di immunomodulatori (per es., azatioprina [AZA], 6-mercaptopurina [6-MP]) o corticosteroidi non sembra influenzare la sicurezza o l'efficacia di guselkumab.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

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

Gravidanza

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

Allattamento

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni sono state le infezioni delle vie respiratorie (circa l'8% dei pazienti negli studi sulla colite ulcerosa, l'11% dei pazienti negli studi sulla malattia di Crohn, e il 15% dei pazienti negli studi clinici sulla psoriasi e sull'artrite psoriasica).

Il profilo di sicurezza complessivo nei pazienti trattati con Tremfya è simile per i pazienti con psoriasi, artrite psoriasica, colite ulcerosa, e malattia di Crohn.

Tabella delle reazioni avverse

Nella Tabella 1 è riportato l'elenco delle reazioni avverse osservate negli studi clinici sulla psoriasi, sull'artrite psoriasica, sulla colite ulcerosa, e sulla malattia di Crohn, così come le reazioni avverse segnalate nell'esperienza post-marketing. Le reazioni avverse sono riportate in base alla classificazione per sistemi e organi MedDRA e alla frequenza, utilizzando la seguente convenzione:

molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), molto raro ($< 1/10\,000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1. Elenco delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni	Molto comune	Infezioni del tratto respiratorio
	Non comune	Infezioni da Herpes Simplex
	Non comune	Infezioni da tinea
	Non comune	Gastroenterite
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Ipersensibilità
	Raro	Anafilassi
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea
Patologie gastrointestinali	Comune	Diarrea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Eruzione cutanea
	Non comune	Orticaria
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Artralgia
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Reazioni in sede di iniezione
Esami diagnostici	Comune	Transaminasi aumentate
	Non comune	Conta dei neutrofili diminuita

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Transaminasi aumentate

In due studi clinici di Fase III sull'artrite psoriasica, per tutto il periodo controllato con placebo, le reazioni avverse di aumento delle transaminasi (inclusi ALT aumentata, AST aumentata, enzimi epatici aumentati, transaminasi aumentate, prova di funzionalità epatica anormale, ipertransaminasemia) sono state segnalate più frequentemente nei gruppi trattati con guselkumab (8,6% nel gruppo 100 mg per via sottocutanea q4w e 8,3% nel gruppo 100 mg per via sottocutanea q8w) rispetto al gruppo trattato con placebo (4,6%). Nel corso di un anno, le reazioni avverse di aumento delle transaminasi (come descritto sopra) sono state segnalate nel 12,9% dei pazienti nel gruppo q4w e nell'11,7% dei pazienti nel gruppo q8w.

In base alle analisi di laboratorio, nella maggioranza dei casi gli aumenti delle transaminasi (ALT e AST) erano ≤ 3 volte il limite superiore della norma (ULN). Aumenti delle transaminasi da > 3 a ≤ 5 volte l'ULN e > 5 volte l'ULN si sono verificati con una frequenza ridotta e più spesso nel gruppo guselkumab q4w rispetto al gruppo guselkumab q8w (Tabella 2). Un simile andamento della frequenza per severità e gruppo di trattamento è stato osservato fino alla fine dello studio clinico di Fase III sull'artrite psoriasica della durata di 2 anni.

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

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

AST					
Da > 1 a ≤ 3 volte l'ULN	20,0%	18,8%	21,6%	22,8%	27,8%
Da > 3 a ≤ 5 volte l'ULN	0,5%	1,6%	1,6%	2,9%	3,8%
> 5 volte l'ULN	1,1%	0,5%	1,6%	0,5%	1,6%

^a periodo controllato con placebo

^b non sono inclusi i pazienti randomizzati a ricevere placebo al basale e passati a guselkumab

^c numero di pazienti con almeno una valutazione post-basale per il test di laboratorio specifico nel periodo di tempo

Negli studi clinici sulla psoriasi, nel corso di un anno, la frequenza degli aumenti delle transaminasi (ALT e AST) per la dose di guselkumab q8w è stata simile a quella osservata per la dose di guselkumab q8w negli studi clinici sull'artrite psoriasica. Nel corso di 5 anni l'incidenza dell'aumento delle transaminasi non è aumentata per anno di trattamento con guselkumab. La maggior parte degli aumenti delle transaminasi è stata ≤ 3 volte l'ULN.

Nella maggioranza dei casi, l'aumento delle transaminasi è stato transitorio e non ha portato alla sospensione del trattamento.

Negli studi clinici aggregati di Fase II e Fase III sulla malattia di Crohn, durante il periodo di induzione controllato con placebo (Settimana 0-12), le reazioni avverse di aumento delle transaminasi (inclusi aumento delle ALT, aumento delle AST, aumento degli enzimi epatici, aumento delle transaminasi e aumento dei test di funzionalità epatica) sono state segnalate più frequentemente nei gruppi trattati con guselkumab (1,7% dei pazienti) rispetto al gruppo placebo (0,6% dei pazienti). Negli studi clinici aggregati di Fase II e Fase III sulla malattia di Crohn, durante il periodo di segnalazione di circa un anno, sono state segnalate reazioni avverse di aumento delle transaminasi (inclusi aumento delle ALT, aumento delle AST, aumento degli enzimi epatici, aumento delle transaminasi, anomalie della funzione epatica e aumento dei test di funzionalità epatica) nel 3,4% dei pazienti nel gruppo di trattamento con guselkumab 200 mg per via sottocutanea q4w e nel 4,1% dei pazienti nel gruppo di trattamento con guselkumab 100 mg per via sottocutanea q8w, rispetto al 2,4% nel gruppo placebo.

In base alle analisi di laboratorio negli studi clinici aggregati di Fase II e Fase III sulla malattia di Crohn, la frequenza degli aumenti di ALT o AST è stata inferiore a quella osservata negli studi clinici di fase III sull'artrite psoriasica. Negli studi clinici aggregati di Fase II e Fase III sulla malattia di Crohn, durante il periodo controllato con placebo (Settimana 12), sono stati segnalati aumenti di ALT (< 1% dei pazienti) e AST (< 1% dei pazienti) ≥ 3 volte l'ULN nei pazienti trattati con guselkumab. Negli studi clinici aggregati di Fase II e Fase III sulla malattia di Crohn, durante il periodo di segnalazione di circa un anno, sono stati segnalati aumenti di ALT e/o AST ≥ 3 volte l'ULN nel 2,7% dei pazienti nel gruppo di trattamento con guselkumab 200 mg per via sottocutanea q4w e nel 2,6% dei pazienti nel gruppo di trattamento con guselkumab 100 mg per via sottocutanea q8w rispetto all'1,9% nel gruppo placebo. Nella maggior parte dei casi, l'aumento delle transaminasi è stato transitorio e non ha portato all'interruzione del trattamento.

Conta dei neutrofili diminuita

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

Gastroenterite

In due studi clinici di Fase III sulla psoriasi, per tutto il periodo controllato con placebo, la gastroenterite si è verificata più frequentemente nel gruppo trattato con guselkumab (1,1%) rispetto al gruppo trattato con placebo (0,7%). Alla Settimana 264, il 5,8% di tutti i pazienti trattati con

guselkumab ha riportato gastroenterite. Le reazioni avverse di gastroenterite non sono state gravi e non hanno comportato l'interruzione di guselkumab fino alla Settimana 264.

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

Reazioni in sede di iniezione

In due studi clinici di Fase III sulla psoriasi fino alla Settimana 48, lo 0,7% delle iniezioni di guselkumab e lo 0,3% di iniezioni di placebo sono state associate a reazioni in sede di iniezione. Alla Settimana 264, lo 0,4% delle iniezioni di guselkumab sono state associate a reazioni in sede di iniezione. Le reazioni in sede di iniezione sono state generalmente di gravità da lieve a moderata; nessuna di queste è stata grave e una ha portato alla sospensione di guselkumab.

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

Nello studio clinico di mantenimento di Fase III sulla colite ulcerosa fino alla Settimana 44, la percentuale di pazienti che ha riferito 1 o più reazioni in sede di iniezione a guselkumab è stata del 7,9% (2,5% delle iniezioni) nel gruppo guselkumab 200 mg per via sottocutanea q4w (guselkumab 200 mg è stato somministrato come due iniezioni da 100 mg nello studio clinico di mantenimento di Fase III sulla colite ulcerosa) e nessuna reazione nel gruppo guselkumab 100 mg per via sottocutanea q8w. La maggior parte delle reazioni in sede di iniezione è stata di lieve entità e nessuna grave.

Negli studi clinici di Fase II e Fase III sulla malattia di Crohn fino alla Settimana 48, la percentuale di pazienti che hanno segnalato 1 o più reazioni in sede di iniezione a guselkumab è stata del 4,1% (0,8% delle iniezioni) nel gruppo di trattamento che ha ricevuto un'induzione endovenosa con 200 mg di guselkumab seguita da 200 mg per via sottocutanea q4w e dell'1,4% (0,6% delle iniezioni) dei pazienti nel gruppo che ha ricevuto un'induzione endovenosa con 200 mg di guselkumab seguita da 100 mg per via sottocutanea q8w. Nel complesso, le reazioni in sede di iniezione sono state di lieve entità, nessuna grave.

In uno studio clinico di Fase III sulla malattia di Crohn fino alla settimana 48, la percentuale di pazienti che ha segnalato 1 o più reazioni in sede di iniezione a guselkumab è stata del 7% (1,3% delle iniezioni) nel gruppo di trattamento che ha ricevuto un'induzione per via sottocutanea di 400 mg seguita da 200 mg per via sottocutanea q4w e del 4,3% (0,7% delle iniezioni) di pazienti nel gruppo di induzione per via sottocutanea con 400 mg di guselkumab seguita da 100 mg per via sottocutanea q8w. La maggior parte delle reazioni in sede di iniezione è stata di lieve entità, nessuna grave.

Immunogenicità

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

Nelle analisi combinate degli studi di Fase II e di Fase III in pazienti con psoriasi e artrite psoriasica, il 5% (n=145) dei pazienti trattati con guselkumab ha sviluppato anticorpi anti-farmaco in un periodo massimo di 52 settimane di trattamento. Tra i pazienti che hanno sviluppato anticorpi anti-farmaco, circa l'8% (n=12) ha prodotto anticorpi che sono stati classificati come neutralizzanti, il che equivale allo 0,4% di tutti i pazienti trattati con guselkumab. Nelle analisi congiunte degli studi di Fase III in pazienti con psoriasi, circa il 15% dei pazienti trattati con guselkumab ha sviluppato anticorpi anti-

farmaco in un periodo massimo di 264 settimane di trattamento. Tra i pazienti che hanno sviluppato anticorpi anti-farmaco, circa il 5% ha prodotto anticorpi che sono stati classificati come neutralizzanti, il che equivale allo 0,76% di tutti i pazienti trattati con guselkumab. Gli anticorpi anti-farmaco non erano associati a un'efficacia inferiore del farmaco o allo sviluppo di reazioni in sede di iniezione.

Nelle analisi combinate di Fase II e di Fase III in pazienti con colite ulcerosa trattati con induzione endovenosa seguita da mantenimento per via sottocutanea, circa il 12% (n=58) dei pazienti trattati con guselkumab per un massimo di 56 settimane ha sviluppato anticorpi anti-farmaco. Tra i pazienti che hanno sviluppato anticorpi anti-farmaco, circa il 16% (n=9) ha prodotto anticorpi che sono stati classificati come neutralizzanti, il che equivale al 2% di tutti i pazienti trattati con guselkumab. In un'analisi di Fase III fino alla Settimana 24 in pazienti con colite ulcerosa trattati con induzione sottocutanea seguita da un mantenimento per via sottocutanea, circa il 9% (n=24) dei pazienti trattati con guselkumab ha sviluppato anticorpi anti-farmaco. Tra i pazienti che hanno sviluppato anticorpi antifarmaco, il 13% (n=3) ha prodotto anticorpi che sono stati classificati come anticorpi neutralizzanti, il che equivale all'1% di tutti i pazienti trattati con guselkumab. Gli anticorpi antifarmaco non sono stati associati a un'efficacia inferiore o allo sviluppo di reazioni in sede di iniezione.

Nelle analisi aggregate di Fase II e Fase III fino alla settimana 48 nei pazienti con malattia di Crohn trattati con induzione endovenosa seguita da un regime di dosaggio di mantenimento per via sottocutanea, circa il 5% (n = 30) dei pazienti trattati con guselkumab ha sviluppato anticorpi antifarmaco. Tra i pazienti che hanno sviluppato anticorpi anti-farmaco, circa il 7% (n = 2) ha prodotto anticorpi che sono stati classificati come anticorpi neutralizzanti, il che equivale al 0,3% di tutti i pazienti trattati con guselkumab. In un'analisi di Fase III fino alla settimana 48 nei pazienti con malattia di Crohn trattati con induzione sottocutanea seguita da un regime di dosaggio di mantenimento per via sottocutanea, circa il 9% (n = 24) dei pazienti trattati con guselkumab ha sviluppato anticorpi antifarmaco. Tra questi pazienti, il 13% (n = 3) presentava anticorpi che sono stati classificati come anticorpi neutralizzanti, il che equivale all'1% dei pazienti trattati con guselkumab. Gli anticorpi antifarmaco non sono stati associati a un'efficacia inferiore o allo sviluppo di reazioni in sede di iniezione.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Dosi per via endovenosa di guselkumab fino a 1 200 mg e dosi per via sottocutanea fino a 400 mg in un'unica seduta di somministrazione sono state somministrate in studi clinici senza tossicità dose-limitante. In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere monitorato per la presenza di eventuali segni o sintomi di reazioni avverse e un trattamento sintomatico adeguato deve essere somministrato immediatamente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

Guselkumab è un anticorpo monoclonale (mAb) umano IgG1 λ che si lega selettivamente all'interleuchina 23 (IL-23) con alta specificità e affinità attraverso il sito di legame dell'antigene. IL-23 è una citochina coinvolta nelle risposte infiammatorie e immunitarie. Bloccando il legame di IL-23 al suo recettore, guselkumab inibisce la segnalazione cellulare IL-23-dipendente e il rilascio di citochine proinfiammatorie.

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

È stato dimostrato che le cellule mieloidi che esprimono il recettore 1 di Fc-gamma (CD64) sono una fonte predominante di IL-23 nel tessuto infiammato nella psoriasi, nella colite ulcerosa e nella malattia di Crohn. Guselkumab ha dimostrato *in vitro* di bloccare l'IL-23 e nel contempo di legarsi al CD64. Questi risultati indicano che guselkumab è in grado di neutralizzare IL-23 alla fonte cellulare di infiammazione.

Effetti farmacodinamici

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

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

Nei pazienti con colite ulcerosa o con malattia di Crohn, il trattamento con guselkumab ha determinato una diminuzione dei marcatori infiammatori, inclusi la proteina C reattiva (PCR) e la calprotectina fecale fino alla Settimana 12 di induzione. Queste riduzioni sono state mantenute per un anno durante il trattamento di mantenimento. I livelli proteici sierici di IL-17A, IL-22 e IFN γ hanno mostrato una riduzione già alla Settimana 4, che è proseguita fino alla Settimana 12 dell'induzione. Inoltre, guselkumab ha diminuito, nella biopsia della mucosa del colon, i livelli di RNA di IL-17A, IL-22 e IFN γ alla Settimana 12.

Efficacia e sicurezza clinica

Colite ulcerosa

L'efficacia e la sicurezza di guselkumab sono state valutate in tre studi di Fase III, multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo (studio di induzione endovenosa QUASAR, studio di mantenimento QUASAR e studio di induzione sottocutanea ASTRO) in pazienti adulti con colite ulcerosa attiva di grado da moderato a severo che presentavano una risposta inadeguata, perdita di risposta o intolleranza a corticosteroidi, immunomodulatori convenzionali (AZA, 6-MP), terapia biologica (bloccanti del TNF, vedolizumab), un inibitore della Janus chinasi (JAK) e/o modulatori dei

recettori della sfingosina-1-fosfato (S1PRM) pertinenti solo allo studio ASTRO. Inoltre, l'efficacia e la sicurezza di guselkumab sono state valutate in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, di Fase IIb di determinazione della dose di induzione (studio di induzione QUASAR di determinazione della dose) che ha arruolato una popolazione di pazienti con colite ulcerosa simile allo studio di induzione di Fase III.

L'attività della malattia è stata valutata mediante il punteggio Mayo modificato (mMS), un punteggio Mayo in 3 componenti (0-9) che consiste nella somma dei seguenti sottopunteggi (da 0 a 3 per ciascun sottopunteggio): frequenza delle evacuazioni (SFS), sanguinamento rettale (RBS) e risultati dell'endoscopia (ES) esaminata a livello centrale. La colite ulcerosa attiva di grado da moderato a severo è stata definita come un mMS compreso tra 5 e 9, un RBS ≥ 1 e un ES di 2 (definito da eritema marcato, pattern vascolare assente, friabilità e/o erosioni) o un ES di 3 (definito da sanguinamento spontaneo e ulcerazione).

Studio di induzione: QUASAR IS

Nello studio di induzione QUASAR IS, i pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 3:2 a ricevere guselkumab 200 mg o placebo mediante infusione endovenosa alla Settimana 0, alla Settimana 4 e alla Settimana 8. È stato valutato un totale di 701 pazienti. Al basale, l'mMS mediano era 7, con il 35,5% dei pazienti con mMS al basale compreso tra 5 e 6 e il 64,5% con mMS compreso tra 7 e 9 e il 67,9% dei pazienti con ES al basale pari a 3. L'età mediana era di 39 anni (da 18 a 79 anni); il 43,1% era di sesso femminile e il 72,5% era di etnia bianca, il 21,4% di etnia asiatica e 1% di etnia nera.

Ai pazienti arruolati è stato consentito di utilizzare dosi stabili di aminosalicilati orali, MTX, 6-MP, AZA e/o corticosteroidi orali. Al basale, il 72,5% dei pazienti riceveva aminosalicilati, il 20,8% dei pazienti riceveva immunomodulatori (MTX, 6-MP o AZA) e il 43,1% dei pazienti riceveva corticosteroidi. Non erano consentite terapie biologiche concomitanti o JAK inibitori.

In totale, il 49,1% dei pazienti aveva precedentemente fallito almeno una terapia biologica e/o un JAK inibitore. Tra questi pazienti, l'87,5%, il 54,1% e il 18% avevano precedentemente fallito un bloccante del TNF, vedolizumab o un JAK inibitore, rispettivamente, e il 47,4% aveva fallito il trattamento con 2 o più di queste terapie. In totale, il 48,4% dei pazienti era naïve alla terapia biologica e ai JAK inibitori mentre il 2,6% aveva ricevuto in precedenza un farmaco biologico o un JAK inibitore, ma non aveva fallito.

L'endpoint primario era la remissione clinica definita dal mMS alla Settimana 12. Gli endpoint secondari alla Settimana 12 includevano remissione sintomatica, guarigione endoscopica, risposta clinica, guarigione istologica-endoscopica della mucosa, risposta alla stanchezza e remissione IBDQ (Tabella 3).

Percentuali significativamente maggiori di pazienti erano in remissione clinica alla Settimana 12 nel gruppo trattato con guselkumab rispetto al gruppo trattato con placebo.

Tabella 3. Percentuale di pazienti che soddisfano gli endpoint di efficacia alla Settimana 12 nello studio QUASAR IS

Endpoint	Placebo %	Guselkumab Induzione endovenosa da 200 mg ^a %	Differenza di trattamento (IC al 95%)
Remissione clinica^b			
Popolazione totale	8% (N=280)	23% (N=421)	15% (10%; 20%) ^c
Naïve ai farmaci biologici e ai JAK inibitori ^d	12% (N=137)	32% (N=202)	20% (12%; 28%)
Precedente fallimento di farmaci biologici e/o di JAK inibitori ^e	4% (N=136)	13% (N=208)	9% (3%; 14%)
Remissione sintomatica^f			
Popolazione totale	21% (N=280)	50% (N=421)	29% (23%; 36%) ^c

Naïve ai farmaci biologici e ai JAK inibitori ^d	26% (N=137)	60% (N=202)	34% (24%; 44%)
Precedente fallimento di farmaci biologici e/o di JAK inibitori ^e	14% (N=136)	38% (N=208)	24% (16%; 33%)
Guarigione endoscopica^g			
Popolazione totale	11% (N=280)	27% (N=421)	16% (10%; 21%) ^e
Naïve ai farmaci biologici e ai JAK inibitori ^d	17% (N=137)	38% (N=202)	21% (12%; 30%)
Precedente fallimento di farmaci biologici e/o di JAK inibitori ^e	5% (N=136)	15% (N=208)	10% (4%; 16%)
Risposta clinica^h			
Popolazione totale	28% (N=280)	62% (N=421)	34% (27%; 41%) ^e
Naïve ai farmaci biologici e ai JAK inibitori ^d	35% (N=137)	71% (N=202)	36% (26%; 46%)
Precedente fallimento di farmaci biologici e/o di JAK inibitori ^e	20% (N=136)	51% (N=208)	32% (22%; 41%)
Guarigione istologica-endoscopica della mucosaⁱ			
Popolazione totale	8% (N=280)	24% (N=421)	16% (11%; 21%) ^e
Naïve ai farmaci biologici e ai JAK inibitori ^d	11% (N=137)	33% (N=202)	22% (13%; 30%)
Precedente fallimento di farmaci biologici e/o di JAK inibitori ^e	4% (N=136)	13% (N=208)	9% (3%; 15%)
Risposta alla stanchezza^j			
Popolazione totale	21% (N=280)	41% (N=421)	20% (13%; 26%) ^e
Naïve ai farmaci biologici e ai JAK inibitori ^d	29% (N=137)	42% (N=202)	12% (2%; 23%)
Precedente fallimento di farmaci biologici e/o di JAK inibitori ^e	13% (N=136)	38% (N=208)	25% (17%; 34%)
Remissione IBDQ^k			
Popolazione totale	30% (N=280)	51% (N=421)	22% (15%; 29%) ^e
Naïve ai farmaci biologici e ai JAK inibitori ^d	34% (N=137)	62% (N=202)	28% (18%; 38%)
Precedente fallimento di farmaci biologici e/o di JAK inibitori ^e	24% (N=136)	39% (N=208)	15% (5%; 25%)

^a Guselkumab 200 mg come induzione endovenosa alla Settimana 0, alla Settimana 4 e alla Settimana 8.

^b Un sottopunteggio di frequenza delle evacuazioni di 0 o 1 e non aumentato rispetto al basale, un sottopunteggio di sanguinamento rettale di 0 e un sottopunteggio endoscopico di 0 o 1 senza friabilità.

^c $p < 0,001$, differenza di trattamento aggiustata (IC al 95%) in base al metodo di Cochran-Mantel-Haenszel (aggiustato per i fattori di stratificazione: stato di fallimento biologico e/o del JAK inibitore e uso concomitante di corticosteroidi al basale).

^d Altri 7 pazienti nel gruppo placebo e 11 pazienti nel gruppo guselkumab erano stati precedentemente esposti a un farmaco biologico o a un JAK inibitore, ma non avevano fallito.

^e Include risposta inadeguata, perdita di risposta o intolleranza alla terapia biologica (bloccanti del TNF, vedolizumab) e/o un inibitore della Janus chinasi (JAK) per la colite ulcerosa.

^f Un sottopunteggio di frequenza delle evacuazioni di 0 o 1 e non aumentato rispetto al basale dell'induzione, e un sottopunteggio di sanguinamento rettale di 0.

^g Sottopunteggio endoscopico di 0 o 1 senza friabilità.

^h Riduzione rispetto al basale dell'induzione nel punteggio Mayo modificato di $\geq 30\%$ e ≥ 2 punti, con una riduzione ≥ 1 punto rispetto al basale nel sottopunteggio del sanguinamento rettale o un sottopunteggio del sanguinamento rettale di 0 o 1.

ⁱ Una combinazione di guarigione istologica [infiltrazione di neutrofili in $< 5\%$ delle cripte, nessuna distruzione delle cripte e nessuna erosione, ulcerazione o tessuto di granulazione secondo il sistema di classificazione Geboes] e guarigione endoscopica come definito sopra.

^j La stanchezza è stata valutata utilizzando il modello abbreviato del PROMIS-Fatigue 7a. La risposta alla stanchezza è stata definita come un miglioramento ≥ 7 punti rispetto al basale, considerato clinicamente significativo.

^k Punteggio del questionario sulla malattia infiammatoria intestinale totale ≥ 170 .

Lo studio QUASAR IS e lo studio QUASAR di determinazione della dose di induzione hanno arruolato anche 48 pazienti con mMS al basale di 4, incluso un ES di 2 o 3 e un RBS ≥ 1 . Nei pazienti

con mMS al basale pari a 4, l'efficacia di guselkumab rispetto al placebo, misurata in base alla remissione clinica, alla risposta clinica e alla guarigione endoscopica alla Settimana 12, era coerente con la popolazione totale affetta da colite ulcerosa attiva di grado da moderato a severo.

Sottopunteggi relativi a sanguinamento rettale e frequenza delle evacuazioni

Sono state osservate riduzioni del sanguinamento rettale e dei sottopunteggi di frequenza delle evacuazioni già alla Settimana 2 nei pazienti trattati con guselkumab e hanno continuato a ridursi fino alla Settimana 12.

Studio di mantenimento: QUASAR MS

Lo studio QUASAR MS ha valutato 568 pazienti che hanno ottenuto una risposta clinica 12 settimane dopo la somministrazione endovenosa di guselkumab nello studio QUASAR IS o nello studio QUASAR di determinazione della dose di induzione. Nel QUASAR MS, questi pazienti sono stati randomizzati per ricevere un regime di mantenimento sottocutaneo con guselkumab 100 mg ogni 8 settimane, guselkumab 200 mg ogni 4 settimane o placebo per 44 settimane.

L'endpoint primario era la remissione clinica definita tramite mMS alla Settimana 44. Gli endpoint secondari alla Settimana 44 includevano, ma non erano limitati a, remissione sintomatica, guarigione endoscopica, remissione clinica senza corticosteroidi, guarigione istologica-endoscopica della mucosa, risposta alla stanchezza e remissione IBDQ (Tabella 4).

Percentuali significativamente maggiori di pazienti erano in remissione clinica alla Settimana 44 in entrambi i gruppi trattati con guselkumab rispetto al placebo.

Tabella 4. Percentuale di pazienti che soddisfano gli endpoint di efficacia alla Settimana 44 nello studio QUASAR MS

Endpoint	Placebo %	Guselkumab 100 mg q8w iniezione sottocutanea ^a %	Guselkumab 200 mg q4w iniezione sottocutanea ^b %	Differenza di trattamento (IC al 95%)	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Remissione clinica ^c					
Popolazione totale ^d	19% (N=190)	45% (N=188)	50% (N=190)	25% (16%; 34%) ^e	30% (21%; 38%) ^e
Naïve ai farmaci biologici e ai JAK inibitori ^f	26% (N=108)	50% (N=105)	58% (N=96)	24% (12%; 36%)	29% (17%; 41%)
Precedente fallimento di farmaci biologici e/o di JAK inibitori ^g	8% (N=75)	40% (N=77)	40% (N=88)	30% (19%; 42%)	32% (21%; 44%)
Remissione sintomatica ^h					
Popolazione totale ^d	37% (N=190)	70% (N=188)	69% (N=190)	32% (23%; 41%) ^e	31% (21%; 40%) ^e
Naïve ai farmaci biologici e ai JAK inibitori ^f	46% (N=108)	74% (N=105)	76% (N=96)	28% (15%; 40%)	28% (15%; 41%)
Precedente fallimento di farmaci biologici e/o di JAK inibitori ^g	24% (N=75)	65% (N=77)	60% (N=88)	39% (26%; 52%)	37% (23%; 50%)
Remissione clinica senza corticosteroidi ⁱ					
Popolazione totale ^d	18% (N=190)	45% (N=188)	49% (N=190)	26% (17%; 34%) ^e	29% (20%; 38%) ^e
Naïve ai farmaci biologici e ai JAK inibitori ^f	26% (N=108)	50% (N=105)	56% (N=96)	24% (12%; 36%)	27% (14%; 39%)

Precedente fallimento di farmaci biologici e/o di JAK inibitori di ^g	7% (N=75)	40% (N=77)	40% (N=88)	32% (21%; 43%)	34% (23%; 45%)
Guarigione endoscopicaⁱ					
Popolazione totale ^d	19% (N=190)	49% (N=188)	52% (N=190)	30% (21%; 38%) ^e	31% (22%; 40%) ^e
Naïve ai farmaci biologici e ai JAK inibitori ^f	26% (N=108)	53% (N=105)	59% (N=96)	27% (15%; 40%)	30% (18%; 42%)
Precedente fallimento di farmaci biologici e/o di JAK inibitori ^g	8% (N=75)	45% (N=77)	42% (N=88)	36% (24%; 48%)	35% (23%; 46%)
Guarigione istologica-endoscopica della mucosa^k					
Popolazione totale ^d	17% (N=190)	44% (N=188)	48% (N=190)	26% (17%; 34%) ^e	30% (21%; 38%) ^e
Naïve ai farmaci biologici e ai JAK inibitori ^f	23% (N=108)	50% (N=105)	56% (N=96)	26% (14%; 38%)	30% (17%; 42%)
Precedente fallimento di farmaci biologici e/o di JAK inibitori ^g	8% (N=75)	38% (N=77)	39% (N=88)	28% (16%; 39%)	31% (20%; 43%)
Risposta clinica^l					
Popolazione totale ^d	43% (N=190)	78% (N=188)	75% (N=190)	34% (25%; 43%) ^e	31% (21%; 40%) ^e
Naïve ai farmaci biologici e ai JAK inibitori ^f	54% (N=108)	83% (N=105)	81% (N=96)	29% (17%; 41%)	26% (14%; 39%)
Precedente fallimento di farmaci biologici e/o di JAK inibitori ^g	28% (N=75)	70% (N=77)	67% (N=88)	41% (27%; 54%)	39% (26%; 53%)
Mantenimento della remissione clinica alla Settimana 44 in pazienti che hanno raggiunto la remissione clinica 12 settimane dopo l'induzione					
Popolazione totale ^q	34% (N=59)	61% (N=66)	72% (N=69)	26% (9%; 43%) ^m	38% (23%; 54%) ^e
Naïve ai farmaci biologici e ai JAK inibitori ^r	34% (N=41)	65% (N=43)	79% (N=48)	31% (9%; 51%)	45% (25%; 62%)
Precedente fallimento di farmaci biologici e/o di JAK inibitori ^g	27% (N=15)	60% (N=20)	56% (N=18)	33% (-1%; 62%)	29% (-6%; 59%)
Normalizzazione endoscopicaⁿ					
Popolazione totale ^d	15% (N=190)	35% (N=188)	34% (N=190)	18% (10%; 27%) ^e	17% (9%; 25%) ^e
Naïve ai farmaci biologici e ai JAK inibitori ^f	20% (N=108)	38% (N=105)	42% (N=96)	17% (6%; 29%)	17% (6%; 29%)
Precedente fallimento di farmaci biologici e/o di JAK inibitori ^g	8% (N=75)	31% (N=77)	24% (N=88)	21% (10%; 33%)	16% (6%; 26%)
Risposta alla stanchezza^o					
Popolazione totale ^d	29% (N=190)	51% (N=188)	43% (N=190)	20% (11%; 29%) ^e	13% (3%; 22%) ^m
Naïve ai farmaci biologici e ai JAK inibitori di ^f	36% (N=108)	51% (N=105)	53% (N=96)	15% (2%; 28%)	16% (3%; 29%)

Precedente fallimento di farmaci biologici o e/o di JAK inibitori ^g	19% (N=75)	47% (N=77)	32% (N=88)	27% (13%; 40%)	13% (1%; 26%)
Remissione IBDQ^p					
Popolazione totale ^d	37% (N=190)	64% (N=188)	64% (N=190)	26% (17%; 36%) ^e	26% (16%; 35%) ^e
Naïve ai farmaci biologici e ai JAK inibitori ^f	49% (N=108)	68% (N=105)	74% (N=96)	19% (6%; 32%)	24% (11%; 37%)
Precedente fallimento di farmaci biologici e/o di JAK inibitori ^g	19% (N=75)	58% (N=77)	53% (N=88)	38% (26%; 50%)	35% (23%; 48%)

^a Guselkumab 100 mg mediante iniezione sottocutanea ogni 8 settimane dopo il regime di induzione.

^b Guselkumab 200 mg mediante iniezione sottocutanea ogni 4 settimane dopo il regime di induzione.

^c Un sottopunteggio di frequenza delle evacuazioni di 0 o 1 e non aumentato rispetto al basale, un sottopunteggio di sanguinamento rettale di 0 e un sottopunteggio endoscopico di 0 o 1 senza friabilità.

^d Pazienti che hanno ottenuto una risposta clinica 12 settimane dopo la somministrazione endovenosa di guselkumab nello studio di induzione QUASAR o nello studio di variazione della dose di induzione QUASAR.

^e $p < 0,001$, differenza di trattamento aggiustata (IC al 95%) in base al metodo di Cochran-Mantel-Haenszel aggiustato per i fattori di stratificazione della randomizzazione.

^f Altri 7 pazienti nel gruppo placebo, 6 pazienti nel gruppo guselkumab 100 mg e 6 pazienti nel gruppo guselkumab 200 mg erano stati precedentemente esposti a un farmaco biologico o a un JAK inibitore, ma non avevano fallito.

^g Include risposta inadeguata, perdita di risposta o intolleranza alla terapia biologica (bloccanti del TNF, vedolizumab) e/o un inibitore della Janus chinasi [JAK] per la colite ulcerosa.

^h Un sottopunteggio di frequenza delle evacuazioni di 0 o 1 e non aumentato rispetto al basale dell'induzione, e un sottopunteggio di sanguinamento rettale di 0.

ⁱ Non richiede alcun trattamento con corticosteroidi per almeno 8 settimane prima della Settimana 44 e soddisfa i criteri per la remissione clinica alla Settimana 44.

^j Un sottopunteggio endoscopico di 0 o 1 senza friabilità.

^k Una combinazione di guarigione istologica [infiltrazione di neutrofili in $< 5\%$ delle cripte, nessuna distruzione delle cripte e assenza di erosioni, ulcerazioni o tessuto di granulazione secondo il sistema di classificazione Geboes] e guarigione endoscopica come definito sopra.

^l Riduzione rispetto al basale dell'induzione nel punteggio Mayo modificato di $\geq 30\%$ e ≥ 2 punti, con una riduzione ≥ 1 punto rispetto al basale nel sottopunteggio del sanguinamento rettale o un sottopunteggio del sanguinamento rettale di 0 o 1.

^m $p < 0,01$, differenza di trattamento aggiustata (IC al 95%) in base al metodo di Cochran-Mantel-Haenszel aggiustato per i fattori di stratificazione della randomizzazione.

ⁿ Un sottopunteggio endoscopico di 0.

^o La stanchezza è stata valutata utilizzando il modello abbreviato del PROMIS-Fatigue 7a. La risposta alla stanchezza è stata definita come un miglioramento ≥ 7 punti rispetto al basale dell'induzione, considerato clinicamente significativo.

^p Punteggio del questionario sulla malattia infiammatoria intestinale totale ≥ 170 .

^q Pazienti che hanno raggiunto la remissione clinica 12 settimane dopo la somministrazione endovenosa di guselkumab nello studio di induzione QUASAR o nello studio di variazione della dose di induzione QUASAR.

^r Altri 3 pazienti nel gruppo placebo, 3 pazienti nel gruppo guselkumab 100 mg e 3 pazienti nel gruppo guselkumab 200 mg erano stati precedentemente esposti a un farmaco biologico o a un JAK inibitore, ma non avevano fallito.

In QUASAR IS e QUASAR MS, l'efficacia e la sicurezza di guselkumab sono state costantemente dimostrate indipendentemente da età, sesso, etnia, peso corporeo e precedente trattamento con una terapia biologica o un JAK inibitore.

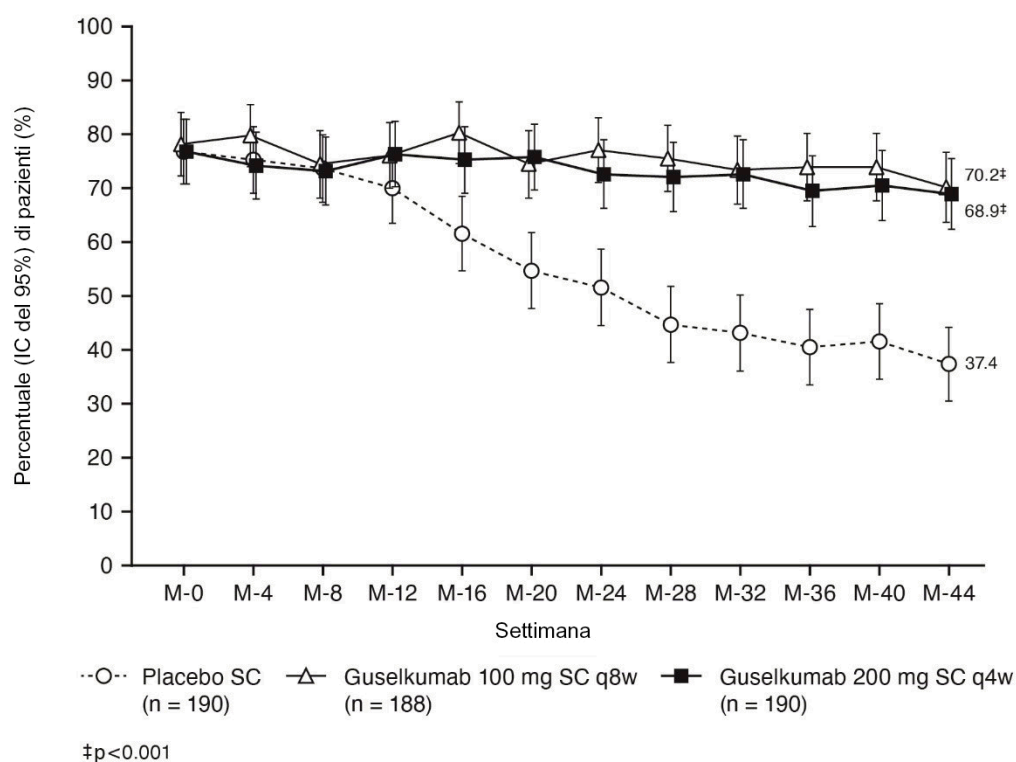
In QUASAR MS, i pazienti con elevato carico infiammatorio dopo il completamento delle somministrazioni di induzione hanno ottenuto un ulteriore beneficio da guselkumab 200 mg per via sottocutanea q4w rispetto alla somministrazione di 100 mg per via sottocutanea q8w. Sono state osservate differenze numeriche clinicamente significative $> 15\%$ tra i due gruppi di dosaggio di guselkumab tra i pazienti con un livello di CRP > 3 mg/L dopo il completamento della somministrazione di induzione per i seguenti endpoint alla Settimana 44: remissione clinica (48% 200 mg q4w rispetto al 30% 100 mg q8w), mantenimento della remissione clinica (88% 200 mg q4w rispetto al 50% 100 mg q8w), remissione clinica senza corticosteroidi (46% 200 mg q4w rispetto al 30% 100 mg q8w), guarigione endoscopica (52% 200 mg q4w rispetto al 35% 100 mg q8w), e guarigione istologica-endoscopica della mucosa (46% 200 mg q4w rispetto al 29% 100 mg q8w).

QUASAR MS ha arruolato 31 pazienti con un mMS al basale dell'induzione di 4, incluso un ES di 2 o 3 e un RBS ≥ 1 che hanno ottenuto una risposta clinica 12 settimane dopo la somministrazione endovenosa di guselkumab nello studio QUASAR IS o QUASAR di determinazione della dose di induzione. In questi pazienti, l'efficacia di guselkumab rispetto al placebo misurata in base alla remissione clinica, alla risposta clinica e alla guarigione endoscopica alla Settimana 44 era coerente con la popolazione totale.

Remissione sintomatica nel tempo

In QUASAR MS la remissione sintomatica, definita come sottopunteggio della frequenza delle evacuazioni pari a 0 o 1 e non aumentato rispetto al basale dell'induzione, e un sottopunteggio del sanguinamento rettale pari a 0 è stata mantenuta fino alla Settimana 44 in entrambi i gruppi di trattamento con guselkumab, mentre è stato osservato un declino nel gruppo placebo (Figura 1):

Figura 1. Percentuale di pazienti in remissione sintomatica fino alla Settimana 44 nello studio QUASAR MS



Pazienti rispondenti al trattamento esteso con guselkumab alla Settimana 24

I pazienti trattati con guselkumab che non erano in risposta clinica alla Settimana 12 di induzione hanno ricevuto guselkumab 200 mg per via sottocutanea alle Settimane 12, 16 e 20. In QUASAR IS, 66/120 (55%) pazienti trattati con guselkumab che non erano in risposta clinica alla Settimana 12 di induzione hanno ottenuto una risposta clinica alla Settimana 24. I pazienti rispondenti a guselkumab alla Settimana 24 sono entrati in QUASAR MS e hanno ricevuto guselkumab 200 mg per via sottocutanea ogni 4 settimane. Alla Settimana 44 di QUASAR MS, 83/123 (67%) di questi pazienti hanno mantenuto la risposta clinica e 37/123 (30%) hanno raggiunto la remissione clinica.

Ripresa dell'efficacia dopo la perdita di risposta a guselkumab

Diciannove pazienti trattati con guselkumab 100 mg per via sottocutanea q8w che hanno manifestato una prima perdita di risposta (10%) tra la Settimana 8 e la Settimana 32 di QUASAR MS hanno ricevuto un dosaggio di guselkumab in cieco con guselkumab 200 mg per via sottocutanea q4w e 11 di questi pazienti (58%) hanno ottenuto una risposta sintomatica e 5 pazienti (26%) hanno raggiunto la remissione sintomatica dopo 12 settimane.

Valutazione istologica ed endoscopica

La remissione istologica è stata definita come un punteggio istologico di Geboes ≤ 2 B.0 (assenza di neutrofili dalla mucosa [sia lamina propria che epitelio], nessuna distruzione della cripta e nessuna erosione, ulcerazione o tessuto di granulazione secondo il sistema di classificazione di Geboes). In QUASAR IS, la remissione istologica alla Settimana 12 è stata raggiunta nel 40% dei pazienti trattati con guselkumab e nel 19% dei pazienti nel gruppo placebo. In QUASAR MS, la remissione istologica alla Settimana 44 è stata raggiunta nel 59% e nel 61% dei pazienti trattati con guselkumab 100 mg per via sottocutanea q8w e guselkumab 200 mg per via sottocutanea q4w e nel 27% dei pazienti nel gruppo placebo.

La normalizzazione dell'aspetto endoscopico della mucosa è stata definita come ES pari a 0. In QUASAR IS, la normalizzazione endoscopica alla Settimana 12 è stata raggiunta nel 15% dei pazienti trattati con guselkumab e nel 5% dei pazienti nel gruppo placebo.

Esiti compositi istologici-endoscopici della mucosa

Una maggiore proporzione di pazienti trattati con guselkumab 100 mg per via sottocutanea ogni 8 settimane o 200 mg per via sottocutanea ogni 4 settimane, ha raggiunto una combinazione di remissione sintomatica, normalizzazione endoscopica, remissione istologica e calprotectina fecale ≤ 250 mg/kg alla Settimana 44 rispetto al placebo (rispettivamente 22% e 28% verso 9%).

Qualità della vita correlata alla salute

Alla Settimana 12 dello studio QUASAR IS, i pazienti trattati con guselkumab hanno mostrato miglioramenti maggiori e clinicamente significativi rispetto al basale quando comparati al placebo della qualità della vita specifica per la malattia infiammatoria intestinale (*inflammatory bowel disease*, IBD) valutata in base al punteggio totale IBDQ e a tutti i punteggi dei domini IBDQ (sintomi intestinali, tra cui dolore addominale e urgenza intestinale, funzione sistemica, funzione emotiva e funzione sociale). Questi miglioramenti sono stati mantenuti nei pazienti trattati con guselkumab nello studio QUASAR MS fino alla Settimana 44.

Ricoveri ospedalieri correlati alla colite ulcerosa

Fino alla Settimana 12 dello studio QUASAR IS, percentuali inferiori di pazienti nel gruppo con guselkumab rispetto al gruppo con placebo hanno avuto ricoveri ospedalieri correlati alla colite ulcerosa (1,9%; 8/421 rispetto al 5,4% 15/280).

ASTRO

Nello studio ASTRO, i pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 1:1:1 a ricevere un'induzione con guselkumab 400 mg per via sottocutanea alle Settimane 0, 4 e 8, seguita da un mantenimento con guselkumab 100 mg per via sottocutanea ogni 8 settimane; o un'induzione con guselkumab 400 mg per via sottocutanea alle Settimane 0, 4 e 8, seguita da un mantenimento con guselkumab 200 mg per via sottocutanea ogni 4 settimane; o placebo.

Sono stati valutati in totale 418 pazienti. L'età mediana dei pazienti era di 40 anni (con un intervallo di età compreso tra 18 e 80 anni), il 38,8% era di sesso femminile e il 64,6% si identificava come bianco, il 28,9% come asiatico e il 3,1% come nero.

Ai pazienti arruolati è stato consentito di utilizzare dosi stabili di aminosalicilati orali, immunomodulatori (AZA, 6-MP, MTX) e/o corticosteroidi orali (fino a 20 mg/die di prednisone o equivalente). Al basale, il 77,3% dei pazienti riceveva aminosalicilati, il 20,1% dei pazienti riceveva immunomodulatori e il 32,8% dei pazienti riceveva corticosteroidi. Non erano consentite terapie biologiche concomitanti, JAK inibitori o S1PRM. In totale, il 40,2% dei pazienti aveva precedentemente fallito il trattamento con almeno una terapia biologica, un JAK inibitore e/o un S1PRM; il 58,1% era naïve alla terapia biologica, ai JAK inibitori e agli S1PRM, mentre l'1,7% aveva ricevuto in precedenza un farmaco biologico, un JAK inibitore o un S1PRM, ma non aveva fallito.

L'endpoint primario dello studio ASTRO era la remissione clinica definita dal mMS alla Settimana 12. Gli endpoint secondari alla Settimana 12 includevano remissione sintomatica, guarigione endoscopica, risposta clinica e guarigione istologica-endoscopica della mucosa (vedere

Tabella 5). Gli endpoint secondari alla Settimana 24 includevano remissione clinica e guarigione endoscopica (vedere Tabella 6).

Tabella 5: Percentuale di pazienti che hanno raggiunto gli endpoint di efficacia alla Settimana 12 nello studio ASTRO

Endpoint	Placebo %	Guselkumab Induzione sottocutanea da 400 mg ^a %	Differenza di trattamento vs placebo (IC al 95%) ^b
Remissione clinica^c			
Popolazione totale	6% (N=139)	28% (N=279)	21% (15%; 28%) ^e
Naïve ai farmaci biologici, ai JAK inibitori e agli S1PRM ^f	9% (N=79)	36% (N=164)	27% (18%; 37%)
Precedente fallimento di farmaci biologici, di JAK inibitori e/o di S1PRM ^g	4% (N=56)	16% (N=112)	12% (3%; 20%)
Remissione sintomatica^d			
Popolazione totale	21% (N=139)	51% (N=279)	30% (22%; 39%) ^e
Naïve ai farmaci biologici, ai JAK inibitori e agli S1PRM ^f	25% (N=79)	59% (N=164)	34% (22%; 46%)
Precedente fallimento di farmaci biologici, di JAK inibitori e/o di S1PRM ^g	14% (N=56)	41% (N=112)	26% (13%; 39%)
Guarigione endoscopica^h			
Popolazione totale	13% (N=139)	37% (N=279)	24% (17%; 32%) ^e
Naïve ai farmaci biologici, ai JAK inibitori e agli S1PRM ^f	18% (N=79)	46% (N=164)	28% (17%; 40%)
Precedente fallimento di farmaci biologici, di JAK inibitori e/o di S1PRM ^g	7% (N=56)	24% (N=112)	16% (6%; 26%)
Risposta clinicaⁱ			
Popolazione totale	35% (N=139)	66% (N=279)	31% (22%; 40%) ^e
Naïve ai farmaci biologici, ai JAK inibitori e agli S1PRM ^f	42% (N=79)	71% (N=164)	30% (17%; 43%)
Precedente fallimento di farmaci biologici, di JAK inibitori e/o di S1PRM ^g	25% (N=56)	57% (N=112)	31% (17%; 45%)
Guarigione istologica-endoscopica della mucosa^j			
Popolazione totale	11% (N=139)	30% (N=279)	20% (12%; 27%) ^e
Naïve ai farmaci biologici, ai JAK inibitori e agli S1PRM ^f	14% (N=79)	38% (N=164)	25% (14%; 35%)
Precedente fallimento di farmaci biologici, di JAK inibitori e/o di S1PRM ^g	7% (N=56)	19% (N=112)	11% (1%; 20%)

^a Induzione con guselkumab 400 mg per via sottocutanea alla Settimana 0, Settimana 4 e Settimana 8.

^b Differenza di trattamento aggiustata e IC erano basati sulla differenza di rischio comune usando i pesi di strato di Mantel-Haenszel e lo stimatore della varianza di Sato. Le variabili di stratificazione utilizzate erano lo stato di fallimento di precedenti farmaci biologici, JAK inibitori e/o S1PRM (Sì o No) e il sottopunteggio endoscopico Mayo al basale (moderato [2] o severo [3]).

^c Un sottopunteggio di frequenza delle evacuazioni di 0 o 1 e non aumentato rispetto al basale, un sottopunteggio di sanguinamento rettale di 0 e un sottopunteggio endoscopico di 0 o 1 senza friabilità.

^d Un sottopunteggio di frequenza delle evacuazioni di 0 o 1 e non aumentato rispetto al basale dell'induzione, e un sottopunteggio di sanguinamento rettale di 0.

^e $p < 0,001$

^f Altri 4 pazienti nel gruppo placebo e 3 pazienti nel gruppo guselkumab erano stati precedentemente esposti a un farmaco biologico, un JAK inibitore o un S1PRM, ma non avevano fallito.

^g Include risposta inadeguata, perdita di risposta o intolleranza alla terapia biologica (bloccanti del TNF, vedolizumab), un JAK inibitore e/o un S1PRM per la colite ulcerosa.

^h Un sottopunteggio endoscopico di 0 o 1 senza friabilità.

ⁱ Riduzione rispetto al basale nel punteggio Mayo modificato di $\geq 30\%$ e ≥ 2 punti, con una riduzione ≥ 1 punto rispetto al basale nel sottopunteggio del sanguinamento rettale o un sottopunteggio del sanguinamento rettale di 0 o 1.

^j Un sottopunteggio endoscopico di 0 o 1 senza friabilità e un punteggio Geboes $\leq 3,1$ (che indica infiltrazione di neutrofili in $< 5\%$ delle cripte, nessuna distruzione delle cripte e nessuna erosione, ulcerazione o tessuto di granulazione).

Tabella 6: Percentuale di pazienti che hanno raggiunto gli endpoint di efficacia alla Settimana 24 nello studio ASTRO

Endpoint	Placebo %	Induzione s.c. con guselkumab 400 mg→ 100 mg q8w iniezione sottocutanea ^a %	Induzione s.c. con guselkumab 400 mg→ 200 mg q4w iniezione sottocutanea ^b %	Differenza di trattamento vs placebo (IC al 95%) ^c	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Remissione clinica ^d					
Popolazione totale	9% (N=139)	35% (N=139)	36% (N=140)	26% (17%; 35%) ^e	27% (18%; 36%) ^e
Naïve ai farmaci biologici, ai JAK inibitori e agli S1PRM ^f	13% (N=79)	49% (N=81)	43% (N=83)	37% (24%; 50%)	31% (18%; 44%)
Precedente fallimento di farmaci biologici, di JAK inibitori e/o di S1PRM ^g	5% (N=56)	16% (N=57)	27% (N=55)	10% (-1%; 21%)	21% (9%; 34%)
Guarigione endoscopica ^h					
Popolazione totale	12% (N=139)	40% (N=139)	45% (N=140)	28% (18%; 38%) ^e	33% (23%; 42%) ^e
Naïve ai farmaci biologici, ai JAK inibitori e agli S1PRM ^f	18% (N=79)	54% (N=81)	52% (N=83)	37% (23%; 51%)	34% (21%; 48%)
Precedente fallimento di farmaci biologici, di JAK inibitori e/o di S1PRM ^g	5% (N=56)	19% (N=57)	36% (N=55)	13% (1%; 25%)	30% (17%; 44%)

^a Induzione con guselkumab 400 mg s.c. alle Settimane 0, 4 e 8 seguita da mantenimento con guselkumab 100 mg s.c. ogni 8 settimane.

^b Induzione con guselkumab 400 mg s.c. alle Settimane 0, 4 e 8 seguita da mantenimento con guselkumab 200 mg s.c. ogni 4 settimane.

^c Differenza di trattamento aggiustata e IC erano basati sulla differenza di rischio comune usando i pesi di strato di Mantel-Haenszel e lo stimatore della varianza di Sato. Le variabili di stratificazione utilizzate erano lo stato di fallimento di precedenti farmaci biologici, JAK e/o S1PRM inibitori (Sì o No) e il sottopunteggio endoscopico Mayo al basale (moderato [2] o severo [3]).

^d Un sottopunteggio di frequenza delle evacuazioni di 0 o 1 e non aumentato rispetto al basale, un sottopunteggio di sanguinamento rettale di 0 e un sottopunteggio endoscopico di 0 o 1 senza friabilità.

^e $p < 0,001$

^f Altri 4 pazienti nel gruppo placebo, 1 paziente nel gruppo guselkumab 100 mg e 2 pazienti nel gruppo guselkumab 200 mg erano stati precedentemente esposti, a un farmaco biologico, un JAK inibitore o un S1PRM, ma non avevano fallito.

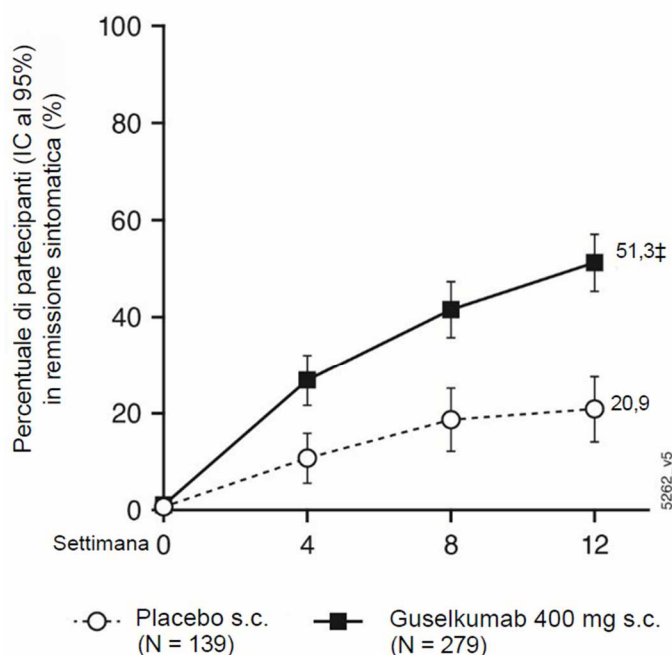
^g Include risposta inadeguata, perdita di risposta o intolleranza alla terapia biologica (bloccanti del TNF, vedolizumab), un JAK inibitore e/o un S1PRM per la colite ulcerosa.

^h Un sottopunteggio endoscopico di 0 o 1 senza friabilità.

Remissione sintomatica nel tempo

Nello studio ASTRO la remissione sintomatica, definita da un sottopunteggio della frequenza delle evacuazioni pari a 0 o 1 e non aumentato rispetto al basale, e da un sottopunteggio del sanguinamento rettale pari a 0 osservato fino alla Settimana 12, è stata ottenuta da una percentuale maggiore di pazienti nei gruppi di trattamento con guselkumab rispetto al gruppo placebo (Figura 2):

Figura 2: Percentuale di pazienti in remissione sintomatica fino alla Settimana 12 nello studio ASTRO



†p<0,001

Sottopunteggi relativi a sanguinamento rettale e frequenza delle evacuazioni

Sono state osservate riduzioni dei sottopunteggi relativi a sanguinamento rettale e frequenza delle evacuazioni già alla Settimana 2 nei pazienti trattati con guselkumab rispetto al placebo.

Valutazione istologica ed endoscopica

La remissione istologica alla Settimana 12 è stata raggiunta nel 44% dei pazienti trattati nella fase di induzione con guselkumab 400 mg per via sottocutanea rispetto al 20% dei pazienti nel gruppo placebo.

La normalizzazione endoscopica alla Settimana 24 è stata raggiunta rispettivamente nel 21% e nel 26% dei pazienti trattati nella fase di induzione con guselkumab 400 mg per via sottocutanea, seguita da guselkumab 100 mg somministrato mediante iniezione sottocutanea alla Settimana 16 e successivamente ogni 8 settimane, o guselkumab 200 mg somministrato mediante iniezione sottocutanea alla Settimana 12 e successivamente ogni 4 settimane, rispetto al 4% dei pazienti nel gruppo placebo.

Dolore addominale e urgenza intestinale

Una percentuale maggiore di pazienti trattati nella fase di induzione con guselkumab 400 mg per via sottocutanea rispetto al placebo non presentava dolore addominale (56% vs 31%) né urgenza intestinale (49% vs 24%) alla Settimana 12.

Qualità della vita correlata alla salute

La qualità della vita correlata alla salute specifica della malattia è stata valutata mediante l'IBDQ. Una percentuale maggiore di pazienti nel gruppo combinato guselkumab 400 mg s.c. (61%) ha ottenuto la remissione IBDQ alla Settimana 12 rispetto al gruppo placebo (34%).

Malattia di Crohn

L'efficacia e la sicurezza di guselkumab sono state valutate in tre studi clinici di Fase III in pazienti adulti con malattia di Crohn attiva di grado da moderato a severo che presentavano una risposta inadeguata, perdita di risposta o intolleranza a corticosteroidi orali, immunomodulatori convenzionali (AZA, 6-MP, MTX) e/o trattamento biologico (bloccante del TNF o vedolizumab): due studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo e farmaco attivo (ustekinumab), di

48 settimane, progettati in modo identico, a gruppi paralleli (GALAXI 2 e GALAXI 3) e uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli (GRAVITI) di 24 settimane. Tutti e tre gli studi avevano un disegno di studio “treat-through” (con trattamento continuo): i pazienti assegnati in modo casuale a guselkumab (o ustekinumab per GALAXI 2 e GALAXI 3) hanno mantenuto tale trattamento assegnato per tutta la durata dello studio.

GALAXI 2 e GALAXI 3

Negli studi di Fase III GALAXI 2 e GALAXI 3, la malattia di Crohn attiva di grado da moderato a severo è stata definita come un punteggio dell'indice di attività della malattia di Crohn [Crohn's Disease Activity Index, CDAI] pari a ≥ 220 e ≤ 450 e un punteggio endoscopico semplice per la malattia di Crohn (Simple Endoscopic Score - Crohn's Disease, SES-CD) pari a ≥ 6 (o ≥ 4 per i pazienti con malattia ileale isolata). Criteri aggiuntivi per GALAXI 2/3 includevano una frequenza media giornaliera delle evacuazioni (SFS) > 3 o un punteggio medio giornaliero del dolore addominale (AP) > 1 .

Negli studi GALAXI 2 e GALAXI 3, i pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 2:2:2:1 a ricevere un'induzione con guselkumab 200 mg per via endovenosa alle Settimane 0, 4 e 8 seguita da un mantenimento con guselkumab 200 mg per via sottocutanea q4w; o un'induzione con guselkumab 200 mg per via endovenosa alle Settimane 0, 4 e 8, seguita da un mantenimento con guselkumab 100 mg per via sottocutanea q8w; o un'induzione con ustekinumab circa 6 mg/kg per via endovenosa alla Settimana 0, seguito da un mantenimento con ustekinumab 90 mg per via sottocutanea q8w; o placebo. I pazienti che non hanno risposto al placebo hanno ricevuto ustekinumab a partire dalla Settimana 12.

Sono stati valutati in totale 1 021 pazienti in GALAXI 2 (n = 508) e GALAXI 3 (n = 513). L'età mediana era di 34 anni (da 18 a 83 anni), il 57,6% era di sesso maschile e il 74,3% si identificava come bianco, il 21,3% come asiatico e l'1,5% come nero.

Nello studio GALAXI 2, il 52,8% dei pazienti aveva precedentemente fallito il trattamento con almeno una terapia biologica (il 50,6% era intollerante o aveva fallito almeno una precedente terapia anti-TNF α , il 7,5% era intollerante o aveva fallito la precedente terapia con vedolizumab), il 41,9% era naïve al trattamento biologico e il 5,3% aveva precedentemente ricevuto un trattamento biologico ma non aveva fallito. Al basale, il 37,4% dei pazienti stava ricevendo corticosteroidi orali e il 29,9% dei pazienti stava ricevendo immunomodulatori convenzionali.

Nello studio GALAXI 3, il 51,9% dei pazienti aveva precedentemente fallito il trattamento con almeno un trattamento biologico (il 50,3% era intollerante o aveva fallito almeno una precedente terapia anti-TNF α , il 9,6% era intollerante o aveva fallito la precedente terapia con vedolizumab), il 41,5% era naïve al trattamento biologico e il 6,6% aveva precedentemente ricevuto un trattamento biologico ma non aveva fallito. Al basale, il 36,1% dei pazienti stava ricevendo corticosteroidi orali e il 30,2% dei pazienti stava ricevendo immunomodulatori convenzionali.

I risultati degli endpoint co-primari e secondari principali rispetto al placebo in GALAXI 2 e GALAXI 3 sono presentati nelle Tabelle 7 (Settimana 12) e 8 (Settimana 48). I risultati dei principali endpoint secondari alla Settimana 48 rispetto a ustekinumab sono presentati nelle Tabelle 9 e 10.

Tabella 7. Percentuale di pazienti che hanno raggiunto gli endpoint di efficacia co-primari e secondari principali con guselkumab rispetto al placebo alla Settimana 12 in GALAXI 2 e GALAXI 3

	GALAXI 2		GALAXI 3	
	Placebo %	Induzione endovenosa con guselkumab ^a %	Placebo %	Induzione endovenosa con guselkumab ^a %
Endpoint di efficacia co-primari				
Remissione clinica^b alla Settimana 12				
Popolazione totale	22% (N = 76)	47% ⁱ (N = 289)	15% (N = 72)	47% ⁱ (N = 293)
Naïve al trattamento biologico ^c	18% (N = 34)	50% (N = 121)	15% (N = 27)	50% (N = 123)
Precedente fallimento del trattamento biologico ^d	23% (N = 39)	45% (N = 150)	15% (N = 39)	47% (N = 150)
Risposta endoscopica^e alla Settimana 12				
Popolazione totale	11% (N = 76)	38% ⁱ (N = 289)	14% (N = 72)	36% ⁱ (N = 293)
Naïve al trattamento biologico ^c	15% (N = 34)	51% (N = 121)	22% (N = 27)	41% (N = 123)
Precedente fallimento del trattamento biologico ^d	5% (N = 39)	27% (N = 150)	8% (N = 39)	31% (N = 150)
Principali endpoint secondari di efficacia				
Remissione PRO-2^f alla Settimana 12				
Popolazione totale	21% (N = 76)	43% ⁱ (N = 289)	14% (N = 72)	42% ⁱ (N = 293)
Naïve al trattamento biologico ^c	24% (N = 34)	43% (N = 121)	15% (N = 27)	47% (N = 123)
Precedente fallimento del trattamento biologico ^d	13% (N = 39)	41% (N = 150)	13% (N = 39)	39% (N = 150)
Risposta alla stanchezza^g alla Settimana 12				
Popolazione totale	29% (N = 76)	45% ⁱ (N = 289)	18% (N = 72)	43% ⁱ (N = 293)
Naïve al trattamento biologico ^c	32% (N = 34)	48% (N = 121)	19% (N = 27)	46% (N = 123)
Precedente fallimento del trattamento biologico ^d	26% (N = 39)	41% (N = 150)	18% (N = 39)	43% (N = 150)
Remissione endoscopica^h alla Settimana 12				
Popolazione totale	1% (N = 76)	15% (N = 289)	8% (N = 72)	16% (N = 293)
Naïve al trattamento biologico ^c	3% (N = 34)	22% (N = 121)	19% (N = 27)	25% (N = 123)
Precedente fallimento del trattamento biologico ^d	0% (N = 39)	9% (N = 150)	0% (N = 39)	9% (N = 150)

- ^a Induzione endovenosa con guselkumab 200 mg alla Settimana 0, Settimana 4 e Settimana 8: due gruppi di trattamento con guselkumab sono stati combinati per questa colonna poiché i pazienti hanno ricevuto lo stesso regime di dosaggio di induzione endovenosa prima della Settimana 12.
- ^b La remissione clinica è definita come il punteggio CDAI < 150.
- ^c Altri 9 pazienti nel gruppo placebo e 38 pazienti nel gruppo guselkumab 200 mg per via endovenosa erano stati precedentemente esposti a un trattamento biologico, ma non avevano fallito.
- ^d Include risposta inadeguata, perdita di risposta o intolleranza al trattamento biologico (bloccanti del TNF o vedolizumab) per la malattia di Crohn.
- ^e La risposta endoscopica è definita come un miglioramento $\geq 50\%$ rispetto al basale nel punteggio SES-CD o il punteggio SES-CD ≤ 2 .
- ^f La remissione PRO-2 è definita come punteggio giornaliero medio AP pari o inferiore a 1 e punteggio giornaliero medio SF pari o inferiore a 3 e nessun peggioramento di AP o SF rispetto al basale.
- ^g La risposta alla stanchezza è definita come un miglioramento di ≥ 7 punti nel Modulo breve 7a relativo alla stanchezza PROMIS.
- ^h La remissione endoscopica è definita come il punteggio SES-CD ≤ 2 .
- ⁱ $p < 0,001$
- ^j $p < 0,05$

Tabella 8. Percentuale di pazienti che hanno raggiunto i principali endpoint secondari di efficacia con guselkumab rispetto al placebo alla Settimana 48 in GALAXI 2 e GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Placebo	Induzione endovenosa con guselkumab → 100 mg q8w iniezione sottocutanea ^a	Induzione endovenosa con guselkumab → 200 mg q4w iniezione sottocutanea ^b	Placebo (N = 72)	Induzione endovenosa con guselkumab → 100 mg q8w iniezione sottocutanea ^a	Induzione endovenosa con guselkumab → 200 mg q4w iniezione sottocutanea ^b
Remissione clinica senza corticosteroidi^c alla Settimana 48^f						
Popolazione totale	12% (N = 76)	45% ^e (N = 143)	51% ^e (N = 146)	14% (N = 72)	44% ^e (N = 143)	48% ^e (N = 150)
Risposta endoscopica^d alla Settimana 48^f						
Popolazione totale	7% (N = 76)	38% ^e (N = 143)	38% ^e (N = 146)	6% (N = 72)	33% ^e (N = 143)	36% ^e (N = 150)

- ^a Induzione endovenosa con guselkumab 200 mg alla Settimana 0, Settimana 4 e Settimana 8 seguita da guselkumab 100 mg per via sottocutanea q8w per un massimo di 48 settimane.
- ^b Induzione endovenosa con guselkumab 200 mg alla Settimana 0, Settimana 4 e Settimana 8 seguita da guselkumab 200 mg per via sottocutanea q4w per un massimo di 48 settimane.
- ^c La remissione clinica senza corticosteroidi è definita come punteggio CDAI < 150 alla Settimana 48 e non somministrazione di corticosteroidi alla Settimana 48.
- ^d La risposta endoscopica è definita come un miglioramento $\geq 50\%$ rispetto al basale nel punteggio SES-CD o il punteggio SES-CD ≤ 2 .
- ^e $p < 0,001$
- ^f I partecipanti che hanno soddisfatto i criteri di risposta inadeguata alla Settimana 12 sono stati considerati non rispondenti alla Settimana 48, indipendentemente dal braccio di trattamento.

Tabella 9. Percentuale di pazienti che soddisfano i principali endpoint secondari di efficacia con guselkumab rispetto a ustekinumab alla Settimana 48 in GALAXI 2 e GALAXI 3

GALAXI 2				GALAXI 3		
	Induzione endovenosa con ustekinumab 6 mg/kg → 90 mg q8w iniezione sottocutanea ^a	Induzione endovenosa con guselkumab → 100 mg q8w iniezione sottocutanea ^b	Induzione endovenosa con guselkumab → 200 mg q4w iniezione sottocutanea ^c	Induzione endovenosa con ustekinumab 6 mg/kg → 90 mg q8w iniezione sottocutanea ^a	Induzione endovenosa con guselkumab → 100 mg q8w iniezione sottocutanea ^b	Induzione endovenosa con guselkumab → 200 mg q4w iniezione sottocutanea ^c
Remissione clinica alla Settimana 48 e risposta endoscopica^d alla Settimana 48						
Popolazione totale	39% (N = 143)	42% (N = 143)	49% (N = 146)	28% (N = 148)	41% ^k (N = 143)	45% ^k (N = 150)
Risposta endoscopica^e alla Settimana 48^l						
Popolazione totale	42% (N = 143)	49% (N = 143)	56% (N = 146)	32% (N = 148)	47% (N = 143)	49% (N = 150)
Remissione endoscopica^f alla Settimana 48						
Popolazione totale	20% (N = 143)	27% (N = 143)	24% (N = 146)	13% (N = 148)	24% ^k (N = 143)	19% (N = 150)
Remissione clinica^g alla Settimana 48						
Popolazione totale	65% (N = 143)	64% (N = 143)	75% (N = 146)	61% (N = 148)	66% (N = 143)	66% (N = 150)
Remissione clinica senza corticosteroidi^h alla Settimana 48^l						
Popolazione totale	61% (N = 143)	63% (N = 143)	71% (N = 146)	59% (N = 148)	64% (N = 143)	64% (N = 150)
Remissione clinica duraturaⁱ alla Settimana 48						
Popolazione totale	45% (N = 143)	46% (N = 143)	52% (N = 146)	39% (N = 148)	50% (N = 143)	49% (N = 150)
Remissione PRO-2^j alla Settimana 48						
Popolazione totale	59% (N = 143)	60% (N = 143)	69% (N = 146)	53% (N = 148)	58% (N = 143)	56% (N = 150)

^a Induzione endovenosa con ustekinumab 6 mg/kg alla Settimana 0 seguita da ustekinumab 90 mg per via sottocutanea q8w per un massimo di 48 settimane.

^b Induzione endovenosa con guselkumab 200 mg alla Settimana 0, Settimana 4 e Settimana 8 seguita da guselkumab 100 mg per via sottocutanea q8w per un massimo di 48 settimane.

^c Induzione endovenosa con guselkumab 200 mg alla Settimana 0, Settimana 4 e Settimana 8 seguita da guselkumab 200 mg per via sottocutanea q4w per un massimo di 48 settimane.

^d Una combinazione di remissione clinica e risposta endoscopica come definito di seguito.

^e La risposta endoscopica è definita come un miglioramento $\geq 50\%$ rispetto al basale nel punteggio SES-CD o il punteggio SES-CD ≤ 2 .

^f La remissione endoscopica è definita come il punteggio SES-CD ≤ 2 .

^g La remissione clinica è definita come il punteggio CDAI < 150 .

^h La remissione clinica senza corticosteroidi è definita come il punteggio CDAI < 150 alla Settimana 48 e non somministrazione di corticosteroidi alla Settimana 48.

ⁱ La remissione clinica duratura è definita come il CDAI < 150 per $\geq 80\%$ di tutte le visite tra la Settimana 12 e la Settimana 48 (almeno 8 visite su 10), che devono includere la Settimana 48.

^j La remissione PRO-2 è definita come punteggio giornaliero medio AP pari o inferiore a 1 e punteggio giornaliero medio SF pari o inferiore a 3 e nessun peggioramento di AP o SF rispetto al basale.

^k $p < 0,05$

^l Le risposte alla Settimana 48 sono state valutate indipendentemente dalla risposta clinica alla Settimana 12

Tabella 10. Percentuale di pazienti che hanno raggiunto gli endpoint di efficacia con guselkumab rispetto a ustekinumab alla Settimana 48 negli studi GALAXI 2 e GALAXI 3 aggregati

	Induzione endovenosa con ustekinumab 6 mg/kg → 90 mg q8w iniezione sottocutanea^a	Induzione endovenosa con guselkumab → 100 mg q8w iniezione sottocutanea^b	Induzione endovenosa con guselkumab → 200 mg q4w iniezione sottocutanea^c
Remissione clinica alla Settimana 48 e risposta endoscopica^d alla Settimana 48			
Popolazione totale	34% (N = 291)	42% (N = 286)	47% (N = 296)
Naïve al trattamento biologico ^e	43% (N = 121)	51% (N = 116)	55% (N = 128)
Precedente fallimento del trattamento biologico ^f	26% (N = 156)	37% (N = 153)	41% (N = 147)
Risposta endoscopica^g alla Settimana 48			
Popolazione totale	37% (N = 291)	48% (N = 286)	53% (N = 296)
Naïve al trattamento biologico ^e	43% (N = 121)	59% (N = 116)	59% (N = 128)
Precedente fallimento del trattamento biologico ^f	31% (N = 156)	43% (N = 153)	47% (N = 147)
Remissione endoscopica^h alla Settimana 48			
Popolazione totale	16% (N = 291)	25% (N = 286)	21% (N = 296)
Naïve al trattamento biologico ^e	19% (N = 121)	34% (N = 116)	27% (N = 128)
Precedente fallimento del trattamento biologico ^f	13% (N = 156)	21% (N = 153)	14% (N = 147)
Remissione clinicaⁱ alla Settimana 48			
Popolazione totale	63% (N = 291)	65% (N = 286)	70% (N = 296)
Naïve al trattamento biologico ^e	75% (N = 121)	73% (N = 116)	77% (N = 128)
Precedente fallimento del trattamento biologico ^f	53% (N = 156)	61% (N = 153)	64% (N = 147)

-
- ^a Induzione endovenosa con ustekinumab 6 mg/kg alla Settimana 0 seguita da ustekinumab 90 mg per via sottocutanea q8w per un massimo di 48 settimane.
 - ^b Induzione endovenosa con guselkumab 200 mg alla Settimana 0, Settimana 4 e Settimana 8 seguita da guselkumab 100 mg per via sottocutanea q8w per un massimo di 48 settimane.
 - ^c Induzione endovenosa con guselkumab 200 mg alla Settimana 0, Settimana 4 e Settimana 8 seguita da guselkumab 200 mg per via sottocutanea q4w per un massimo di 48 settimane.
 - ^d Una combinazione di remissione clinica e risposta endoscopica come definito di seguito.
 - ^e Altri 14 pazienti nel gruppo ustekinumab, 21 pazienti nel gruppo guselkumab 200 mg per via sottocutanea q4w e 17 pazienti nel gruppo guselkumab 100 mg per via sottocutanea q8w erano stati precedentemente esposti a un trattamento biologico, ma non avevano fallito.
 - ^f Include risposta inadeguata, perdita di risposta o intolleranza al trattamento biologico (bloccanti del TNF, vedolizumab) per la malattia di Crohn.
 - ^g La risposta endoscopica è definita come un miglioramento $\geq 50\%$ rispetto al basale nel punteggio SES-CD o il punteggio SES-CD ≤ 2 .
 - ^h La remissione endoscopica è definita come il punteggio SES-CD ≤ 2 .
 - ⁱ La remissione clinica è definita come il punteggio CDAI < 150 .

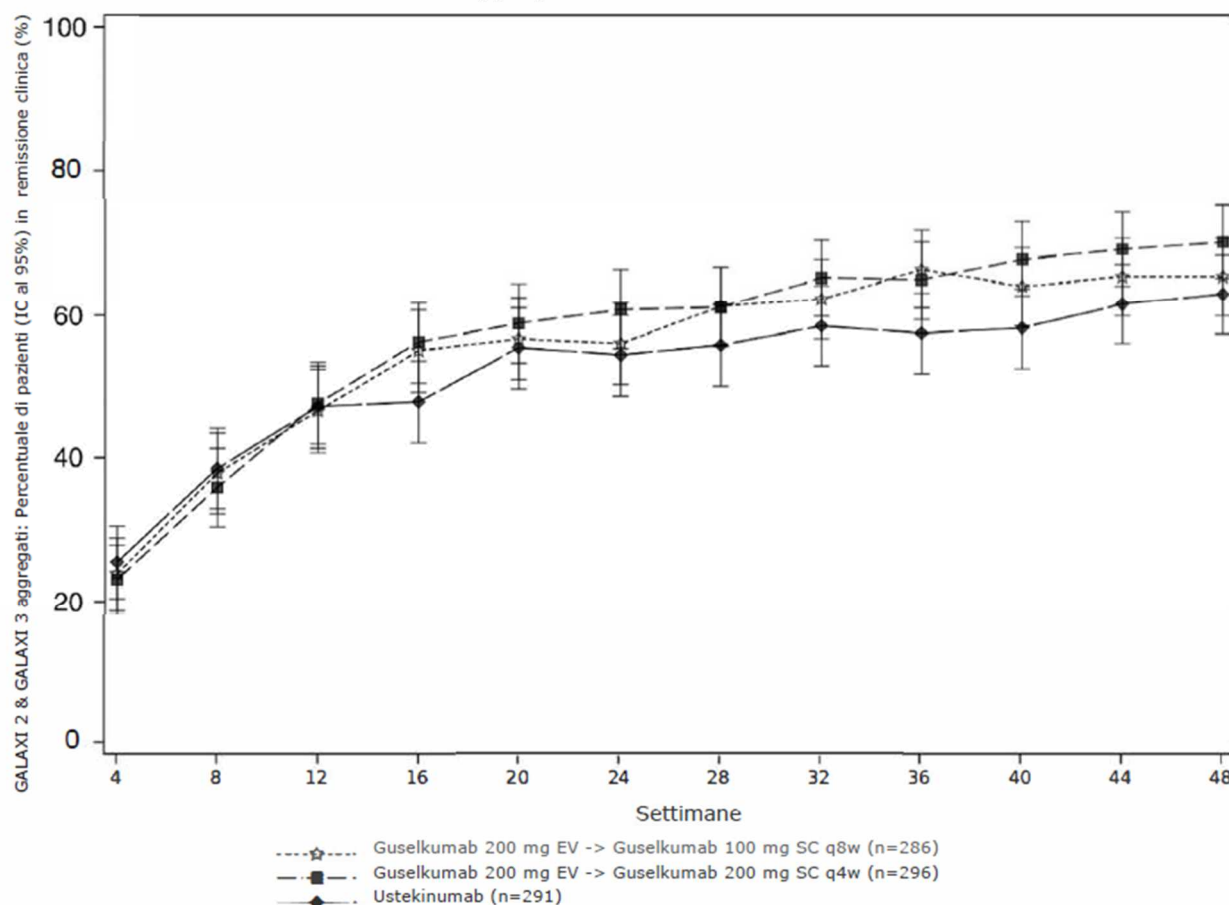
Negli studi GALAXI 2 e GALAXI 3, l'efficacia e la sicurezza di guselkumab sono state costantemente dimostrate indipendentemente da età, sesso, etnia e peso corporeo.

Nell'analisi aggregata delle sottopopolazioni degli studi GALAXI di Fase III, i pazienti con elevato carico infiammatorio dopo il completamento della somministrazione di induzione hanno ottenuto un beneficio aggiuntivo da guselkumab 200 mg per via sottocutanea q4w rispetto al regime di dosaggio di mantenimento di 100 mg per via sottocutanea q8w. È stata osservata una differenza clinicamente significativa tra i due gruppi di dosaggio di guselkumab tra i pazienti con un livello di PCR > 5 mg/L dopo il completamento dell'induzione, per gli endpoint di remissione clinica alla Settimana 48 (100 mg per via sottocutanea q8w: 54,1% vs 200 mg per via sottocutanea q4w: 71,0%); risposta endoscopica alla Settimana 48 (100 mg per via sottocutanea q8w: 36,5% vs 200 mg per via sottocutanea q4w: 50,5%); e remissione PRO-2 alla Settimana 48 (100 mg per via sottocutanea q8w: 51,8% vs 200 mg per via sottocutanea q4w: 61,7%).

Remissione clinica nel tempo

I punteggi CDAI sono stati registrati a ogni visita del paziente. La percentuale di pazienti in remissione clinica fino alla Settimana 48 è presentata nella Figura 3.

Figura 3. Percentuale di pazienti in remissione clinica fino alla Settimana 48 negli studi GALAXI 2 e GALAXI 3 aggregati



Qualità della vita correlata alla salute

Sono stati osservati miglioramenti maggiori rispetto al basale alla Settimana 12 nei gruppi di trattamento con guselkumab rispetto al placebo per la qualità della vita specifica della malattia infiammatoria intestinale (IBD) valutata tramite il punteggio totale IBDQ. I miglioramenti sono stati mantenuti fino alla Settimana 48 in entrambi gli studi.

GRAVITI

Nello studio di Fase III GRAVITI, la malattia di Crohn attiva di grado da moderato a severo è stata definita come un punteggio CDAI ≥ 220 e ≤ 450 e un SES-CD di ≥ 6 (≥ 4 per i pazienti con malattia ileale isolata) e un punteggio SF giornaliero medio ≥ 4 o un punteggio AP giornaliero medio ≥ 2 .

Nello studio GRAVITI, i pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 1:1:1 a ricevere un'induzione sottocutanea con 400 mg di guselkumab alle Settimane 0, 4 e 8 seguita da un mantenimento con guselkumab 100 mg q8w per via sottocutanea; o un'induzione sottocutanea con 400 mg di guselkumab alle Settimane 0, 4 e 8, seguito da un mantenimento con guselkumab 200 mg q4w per via sottocutanea; o placebo. Tutti i pazienti del gruppo placebo che soddisfacevano i criteri di salvataggio hanno ricevuto la dose di induzione con guselkumab 400 mg per via sottocutanea alle Settimane 16, 20 e 24, seguita da guselkumab 100 mg per via sottocutanea q8w.

È stato valutato un totale di 347 pazienti. L'età mediana dei pazienti era di 36 anni (da 18 a 83 anni), il 58,5% erano maschi e il 66% si identificava come bianco, il 21,9% come asiatico e il 2,6% come nero.

Nello studio GRAVITI, il 46,4% dei pazienti aveva precedentemente fallito il trattamento con almeno un farmaco biologico, il 46,4% era naïve al trattamento biologico e il 7,2% aveva precedentemente ricevuto un trattamento biologico ma non aveva fallito. Al basale, il 29,7% dei pazienti riceveva corticosteroidi orali e il 28,5% dei pazienti riceveva immunomodulatori convenzionali.

I risultati degli endpoint di efficacia co-primari e secondari principali rispetto al placebo alla Settimana 12 sono presentati nella Tabella 11.

Tabella 11. Percentuale di pazienti che hanno raggiunto gli endpoint di efficacia co-primari e secondari principali con guselkumab rispetto al placebo alla Settimana 12 nello studio GRAVITI

	Placebo	Guselkumab 400 mg iniezione sottocutanea ^a
Endpoint di efficacia co-primari		
Remissione clinica^b alla Settimana 12		
Popolazione totale	21% (N = 117)	56% ^c (N = 230)
Naïve al trattamento biologico ^d	25% (N = 56)	50% (N = 105)
Precedente fallimento del trattamento biologico ^e	17% (N = 53)	60% (N = 108)
Risposta endoscopica^f alla Settimana 12		
Popolazione totale	21% (N = 117)	41% ^c (N = 230)
Naïve al trattamento biologico ^d	27% (N = 56)	49% (N = 105)
Precedente fallimento del trattamento biologico ^e	17% (N = 53)	33% (N = 108)
Principali endpoint secondari di efficacia		
Risposta clinica^g alla Settimana 12		
Popolazione totale	33% (N = 117)	73% ^c (N = 230)
Naïve al trattamento biologico ^d	38% (N = 56)	68% (N = 105)
Precedente fallimento del trattamento biologico ^e	28% (N = 53)	78% (N = 108)
Remissione PRO-2^h alla Settimana 12		
Popolazione totale	17% (N = 117)	49% ^c (N = 230)
Naïve al trattamento biologico ^d	18% (N = 56)	44% (N = 105)
Precedente fallimento del trattamento biologico ^e	17% (N = 53)	52% (N = 108)

^a Guselkumab 400 mg per via sottocutanea alla Settimana 0, Settimana 4 e Settimana 8

^b Remissione clinica: Punteggio CDAI < 150

^c p < 0,001

^d Altri 8 pazienti nel gruppo placebo e 17 pazienti nel gruppo guselkumab 400 mg per via sottocutanea, erano stati precedentemente esposti a un trattamento biologico ma non avevano fallito.

^e Include risposta inadeguata, perdita di risposta o intolleranza al trattamento biologico (bloccanti del TNF, vedolizumab) per la malattia di Crohn.

^f Risposta endoscopica: miglioramento ≥ 50% rispetto al basale nel punteggio SES-CD.

^g Risposta clinica: riduzione ≥ 100 punti rispetto al basale nel punteggio CDAI o il punteggio CDAI < 150.

^h Remissione PRO-2: Punteggio medio giornaliero AP pari o inferiore a 1 e punteggio medio giornaliero SF pari o inferiore a 3, e nessun peggioramento di AP o SF rispetto al basale.

La remissione clinica alla Settimana 24 è stata raggiunta da una percentuale significativamente maggiore di pazienti trattati con induzione sottocutanea di guselkumab 400 mg seguita da guselkumab 100 mg per via sottocutanea q8w o 200 mg per via sottocutanea q4w rispetto al placebo (rispettivamente 60,9% e 58,3% vs 21,4%, entrambi valori p < 0,001). La remissione clinica alla Settimana 48 è stata raggiunta rispettivamente dal 60% e dal 66,1% dei pazienti trattati con induzione sottocutanea di guselkumab 400 mg seguita da guselkumab 100 mg per via sottocutanea q8w o 200 mg per via sottocutanea q4w (entrambi valori p < 0,001 rispetto al placebo).

La risposta endoscopica alla Settimana 48 è stata raggiunta rispettivamente dal 44,3% e dal 51,3% dei pazienti trattati con induzione sottocutanea di guselkumab 400 mg seguita da guselkumab 100 mg per via sottocutanea q8w o 200 mg per via sottocutanea q4w (entrambi valori p < 0,001 rispetto al placebo).

Qualità della vita correlata alla salute

Nello studio GRAVITI, sono stati osservati miglioramenti clinicamente significativi nella qualità della vita specifica delle malattie infiammatorie intestinali (IBD), valutata tramite il punteggio totale IBDQ alla Settimana 12 e alla Settimana 24, rispetto al placebo.

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

In seguito a una singola iniezione sottocutanea di 100 mg in pazienti sani, guselkumab ha raggiunto una concentrazione massima media ($\pm$ SD) nel siero (C_{max}) di $8,09 \pm 3,68$ mcg/mL a partire da circa 5,5 giorni dopo la somministrazione della dose. La biodisponibilità assoluta di guselkumab dopo una singola iniezione sottocutanea da 100 mg è stata stimata intorno al 49% nei soggetti sani.

Nei pazienti con psoriasi a placche, le concentrazioni di guselkumab nel siero allo stato stazionario sono state raggiunte alla Settimana 20 dopo le somministrazioni per via sottocutanea di 100 mg di guselkumab alle Settimane 0 e 4, e successivamente ogni 8 settimane. Le concentrazioni minime medie allo stato stazionario di guselkumab nel siero ($\pm$ SD) in due studi di Fase III in pazienti con psoriasi a placche sono state di $1,15 \pm 0,73$ mcg/mL e $1,23 \pm 0,84$ mcg/mL. La farmacocinetica di guselkumab nei pazienti con artrite psoriasica è stata simile a quella dei pazienti con psoriasi. Dopo la somministrazione per via sottocutanea di 100 mg di guselkumab alla Settimana 0, alla Settimana 4 e successivamente ogni 8 settimane, la concentrazione sierica minima media allo stato stazionario di guselkumab è stata di circa 1,2 mcg/mL. Dopo somministrazione per via sottocutanea di 100 mg di guselkumab ogni 4 settimane, la concentrazione sierica minima media allo stato stazionario di guselkumab era di circa 3,8 mcg/mL.

La farmacocinetica di guselkumab era simile nei pazienti con colite ulcerosa e con malattia di Crohn. Dopo il regime di induzione endovenosa raccomandato di guselkumab 200 mg alle Settimane 0, 4 e 8, la concentrazione sierica media di picco di guselkumab alla Settimana 8 era di 68,27 mcg/mL nei pazienti con colite ulcerosa, e di 70,5 mcg/mL nei pazienti con la malattia di Crohn.

Seguendo il regime di dosaggio di induzione sottocutanea raccomandato di guselkumab 400 mg alle Settimane 0, 4 e 8, la concentrazione sierica di picco media di guselkumab alla Settimana 8 è stata stimata in 28,8 mcg/mL nei pazienti con colite ulcerosa e in 27,7 mcg/mL nei pazienti con la malattia di Crohn. L'esposizione sistemica totale (AUC) dopo la fase di induzione raccomandata è stata simile dopo l'induzione sottocutanea e endovenosa.

Dopo la somministrazione sottocutanea di mantenimento di guselkumab 100 mg ogni 8 settimane o guselkumab 200 mg ogni 4 settimane nei pazienti con colite ulcerosa, le concentrazioni sieriche minime medie allo stato stazionario di guselkumab erano rispettivamente di circa 1,4 mcg/mL e 10,7 mcg/mL.

Dopo la somministrazione sottocutanea di mantenimento di guselkumab 100 mg ogni 8 settimane o guselkumab 200 mg ogni 4 settimane in pazienti con malattia di Crohn, le concentrazioni sieriche minime medie allo stato stazionario di guselkumab erano rispettivamente di circa 1,2 mcg/mL e 10,1 mcg/mL.

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

Le analisi farmacocinetiche di popolazione hanno indicato che l'uso concomitante di FANS, AZA, 6-MP, corticosteroidi orali e csDMARD come MTX non ha avuto effetti sulla clearance di guselkumab.

Linearità/Non linearità

L'esposizione sistemica di guselkumab (C_{max} e AUC) è aumentata in modo quasi proporzionale alla dose in seguito a una singola iniezione sottocutanea per dosi comprese fra 10 e 300 mg in soggetti sani o in pazienti affetti da psoriasi a placche. Le concentrazioni sieriche di guselkumab erano approssimativamente proporzionali alla dose dopo somministrazione endovenosa in pazienti con colite ulcerosa o malattia di Crohn.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di guselkumab nei pazienti pediatrici con colite ulcerosa e malattia di Crohn non è stata stabilita.

Pazienti anziani

Non sono stati condotti studi specifici in pazienti anziani. Dei 1384 pazienti affetti da psoriasi a placche esposti a guselkumab in studi clinici di Fase III e inclusi nell'analisi farmacocinetica della popolazione, 70 pazienti avevano un'età pari a 65 anni o superiore e comprendevano 4 pazienti con età pari a 75 anni o superiore. Dei 746 pazienti affetti da artrite psoriasica esposti a guselkumab in studi clinici di Fase III, 38 pazienti in totale avevano un'età pari o superiore a 65 anni, ma nessun paziente aveva un'età pari o superiore a 75 anni. Tra gli 859 pazienti con colite ulcerosa esposti a guselkumab negli studi clinici di Fase II/III e inclusi nell'analisi farmacocinetica di popolazione, un totale di 52 pazienti aveva un'età pari o superiore a 65 anni e 9 pazienti avevano un'età pari o superiore a 75 anni. Tra i 1 009 pazienti con malattia di Crohn esposti a guselkumab negli studi clinici di Fase III e inclusi nell'analisi farmacocinetica di popolazione, un totale di 39 pazienti aveva un'età pari o superiore a 65 anni e 5 pazienti avevano un'età pari o superiore a 75 anni.

Le analisi farmacocinetiche di popolazione dei pazienti affetti da psoriasi a placche, artrite psoriasica, colite ulcerosa, e malattia di Crohn non hanno indicato cambiamenti evidenti nella CL/F stimata in pazienti ≥ 65 anni di età rispetto ai pazienti < 65 anni di età, indicando che non era necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti più anziani.

Pazienti con compromissione renale o epatica

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

farmacocinetiche di popolazione, la clearance della creatinina o la funzione epatica non hanno avuto un impatto significativo sulla clearance di guselkumab.

Peso corporeo

La clearance e il volume di distribuzione di guselkumab aumentano con l'aumentare del peso corporeo; tuttavia, i dati osservati nelle sperimentazioni cliniche indicano che l'aggiustamento della dose per il peso corporeo non è giustificato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Negli studi di tossicità a dosi ripetute su scimmie cynomolgus, guselkumab è stato ben tollerato mediante la somministrazione per via endovenosa e sottocutanea. Una dose sottocutanea settimanale di 50 mg/kg a scimmie ha provocato valori di esposizione (AUC) che erano almeno 23 volte le massime esposizioni cliniche a seguito di una dose di 200 mg somministrata per via endovenosa. Inoltre, non sono stati osservati eventi avversi di immunotossicità o effetti farmacologici sulla sicurezza cardiovascolare durante la conduzione degli studi di tossicità a dose ripetuta o in uno studio sulla sicurezza farmacologica cardiovascolare mirata nelle scimmie cynomolgus.

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

L-istidina
L-istidina monocloridrato monoidrato
Polisorbato 80 (E433)
Saccarosio
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Tremfya 200 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

2 mL di soluzione in una siringa di vetro preriempita con un tappo in gomma bromobutilica, un ago fisso e un cappuccio copriago montati in una protezione automatica per l'ago.

Tremfya è disponibile in una confezione contenente una siringa preriempita e in confezione multipla contenente 2 (2 confezioni da 1) siringhe preriempite.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Tremfya 200 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

2 mL di soluzione in una siringa di vetro preriempita con un tappo in gomma bromobutilica, assemblata in una penna preriempita con una protezione automatica dell'ago.

Tremfya è disponibile in una confezione contenente una penna preriempita e in confezione multipla contenente 2 (2 confezioni da 1) penne preriempite.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

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

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

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Tremfya 200 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

EU/1/17/1234/006 1 siringa preriempita

EU/1/17/1234/007 2 siringhe preriempite

Tremfya 200 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

EU/1/17/1234/008 1 penna preriempita

EU/1/17/1234/009 2 penne preriempite

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 10 Novembre 2017

Data dell'ultimo rinnovo: 15 luglio 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tremfya 200 mg concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 200 mg di guselkumab in 20 mL di soluzione (10 mg/mL). Dopo la diluizione, ogni mL contiene 0,8 mg di guselkumab

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

Eccipiente(i) con effetti noti

Questo medicinale contiene 10 mg di polisorbato 80 (E433) per ogni flaconcino, equivalente a 0,5 mg/mL.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione

La soluzione è chiara, da incolore a giallo chiaro, con pH target di 5,8 e osmolarità approssimativa di 302,7 mOsm/L.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Colite ulcerosa

Tremfya è indicato per il trattamento di pazienti adulti con colite ulcerosa attiva di grado da moderato a severo che hanno avuto una risposta inadeguata, hanno perso la risposta o sono risultati intolleranti alla terapia convenzionale o a un trattamento biologico.

Malattia di Crohn

Tremfya è indicato per il trattamento di pazienti adulti con malattia di Crohn attiva di grado da moderato a severo che hanno avuto una risposta inadeguata, hanno perso la risposta o sono risultati intolleranti alla terapia convenzionale o a un trattamento biologico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Questo medicinale deve essere usato esclusivamente sotto la guida e la supervisione di un medico esperto nella diagnosi e nel trattamento delle condizioni per cui esso è indicato.

Guselkumab 200 mg concentrato per soluzione per infusione deve essere utilizzato solo per la dose di induzione.

Posologia

Colite ulcerosa

Entrambi i seguenti due dosaggi di induzione sono raccomandati:

- 200 mg somministrata mediante infusione endovenosa alla Settimana 0, alla Settimana 4 e alla Settimana 8.

oppure

- 400 mg somministrati tramite iniezione sottocutanea (somministrati come due iniezioni consecutive da 200 mg ciascuna) alla Settimana 0, alla Settimana 4 e alla Settimana 8. *Vedere l'RCP di Tremfya 200 mg soluzione iniettabile.*

Dopo il completamento della fase di induzione, la dose di mantenimento raccomandata a partire dalla Settimana 16 è di 100 mg somministrata mediante iniezione sottocutanea ogni 8 settimane (q8w). In alternativa, per i pazienti che non mostrano un beneficio terapeutico adeguato al trattamento di induzione secondo il giudizio clinico, può essere presa in considerazione una dose di mantenimento di 200 mg somministrata mediante iniezione sottocutanea a partire dalla Settimana 12 e successivamente ogni 4 settimane (q4w) (vedere paragrafo 5.1). *Consultare l'RCP di Tremfya soluzione iniettabile da 100 mg e 200 mg.*

Gli immunomodulatori e/o i corticosteroidi possono essere continuati durante il trattamento con guselkumab. Nei pazienti che hanno risposto al trattamento con guselkumab, i corticosteroidi possono essere ridotti o interrotti in conformità allo standard di cura.

È necessario valutare l'eventualità di interrompere il trattamento nei pazienti che non hanno mostrato evidenza di beneficio terapeutico dopo 24 settimane di trattamento.

Malattia di Crohn

Entrambi i seguenti due dosaggi di induzione sono raccomandati:

- 200 mg somministrati mediante infusione endovenosa alla Settimana 0, alla Settimana 4 e alla Settimana 8.

oppure

- 400 mg somministrati tramite iniezione sottocutanea (somministrati come due iniezioni consecutive da 200 mg ciascuna) alla Settimana 0, alla Settimana 4 e alla Settimana 8. *Vedere l'RCP di Tremfya 200 mg soluzione iniettabile.*

Dopo il completamento della fase di induzione, la dose di mantenimento raccomandata a partire dalla Settimana 16 è di 100 mg somministrati mediante iniezione sottocutanea ogni 8 settimane (q8w). In alternativa, per i pazienti che non mostrano un beneficio terapeutico adeguato al trattamento di induzione secondo il giudizio clinico, può essere presa in considerazione una dose di mantenimento di 200 mg somministrata mediante iniezione sottocutanea a partire dalla Settimana 12 e successivamente ogni 4 settimane (q4w) (vedere paragrafo 5.1). *Per la dose di 100 mg, consultare l'RCP di Tremfya 100 mg soluzione iniettabile.*

Gli immunomodulatori e/o i corticosteroidi possono essere continuati durante il trattamento con guselkumab. Nei pazienti che hanno risposto al trattamento con guselkumab, i corticosteroidi possono essere ridotti o interrotti in conformità allo standard di cura.

È necessario valutare l'eventualità di interrompere il trattamento nei pazienti che non hanno mostrato evidenza di beneficio terapeutico dopo 24 settimane di trattamento.

Dose dimenticata

Se si salta una dose, la dose deve essere somministrata il prima possibile. Successivamente, la somministrazione deve essere ripresa seguendo la schedula terapeutica programmata.

Popolazioni speciali

Anziani

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

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

Compromissione epatica o renale

Tremfya non è stato studiato in queste popolazioni di pazienti. In genere non si prevede che queste condizioni abbiano un impatto significativo sulla farmacocinetica degli anticorpi monoclonali e non si ritiene necessario un aggiustamento della dose.

Per ulteriori informazioni sull'eliminazione di guselkumab, vedere paragrafo 5.2.

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

Tremfya 200 mg concentrato per soluzione per infusione è solo per uso endovenoso. Deve essere somministrato nell'arco di almeno un'ora. Ogni flacone è esclusivamente monouso. Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere il paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

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

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

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

Infezioni

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

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

Valutazione pre-trattamento per la tubercolosi

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

Ipersensibilità

Sono state riportate gravi reazioni di ipersensibilità, compresa l'anafilassi, nelle osservazioni post-marketing (vedere paragrafo 4.8). Alcune reazioni gravi di ipersensibilità si sono manifestate parecchi giorni dopo il trattamento con guselkumab, inclusi casi di orticaria e dispnea. Se si verifica una grave reazione di ipersensibilità, la somministrazione di guselkumab deve essere interrotta immediatamente e deve essere avviata una terapia appropriata.

Aumento delle transaminasi epatiche

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

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

Vaccinazioni

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

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

Eccipienti con effetti noti

Contenuto di polisorbato 80

Questo medicinale contiene 10 mg di polisorbato 80 (E433) per ogni flaconcino, equivalente a 0,5 mg/mL. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche.

Contenuto di sodio

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni con i substrati CYP450

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

Terapia immunosoppressiva concomitante o fototerapia

Negli studi sulla psoriasi, la sicurezza e l'efficacia di guselkumab in combinazione con immunosoppressori, inclusi medicinali biologici o fototerapia, non sono state valutate. Negli studi

sull'artrite psoriasica, l'uso concomitante di MTX non sembra influenzare la sicurezza o l'efficacia di guselkumab.

Negli studi sulla colite ulcerosa e sulla malattia di Crohn, l'uso concomitante di immunomodulatori (per es., azatioprina [AZA], 6-mercaptopurina [6-MP]) o corticosteroidi non sembra influenzare la sicurezza o l'efficacia di guselkumab.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

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

Gravidanza

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

Allattamento

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni sono state le infezioni delle vie respiratorie (circa l'8% dei pazienti negli studi sulla colite ulcerosa, l'11% dei pazienti negli studi sulla malattia di Crohn, e il 15% dei pazienti negli studi clinici sulla psoriasi e sull'artrite psoriasica).

Il profilo di sicurezza complessivo nei pazienti trattati con Tremfya è simile per i pazienti con psoriasi, artrite psoriasica e colite ulcerosa, e malattia di Crohn.

Tabella delle reazioni avverse

Nella Tabella 1 è riportato l'elenco delle reazioni avverse osservate negli studi clinici sulla psoriasi, sull'artrite psoriasica, sulla colite ulcerosa, e sulla malattia di Crohn, così come le reazioni avverse segnalate nell'esperienza post-marketing. Le reazioni avverse sono riportate in base alla classificazione per sistemi e organi MedDRA e alla frequenza, utilizzando la seguente convenzione:

molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), molto raro ($< 1/10\,000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1. Elenco delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni	Molto comune	Infezioni del tratto respiratorio
	Non comune	Infezioni da Herpes Simplex
	Non comune	Infezioni da tinea
	Non comune	Gastroenterite
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Ipersensibilità
	Raro	Anafilassi
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea
Patologie gastrointestinali	Comune	Diarrea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Eruzione cutanea
	Non comune	Orticaria
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Artralgia
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Reazioni in sede di iniezione
Esami diagnostici	Comune	Transaminasi aumentate
	Non comune	Conta dei neutrofili diminuita

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Transaminasi aumentate

In due studi clinici di Fase III sull'artrite psoriasica, per tutto il periodo controllato con placebo, le reazioni avverse di aumento delle transaminasi (inclusi ALT aumentata, AST aumentata, enzimi epatici aumentati, transaminasi aumentate, prova di funzionalità epatica anormale, ipertransaminasemia) sono state segnalate più frequentemente nei gruppi trattati con guselkumab (8,6% nel gruppo 100 mg per via sottocutanea q4w e 8,3% nel gruppo 100 mg per via sottocutanea q8w) rispetto al gruppo trattato con placebo (4,6%). Nel corso di un anno, le reazioni avverse di aumento delle transaminasi (come descritto sopra) sono state segnalate nel 12,9% dei pazienti nel gruppo q4w e nell'11,7% dei pazienti nel gruppo q8w.

In base alle analisi di laboratorio, nella maggioranza dei casi gli aumenti delle transaminasi (ALT e AST) erano ≤ 3 volte il limite superiore della norma (ULN). Aumenti delle transaminasi da > 3 a ≤ 5 volte l'ULN e > 5 volte l'ULN si sono verificati con una frequenza ridotta e più spesso nel gruppo guselkumab q4w rispetto al gruppo guselkumab q8w (Tabella 2). Un simile andamento della frequenza per severità e gruppo di trattamento è stato osservato fino alla fine dello studio clinico di Fase III sull'artrite psoriasica della durata di 2 anni.

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

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

AST					
Da > 1 a ≤ 3 volte l'ULN	20,0%	18,8%	21,6%	22,8%	27,8%
Da > 3 a ≤ 5 volte l'ULN	0,5%	1,6%	1,6%	2,9%	3,8%
> 5 volte l'ULN	1,1%	0,5%	1,6%	0,5%	1,6%

^a periodo controllato con placebo

^b non sono inclusi i pazienti randomizzati a ricevere placebo al basale e passati a guselkumab

^c numero di pazienti con almeno una valutazione post-basale per il test di laboratorio specifico nel periodo di tempo

Negli studi clinici sulla psoriasi, nel corso di un anno, la frequenza degli aumenti delle transaminasi (ALT e AST) per la dose di guselkumab q8w è stata simile a quella osservata per la dose di guselkumab q8w negli studi clinici sull'artrite psoriasica. Nel corso di 5 anni l'incidenza dell'aumento delle transaminasi non è aumentata per anno di trattamento con guselkumab. La maggior parte degli aumenti delle transaminasi è stata ≤ 3 volte l'ULN.

Nella maggioranza dei casi, l'aumento delle transaminasi è stato transitorio e non ha portato alla sospensione del trattamento.

Negli studi clinici aggregati di Fase II e Fase III sulla malattia di Crohn, durante il periodo di induzione controllato con placebo (Settimana 0-12), le reazioni avverse di aumento delle transaminasi (inclusi aumento delle ALT, aumento delle AST, aumento degli enzimi epatici, aumento delle transaminasi e aumento dei test di funzionalità epatica) sono state segnalate più frequentemente nei gruppi trattati con guselkumab (1,7% dei pazienti) rispetto al gruppo placebo (0,6% dei pazienti). Negli studi clinici aggregati di Fase II e Fase III sulla malattia di Crohn, durante il periodo di segnalazione di circa un anno, sono state segnalate reazioni avverse di aumento delle transaminasi (inclusi aumento delle ALT, aumento delle AST, aumento degli enzimi epatici, aumento delle transaminasi, anomalie della funzione epatica e aumento dei test di funzionalità epatica) nel 3,4% dei pazienti nel gruppo di trattamento con guselkumab 200 mg per via sottocutanea q4w e nel 4,1% dei pazienti nel gruppo di trattamento con guselkumab 100 mg per via sottocutanea q8w, rispetto al 2,4% nel gruppo placebo.

In base alle analisi di laboratorio negli studi clinici aggregati di Fase II e Fase III sulla malattia di Crohn, la frequenza degli aumenti di ALT o AST è stata inferiore a quella osservata negli studi clinici di fase III sull'artrite psoriasica. Negli studi clinici aggregati di Fase II e Fase III sulla malattia di Crohn, durante il periodo controllato con placebo (Settimana 12), sono stati segnalati aumenti di ALT (< 1% dei pazienti) e AST (< 1% dei pazienti) ≥ 3 volte l'ULN nei pazienti trattati con guselkumab. Negli studi clinici aggregati di Fase II e Fase III sulla malattia di Crohn, durante il periodo di segnalazione di circa un anno, sono stati segnalati aumenti di ALT e/o AST ≥ 3 volte l'ULN nel 2,7% dei pazienti nel gruppo di trattamento con guselkumab 200 mg per via sottocutanea q4w e nel 2,6% dei pazienti nel gruppo di trattamento con guselkumab 100 mg per via sottocutanea q8w rispetto all'1,9% nel gruppo placebo. Nella maggior parte dei casi, l'aumento delle transaminasi è stato transitorio e non ha portato all'interruzione del trattamento.

Conta dei neutrofili diminuita

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

Gastroenterite

In due studi clinici di Fase III sulla psoriasi, per tutto il periodo controllato con placebo, la gastroenterite si è verificata più frequentemente nel gruppo trattato con guselkumab (1,1%) rispetto al gruppo trattato con placebo (0,7%). Alla Settimana 264, il 5,8% di tutti i pazienti trattati con

guselkumab ha riportato gastroenterite. Le reazioni avverse di gastroenterite non sono state gravi e non hanno comportato l'interruzione di guselkumab fino alla Settimana 264.

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

Reazioni in sede di iniezione

In due studi clinici di Fase III sulla psoriasi fino alla Settimana 48, lo 0,7% delle iniezioni di guselkumab e lo 0,3% di iniezioni di placebo sono state associate a reazioni in sede di iniezione. Alla Settimana 264, lo 0,4% delle iniezioni di guselkumab sono state associate a reazioni in sede di iniezione. Le reazioni in sede di iniezione sono state generalmente di gravità da lieve a moderata; nessuna di queste è stata grave e una ha portato alla sospensione di guselkumab.

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

Nello studio clinico di mantenimento di Fase III sulla colite ulcerosa fino alla Settimana 44, la percentuale di pazienti che ha riferito 1 o più reazioni in sede di iniezione a guselkumab è stata del 7,9% (2,5% delle iniezioni) nel gruppo guselkumab 200 mg per via sottocutanea q4w (guselkumab 200 mg è stato somministrato come due iniezioni da 100 mg nello studio clinico di mantenimento di Fase III sulla colite ulcerosa) e nessuna reazione nel gruppo guselkumab 100 mg per via sottocutanea q8w. La maggior parte delle reazioni in sede di iniezione è stata di lieve entità e nessuna grave.

Negli studi clinici di Fase II e Fase III sulla malattia di Crohn fino alla Settimana 48, la percentuale di pazienti che hanno segnalato 1 o più reazioni in sede di iniezione a guselkumab è stata del 4,1% (0,8% delle iniezioni) nel gruppo di trattamento che ha ricevuto un'induzione endovenosa con 200 mg di guselkumab seguita da 200 mg per via sottocutanea q4w e dell'1,4% (0,6% delle iniezioni) dei pazienti nel gruppo che ha ricevuto un'induzione endovenosa con 200 mg di guselkumab seguita da 100 mg per via sottocutanea q8w. Nel complesso, le reazioni in sede di iniezione sono state di lieve entità, nessuna grave.

In uno studio clinico di Fase III sulla malattia di Crohn fino alla settimana 48, la percentuale di pazienti che ha segnalato 1 o più reazioni in sede di iniezione a guselkumab è stata del 7% (1,3% delle iniezioni) nel gruppo di trattamento che ha ricevuto un'induzione per via sottocutanea di 400 mg seguita da 200 mg per via sottocutanea q4w e del 4,3% (0,7% delle iniezioni) di pazienti nel gruppo di induzione per via sottocutanea con 400 mg di guselkumab seguita da 100 mg per via sottocutanea q8w. La maggior parte delle reazioni in sede di iniezione è stata di lieve entità, nessuna grave.

Immunogenicità

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

Nelle analisi combinate degli studi di Fase II e di Fase III in pazienti con psoriasi e artrite psoriasica, il 5% (n=145) dei pazienti trattati con guselkumab ha sviluppato anticorpi anti-farmaco in un periodo massimo di 52 settimane di trattamento. Tra i pazienti che hanno sviluppato anticorpi anti-farmaco, circa l'8% (n=12) ha prodotto anticorpi che sono stati classificati come neutralizzanti, il che equivale allo 0,4% di tutti i pazienti trattati con guselkumab. Nelle analisi congiunte degli studi di Fase III in pazienti con psoriasi, circa il 15% dei pazienti trattati con guselkumab ha sviluppato anticorpi anti-

farmaco in un periodo massimo di 264 settimane di trattamento. Tra i pazienti che hanno sviluppato anticorpi anti-farmaco, circa il 5% ha prodotto anticorpi che sono stati classificati come neutralizzanti, il che equivale allo 0,76% di tutti i pazienti trattati con guselkumab. Gli anticorpi anti-farmaco non erano associati a un'efficacia inferiore del farmaco o allo sviluppo di reazioni in sede di iniezione.

Nelle analisi combinate di Fase II e di Fase III in pazienti con colite ulcerosa trattati con induzione endovenosa seguita da mantenimento per via sottocutanea, circa il 12% (n=58) dei pazienti trattati con guselkumab per un massimo di 56 settimane ha sviluppato anticorpi anti-farmaco. Tra i pazienti che hanno sviluppato anticorpi anti-farmaco, circa il 16% (n=9) ha prodotto anticorpi che sono stati classificati come neutralizzanti, il che equivale al 2% di tutti i pazienti trattati con guselkumab. In un'analisi di Fase III fino alla Settimana 24 in pazienti con colite ulcerosa trattati con induzione sottocutanea seguita da mantenimento per via sottocutanea, circa il 9% (n=24) dei pazienti trattati con guselkumab ha sviluppato anticorpi anti-farmaco. Tra i pazienti che hanno sviluppato anticorpi anti-farmaco, il 13% (n=3) ha prodotto anticorpi che sono stati classificati come anticorpi neutralizzanti, il che equivale all'1% di tutti i pazienti trattati con guselkumab. Gli anticorpi antifarmaco non sono stati associati a un'efficacia inferiore o allo sviluppo di reazioni in sede di iniezione.

Nelle analisi aggregate di Fase II e Fase III fino alla settimana 48 nei pazienti con malattia di Crohn trattati con induzione endovenosa seguita da un regime di dosaggio di mantenimento per via sottocutanea, circa il 5% (n = 30) dei pazienti trattati con guselkumab ha sviluppato anticorpi antifarmaco. Tra i pazienti che hanno sviluppato anticorpi anti-farmaco, circa il 7% (n = 2) ha prodotto anticorpi che sono stati classificati come anticorpi neutralizzanti, il che equivale al 0,3% di tutti i pazienti trattati con guselkumab. In un'analisi di Fase III fino alla settimana 48 su pazienti con malattia di Crohn trattati con induzione sottocutanea seguita da un regime di dosaggio di mantenimento per via sottocutanea, circa il 9% (n = 24) dei pazienti trattati con guselkumab ha sviluppato anticorpi antifarmaco. Tra questi pazienti, il 13% (n = 3) presentava anticorpi che sono stati classificati come anticorpi neutralizzanti, il che equivale all'1% dei pazienti trattati con guselkumab. Gli anticorpi antifarmaco non sono stati associati a un'efficacia inferiore o allo sviluppo di reazioni in sede di iniezione.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Dosi per via endovenosa di guselkumab fino a 1 200 mg e dosi per via sottocutanea fino a 400 mg in un'unica seduta di somministrazione sono state somministrate in studi clinici senza tossicità dose-limitante. In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere monitorato per la presenza di eventuali segni o sintomi di reazioni avverse e un trattamento sintomatico adeguato deve essere somministrato immediatamente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

Guselkumab è un anticorpo monoclonale (mAb) umano IgG1 λ che si lega selettivamente all'interleuchina 23 (IL-23) con alta specificità e affinità attraverso il sito di legame dell'antigene.

IL-23 è una citochina coinvolta nelle risposte infiammatorie e immunitarie. Bloccando il legame di IL-23 al suo recettore, guselkumab inibisce la segnalazione cellulare IL-23-dipendente e il rilascio di citochine proinfiammatorie.

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

È stato dimostrato che le cellule mieloidi che esprimono il recettore 1 di Fc-gamma (CD64) sono una fonte predominante di IL-23 nel tessuto infiammato nella psoriasi, nella colite ulcerosa, e nella malattia di Crohn. Guselkumab ha dimostrato *in vitro* di bloccare l'IL-23 e nel contempo di legarsi al CD64. Questi risultati indicano che guselkumab è in grado di neutralizzare IL-23 alla fonte cellulare di infiammazione.

Effetti farmacodinamici

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

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

Nei pazienti con colite ulcerosa o con malattia di Crohn, il trattamento con guselkumab ha determinato una diminuzione dei marcatori infiammatori, inclusi la proteina C reattiva (PCR) e la calprotectina fecale fino alla Settimana 12 di induzione. Queste riduzioni sono state mantenute per un anno durante il trattamento di mantenimento. I livelli proteici sierici di IL-17A, IL-22 e IFN γ hanno mostrato una riduzione già alla settimana 4, che è proseguita fino alla Settimana 12 dell'induzione. Inoltre, guselkumab ha diminuito, nella biopsia della mucosa del colon, i livelli di RNA relativi a IL-17A, IL-22 e IFN γ alla Settimana 12.

Efficacia e sicurezza clinica

Colite ulcerosa

L'efficacia e la sicurezza di guselkumab sono state valutate in tre studi di Fase III, multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo (studio di induzione endovenosa QUASAR, studio di mantenimento QUASAR e studio di induzione sottocutanea ASTRO) in pazienti adulti con colite ulcerosa attiva di grado da moderato a severo che presentavano una risposta inadeguata, perdita di risposta o intolleranza a corticosteroidi, immunomodulatori convenzionali (AZA, 6-MP), terapia biologica (bloccanti del TNF, vedolizumab), un inibitore della Janus chinasi (JAK) e/o modulatori dei recettori della sfingosina-1-fosfato (S1PRM) pertinenti solo allo studio ASTRO. Inoltre, l'efficacia e la sicurezza di guselkumab sono state valutate in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, di Fase IIb di determinazione della dose di induzione (studio di induzione QUASAR di

determinazione della dose) che ha arruolato una popolazione di pazienti con colite ulcerosa simile allo studio di induzione di Fase III.

L'attività della malattia è stata valutata mediante il punteggio Mayo modificato (mMS), un punteggio Mayo in 3 componenti (0-9) che consiste nella somma dei seguenti sottopunteggi (da 0 a 3 per ciascun sottopunteggio): frequenza delle evacuazioni (SFS), sanguinamento rettale (RBS) e risultati dell'endoscopia (ES) esaminata a livello centrale. La colite ulcerosa attiva di grado da moderato a severo è stata definita come un mMS compreso tra 5 e 9, un RBS ≥ 1 e un ES di 2 (definito da eritema marcato, pattern vascolare assente, friabilità e/o erosioni) o un ES di 3 (definito da sanguinamento spontaneo e ulcerazione).

Studio di induzione: QUASAR IS

Nello studio di induzione QUASAR IS, i pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 3:2 a ricevere guselkumab 200 mg o placebo mediante infusione endovenosa alla Settimana 0, alla Settimana 4 e alla Settimana 8. È stato valutato un totale di 701 pazienti. Al basale, l'mMS mediano era 7, con il 35,5% dei pazienti con mMS al basale compreso tra 5 e 6 e il 64,5% con mMS compreso tra 7 e 9 e il 67,9% dei pazienti con ES al basale pari a 3. L'età mediana era di 39 anni (da 18 a 79 anni); il 43,1% era di sesso femminile e il 72,5% era di etnia bianca, il 21,4% di etnia asiatica e 1% di etnia nera.

Ai pazienti arruolati è stato consentito di utilizzare dosi stabili di aminosalicilati orali, MTX, 6-MP, AZA e/o corticosteroidi orali. Al basale, il 72,5% dei pazienti riceveva aminosalicilati, il 20,8% dei pazienti riceveva immunomodulatori (MTX, 6-MP o AZA) e il 43,1% dei pazienti riceveva corticosteroidi. Non erano consentite terapie biologiche concomitanti o JAK inibitori.

In totale, il 49,1% dei pazienti aveva precedentemente fallito almeno una terapia biologica e/o un JAK inibitore. Tra questi pazienti, l'87,5%, il 54,1% e il 18% avevano precedentemente fallito un bloccante del TNF, vedolizumab o un JAK inibitore, rispettivamente, e il 47,4% aveva fallito il trattamento con 2 o più di queste terapie. In totale, il 48,4% dei pazienti era naïve alla terapia biologica e ai JAK inibitori mentre il 2,6% aveva ricevuto in precedenza un farmaco biologico o un JAK inibitore ma non aveva fallito.

L'endpoint primario era la remissione clinica definita dal mMS alla Settimana 12. Gli endpoint secondari alla Settimana 12 includevano remissione sintomatica, guarigione endoscopica, risposta clinica, guarigione istologica-endoscopica della mucosa, risposta alla stanchezza e remissione IBDQ (Tabella 3).

Percentuali significativamente maggiori di pazienti erano in remissione clinica alla Settimana 12 nel gruppo trattato con guselkumab rispetto al gruppo trattato con placebo.

Tabella 3. Percentuale di pazienti che soddisfano gli endpoint di efficacia alla Settimana 12 nello studio QUASAR IS

Endpoint	Placebo %	Guselkumab Induzione endovenosa da 200 mg ^a %	Differenza di trattamento (IC al 95%)
Remissione clinica^b			
Popolazione totale	8% (N=280)	23% (N=421)	15% (10%; 20%) ^c
Naïve ai farmaci biologici e ai JAK inibitori ^d	12% (N=137)	32% (N=202)	20% (12%; 28%)
Precedente fallimento di farmaci biologici e/o di JAK inibitori ^e	4% (N=136)	13% (N=208)	9% (3%; 14%)
Remissione sintomatica^f			
Popolazione totale	21% (N=280)	50% (N=421)	29% (23%; 36%) ^c
Naïve ai farmaci biologici e ai JAK inibitori ^d	26% (N=137)	60% (N=202)	34% (24%; 44%)

Precedente fallimento di farmaci biologici e/o di JAK inibitori ^c	14% (N=136)	38% (N=208)	24% (16%; 33%)
Guarigione endoscopica^g			
Popolazione totale	11% (N=280)	27% (N=421)	16% (10%; 21%) ^c
Naïve ai farmaci biologici e ai JAK inibitori ^d	17% (N=137)	38% (N=202)	21% (12%; 30%)
Precedente fallimento di farmaci biologici e/o di JAK inibitori ^c	5% (N=136)	15% (N=208)	10% (4%; 16%)
Risposta clinica^h			
Popolazione totale	28% (N=280)	62% (N=421)	34% (27%; 41%) ^c
Naïve ai farmaci biologici e ai JAK inibitori ^d	35% (N=137)	71% (N=202)	36% (26%; 46%)
Precedente fallimento di farmaci biologici e/o di JAK inibitori ^c	20% (N=136)	51% (N=208)	32% (22%; 41%)
Guarigione istologica-endoscopica istologica della mucosaⁱ			
Popolazione totale	8% (N=280)	24% (N=421)	16% (11%; 21%) ^c
Naïve ai farmaci biologici e ai JAK inibitori ^d	11% (N=137)	33% (N=202)	22% (13%; 30%)
Precedente fallimento di farmaci biologici e/o di JAK inibitori ^c	4% (N=136)	13% (N=208)	9% (3%; 15%)
Risposta alla stanchezza^j			
Popolazione totale	21% (N=280)	41% (N=421)	20% (13%; 26%) ^c
Naïve ai farmaci biologici e ai JAK inibitori ^d	29% (N=137)	42% (N=202)	12% (2%; 23%)
Precedente fallimento di farmaci biologici e/o di JAK inibitori ^c	13% (N=136)	38% (N=208)	25% (17%; 34%)
Remissione IBDQ^k			
Popolazione totale	30% (N=280)	51% (N=421)	22% (15%; 29%) ^c
Naïve ai farmaci biologici e ai JAK inibitori ^d	34% (N=137)	62% (N=202)	28% (18%; 38%)
Precedente fallimento di farmaci biologici e/o di JAK inibitori ^c	24% (N=136)	39% (N=208)	15% (5%; 25%)

^a Guselkumab 200 mg come induzione endovenosa alla Settimana 0, alla Settimana 4 e alla Settimana 8.

^b Un sottopunteggio di frequenza delle evacuazioni di 0 o 1 e non aumentato rispetto al basale, un sottopunteggio di sanguinamento rettale di 0 e un sottopunteggio endoscopico di 0 o 1 senza friabilità.

^c $p < 0,001$, differenza di trattamento aggiustata (IC al 95%) in base al metodo di Cochran-Mantel-Haenszel (aggiustato per i fattori di stratificazione: stato di fallimento biologico e/o del JAK inibitore e uso concomitante di corticosteroidi al basale).

^d Altri 7 pazienti nel gruppo placebo e 11 pazienti nel gruppo guselkumab erano stati precedentemente esposti a un farmaco biologico o a un JAK inibitore, ma non avevano fallito.

^e Include risposta inadeguata, perdita di risposta o intolleranza alla terapia biologica (bloccanti del TNF, vedolizumab) e/o un inibitore della Janus chinasi (JAK) per la colite ulcerosa.

^f Un sottopunteggio di frequenza delle evacuazioni di 0 o 1 e non aumentato rispetto al basale dell'induzione, e un sottopunteggio di sanguinamento rettale di 0.

^g Sottopunteggio endoscopico di 0 o 1 senza friabilità.

^h Riduzione rispetto al basale dell'induzione nel punteggio Mayo modificato di $\geq 30\%$ e ≥ 2 punti, con una riduzione ≥ 1 punto rispetto al basale nel sottopunteggio del sanguinamento rettale o un sottopunteggio del sanguinamento rettale di 0 o 1.

ⁱ Una combinazione di guarigione istologica [infiltrazione di neutrofili in $< 5\%$ delle cripte, nessuna distruzione delle cripte e nessuna erosione, ulcerazione o tessuto di granulazione secondo il sistema di classificazione Geboes] e guarigione endoscopica come definito sopra.

^j La stanchezza è stata valutata utilizzando il modello abbreviato del PROMIS-Fatigue 7a. La risposta alla stanchezza è stata definita come un miglioramento ≥ 7 punti rispetto al basale, considerato clinicamente significativo.

^k Punteggio del questionario sulla malattia infiammatoria intestinale totale ≥ 170 .

Lo studio QUASAR IS e lo studio QUASAR di determinazione della dose di induzione hanno arruolato anche 48 pazienti con mMS al basale di 4, incluso un ES di 2 o 3 e un RBS ≥ 1 . Nei pazienti con mMS al basale pari a 4, l'efficacia di guselkumab rispetto al placebo, misurata in base alla

remissione clinica, alla risposta clinica e alla guarigione endoscopica alla Settimana 12, era coerente con la popolazione totale affetta da colite ulcerosa attiva di grado da moderato a severo.

Sottopunteggi relativi a sanguinamento rettale e frequenza delle evacuazioni

Sono state osservate riduzioni del sanguinamento rettale e dei sottopunteggi di frequenza delle evacuazioni già alla Settimana 2 nei pazienti trattati con guselkumab e hanno continuato a ridursi fino alla Settimana 12.

Studio di mantenimento: QUASAR MS

Lo studio QUASAR MS ha valutato 568 pazienti che hanno ottenuto una risposta clinica 12 settimane dopo la somministrazione endovenosa di guselkumab nello studio QUASAR IS o nello studio QUASAR di determinazione della dose di induzione. Nel QUASAR MS, questi pazienti sono stati randomizzati per ricevere un regime di mantenimento sottocutaneo di guselkumab 100 mg ogni 8 settimane, guselkumab 200 mg ogni 4 settimane o placebo per 44 settimane.

L'endpoint primario era la remissione clinica definita tramite mMS alla Settimana 44. Gli endpoint secondari alla Settimana 44 includevano, ma non erano limitati a, remissione sintomatica, guarigione endoscopica, remissione clinica senza corticosteroidi, guarigione istologica-endoscopica della mucosa, risposta alla stanchezza e remissione IBDQ (Tabella 4).

Percentuali significativamente maggiori di pazienti erano in remissione clinica alla Settimana 44 in entrambi i gruppi trattati con guselkumab rispetto al placebo.

Tabella 4. Percentuale di pazienti che soddisfano gli endpoint di efficacia alla Settimana 44 nello studio QUASAR MS

Endpoint	Placebo %	Guselkumab 100 mg q8w iniezione sottocutanea ^a %	Guselkumab 200 mg q4w iniezione sottocutanea ^b %	Differenza di trattamento (IC al 95%)	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Remissione clinica ^c					
Popolazione totale ^d	19% (N=190)	45% (N=188)	50% (N=190)	25% (16%; 34%) ^e	30% (21%; 38%) ^e
Naïve ai farmaci biologici e ai JAK inibitori ^f	26% (N=108)	50% (N=105)	58% (N=96)	24% (12%; 36%)	29% (17%; 41%)
Precedente fallimento di farmaci biologici e/o di JAK inibitori ^g	8% (N=75)	40% (N=77)	40% (N=88)	30% (19%; 42%)	32% (21%; 44%)
Remissione sintomatica ^h					
Popolazione totale ^d	37% (N=190)	70% (N=188)	69% (N=190)	32% (23%; 41%) ^e	31% (21%; 40%) ^e
Naïve ai farmaci biologici e ai JAK inibitori ^f	46% (N=108)	74% (N=105)	76% (N=96)	28% (15%; 40%)	28% (15%; 41%)
Precedente fallimento di farmaci biologici e/o di JAK inibitori ^g	24% (N=75)	65% (N=77)	60% (N=88)	39% (26%; 52%)	37% (23%; 50%)
Remissione clinica senza corticosteroidi ⁱ					
Popolazione totale ^d	18% (N=190)	45% (N=188)	49% (N=190)	26% (17%; 34%) ^e	29% (20%; 38%) ^e
Naïve ai farmaci biologici e ai JAK inibitori ^f	26% (N=108)	50% (N=105)	56% (N=96)	24% (12%; 36%)	27% (14%; 39%)
Precedente fallimento di farmaci biologici e/o di JAK inibitori ^g	7% (N=75)	40% (N=77)	40% (N=88)	32% (21%; 43%)	34% (23%; 45%)

Guarigione endoscopica^j					
Popolazione totale ^d	19% (N=190)	49% (N=188)	52% (N=190)	30% (21%; 38%) ^e	31% (22%; 40%) ^e
Naïve ai farmaci biologici e ai JAK inibitori ^f	26% (N=108)	53% (N=105)	59% (N=96)	27% (15%; 40%)	30% (18%; 42%)
Precedente fallimento di farmaci biologici e/o di JAK inibitori ^g	8% (N=75)	45% (N=77)	42% (N=88)	36% (24%; 48%)	35% (23%; 46%)
Guarigione istologica-endoscopica della mucosa^k					
Popolazione totale ^d	17% (N=190)	44% (N=188)	48% (N=190)	26% (17%; 34%) ^e	30% (21%; 38%) ^e
Naïve ai farmaci biologici e ai JAK inibitori ^f	23% (N=108)	50% (N=105)	56% (N=96)	26% (14%; 38%)	30% (17%; 42%)
Precedente fallimento di farmaci biologici e/o di JAK inibitori ^g	8% (N=75)	38% (N=77)	39% (N=88)	28% (16%; 39%)	31% (20%; 43%)
Risposta clinica^l					
Popolazione totale ^d	43% (N=190)	78% (N=188)	75% (N=190)	34% (25%; 43%) ^e	31% (21%; 40%) ^e
Naïve ai farmaci biologici e ai JAK inibitori ^f	54% (N=108)	83% (N=105)	81% (N=96)	29% (17%; 41%)	26% (14%; 39%)
Precedente fallimento di farmaci biologici e/o di JAK inibitori ^g	28% (N=75)	70% (N=77)	67% (N=88)	41% (27%; 54%)	39% (26%; 53%)
Mantenimento della remissione clinica alla Settimana 44 in pazienti che hanno raggiunto la remissione clinica 12 settimane dopo l'induzione					
Popolazione totale ^q	34% (N=59)	61% (N=66)	72% (N=69)	26% (9%; 43%) ^m	38% (23%; 54%) ^e
Naïve ai farmaci biologici e ai JAK inibitori ^r	34% (N=41)	65% (N=43)	79% (N=48)	31% (9%, 51%)	45% (25%; 62%)
Precedente fallimento di farmaci biologici e/o di JAK inibitori ^g	27% (N=15)	60% (N=20)	56% (N=18)	33% (-1%; 62%)	29% (-6%; 59%)
Normalizzazione endoscopicaⁿ					
Popolazione totale ^d	15% (N=190)	35% (N=188)	34% (N=190)	18% (10%; 27%) ^e	17% (9%; 25%) ^e
Naïve ai farmaci biologici e ai JAK inibitori ^f	20% (N=108)	38% (N=105)	42% (N=96)	17% (6%; 29%)	17% (6%; 29%)
Precedente fallimento di farmaci biologici e/o di JAK inibitori ^g	8% (N=75)	31% (N=77)	24% (N=88)	21% (10%; 33%)	16% (6%; 26%)
Risposta alla stanchezza^o					
Popolazione totale ^d	29% (N=190)	51% (N=188)	43% (N=190)	20% (11%; 29%) ^e	13% (3%; 22%) ^m
Naïve ai farmaci biologici e ai JAK inibitori ^f	36% (N=108)	51% (N=105)	53% (N=96)	15% (2%; 28%)	16% (3%; 29%)
Precedente fallimento di farmaci biologici e/o di JAK inibitori ^g	19% (N=75)	47% (N=77)	32% (N=88)	27% (13%; 40%)	13% (1%; 26%)

Remissione IBDQ^p					
Popolazione totale ^d	37% (N=190)	64% (N=188)	64% (N=190)	26% (17%; 36%) ^c	26% (16%; 35%) ^c
Naïve ai farmaci biologici e ai JAK inibitori ^f	49% (N=108)	68% (N=105)	74% (N=96)	19% (6%; 32%)	24% (11%; 37%)
Precedente fallimento di farmaci biologici e/o di JAK inibitori ^g	19% (N=75)	58% (N=77)	53% (N=88)	38% (26%; 50%)	35% (23%; 48%)

^a Guselkumab 100 mg mediante iniezione sottocutanea ogni 8 settimane dopo il regime di induzione.

^b Guselkumab 200 mg mediante iniezione sottocutanea ogni 4 settimane dopo il regime di induzione.

^c Un sottopunteggio di frequenza delle evacuazioni di 0 o 1 e non aumentato rispetto al basale, un sottopunteggio di sanguinamento rettale di 0 e un sottopunteggio endoscopico di 0 o 1 senza friabilità.

^d Pazienti che hanno ottenuto una risposta clinica 12 settimane dopo la somministrazione endovenosa di guselkumab nello studio di induzione QUASAR o nello studio di variazione della dose di induzione QUASAR.

^e $p < 0,001$, differenza di trattamento aggiustata (IC al 95%) in base al metodo di Cochran-Mantel-Haenszel aggiustato per i fattori di stratificazione della randomizzazione.

^f Altri 7 pazienti nel gruppo placebo, 6 pazienti nel gruppo guselkumab 100 mg e 6 pazienti nel gruppo guselkumab 200 mg erano stati precedentemente esposti a un farmaco biologico o a un JAK inibitore, ma non avevano fallito.

^g Include risposta inadeguata, perdita di risposta o intolleranza alla terapia biologica (bloccanti del TNF, vedolizumab) e/o un inibitore della Janus chinasi [JAK] per la colite ulcerosa.

^h Un sottopunteggio di frequenza delle evacuazioni di 0 o 1 e non aumentato rispetto al basale dell'induzione, e un sottopunteggio di sanguinamento rettale di 0.

ⁱ Non richiede alcun trattamento con corticosteroidi per almeno 8 settimane prima della Settimana 44 e soddisfa i criteri per la remissione clinica alla Settimana 44.

^j Un sottopunteggio endoscopico di 0 o 1 senza friabilità.

^k Una combinazione di guarigione istologica [infiltrazione di neutrofili in $< 5\%$ delle cripte, nessuna distruzione delle cripte e assenza di erosioni, ulcerazioni o tessuto di granulazione secondo il sistema di classificazione Geboes] e guarigione endoscopica come definito sopra.

^l Riduzione rispetto al basale dell'induzione nel punteggio Mayo modificato di $\geq 30\%$ e ≥ 2 punti, con una riduzione ≥ 1 punto rispetto al basale nel sottopunteggio del sanguinamento rettale o un sottopunteggio del sanguinamento rettale di 0 o 1.

^m $p < 0,01$, differenza di trattamento aggiustata (IC al 95%) in base al metodo di Cochran-Mantel-Haenszel aggiustato per i fattori di stratificazione della randomizzazione.

ⁿ Un sottopunteggio endoscopico di 0.

^o La stanchezza è stata valutata utilizzando il modello abbreviato del PROMIS-Fatigue 7a. La risposta alla stanchezza è stata definita come un miglioramento ≥ 7 punti rispetto al basale dell'induzione, considerato clinicamente significativo.

^p Punteggio del questionario sulla malattia infiammatoria intestinale totale ≥ 170 .

^q Pazienti che hanno raggiunto la remissione clinica 12 settimane dopo la somministrazione endovenosa di guselkumab nello studio di induzione QUASAR o nello studio di variazione della dose di induzione QUASAR.

^r Altri 3 pazienti nel gruppo placebo, 3 pazienti nel gruppo guselkumab 100 mg e 3 pazienti nel gruppo guselkumab 200 mg erano stati precedentemente esposti a un farmaco biologico o a un JAK inibitore, ma non avevano fallito.

In QUASAR IS e QUASAR MS, l'efficacia e la sicurezza di guselkumab sono state costantemente dimostrate indipendentemente da età, sesso, etnia, peso corporeo e precedente trattamento con una terapia biologica o un JAK inibitore.

In QUASAR MS, i pazienti con elevato carico infiammatorio dopo il completamento delle somministrazioni di induzione hanno ottenuto un ulteriore beneficio da guselkumab 200 mg per via sottocutanea q4w rispetto alla somministrazione di 100 mg per via sottocutanea q8w. Sono state osservate differenze numeriche clinicamente significative $> 15\%$ tra i due gruppi di dose di guselkumab tra i pazienti con un livello di CRP > 3 mg/L dopo il completamento della somministrazione di induzione per i seguenti endpoint alla Settimana 44: remissione clinica (48% 200 mg q4w rispetto al 30% 100 mg q8w), mantenimento della remissione clinica (88% 200 mg q4w rispetto al 50% 100 mg q8w), remissione clinica senza corticosteroidi (46% 200 mg q4w rispetto al 30% 100 mg q8w), guarigione endoscopica (52% 200 mg q4w rispetto al 35% 100 mg q8w), e guarigione istologica-endoscopica della mucosa (46% 200 mg q4w rispetto al 29% 100 mg q8w).

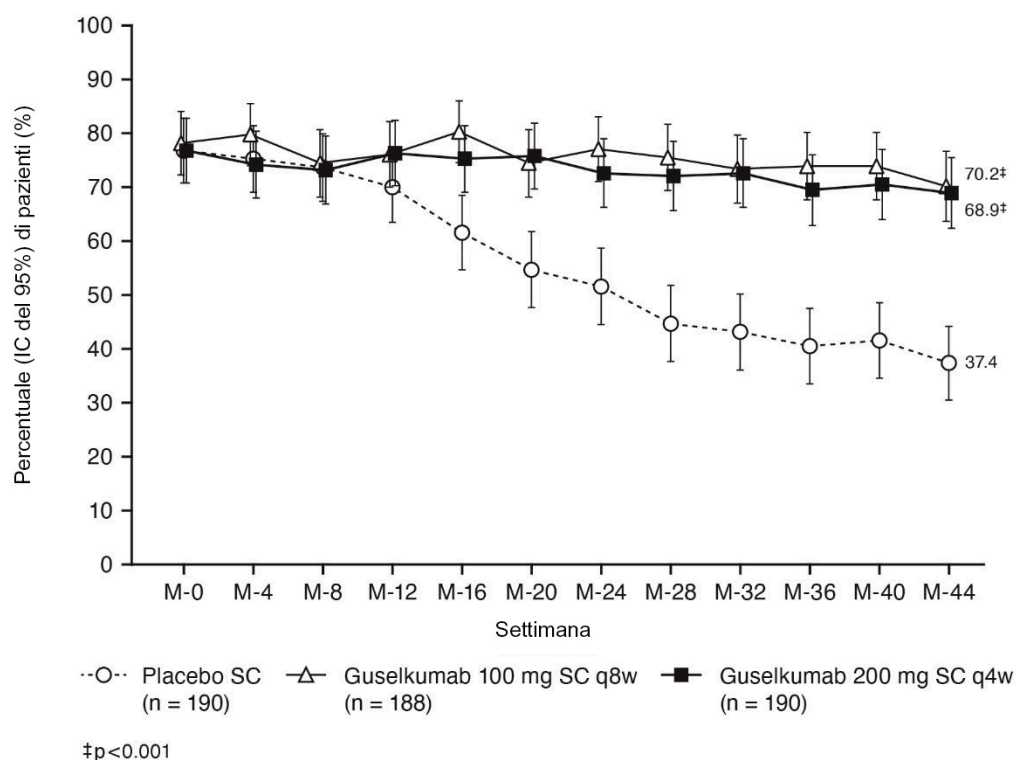
QUASAR MS ha arruolato 31 pazienti con un mMS al basale dell'induzione di 4, incluso un ES di 2 o 3 e un RBS ≥ 1 che hanno ottenuto una risposta clinica 12 settimane dopo la somministrazione endovenosa di guselkumab nello studio QUASAR IS o QUASAR di determinazione della dose di induzione. In questi pazienti, l'efficacia di guselkumab rispetto al placebo misurata in base alla

remissione clinica, alla risposta clinica e alla guarigione endoscopica alla Settimana 44 era coerente con la popolazione totale.

Remissione sintomatica nel tempo

In QUASAR MS la remissione sintomatica, definita come sottopunteggio della frequenza delle evacuazioni pari a 0 o 1 e non aumentato rispetto al basale dell'induzione, e un sottopunteggio del sanguinamento rettale pari a 0 è stata mantenuta fino alla Settimana 44 in entrambi i gruppi di trattamento con guselkumab, mentre è stato osservato un declino nel gruppo placebo (Figura 1):

Figura 1. Percentuale di pazienti in remissione sintomatica fino alla Settimana 44 nello studio QUASAR MS



Pazienti rispondenti al trattamento esteso con guselkumab alla Settimana 24

I pazienti trattati con guselkumab che non erano in risposta clinica alla Settimana 12 di induzione hanno ricevuto guselkumab 200 mg per via sottocutanea alle Settimane 12, 16 e 20. In QUASAR IS, 66/120 (55%) pazienti trattati con guselkumab che non erano in risposta clinica alla Settimana 12 di induzione hanno ottenuto una risposta clinica alla Settimana 24. I pazienti rispondenti a guselkumab alla Settimana 24 sono entrati in QUASAR MS e hanno ricevuto guselkumab 200 mg per via sottocutanea ogni 4 settimane. Alla Settimana 44 di QUASAR MS, 83/123 (67%) di questi pazienti hanno mantenuto la risposta clinica e 37/123 (30%) hanno raggiunto la remissione clinica.

Ripresa dell'efficacia dopo la perdita di risposta a guselkumab

Diciannove pazienti trattati con guselkumab 100 mg per via sottocutanea q8w che hanno manifestato una prima perdita di risposta (10%) tra la Settimana 8 e la Settimana 32 di QUASAR MS hanno ricevuto un dosaggio di guselkumab in cieco con guselkumab 200 mg per via sottocutanea q4w e 11 di questi pazienti (58%) hanno ottenuto una risposta sintomatica e 5 pazienti (26%) hanno raggiunto la remissione sintomatica dopo 12 settimane.

Valutazione istologica ed endoscopica

La remissione istologica è stata definita come un punteggio istologico di Geboes ≤ 2 B.0 (assenza di neutrofili dalla mucosa [sia lamina propria che epitelio], nessuna distruzione della cripta e nessuna erosione, ulcerazione o tessuto di granulazione secondo il sistema di classificazione di Geboes). In QUASAR IS, la remissione istologica alla Settimana 12 è stata raggiunta nel 40% dei pazienti trattati con guselkumab e nel 19% dei pazienti nel gruppo placebo. In QUASAR MS, la remissione istologica

alla Settimana 44 è stata raggiunta nel 59% e nel 61% dei pazienti trattati con guselkumab 100 mg per via sottocutanea q8w e guselkumab 200 mg per via sottocutanea q4w e nel 27% dei pazienti nel gruppo placebo.

La normalizzazione dell'aspetto endoscopico della mucosa è stata definita come ES pari a 0. In QUASAR IS, la normalizzazione endoscopica alla Settimana 12 è stata raggiunta nel 15% dei pazienti trattati con guselkumab e nel 5% dei pazienti nel gruppo placebo.

Esiti compositi istologici-endoscopici della mucosa

Una maggiore proporzione di pazienti trattati con guselkumab 100 mg per via sottocutanea ogni 8 settimane o 200 mg per via sottocutanea ogni 4 settimane ha raggiunto una combinazione di remissione sintomatica, normalizzazione endoscopica, remissione istologica e calprotectina fecale ≤ 250 mg/kg alla settimana rispetto al placebo (rispettivamente 22% e 28% verso 9%).

Qualità della vita correlata alla salute

Alla Settimana 12 dello studio QUASAR IS, i pazienti trattati con guselkumab hanno mostrato miglioramenti maggiori e clinicamente significativi rispetto al basale quando comparati al placebo della qualità della vita specifica per la malattia infiammatoria intestinale (*inflammatory bowel disease*, IBD) valutata in base al punteggio totale IBDQ e a tutti i punteggi dei domini IBDQ (sintomi intestinali, tra cui dolore addominale e urgenza intestinale, funzione sistemica, funzione emotiva e funzione sociale). Questi miglioramenti sono stati mantenuti nei pazienti trattati con guselkumab nello studio QUASAR MS fino alla Settimana 44.

Ricoveri ospedalieri correlati alla colite ulcerosa

Fino alla Settimana 12 dello studio QUASAR IS, percentuali inferiori di pazienti nel gruppo con guselkumab rispetto al gruppo con placebo hanno avuto ricoveri ospedalieri correlati alla colite ulcerosa (1,9%; 8/421 rispetto al 5,4% 15/280).

ASTRO

Nello studio ASTRO, i pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 1:1:1 a ricevere un'induzione con guselkumab 400 mg per via sottocutanea alle Settimane 0, 4 e 8, seguita da un mantenimento con guselkumab 100 mg per via sottocutanea ogni 8 settimane; o un'induzione con guselkumab 400 mg per via sottocutanea alle Settimane 0, 4 e 8, seguita da un mantenimento con guselkumab 200 mg per via sottocutanea ogni 4 settimane; o placebo.

Sono stati valutati in totale 418 pazienti. L'età mediana dei pazienti era di 40 anni (con un intervallo di età compreso tra 18 e 80 anni), il 38,8% era di sesso femminile e il 64,6% si identificava come bianco, il 28,9% come asiatico e il 3,1% come nero.

Ai pazienti arruolati è stato consentito di utilizzare dosi stabili di aminosalicilati orali, immunomodulatori (AZA, 6-MP, MTX) e/o corticosteroidi orali (fino a 20 mg/die di prednisone o equivalente). Al basale, il 77,3% dei pazienti riceveva aminosalicilati, il 20,1% dei pazienti riceveva immunomodulatori e il 32,8% dei pazienti riceveva corticosteroidi. Non erano consentite terapie biologiche concomitanti, JAK inibitori o S1PRM. In totale, il 40,2% dei pazienti aveva precedentemente fallito il trattamento con almeno una terapia biologica, un JAK inibitore e/o un S1PRM; il 58,1% era naïve alla terapia biologica, ai JAK inibitori e agli S1PRM, mentre l'1,7% aveva ricevuto in precedenza un farmaco biologico, un JAK inibitore o un S1PRM, ma non aveva fallito.

L'endpoint primario dello studio ASTRO era la remissione clinica definita dal mMS alla Settimana 12. Gli endpoint secondari alla Settimana 12 includevano remissione sintomatica, guarigione endoscopica, risposta clinica e guarigione istologica-endoscopica della mucosa (vedere Tabella 5). Gli endpoint secondari alla Settimana 24 includevano remissione clinica e guarigione endoscopica (vedere Tabella 6).

Tabella 5: Percentuale di pazienti che hanno raggiunto gli endpoint di efficacia alla Settimana 12 nello studio ASTRO

Endpoint	Placebo %	Guselkumab Induzione sottocutanea da 400 mg ^a %	Differenza di trattamento vs placebo (IC al 95%) ^b
Remissione clinica^c			
Popolazione totale	6% (N=139)	28% (N=279)	21% (15%; 28%) ^e
Naïve ai farmaci biologici, ai JAK inibitori e agli S1PRM ^f	9% (N=79)	36% (N=164)	27% (18%; 37%)
Precedente fallimento di farmaci biologici, di JAK inibitori e/o di S1PRM ^g	4% (N=56)	16% (N=112)	12% (3%; 20%)
Remissione sintomatica^d			
Popolazione totale	21% (N=139)	51% (N=279)	30% (22%; 39%) ^e
Naïve ai farmaci biologici, ai JAK inibitori e agli S1PRM ^f	25% (N=79)	59% (N=164)	34% (22%; 46%)
Precedente fallimento di farmaci biologici, di JAK inibitori e/o di S1PRM ^g	14% (N=56)	41% (N=112)	26% (13%; 39%)
Guarigione endoscopica^h			
Popolazione totale	13% (N=139)	37% (N=279)	24% (17%; 32%) ^e
Naïve ai farmaci biologici, ai JAK inibitori e agli S1PRM ^f	18% (N=79)	46% (N=164)	28% (17%; 40%)
Precedente fallimento di farmaci biologici, di JAK inibitori e/o di S1PRM ^g	7% (N=56)	24% (N=112)	16% (6%; 26%)
Risposta clinicaⁱ			
Popolazione totale	35% (N=139)	66% (N=279)	31% (22%; 40%) ^e
Naïve ai farmaci biologici, ai JAK inibitori e agli S1PRM ^f	42% (N=79)	71% (N=164)	30% (17%; 43%)
Precedente fallimento di farmaci biologici, di JAK inibitori e/o di S1PRM ^g	25% (N=56)	57% (N=112)	31% (17%; 45%)
Guarigione istologica-endoscopica della mucosa^j			
Popolazione totale	11% (N=139)	30% (N=279)	20% (12%; 27%) ^e
Naïve ai farmaci biologici, ai JAK inibitori e agli S1PRM ^f	14% (N=79)	38% (N=164)	25% (14%; 35%)
Precedente fallimento di farmaci biologici, di JAK inibitori e/o di S1PRM ^g	7% (N=56)	19% (N=112)	11% (1%; 20%)

^a Induzione con guselkumab 400 mg per via sottocutanea alla Settimana 0, Settimana 4 e Settimana 8.

^b Differenza di trattamento aggiustata e IC erano basati sulla differenza di rischio comune usando i pesi di strato di Mantel-Haenszel e lo stimatore della varianza di Sato. Le variabili di stratificazione utilizzate erano lo stato di fallimento di precedenti farmaci biologici, JAK inibitori e/o S1PRM (Sì o No) e il sottopunteggio endoscopico Mayo al basale (moderato [2] o severo [3]).

^c Un sottopunteggio di frequenza delle evacuazioni di 0 o 1 e non aumentato rispetto al basale, un sottopunteggio di sanguinamento rettale di 0 e un sottopunteggio endoscopico di 0 o 1 senza friabilità.

^d Un sottopunteggio di frequenza delle evacuazioni di 0 o 1 e non aumentato rispetto al basale dell'induzione, e un sottopunteggio di sanguinamento rettale di 0.

^e $p < 0,001$

^f Altri 4 pazienti nel gruppo placebo e 3 pazienti nel gruppo guselkumab erano stati precedentemente esposti a un farmaco biologico, un JAK inibitore o un S1PRM, ma non avevano fallito.

^g Include risposta inadeguata, perdita di risposta o intolleranza alla terapia biologica (bloccanti del TNF, vedolizumab), un JAK inibitore e/o un S1PRM per la colite ulcerosa.

^h Un sottopunteggio endoscopico di 0 o 1 senza friabilità.

ⁱ Riduzione rispetto al basale nel punteggio Mayo modificato di $\geq 30\%$ e ≥ 2 punti, con una riduzione ≥ 1 punto rispetto al basale nel sottopunteggio del sanguinamento rettale o un sottopunteggio del sanguinamento rettale di 0 o 1.

^j Un sottopunteggio endoscopico di 0 o 1 senza friabilità e un punteggio Geboes $\leq 3,1$ (che indica infiltrazione di neutrofili in $< 5\%$ delle cripte, nessuna distruzione delle cripte e nessuna erosione, ulcerazione o tessuto di granulazione).

Tabella 6: Percentuale di pazienti che hanno raggiunto gli endpoint di efficacia alla Settimana 24 nello studio ASTRO

Endpoint	Placebo %	Induzione s.c. con guselkumab 400 mg→ 100 mg q8w iniezione sottocutanea ^a %	Induzione s.c. con guselkumab 400 mg→ 200 mg q4w iniezione sottocutanea ^b %	Differenza di trattamento vs placebo (IC al 95%) ^c	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Remissione clinica ^d					
Popolazione totale	9% (N=139)	35% (N=139)	36% (N=140)	26% (17%; 35%) ^e	27% (18%; 36%) ^e
Naïve ai farmaci biologici, ai JAK inibitori e agli S1PRM ^f	13% (N=79)	49% (N=81)	43% (N=83)	37% (24%; 50%)	31% (18%; 44%)
Precedente fallimento di farmaci biologici, di JAK inibitori e/o di S1PRM ^g	5% (N=56)	16% (N=57)	27% (N=55)	10% (-1%; 21%)	21% (9%; 34%)
Guarigione endoscopica ^h					
Popolazione totale	12% (N=139)	40% (N=139)	45% (N=140)	28% (18%; 38%) ^e	33% (23%; 42%) ^e
Naïve ai farmaci biologici, ai JAK inibitori e agli S1PRM ^f	18% (N=79)	54% (N=81)	52% (N=83)	37% (23%; 51%)	34% (21%; 48%)
Precedente fallimento di farmaci biologici, di JAK inibitori e/o di S1PRM ^g	5% (N=56)	19% (N=57)	36% (N=55)	13% (1%; 25%)	30% (17%; 44%)

^a Induzione con guselkumab 400 mg s.c. alle Settimane 0, 4 e 8 seguita da mantenimento con guselkumab 100 mg s.c. ogni 8 settimane.

^b Induzione con guselkumab 400 mg s.c. alle Settimane 0, 4 e 8 seguita da mantenimento con guselkumab 200 mg s.c. ogni 4 settimane.

^c Differenza di trattamento aggiustata e IC erano basati sulla differenza di rischio comune usando i pesi di strato di Mantel-Haenszel e lo stimatore della varianza di Sato. Le variabili di stratificazione utilizzate erano lo stato di fallimento di precedenti farmaci biologici, JAK inibitori e/o S1PRM (Sì o No) e il sottopunteggio endoscopico Mayo al basale (moderato [2] o severo [3]).

^d Un sottopunteggio di frequenza delle evacuazioni di 0 o 1 e non aumentato rispetto al basale, un sottopunteggio di sanguinamento rettale di 0 e un sottopunteggio endoscopico di 0 o 1 senza friabilità.

^e $p < 0,001$

^f Altri 4 pazienti nel gruppo placebo, 1 paziente nel gruppo guselkumab 100 mg e 2 pazienti nel gruppo guselkumab 200 mg erano stati precedentemente esposti a un farmaco biologico, un JAK inibitore o un S1PRM., ma non avevano fallito.

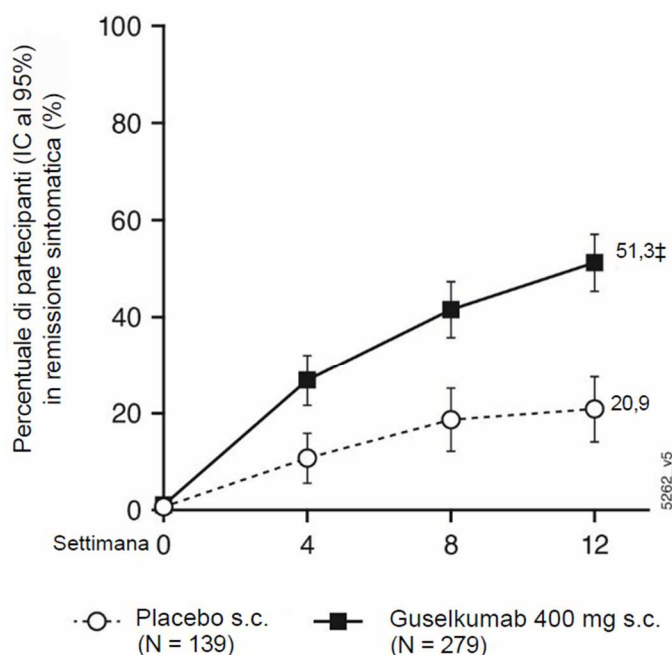
^g Include risposta inadeguata, perdita di risposta o intolleranza alla terapia biologica (bloccanti del TNF, vedolizumab), un JAK inibitore e/o un S1PRM per la colite ulcerosa.

^h Un sottopunteggio endoscopico di 0 o 1 senza friabilità.

Remissione sintomatica nel tempo

Nello studio ASTRO la remissione sintomatica, definita da un sottopunteggio della frequenza delle evacuazioni pari a 0 o 1 e non aumentato rispetto al basale, e da un sottopunteggio del sanguinamento rettale pari a 0 osservato fino alla Settimana 12, è stata ottenuta da una percentuale maggiore di pazienti nei gruppi di trattamento con guselkumab rispetto al gruppo placebo (Figura 2):

Figura 2: Percentuale di pazienti in remissione sintomatica fino alla Settimana 12 nello studio ASTRO



†p<0,001

Sottopunteggi relativi a sanguinamento rettale e frequenza delle evacuazioni

Sono state osservate riduzioni dei sottopunteggi relativi a sanguinamento rettale e frequenza delle evacuazioni già alla Settimana 2 nei pazienti trattati con guselkumab rispetto al placebo.

Valutazione istologica ed endoscopica

La remissione istologica alla Settimana 12 è stata raggiunta nel 44% dei pazienti trattati nella fase di induzione con guselkumab 400 mg per via sottocutanea rispetto al 20% dei pazienti nel gruppo placebo.

La normalizzazione endoscopica alla Settimana 24 è stata raggiunta rispettivamente nel 21% e nel 26% dei pazienti trattati nella fase di induzione con guselkumab 400 mg per via sottocutanea, seguita da guselkumab 100 mg somministrato mediante iniezione sottocutanea alla Settimana 16 e successivamente ogni 8 settimane, o guselkumab 200 mg somministrato mediante iniezione sottocutanea alla Settimana 12 e successivamente ogni 4 settimane, rispetto al 4% dei pazienti nel gruppo placebo.

Dolore addominale e urgenza intestinale

Una percentuale maggiore di pazienti trattati nella fase di induzione con guselkumab 400 mg per via sottocutanea rispetto al placebo non presentava dolore addominale (56% vs 31%) né urgenza intestinale (49% vs 24%) alla Settimana 12.

Qualità della vita correlata alla salute

La qualità della vita correlata alla salute specifica della malattia è stata valutata mediante l'IBDQ. Una percentuale maggiore di pazienti nel gruppo combinato guselkumab 400 mg s.c. (61%) ha ottenuto la remissione IBDQ alla Settimana 12 rispetto al gruppo placebo (34%).

Malattia di Crohn

L'efficacia e la sicurezza di guselkumab sono state valutate in tre studi clinici di Fase III in pazienti adulti con malattia di Crohn attiva di grado da moderato a severo che presentavano una risposta inadeguata, perdita di risposta o intolleranza a corticosteroidi orali, immunomodulatori convenzionali (AZA, 6-MP, MTX) e/o trattamento biologico (bloccante del TNF o vedolizumab): due studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo e farmaco attivo (ustekinumab), di

48 settimane, progettati in modo identico, a gruppi paralleli (GALAXI 2 e GALAXI 3) e uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli (GRAVITI) di 24 settimane. Tutti e tre gli studi avevano un disegno di studio “treat-through” (con trattamento continuo): i pazienti assegnati in modo casuale a guselkumab (o ustekinumab per GALAXI 2 e GALAXI 3) hanno mantenuto tale trattamento assegnato per tutta la durata dello studio.

GALAXI 2 e GALAXI 3

Negli studi di Fase III GALAXI 2 e GALAXI 3, la malattia di Crohn attiva di grado da moderato a severo è stata definita come un punteggio dell'indice di attività della malattia di Crohn [Crohn's Disease Activity Index, CDAI] pari a ≥ 220 e ≤ 450 e un punteggio endoscopico semplice per la malattia di Crohn (Simple Endoscopic Score - Crohn's Disease, SES-CD) pari a ≥ 6 (o ≥ 4 per i pazienti con malattia ileale isolata). Criteri aggiuntivi per GALAXI 2/3 includevano una frequenza media giornaliera delle evacuazioni (SFS) > 3 o un punteggio medio giornaliero del dolore addominale (AP) > 1 .

Negli studi GALAXI 2 e GALAXI 3, i pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 2:2:2:1 a ricevere un'induzione con guselkumab 200 mg per via endovenosa alle Settimane 0, 4 e 8 seguita da un mantenimento con guselkumab 200 mg per via sottocutanea q4w ; o un'induzione con guselkumab 200 mg per via endovenosa alle Settimane 0, 4 e 8, seguita da un mantenimento con guselkumab 100 mg per via sottocutanea q8w; o un'induzione con ustekinumab circa 6 mg/kg per via endovenosa alla Settimana 0, seguita da mantenimento con ustekinumab 90 mg per via sottocutanea q8w; o placebo. I pazienti che non hanno risposto al placebo hanno ricevuto ustekinumab a partire dalla Settimana 12.

Sono stati valutati in totale 1 021 pazienti in GALAXI 2 (n = 508) e GALAXI 3 (n = 513). L'età mediana era di 34 anni (da 18 a 83 anni), il 57,6% era di sesso maschile e il 74,3% si identificava come bianco, il 21,3% come asiatico e l'1,5% come nero.

Nello studio GALAXI 2, il 52,8% dei pazienti aveva precedentemente fallito il trattamento con almeno una terapia biologica (il 50,6% era intollerante o aveva fallito almeno una precedente terapia anti-TNF α , il 7,5% era intollerante o aveva fallito la precedente terapia con vedolizumab), il 41,9% era naïve al trattamento biologico e il 5,3% aveva precedentemente ricevuto un trattamento biologico ma non aveva fallito. Al basale, il 37,4% dei pazienti stava ricevendo corticosteroidi orali e il 29,9% dei pazienti stava ricevendo immunomodulatori convenzionali.

Nello studio GALAXI 3, il 51,9% dei pazienti aveva precedentemente fallito il trattamento con almeno un trattamento biologico (il 50,3% era intollerante o aveva fallito almeno una precedente terapia anti-TNF α , il 9,6% era intollerante o aveva fallito la precedente terapia con vedolizumab), il 41,5% era naïve al trattamento biologico e il 6,6% aveva precedentemente ricevuto un trattamento biologico ma non aveva fallito. Al basale, il 36,1% dei pazienti stava ricevendo corticosteroidi orali e il 30,2% dei pazienti stava ricevendo immunomodulatori convenzionali.

I risultati degli endpoint co-primari e secondari principali rispetto al placebo in GALAXI 2 e GALAXI 3 sono presentati nelle Tabelle 7 (Settimana 12) e 8 (Settimana 48). I risultati dei principali endpoint secondari alla Settimana 48 rispetto a ustekinumab sono presentati nelle Tabelle 9 e 10.

Tabella 7. Percentuale di pazienti che hanno raggiunto gli endpoint di efficacia co-primari e secondari principali con guselkumab rispetto al placebo alla Settimana 12 in GALAXI 2 e GALAXI 3

	GALAXI 2		GALAXI 3	
	Placebo %	Induzione endovenosa con guselkumab ^a %	Placebo %	Induzione endovenosa con guselkumab ^a %
Endpoint di efficacia co-primari				
Remissione clinica^b alla Settimana 12				
Popolazione totale	22% (N = 76)	47% ⁱ (N = 289)	15% (N = 72)	47% ⁱ (N = 293)
Naïve al trattamento biologico ^c	18% (N = 34)	50% (N = 121)	15% (N = 27)	50% (N = 123)
Precedente fallimento del trattamento biologico ^d	23% (N = 39)	45% (N = 150)	15% (N = 39)	47% (N = 150)
Risposta endoscopica^e alla Settimana 12				
Popolazione totale	11% (N = 76)	38% ⁱ (N = 289)	14% (N = 72)	36% ⁱ (N = 293)
Naïve al trattamento biologico ^c	15% (N = 34)	51% (N = 121)	22% (N = 27)	41% (N = 123)
Precedente fallimento del trattamento biologico ^d	5% (N = 39)	27% (N = 150)	8% (N = 39)	31% (N = 150)
Principali endpoint secondari di efficacia				
Remissione PRO-2^f alla Settimana 12				
Popolazione totale	21% (N = 76)	43% ⁱ (N = 289)	14% (N = 72)	42% ⁱ (N = 293)
Naïve al trattamento biologico ^c	24% (N = 34)	43% (N = 121)	15% (N = 27)	47% (N = 123)
Precedente fallimento del trattamento biologico ^d	13% (N = 39)	41% (N = 150)	13% (N = 39)	39% (N = 150)
Risposta alla stanchezza^g alla Settimana 12				
Popolazione totale	29% (N = 76)	45% ⁱ (N = 289)	18% (N = 72)	43% ⁱ (N = 293)
Naïve al trattamento biologico ^c	32% (N = 34)	48% (N = 121)	19% (N = 27)	46% (N = 123)
Precedente fallimento del trattamento biologico ^d	26% (N = 39)	41% (N = 150)	18% (N = 39)	43% (N = 150)
Remissione endoscopica^h alla Settimana 12				
Popolazione totale	1% (N = 76)	15% (N = 289)	8% (N = 72)	16% (N = 293)
Naïve al trattamento biologico ^c	3% (N = 34)	22% (N = 121)	19% (N = 27)	25% (N = 123)
Precedente fallimento del trattamento biologico ^d	0% (N = 39)	9% (N = 150)	0% (N = 39)	9% (N = 150)

- ^a Induzione endovenosa con guselkumab 200 mg alla Settimana 0, Settimana 4 e Settimana 8: due gruppi di trattamento con guselkumab sono stati combinati per questa colonna poiché i pazienti hanno ricevuto lo stesso regime di dosaggio di induzione endovenosa prima della Settimana 12.
- ^b La remissione clinica è definita come il punteggio CDAI < 150.
- ^c Altri 9 pazienti nel gruppo placebo e 38 pazienti nel gruppo guselkumab 200 mg per via endovenosa erano stati precedentemente esposti a un trattamento biologico, ma non avevano fallito.
- ^d Include risposta inadeguata, perdita di risposta o intolleranza al trattamento biologico (bloccanti del TNF o vedolizumab) per la malattia di Crohn.
- ^e La risposta endoscopica è definita come un miglioramento $\geq 50\%$ rispetto al basale nel punteggio SES-CD o il punteggio SES-CD ≤ 2 .
- ^f La remissione PRO-2 è definita come punteggio giornaliero medio AP pari o inferiore a 1 e punteggio giornaliero medio SF pari o inferiore a 3 e nessun peggioramento di AP o SF rispetto al basale.
- ^g La risposta alla stanchezza è definita come un miglioramento di ≥ 7 punti nel Modulo breve 7a relativo alla stanchezza PROMIS.
- ^h La remissione endoscopica è definita come il punteggio SES-CD ≤ 2 .
- ⁱ $p < 0,001$
- ^j $p < 0,05$

Tabella 8. Percentuale di pazienti che hanno raggiunto i principali endpoint secondari di efficacia con guselkumab rispetto al placebo alla Settimana 48 in GALAXI 2 e GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Placebo	Induzione endovenosa con guselkumab → 100 mg q8w iniezione sottocutanea ^a	Induzione endovenosa con guselkumab → 200 mg q4w iniezione sottocutanea ^b	Placebo (N = 72)	Induzione endovenosa con guselkumab → 100 mg q8w iniezione sottocutanea ^a	Induzione endovenosa con guselkumab → 200 mg q4w iniezione sottocutanea ^b
Remissione clinica senza corticosteroidi^c alla Settimana 48^f						
Popolazione totale	12% (N = 76)	45% ^e (N = 143)	51% ^e (N = 146)	14% (N = 72)	44% ^e (N = 143)	48% ^e (N = 150)
Risposta endoscopica^d alla Settimana 48^f						
Popolazione totale	7% (N = 76)	38% ^e (N = 143)	38% ^e (N = 146)	6% (N = 72)	33% ^e (N = 143)	36% ^e (N = 150)

- ^a Induzione endovenosa con guselkumab 200 mg alla Settimana 0, Settimana 4 e Settimana 8 seguita da guselkumab 100 mg per via sottocutanea q8w per un massimo di 48 settimane.
- ^b Induzione endovenosa con guselkumab 200 mg alla Settimana 0, Settimana 4 e Settimana 8 seguita da guselkumab 200 mg per via sottocutanea q4w per un massimo di 48 settimane.
- ^c La remissione clinica senza corticosteroidi è definita come punteggio CDAI < 150 alla Settimana 48 e non somministrazione di corticosteroidi alla Settimana 48.
- ^d La risposta endoscopica è definita come un miglioramento $\geq 50\%$ rispetto al basale nel punteggio SES-CD o il punteggio SES-CD ≤ 2 .
- ^e $p < 0,001$
- ^f I partecipanti che hanno soddisfatto i criteri di risposta inadeguata alla Settimana 12 sono stati considerati non rispondenti alla Settimana 48, indipendentemente dal braccio di trattamento.

Tabella 9. Percentuale di pazienti che soddisfano i principali endpoint secondari di efficacia con guselkumab rispetto a ustekinumab alla Settimana 48 in GALAXI 2 e GALAXI 3

GALAXI 2				GALAXI 3		
	Induzione endovenosa con ustekinumab 6 mg/kg → 90 mg q8w iniezione sottocutanea ^a	Induzione endovenosa con guselkumab → 100 mg q8w iniezione sottocutanea ^b	Induzione endovenosa con guselkumab → 200 mg q4w iniezione sottocutanea ^c	Induzione endovenosa con ustekinumab 6 mg/kg → 90 mg q8w iniezione sottocutanea ^a	Induzione endovenosa con guselkumab → 100 mg q8w iniezione sottocutanea ^b	Induzione endovenosa con guselkumab → 200 mg q4w iniezione sottocutanea ^c
Remissione clinica alla Settimana 48 e risposta endoscopica^d alla Settimana 48						
Popolazione totale	39% (N = 143)	42% (N = 143)	49% (N = 146)	28% (N = 148)	41% ^k (N = 143)	45% ^k (N = 150)
Risposta endoscopica^e alla Settimana 48^l						
Popolazione totale	42% (N = 143)	49% (N = 143)	56% (N = 146)	32% (N = 148)	47% (N = 143)	49% (N = 150)
Remissione endoscopica^f alla Settimana 48						
Popolazione totale	20% (N = 143)	27% (N = 143)	24% (N = 146)	13% (N = 148)	24% ^k (N = 143)	19% (N = 150)
Remissione clinica^g alla Settimana 48						
Popolazione totale	65% (N = 143)	64% (N = 143)	75% (N = 146)	61% (N = 148)	66% (N = 143)	66% (N = 150)
Remissione clinica senza corticosteroidi^h alla Settimana 48^l						
Popolazione totale	61% (N = 143)	63% (N = 143)	71% (N = 146)	59% (N = 148)	64% (N = 143)	64% (N = 150)
Remissione clinica duraturaⁱ alla Settimana 48						
Popolazione totale	45% (N = 143)	46% (N = 143)	52% (N = 146)	39% (N = 148)	50% (N = 143)	49% (N = 150)
Remissione PRO-2^j alla Settimana 48						
Popolazione totale	59% (N = 143)	60% (N = 143)	69% (N = 146)	53% (N = 148)	58% (N = 143)	56% (N = 150)

^a Induzione endovenosa con ustekinumab 6 mg/kg alla Settimana 0 seguita da ustekinumab 90 mg per via sottocutanea q8w per un massimo di 48 settimane.

^b Induzione endovenosa con guselkumab 200 mg alla Settimana 0, Settimana 4 e Settimana 8 seguita da guselkumab 100 mg per via sottocutanea q8w per un massimo di 48 settimane.

^c Induzione endovenosa con guselkumab 200 mg alla Settimana 0, Settimana 4 e Settimana 8 seguita da guselkumab 200 mg per via sottocutanea q4w per un massimo di 48 settimane.

^d Una combinazione di remissione clinica e risposta endoscopica come definito di seguito.

^e La risposta endoscopica è definita come un miglioramento $\geq 50\%$ rispetto al basale nel punteggio SES-CD o il punteggio SES-CD ≤ 2 .

^f La remissione endoscopica è definita come il punteggio SES-CD ≤ 2 .

^g La remissione clinica è definita come il punteggio CDAI < 150 .

^h La remissione clinica senza corticosteroidi è definita come il punteggio CDAI < 150 alla Settimana 48 e non somministrazione di corticosteroidi alla Settimana 48.

ⁱ La remissione clinica duratura è definita come il CDAI < 150 per $\geq 80\%$ di tutte le visite tra la Settimana 12 e la Settimana 48 (almeno 8 visite su 10), che devono includere la Settimana 48.

^j La remissione PRO-2 è definita come punteggio giornaliero medio AP pari o inferiore a 1 e punteggio giornaliero medio SF pari o inferiore a 3 e nessun peggioramento di AP o SF rispetto al basale.

^k $p < 0,05$

^l Le risposte alla Settimana 48 sono state valutate indipendentemente dalla risposta clinica alla Settimana 12

Tabella 10. Percentuale di pazienti che hanno raggiunto gli endpoint di efficacia con guselkumab rispetto a ustekinumab alla Settimana 48 negli studi GALAXI 2 e GALAXI 3 aggregati

	Induzione endovenosa con ustekinumab 6 mg/kg → 90 mg q8w iniezione sottocutanea^a	Induzione endovenosa con guselkumab → 100 mg q8w iniezione sottocutanea^b	Induzione endovenosa con guselkumab → 200 mg q4w iniezione sottocutanea^c
Remissione clinica alla Settimana 48 e risposta endoscopica^d alla Settimana 48			
Popolazione totale	34% (N = 291)	42% (N = 286)	47% (N = 296)
Naïve al trattamento biologico ^e	43% (N = 121)	51% (N = 116)	55% (N = 128)
Precedente fallimento del trattamento biologico ^f	26% (N = 156)	37% (N = 153)	41% (N = 147)
Risposta endoscopica^g alla Settimana 48			
Popolazione totale	37% (N = 291)	48% (N = 286)	53% (N = 296)
Naïve al trattamento biologico ^e	43% (N = 121)	59% (N = 116)	59% (N = 128)
Precedente fallimento del trattamento biologico ^f	31% (N = 156)	43% (N = 153)	47% (N = 147)
Remissione endoscopica^h alla Settimana 48			
Popolazione totale	16% (N = 291)	25% (N = 286)	21% (N = 296)
Naïve al trattamento biologico ^e	19% (N = 121)	34% (N = 116)	27% (N = 128)
Precedente fallimento del trattamento biologico ^f	13% (N = 156)	21% (N = 153)	14% (N = 147)
Remissione clinicaⁱ alla Settimana 48			
Popolazione totale	63% (N = 291)	65% (N = 286)	70% (N = 296)
Naïve al trattamento biologico ^e	75% (N = 121)	73% (N = 116)	77% (N = 128)
Precedente fallimento del trattamento biologico ^f	53% (N = 156)	61% (N = 153)	64% (N = 147)

-
- ^a Induzione endovenosa con ustekinumab 6 mg/kg alla Settimana 0 seguita da ustekinumab 90 mg per via sottocutanea q8w per un massimo di 48 settimane.
 - ^b Induzione endovenosa con guselkumab 200 mg alla Settimana 0, Settimana 4 e Settimana 8 seguita da guselkumab 100 mg per via sottocutanea q8w per un massimo di 48 settimane.
 - ^c Induzione endovenosa con guselkumab 200 mg alla Settimana 0, Settimana 4 e Settimana 8 seguita da guselkumab 200 mg per via sottocutanea q4w per un massimo di 48 settimane.
 - ^d Una combinazione di remissione clinica e risposta endoscopica come definito di seguito.
 - ^e Altri 14 pazienti nel gruppo ustekinumab, 21 pazienti nel gruppo guselkumab 200 mg per via sottocutanea q4w e 17 pazienti nel gruppo guselkumab 100 mg sottocutaneo q8w erano stati precedentemente esposti a un trattamento biologico, ma non avevano fallito.
 - ^f Include risposta inadeguata, perdita di risposta o intolleranza al trattamento biologico (bloccanti del TNF, vedolizumab) per la malattia di Crohn.
 - ^g La risposta endoscopica è definita come un miglioramento $\geq 50\%$ rispetto al basale nel punteggio SES-CD o il punteggio SES-CD ≤ 2 .
 - ^h La remissione endoscopica è definita come il punteggio SES-CD ≤ 2 .
 - ⁱ La remissione clinica è definita come il punteggio CDAI < 150 .

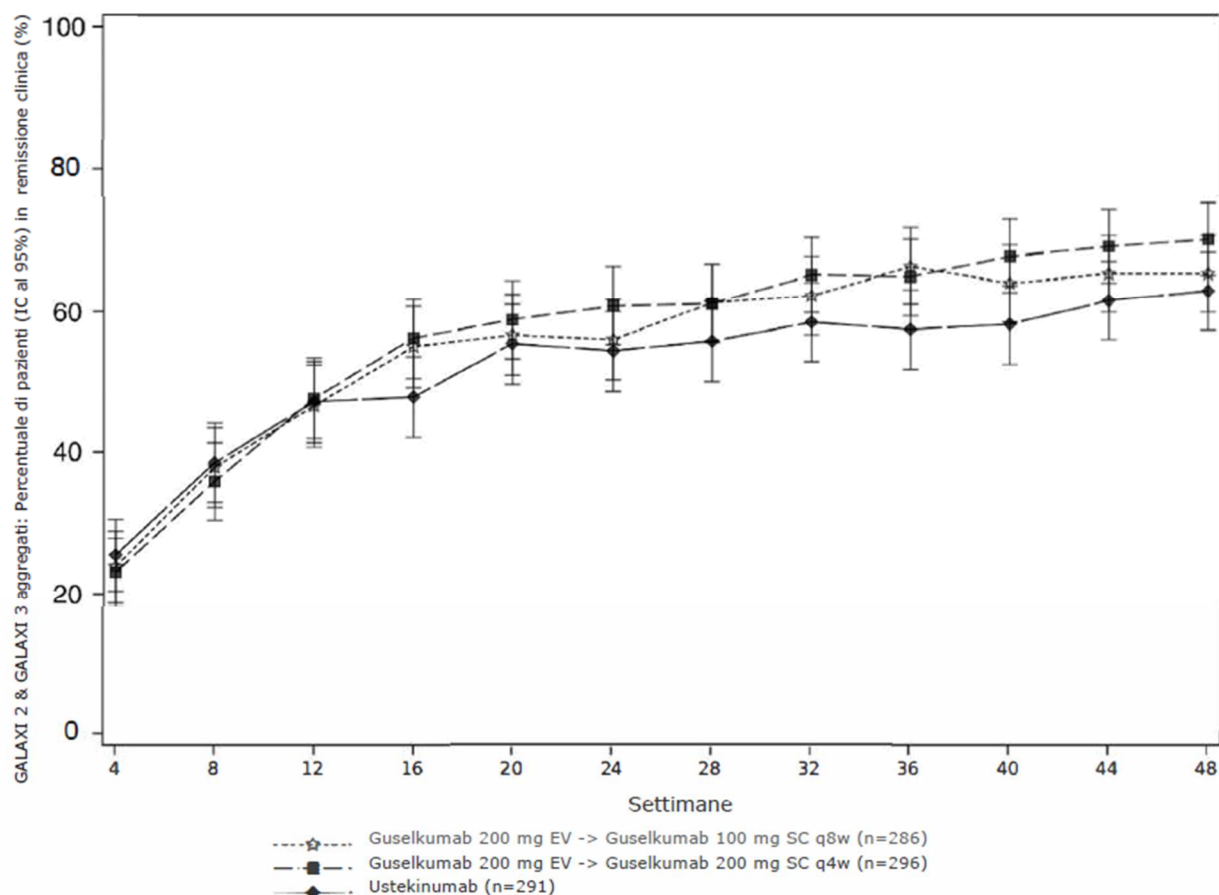
Negli studi GALAXI 2 e GALAXI 3, l'efficacia e la sicurezza di guselkumab sono state costantemente dimostrate indipendentemente da età, sesso, etnia e peso corporeo.

Nell'analisi aggregata delle sottopopolazioni degli studi GALAXI di Fase III, i pazienti con elevato carico infiammatorio dopo il completamento della somministrazione di induzione hanno ottenuto un beneficio aggiuntivo da guselkumab 200 mg per via sottocutanea q4w rispetto al regime di dosaggio di mantenimento di 100 mg per via sottocutanea q8w. È stata osservata una differenza clinicamente significativa tra i due gruppi di dosaggio di guselkumab tra i pazienti con un livello di PCR > 5 mg/L dopo il completamento dell'induzione, per gli endpoint di remissione clinica alla Settimana 48 (100 mg per via sottocutanea q8w: 54,1% vs 200 mg per via sottocutanea q4w: 71,0%); risposta endoscopica alla Settimana 48 (100 mg per via sottocutanea q8w: 36,5% vs 200 mg per via sottocutanea q4w: 50,5%); e remissione PRO-2 alla Settimana 48 (100 mg per via sottocutanea q8w: 51,8% vs 200 mg per via sottocutanea q4w: 61,7%).

Remissione clinica nel tempo

I punteggi CDAI sono stati registrati a ogni visita del paziente. La percentuale di pazienti in remissione clinica fino alla Settimana 48 è presentata nella Figura 3.

Figura 3. Percentuale di pazienti in remissione clinica fino alla Settimana 48 negli studi GALAXI 2 e GALAXI 3 aggregati



Qualità della vita correlata alla salute

Sono stati osservati miglioramenti maggiori rispetto al basale alla Settimana 12 nei gruppi di trattamento con guselkumab rispetto al placebo per la qualità della vita specifica della malattia infiammatoria intestinale (IBD) valutata tramite il punteggio totale IBDQ. I miglioramenti sono stati mantenuti fino alla Settimana 48 in entrambi gli studi.

GRAVITI

Nello studio di Fase III GRAVITI, la malattia di Crohn attiva di grado da moderato a severo è stata definita come un punteggio CDAI ≥ 220 e ≤ 450 e un SES-CD di ≥ 6 (≥ 4 per i pazienti con malattia ileale isolata) e un punteggio SF giornaliero medio ≥ 4 o un punteggio AP giornaliero medio ≥ 2 .

Nello studio GRAVITI, i pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 1:1:1 a ricevere un'induzione sottocutanea con 400 mg di guselkumab alle Settimane 0, 4 e 8 seguita da un mantenimento con guselkumab 100 mg q8w per via sottocutanea; o un'induzione sottocutanea con guselkumab 400 mg alle Settimane 0, 4 e 8, seguita da un mantenimento con guselkumab 200 mg q4w per via sottocutanea; o placebo. Tutti i pazienti del gruppo placebo che soddisfacevano i criteri di salvataggio hanno ricevuto la dose di induzione con guselkumab 400 mg per via sottocutanea alle Settimane 16, 20 e 24, seguita da guselkumab 100 mg per via sottocutanea q8w.

È stato valutato un totale di 347 pazienti. L'età mediana dei pazienti era di 36 anni (da 18 a 83 anni), il 58,5% erano maschi e il 66% si identificava come bianco, il 21,9% come asiatico e il 2,6% come nero.

Nello studio GRAVITI, il 46,4% dei pazienti aveva precedentemente fallito il trattamento con almeno un farmaco biologico, il 46,4% era naïve al trattamento biologico e il 7,2% aveva precedentemente ricevuto un trattamento biologico ma non aveva fallito. Al basale, il 29,7% dei pazienti riceveva corticosteroidi orali e il 28,5% dei pazienti riceveva immunomodulatori convenzionali.

I risultati degli endpoint di efficacia co-primari e secondari principali rispetto al placebo alla Settimana 12 sono presentati nella Tabella 11.

Tabella 11. Percentuale di pazienti che hanno raggiunto gli endpoint di efficacia co-primari e secondari principali con guselkumab rispetto al placebo alla Settimana 12 nello studio GRAVITI

	Placebo	Guselkumab 400 mg iniezione sottocutanea ^a
Endpoint di efficacia co-primari		
Remissione clinica^b alla Settimana 12		
Popolazione totale	21% (N = 117)	56% ^c (N = 230)
Naïve al trattamento biologico ^d	25% (N = 56)	50% (N = 105)
Precedente fallimento del trattamento biologico ^e	17% (N = 53)	60% (N = 108)
Risposta endoscopica^f alla Settimana 12		
Popolazione totale	21% (N = 117)	41% ^c (N = 230)
Naïve al trattamento biologico ^d	27% (N = 56)	49% (N = 105)
Precedente fallimento del trattamento biologico ^e	17% (N = 53)	33% (N = 108)
Principali endpoint secondari di efficacia		
Risposta clinica^g alla Settimana 12		
Popolazione totale	33% (N = 117)	73% ^c (N = 230)
Naïve al trattamento biologico ^d	38% (N = 56)	68% (N = 105)
Precedente fallimento del trattamento biologico ^e	28% (N = 53)	78% (N = 108)
Remissione PRO-2^h alla Settimana 12		
Popolazione totale	17% (N = 117)	49% ^c (N = 230)
Naïve al trattamento biologico ^d	18% (N = 56)	44% (N = 105)
Precedente fallimento del trattamento biologico ^e	17% (N = 53)	52% (N = 108)

^a Guselkumab 400 mg per via sottocutanea alla Settimana 0, Settimana 4 e Settimana 8

^b Remissione clinica: Punteggio CDAI < 150

^c p < 0,001

^d Altri 8 pazienti nel gruppo placebo e 17 pazienti nel gruppo guselkumab 400 mg per via sottocutanea, erano stati precedentemente esposti a un trattamento biologico ma non avevano fallito.

^e Include risposta inadeguata, perdita di risposta o intolleranza al trattamento biologico (bloccanti del TNF, vedolizumab) per la malattia di Crohn.

^f Risposta endoscopica: miglioramento ≥ 50% rispetto al basale nel punteggio SES-CD.

^g Risposta clinica: riduzione ≥ 100 punti rispetto al basale nel punteggio CDAI o il punteggio CDAI < 150.

^h Remissione PRO-2: Punteggio medio giornaliero AP pari o inferiore a 1 e punteggio medio giornaliero SF pari o inferiore a 3, e nessun peggioramento di AP o SF rispetto al basale.

La remissione clinica alla Settimana 24 è stata raggiunta da una percentuale significativamente maggiore di pazienti trattati con induzione sottocutanea di guselkumab 400 mg seguita da guselkumab 100 mg per via sottocutanea q8w o 200 mg per via sottocutanea q4w rispetto al placebo (rispettivamente 60,9% e 58,3% vs 21,4%, entrambi valori p < 0,001). La remissione clinica alla Settimana 48 è stata raggiunta rispettivamente dal 60% e dal 66,1% dei pazienti trattati con induzione sottocutanea di guselkumab 400 mg seguita da guselkumab 100 mg per via sottocutanea q8w o 200 mg per via sottocutanea q4w (entrambi valori p < 0,001 rispetto al placebo).

La risposta endoscopica alla Settimana 48 è stata raggiunta rispettivamente dal 44,3% e dal 51,3% dei pazienti trattati con induzione sottocutanea di guselkumab 400 mg seguita da guselkumab 100 mg per via sottocutanea q8w o 200 mg per via sottocutanea q4w (entrambi valori p < 0,001 rispetto al placebo).

Qualità della vita correlata alla salute

Nello studio GRAVITI, sono stati osservati miglioramenti clinicamente significativi nella qualità della vita specifica delle malattie infiammatorie intestinali (IBD), valutata tramite il punteggio totale IBDQ alla Settimana 12 e alla Settimana 24, rispetto al placebo.

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

In seguito a una singola iniezione sottocutanea di 100 mg in pazienti sani, guselkumab ha raggiunto una concentrazione massima media ($\pm$ SD) nel siero (C_{max}) di $8,09 \pm 3,68$ mcg/mL a partire da circa 5,5 giorni dopo la somministrazione della dose. La biodisponibilità assoluta di guselkumab dopo una singola iniezione sottocutanea da 100 mg è stata stimata intorno al 49% nei soggetti sani.

Nei pazienti con psoriasi a placche, le concentrazioni di guselkumab nel siero allo stato stazionario sono state raggiunte alla Settimana 20 dopo le somministrazioni per via sottocutanea di 100 mg di guselkumab alle Settimane 0 e 4, e successivamente ogni 8 settimane. Le concentrazioni minime medie allo stato stazionario di guselkumab nel siero ($\pm$ SD) in due studi di Fase III in pazienti con psoriasi a placche sono state di $1,15 \pm 0,73$ mcg/mL e $1,23 \pm 0,84$ mcg/mL. La farmacocinetica di guselkumab nei pazienti con artrite psoriasica è stata simile a quella dei pazienti con psoriasi. Dopo la somministrazione per via sottocutanea di 100 mg di guselkumab alla Settimana 0, alla Settimana 4 e successivamente ogni 8 settimane, la concentrazione sierica minima media allo stato stazionario di guselkumab è stata di circa 1,2 mcg/mL. Dopo somministrazione per via sottocutanea di 100 mg di guselkumab ogni 4 settimane, la concentrazione sierica minima media allo stato stazionario di guselkumab era di circa 3,8 mcg/mL.

La farmacocinetica di guselkumab era simile nei pazienti con colite ulcerosa e con malattia di Crohn. Dopo il regime di induzione endovenosa raccomandato di guselkumab 200 mg alle Settimane 0, 4 e 8, la concentrazione sierica media di picco di guselkumab alla Settimana 8 era di 68,27 mcg/mL nei pazienti con colite ulcerosa, e di 70,5 mcg/mL nei pazienti con la malattia di Crohn.

Seguendo il regime di dosaggio di induzione sottocutanea raccomandato di guselkumab 400 mg alle Settimane 0, 4 e 8, la concentrazione sierica di picco media di guselkumab alla Settimana 8 è stata stimata in 28,8 mcg/mL nei pazienti con colite ulcerosa e in 27,7 mcg/mL nei pazienti con la malattia di Crohn. L'esposizione sistemica totale (AUC) dopo la fase di induzione raccomandata è stata simile dopo l'induzione sottocutanea e endovenosa.

Dopo la somministrazione sottocutanea di mantenimento di guselkumab 100 mg ogni 8 settimane o guselkumab 200 mg ogni 4 settimane nei pazienti con colite ulcerosa, le concentrazioni sieriche minime medie allo stato stazionario di guselkumab erano rispettivamente di circa 1,4 mcg/mL e 10,7 mcg/mL.

Dopo la somministrazione sottocutanea di mantenimento di guselkumab 100 mg ogni 8 settimane o guselkumab 200 mg ogni 4 settimane in pazienti con malattia di Crohn, le concentrazioni sieriche minime medie allo stato stazionario di guselkumab erano rispettivamente di circa 1,2 mcg/mL e 10,1 mcg/mL.

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

Le analisi farmacocinetiche di popolazione hanno indicato che l'uso concomitante di FANS, AZA, 6-MP, corticosteroidi orali e csDMARD come MTX non ha avuto effetti sulla clearance di guselkumab.

Linearità/Non linearità

L'esposizione sistemica di guselkumab (C_{max} e AUC) è aumentata in modo quasi proporzionale alla dose in seguito a una singola iniezione sottocutanea per dosi comprese fra 10 e 300 mg in pazienti sani o in pazienti affetti da psoriasi a placche. Le concentrazioni sieriche di guselkumab erano approssimativamente proporzionali alla dose dopo somministrazione endovenosa in pazienti con colite ulcerosa o malattia di Crohn.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di guselkumab nei pazienti pediatrici con colite ulcerosa e malattia di Chron non è stata stabilita.

Pazienti anziani

Non sono stati condotti studi specifici in pazienti anziani. Dei 1384 pazienti affetti da psoriasi a placche esposti a guselkumab in studi clinici di Fase III e inclusi nell'analisi farmacocinetica della popolazione, 70 pazienti avevano un'età pari a 65 anni o superiore e comprendevano 4 pazienti con età pari a 75 anni o superiore. Dei 746 pazienti affetti da artrite psoriasica esposti a guselkumab in studi clinici di Fase III, 38 pazienti in totale avevano un'età pari o superiore a 65 anni, ma nessun paziente aveva un'età pari o superiore a 75 anni. Tra gli 859 pazienti con colite ulcerosa esposti a guselkumab negli studi clinici di Fase II/III e inclusi nell'analisi farmacocinetica di popolazione, un totale di 52 pazienti aveva un'età pari o superiore a 65 anni e 9 pazienti avevano un'età pari o superiore a 75 anni. Tra i 1 009 pazienti con malattia di Crohn esposti a guselkumab negli studi clinici di Fase III e inclusi nell'analisi farmacocinetica di popolazione, un totale di 39 pazienti aveva un'età pari o superiore a 65 anni e 5 pazienti avevano un'età pari o superiore a 75 anni.

Le analisi farmacocinetiche di popolazione dei pazienti affetti da psoriasi a placche, artrite psoriasica, colite ulcerosa, e malattia di Crohn non hanno indicato cambiamenti evidenti nella CL/F stimata in pazienti ≥ 65 anni di età rispetto ai pazienti < 65 anni di età, indicando che non era necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti più anziani.

Pazienti con compromissione renale o epatica

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

farmacocinetiche di popolazione, la clearance della creatinina o la funzione epatica non hanno avuto un impatto significativo sulla clearance di guselkumab.

Peso corporeo

La clearance e il volume di distribuzione di guselkumab aumentano con l'aumentare del peso corporeo; tuttavia, i dati osservati nelle sperimentazioni cliniche indicano che l'aggiustamento della dose per il peso corporeo non è giustificato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Negli studi di tossicità a dosi ripetute su scimmie cynomolgus, guselkumab è stato ben tollerato mediante la somministrazione per via endovenosa e sottocutanea. Una dose sottocutanea settimanale di 50 mg/kg a scimmie ha provocato valori di esposizione (AUC) che erano almeno 23 volte le massime esposizioni cliniche a seguito di una dose di 200 mg somministrata per via endovenosa. Inoltre, non sono stati osservati eventi avversi di immunotossicità o effetti farmacologici sulla sicurezza cardiovascolare durante la conduzione degli studi di tossicità a dose ripetuta o in uno studio sulla sicurezza farmacologica cardiovascolare mirata nelle scimmie cynomolgus.

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

EDTA disodio diidrato
L-istidina
L-istidina monocloridrato monoidrato
Metionina
Polisorbato 80 (E433)
Saccarosio
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali a eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6. Tremfya deve essere diluito solo con una soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%). Tremfya non deve essere somministrato in concomitanza con altri medicinali nella stessa linea endovenosa.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Soluzione diluita per infusione

La soluzione per infusione diluita può essere mantenuta a temperatura ambiente fino a 25 °C per un massimo di 10 ore. Il tempo di conservazione a temperatura ambiente inizia dopo la preparazione della soluzione diluita. L'infusione deve essere completata entro 10 ore dalla diluizione nella sacca per infusione.

Non congelare.

Smaltire eventuali porzioni inutilizzate della soluzione per infusione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Flaconcino non aperto

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 del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Concentrato per soluzione per infusione da 200 mg in un flaconcino di vetro trasparente di tipo I chiuso con un tappo in gomma butilica, un sigillo in alluminio e un coperchio ermetico in polipropilene.

Tremfya è disponibile in una confezione da 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La soluzione di Tremfya per infusione endovenosa deve essere diluita, preparata e infusa da un operatore sanitario utilizzando una tecnica asettica. Ciascun flaconcino è esclusivamente monouso.

Prima della somministrazione, ispezionare visivamente Tremfya per verificare la presenza di particelle e l'alterazione del colore. Tremfya è una soluzione trasparente da incolore a giallo chiaro che può contenere piccole particelle traslucide. Non usare se il liquido contiene particelle di grandi dimensioni, ha cambiato colore o è torbido.

Istruzioni per la diluizione e la somministrazione

Aggiungere Tremfya a una sacca per infusione endovenosa da 250 mL di soluzione iniettabile di cloruro di sodio allo 0,9% come segue:

1. Prelevare e quindi smaltire 20 mL di soluzione iniettabile di cloruro di sodio allo 0,9% dalla sacca per infusione da 250 mL che è uguale al volume di Tremfya da aggiungere.
2. Prelevare 20 mL di Tremfya dal flaconcino e aggiungerli alla sacca per infusione endovenosa da 250 mL di soluzione iniettabile di cloruro di sodio allo 0,9% per una concentrazione finale di 0,8 mg/mL. Miscelare delicatamente la soluzione diluita. Smaltire il flaconcino con la soluzione rimanente.
3. Prima dell'infusione, ispezionare visivamente la soluzione diluita per verificare la presenza di particelle e l'alterazione del colore. Infondere la soluzione diluita nell'arco di almeno un'ora.
4. Utilizzare solo un set per infusione con filtro in linea, sterile, apirogeno, a basso legame proteico (dimensioni dei pori 0,2 micrometri).
5. Non infondere Tremfya in concomitanza con altri medicinali nella stessa linea endovenosa.
6. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgio

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1234/005

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 10 Novembre 2017

Data dell'ultimo rinnovo: 15 luglio 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE PER IL RILASCIO DEI
LOTTI**
- B. CONDIZIONI O RESTRIZIONI RELATIVE ALLA
FORNITURA E ALL'UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O RESTRIZIONI RELATIVE ALL'USO
SICURO ED EFFICACE**

A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE PER IL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

Biogen Inc. (BIIB)
5000 Davis Drive
Research Triangle Park
NC27709
USA

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy
Co. Cork
Irlanda

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333CB Leiden
Paesi Bassi

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgio

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

B. CONDIZIONI O RESTRIZIONI RELATIVE ALLA FORNITURA E ALL'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).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONE DELLA PENNA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tremfya 45 mg/0,45 mL soluzione iniettabile in penna preriempita
guselkumab
Per bambini dai 6 anni di età in su con peso corporeo inferiore a 40 kg

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna penna preriempita contiene 45 mg di guselkumab in 0,45 mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: L-istidina, L-istidina monocloridrato monoidrato, polisorbato 80, saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

1 penna preriempita (VarioJect)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Non agitare.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere la penna preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
--

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

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

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

EU/1/17/1234/012

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

tremfya 45 mg/0,45 mL

17. IDENTIFICATIVO UNIVOCO- CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE
--

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO-DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DELLA PENNA PRERIEMPITA PER USO PEDIATRICO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Tremfya 45 mg/0,45 mL iniettabile
guselkumab
SC

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,45 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tremfya 100 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
guselkumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ciascuna siringa preriempita contiene 100 mg di guselkumab in 1 mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: L-istidina, L-istidina monocloridrato monoidrato, polisorbato 80, saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

1 siringa preriempita

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Non agitare.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA AVVERTENZA PARTICOLARE, SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1234/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

tremfya 100 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA DELLA CONFEZIONE MULTIPLA (COMPRESO BLUE BOX)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Tremfya 100 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
guselkumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ciascuna siringa preriempita contiene 100 mg di guselkumab in 1 mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: L-istidina, L-istidina monocloridrato monoidrato, polisorbato 80, saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

Confezione multipla: 2 (2 confezioni da 1) siringhe preriempite

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Non agitare.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA AVVERTENZA PARTICOLARE, SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1234/004 (2 confezioni, ognuna contenente 1 siringa preriempita)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

tremfya 100 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA INTERMEDIA DELLA CONFEZIONE MULTIPLA (SENZA BLUE BOX)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Tremfya 100 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
guselkumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ciascuna siringa preriempita contiene 100 mg di guselkumab in 1 mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: L-istidina, L-istidina monocloridrato monoidrato, polisorbato 80, saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

1 siringa preriempita
Componente di una confezione multipla, non può essere venduto separatamente

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Non agitare.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA AVVERTENZA PARTICOLARE, SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
--

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

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

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1234/004

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

tremfya 100 mg

17. IDENTIFICATIVO UNIVOCO- CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE
--

18. IDENTIFICATIVO UNICO-DATI LEGGIBILI
--

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Tremfya 100 mg iniettabile
guselkumab
SC

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tremfya 100 mg OnePress soluzione iniettabile in penna preriempita
guselkumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ciascuna penna preriempita contiene 100 mg di guselkumab in 1 mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: L-istidina, L-istidina monoclorigrato monoidrato, polisorbato 80, saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

1 penna preriempita

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Non agitare.

Prima dell'iniezione, leggere integralmente le istruzioni per l'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA AVVERTENZA PARTICOLARE, SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.

Tenere la penna preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1234/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

tremfya 100 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

PARTICOLARI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA DELLA CONFEZIONE MULTIPLA (COMPRESO BLUE BOX)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Tremfya 100 mg OnePress soluzione iniettabile in penna preriempita
guselkumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ciascuna penna preriempita contiene 100 mg of guselkumab in 1 mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: L-istidina, L-istidina monocloridrato monoidrato, polisorbato 80, saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

Confezione multipla: 2 (2 confezioni da 1) penne preriempite

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Non agitare.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA AVVERTENZA PARTICOLARE, SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.

Tenere la penna preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1234/003 (2 confezioni, ciascuna contenente 1 penna preriempita)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

tremfya 100 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA INTERMEDIA DELLA CONFEZIONE MULTIPLA (SENZA BLUE BOX)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Tremfya 100 mg OnePress soluzione iniettabile in penna preriempita
guselkumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ciascuna penna preriempita contiene 100 mg di guselkumab in 1 mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: L-istidina, L-istidina monoclorigrato monoidrato, polisorbato 80, saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

1 penna preriempita
Componente di una confezione multipla, non può essere venduto separatamente

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Non agitare.

Prima dell'iniezione, leggere integralmente le istruzioni per l'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA AVVERTENZA PARTICOLARE, SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere la penna preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1234/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

tremfya 100 mg

17. IDENTIFICATIVO UNIVOCO- CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**18. IDENTIFICATIVO UNICO-DATI LEGGIBILI**

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DELLA PENNA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Tremfya 100 mg iniettabile
guselkumab
SC

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tremfya 100 mg PushPen soluzione iniettabile in penna preriempita
guselkumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ciascuna penna preriempita contiene 100 mg di guselkumab in 1 mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: L-istidina, L-istidina monocloridrato monoidrato, polisorbato 80, saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

1 penna preriempita

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Non agitare.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA AVVERTENZA PARTICOLARE, SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.

Tenere la penna preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1234/010

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

tremfya 100 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

PARTICOLARI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA PER CONFEZIONE MULTIPLA (COMPRESO BLUE BOX)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Tremfya 100 mg PushPen soluzione iniettabile in penna preriempita
guselkumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ciascuna penna preriempita contiene 100 mg of guselkumab in 1 mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: L-istidina, L-istidina monocloridrato monoidrato, polisorbato 80, saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

Confezione multipla: 2 (2 confezioni da 1) penne preriempite

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Non agitare.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA AVVERTENZA PARTICOLARE, SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.

Tenere la penna preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1234/011 (2 confezioni, ciascuna contenente 1 penna preriempita)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

tremfya 100 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA INTERMEDIA DELLA CONFEZIONE MULTIPLA (SENZA BLUE BOX)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Tremfya 100 mg PushPen soluzione iniettabile in penna preriempita
guselkumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ciascuna penna preriempita contiene 100 mg di guselkumab in 1 mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: L-istidina, L-istidina monocloridrato monoidrato, polisorbato 80, saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

1 penna preriempita
Componente di una confezione multipla, non può essere venduto separatamente

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Non agitare.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA AVVERTENZA PARTICOLARE, SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere la penna preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
--

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

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

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1234/011

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

tremfya 100 mg

17. IDENTIFICATIVO UNIVOCO- CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE
--

18. IDENTIFICATIVO UNICO-DATI LEGGIBILI
--

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DELLA PENNA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Tremfya 100 mg iniettabile
guselkumab
SC

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tremfya 200 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
guselkumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ciascuna siringa preriempita contiene 200 mg di guselkumab in 2 mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: L-istidina, L-istidina monocloridrato monoidrato, polisorbato 80, saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

1 siringa preriempita

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Non agitare.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA AVVERTENZA PARTICOLARE, SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1234/006

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

tremfya 200 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA DELLA CONFEZIONE MULTIPLA (COMPRESO BLUE BOX)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Tremfya 200 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
guselkumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ciascuna siringa preriempita contiene 200 mg di guselkumab in 2 mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: L-istidina, L-istidina monocloridrato monoidrato, polisorbato 80, saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

Confezione multipla: 2 (2 confezioni da 1) siringhe preriempite

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Non agitare.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA AVVERTENZA PARTICOLARE, SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1234/007 (2 confezioni, ognuna contenente 1 siringa preriempita)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

tremfya 200 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA INTERMEDIA DELLA CONFEZIONE MULTIPLA (SENZA BLUE BOX)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Tremfya 200 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
guselkumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ciascuna siringa preriempita contiene 200 mg di guselkumab in 2 mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: L-istidina, L-istidina monoclorigrato monoidrato, polisorbato 80, saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

1 siringa preriempita
Componente di una confezione multipla, non può essere venduto separatamente

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Non agitare.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA AVVERTENZA PARTICOLARE, SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
--

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

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

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1234/007

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

tremfya 200 mg

17. IDENTIFICATIVO UNIVOCO- CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE
--

18. IDENTIFICATIVO UNICO-DATI LEGGIBILI
--

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Tremfya 200 mg iniettabile
guselkumab
SC

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

2 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tremfya 200 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
guselkumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ciascuna penna preriempita contiene 200 mg di guselkumab in 2 mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: L-istidina, L-istidina monocloridrato monoidrato, polisorbato 80, saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
PushPen
1 penna preriempita

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Non agitare.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA AVVERTENZA PARTICOLARE, SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.

Tenere la penna preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1234/008

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

tremfya 200 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

PARTICOLARI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA PER CONFEZIONE MULTIPLA (COMPRESO BLUE BOX)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Tremfya 200 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
guselkumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ciascuna penna preriempita contiene 200 mg di guselkumab in 2 mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: L-istidina, L-istidina monocloridrato monoidrato, polisorbato 80, saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

PushPen

Confezione multipla: 2 (2 confezioni da 1) penne preriempite

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Non agitare

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA AVVERTENZA PARTICOLARE, SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere la penna preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

EU/1/17/1234/009 (2 confezioni, ciascuna contenente 1 penna preriempita)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

tremfya 200 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO SCATOLA INTERMEDIA DELLA CONFEZIONE MULTIPLA (SENZA BLUE BOX)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

Tremfya 200 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
guselkumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO
--

Ciascuna penna preriempita contiene 200 mg di guselkumab in 2 mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: L-istidina, L-istidina monoclorigrato monoidrato, polisorbato 80, saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO
--

Soluzione iniettabile

PushPen

1 penna preriempita

Componente di una confezione multipla, non può essere venduto separatamente

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE
--

Uso sottocutaneo

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Non agitare.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI
--

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA AVVERTENZA PARTICOLARE, SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE
--

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere la penna preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
--

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

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

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1234/009

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

tremfya 200 mg

17. IDENTIFICATIVO UNIVOCO- CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE
--

18. IDENTIFICATIVO UNICO-DATI LEGGIBILI
--

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DELLA PENNA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Tremfya 200 mg iniettabile
guselkumab
SC

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

2 mL

6. ALTRO

PARTICOLARI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA DEL FLAONCINO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Tremfya 200 mg concentrato per soluzione per infusione
guselkumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni flaconcino contiene 200 mg di guselkumab in 20 mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: EDTA disodico diidrato, L-istidina, L-istidina monocloridrato monoidrato, metionina, polisorbato 80, saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione
200 mg/20 mL
1 flaconcino

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso e.v. dopo diluizione.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Non agitare.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA AVVERTENZA PARTICOLARE, SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
--

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

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

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1234/005

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per la mancata inclusione del Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNIVOCO- CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE
--

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. IDENTIFICATIVO UNICO-DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Tremfya 200 mg concentrato sterile
guselkumab

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso e.v. dopo diluizione.
Non agitare.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

200 mg/20 mL

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Tremfya 45 mg/0,45 mL soluzione iniettabile in penna preriempita guselkumab

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei. Questo foglio illustrativo è stato scritto per la persona che assume il farmaco. Se Lei è il genitore o il caregiver (persona che assiste il paziente) che darà Tremfya a un/a bambino/a, legga attentamente queste informazioni.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Tremfya e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Tremfya
3. Come usare Tremfya
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Tremfya
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Tremfya e a cosa serve

Tremfya contiene il principio attivo guselkumab che è un tipo di proteina chiamata anticorpo monoclonale.

Questo medicinale agisce bloccando l'attività di una proteina chiamata IL-23, che è presente con livelli più elevati nelle persone affette da psoriasi.

Psoriasi a placche nei bambini

Tremfya viene usato per trattare bambini di età pari o superiore a 6 anni affetti da "psoriasi a placche" da moderata a grave, una condizione infiammatoria che interessa la pelle.

Tremfya può migliorare la condizione cutanea e ridurre segni e sintomi, come desquamazione e arrossamento.

2. Cosa deve sapere prima di usare Tremfya

Non usi Tremfya

- se è allergico a guselkumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6). Se pensa che possa essere allergico, chieda consiglio al medico prima di usare Tremfya;
- se ha un'infezione attiva, inclusa tubercolosi attiva.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Tremfya:

- se viene trattato per un'infezione;
- se ha contratto un'infezione che non guarisce o che si ripresenta ripetutamente;
- se presenta tubercolosi o se è stato a stretto contatto con qualcuno affetto da tubercolosi;

- se ritiene di avere un'infezione o se manifesta sintomi di un'infezione (vedere di seguito "Attenzione a eventuali infezioni e reazioni allergiche");
- se ha ricevuto recentemente un vaccino o se deve ricevere un vaccino durante il trattamento con Tremfya. Prima di iniziare Tremfya, i bambini devono aver ricevuto tutte le vaccinazioni appropriate alla loro età.

Se ha dubbi sul fatto che una qualsiasi delle condizioni descritte sia valida per lei si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di assumere Tremfya.

Fare attenzione a rilevare eventuali infezioni e reazioni allergiche

Tremfya può potenzialmente causare gravi effetti indesiderati, incluse reazioni allergiche ed infezioni. Deve fare attenzione nel rilevare eventuali segni di tali condizioni mentre sta assumendo Tremfya.

I segni e i sintomi di infezione possono includere febbre o sintomi simil influenzali; dolori muscolari; tosse; respiro affannoso; sensazione di bruciore durante la minzione o minzione più frequente del consueto; sangue nell'espettorato (muco); perdita di peso; diarrea o dolore allo stomaco; pelle calda, arrossata o dolorante, o piaghe sul corpo che sono diverse da quelle della psoriasi.

Con Tremfya si sono verificate reazioni allergiche gravi. I sintomi possono includere gonfiore del viso, labbra, bocca, lingua o gola, difficoltà a deglutire o respirare, stordimento o capogiri, od orticaria (vedere "Effetti indesiderati gravi" al paragrafo 4).

Interrompa il trattamento con Tremfya ed informi **immediatamente** il medico oppure richieda **immediatamente** assistenza medica se nota la comparsa di eventuali segni di una possibile reazione allergica grave o di un'infezione.

Bambini

Non somministrare questo medicinale a bambini al di sotto dei 6 anni di età, perché non è stato studiato in questa fascia di età.

Altri medicinali e TREMFYA

Informi il medico o il farmacista:

- se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.
- se ha ricevuto di recente una vaccinazione o deve ricevere una vaccinazione. Non deve ricevere determinati tipi di vaccini (vaccini vivi) mentre usa Tremfya.

Gravidanza e allattamento

- Tremfya non deve essere usato in gravidanza in quanto gli effetti di questo medicinale nelle donne in gravidanza non sono noti. Se è una donna in età fertile, le consigliamo di evitare gravidanze; deve usare un metodo contraccettivo adeguato durante l'uso di Tremfya e per almeno 12 settimane dopo l'ultima dose di Tremfya. La invitiamo a parlare con il medico se è in corso una gravidanza, se sospetta una gravidanza o se sta pianificando una gravidanza.
- La invitiamo a parlare con il medico se sta allattando o sta pianificando di allattare. Lei e il medico dovreste decidere se lei dovrà allattare o usare Tremfya.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

È improbabile che Tremfya alteri la capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari.

Tremfya contiene polisorbato 80

Questo medicinale contiene 0,3 mg di polisorbato 80 per ogni penna preriempita, equivalente a 0,5 mg/mL. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche. Informi il medico se ha allergie note.

3. Come usare Tremfya

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Come viene somministrato Tremfya e per quanto tempo

Il medico deciderà per quanto tempo ha bisogno di usare Tremfya.

Psoriasi a placche nei bambini a partire da 6 anni di età

Bambini di peso inferiore a 40 kg:

- La dose raccomandata di Tremfya per bambini di peso inferiore a 40 kg dipende dal peso corporeo. Il Suo medico Le dirà la dose corretta da utilizzare.
- Viene utilizzata una penna preriempita contenente 45 mg/0,45 mL di Tremfya per somministrare la dose mediante iniezione sotto la cute (iniezione sottocutanea). Il medicinale può essere somministrato dal medico o dall'infermiere.
- Dopo la prima dose, riceverà la dose successiva 4 settimane più tardi e, successivamente, ogni 8 settimane.

Bambini di peso pari o superiore a 40 kg:

- Per i bambini di peso pari o superiore a 40 kg, è disponibile una siringa preriempita da 100 mg.

All'inizio, sarà il medico o l'infermiere a iniettare Tremfya. Il Suo medico potrebbe decidere che il Suo caregiver può essere in grado di somministrare Tremfya dopo aver ricevuto una formazione adeguata dal Suo medico su come iniettare Tremfya. In caso di domande sull'iniezione, si rivolga al medico o all'infermiere.

Per istruzioni dettagliate su come usare Tremfya, prima dell'uso legga attentamente il foglio illustrativo "Istruzioni per l'uso", incluso nella scatola.

Se usa più Tremfya di quanto deve

Se ha ricevuto più Tremfya di quanto deve o la dose le è stata somministrata prima di quando prescritto, informi il medico.

Se dimentica di usare Tremfya

Se ha dimenticato di iniettare una dose di Tremfya, informi il medico.

Se interrompe il trattamento con Tremfya

Non deve interrompere l'uso di Tremfya senza parlarne prima con il medico. Se dovesse interrompere il trattamento, i suoi sintomi potrebbero ricomparire.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

Smetta di usare Tremfya e informi immediatamente il medico oppure richieda immediatamente assistenza medica se nota la comparsa di uno dei seguenti effetti indesiderati:

Possibili reazioni allergiche gravi (possono interessare fino a 1 paziente su 1 000) i segni possono includere:

- difficoltà a respirare o a deglutire
- gonfiore del viso, delle labbra, della lingua o della gola
- prurito grave della pelle, con un'eruzione rossa o ponfi in rilievo
- stordimento, pressione sanguigna bassa o capogiri

Altri effetti indesiderati

I seguenti effetti indesiderati sono tutti di entità da lieve a moderata. Se uno qualsiasi di questi effetti indesiderati diventa grave, informi immediatamente il medico, il farmacista o l'infermiere.

Molto comuni (possono interessare più di un paziente su 10):

- infezioni del tratto respiratorio

Comuni (possono interessare fino a 1 paziente su 10):

- mal di testa
- dolore articolare (artralgia)
- diarrea
- aumento dei livelli degli enzimi epatici nel sangue
- eruzione cutanea
- rossore, irritazione o dolore nel sito di iniezione

Non comuni (possono interessare fino a 1 paziente su 100)

- riduzione del numero di un tipo di globuli bianchi chiamati neutrofili
- infezioni da herpes simplex
- infezione fungina della pelle, per esempio tra le dita dei piedi (ad es. piede d'atleta)
- influenza gastrointestinale (gastroenterite)
- orticaria

Raro (possono interessare fino a 1 persona su 1 000)

- reazione allergica

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Tremfya

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta della penna preriempita e sulla scatola esterna dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Tenga la penna preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Conservi questo medicinale in frigorifero (2 °C- 8 °C). Non congeli questo medicinale.

Non agiti questo medicinale.

Non usi questo medicinale se nota che è torbido o ha cambiato colore o contiene particelle di grandi dimensioni. Prima dell'uso, rimuova la scatola dal frigorifero e tenga la penna preriempita all'interno della scatola per consentirle di raggiungere la temperatura ambiente attendendo 30 minuti.

Questo medicinale è esclusivamente monouso. Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Tremfya

- Il principio attivo è guselkumab. Ciascuna penna preriempita contiene 45 mg di guselkumab in 0,45 mL di soluzione.
- Gli altri componenti sono L-istidina, L-istidina monocloridrato monoidrato, polisorbato 80 (E433), saccarosio e acqua per preparazioni iniettabili (vedi paragrafo 2 “Tremfya contiene polisorbato 80”).

Descrizione dell'aspetto di Tremfya e contenuto della confezione

Tremfya è una soluzione iniettabile (per iniezione) chiara, che può essere incolore fino a giallo chiaro. È disponibile in confezioni contenenti una penna preriempita.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333CB Leiden
Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън&ДжонсънБългария” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel.: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf: +45 45 94 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen Cilag SpA
Tel: 800.688.777/+39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il.

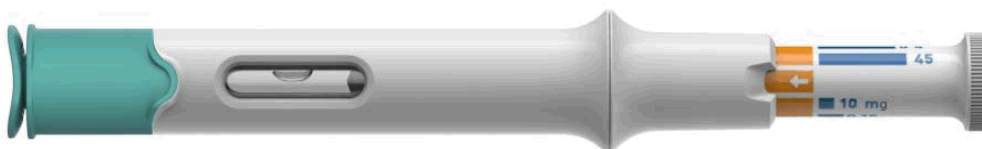
Altre fonti di informazioni

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

Istruzioni per l'uso
Tremfya 45 mg/0,45 mL soluzione iniettabile in penna preriempita
Per pazienti pediatrici di peso inferiore a 40 kg

DISPOSITIVO MONOUSO

Le presenti Istruzioni per l'uso contengono informazioni su come iniettare Tremfya.



Conoscere la propria dose.

Informazioni importanti da sapere prima di iniettare Tremfya

Tremfya è disponibile in una penna preriempita monouso che consente di impostare manualmente la dose specifica prescritta.

In caso di dubbi sulla dose corretta, rivolgersi al medico prescrittore prima di eseguire l'iniezione.

Se il medico decide che una persona che la assiste può essere in grado di eseguire le iniezioni di Tremfya a casa, **tale persona deve ricevere una formazione sul modo corretto di preparare e iniettare Tremfya prima di usare la penna preriempita.** Se la persona che la assiste non ha ricevuto formazione o avesse qualsiasi domanda, si rivolga al medico.

Legga le presenti istruzioni per l'uso prima di utilizzare la penna preriempita di Tremfya e ogni volta che riceve una nuova fornitura di farmaco. Possono esservi nuove informazioni.

Questa guida con istruzioni non deve sostituire colloqui con il medico circa la sua condizione medica o il suo trattamento.

La preghiamo inoltre di leggere attentamente il foglio illustrativo prima di iniziare l'iniezione e di discutere eventuali domande che potrebbe avere con il Suo medico o l'infermiere.

Ogni penna preriempita può essere usata una sola volta. Gettare la penna preriempita usata dopo una singola dose, anche se contiene ancora del farmaco.

Non riutilizzare la penna preriempita.



Informazioni sulla conservazione

Conservare in frigorifero a 2 °C - 8 °C.

Non congelare la penna preriempita.

Non agitare la penna preriempita.

Conservare la penna preriempita nella confezione originale per proteggerla dalla luce e da danni fisici.

Tenere la penna preriempita di Tremfya e tutti i farmaci fuori dalla portata dei bambini.



Ha bisogno di aiuto?

Si rivolga al medico per parlare di eventuali domande che potrebbe avere. Per ulteriore assistenza consulti il foglio illustrativo per i recapiti del rappresentante locale.

Parti della penna preriempita



Avrà bisogno di questi materiali:

- 1 penna preriempita

Non forniti nella scatola della penna preriempita:

- tampone imbevuto di alcol
- batuffolo di cotone o garza
- cerotto adesivo
- contenitore per oggetti taglienti

1. Preparazione



Lasci che Tremfya raggiunga la temperatura ambiente e ispezioni la confezione

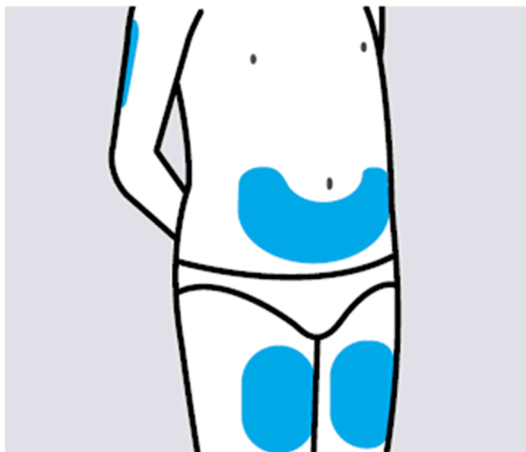
Estragga la confezione dal frigorifero e la appoggi su una superficie piana a temperatura ambiente per circa **30 minuti** prima dell'uso.

Non riscaldi la penna preriempita in nessun altro modo.

Controlli la data di scadenza ("Scad.") indicata sulla scatola.

Non utilizzi la penna preriempita se è stata superata la data di scadenza o se il sigillo sulla confezione è rotto. Si rivolga al medico o al farmacista per ottenere un'altra penna preriempita.

2. Preparazione dell'iniezione di Tremfya



Scelga il sito di iniezione

Scelga un sito in una delle seguenti aree per l'iniezione:

- Parte anteriore delle cosce
- Parte inferiore della pancia (addome inferiore), evitando l'area di 5 centimetri intorno all'ombelico
- Parte posteriore delle braccia

Non esegua l'iniezione in zone di pelle sensibile, con lividi, arrossata, screpolata, indurita, spessa, con cicatrici o affetta da psoriasi.



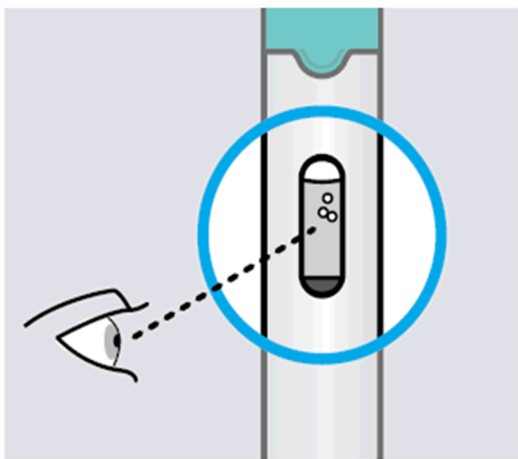
Si lavi le mani e

Pulisca il sito di iniezione

Si lavi bene le mani con sapone e acqua tiepida.

Pulisca il sito di iniezione scelto con un tampone imbevuto di alcol e lo lasci asciugare all'aria.

Non tocchi, ventili o soffi sul sito di iniezione dopo averlo pulito.



Ispezioni il liquido nella finestra di visualizzazione

Rimuova la penna preriempita dalla confezione.

Controlli il liquido contenuto nella finestra di visualizzazione. Deve essere trasparente, da incolore a giallo pallido e può contenere piccole particelle bianche o trasparenti.

Possono essere presenti anche bollicine d'aria.

È normale.

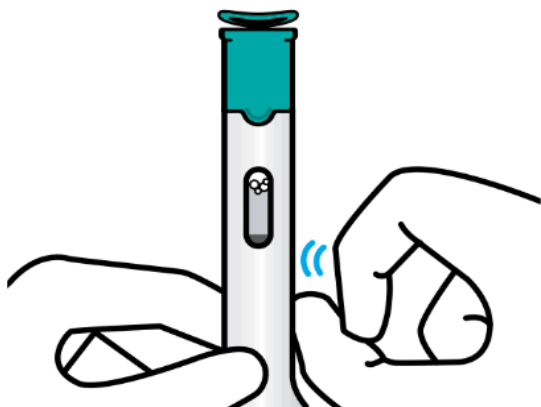
Non esegua l'iniezione se il liquido è:

- torbido o
- ha cambiato colore o
- presenta particelle di grandi dimensioni

Si rivolga al medico o al farmacista per ottenere un'altra penna preriempita

3. Rimozione delle bollicine d'aria

Tenga la penna preriempita con la punta verso l'alto durante questa fase

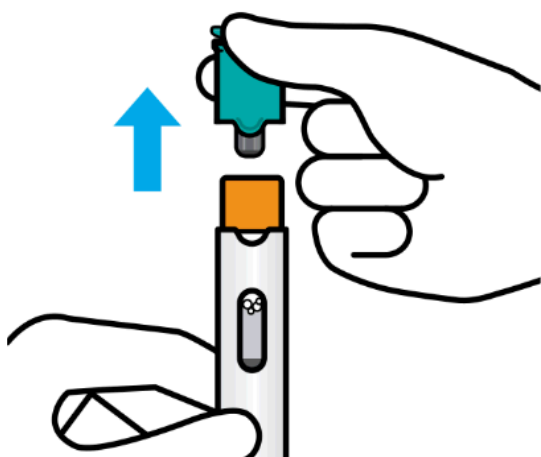


Picchiettare la penna preriempita per spostare le bollicine d'aria verso l'alto, anche se non sono visibili bollicine d'aria

Tenga la penna preriempita con il **cappuccio color verde acqua rivolto verso l'alto**.

Picchiettare delicatamente vicino alla finestra di visualizzazione. In questo modo eventuali bollicine d'aria saliranno in alto.

Non appoggi la penna preriempita prima che vengano rimosse le bollicine d'aria.



Rimuova il cappuccio

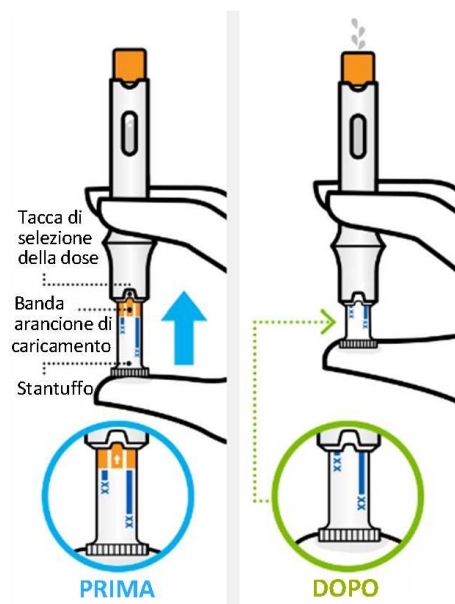
Continui a tenere la penna preriempita con il cappuccio color verde acqua rivolto verso l'alto, quindi **tiri** il cappuccio per rimuoverlo.

Dopo aver tolto il cappuccio, tenga le mani lontane dalla protezione arancione dell'ago.

Se la protezione dell'ago viene spinta troppo presto, la penna preriempita si può bloccare e non sarà possibile somministrare la dose.

Non rimetta il cappuccio, perché questa operazione può danneggiare l'ago.

Non usi la penna preriempita se è caduta dopo la rimozione del cappuccio. Si rivolga al medico o al farmacista per ottenere un'altra penna preriempita



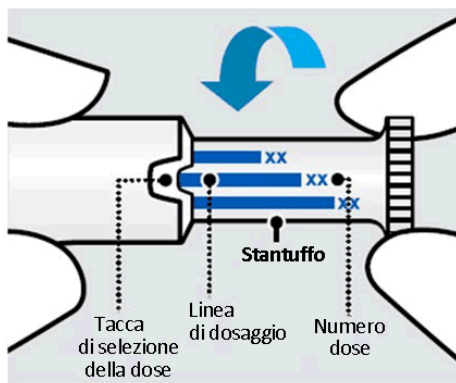
Prema lo stantuffo fino a quando non si ferma, per far fuoriuscire le bollicine d'aria

Continui a tenere la penna preriempita con la protezione dell'ago arancione rivolta verso l'alto.

Confermi la rimozione delle bolle d'aria controllando che la banda arancione di caricamento non sia più visibile nella tacca di selezione della dose.

Potrebbe fuoriuscire del liquido. È normale.

4. Impostazione della dose



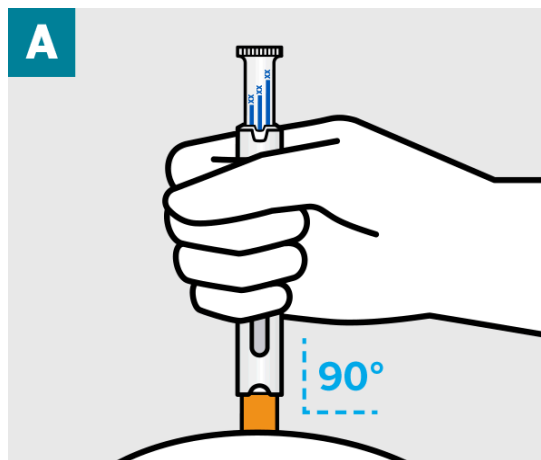
Ruoti lo stantuffo per impostare la dose

Ruota lo stantuffo fino a quando la linea di dosaggio e il numero della dose che corrispondono alla dose prescritta (vedere la tabella seguente) si trovano nella tacca di selezione della dose, come mostrato nell'immagine sopra.

Dose prescritta	Ruota lo stantuffo su:
20 mg =	20 mg
25 mg =	25
30 mg =	30
35 mg =	35
40 mg =	40
45 mg =	45

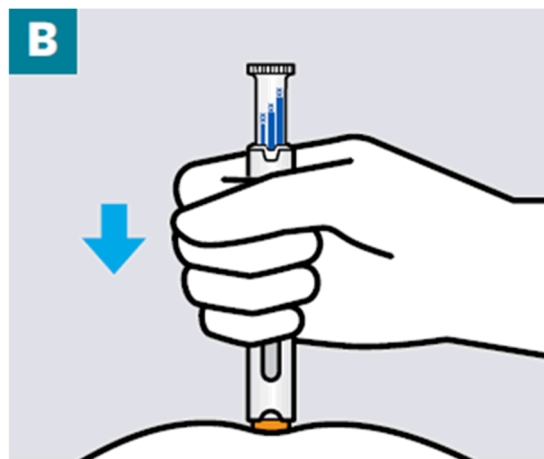
5. Iniezione di Tremfya

Prima dell'iniezione, legga tutti i punti secondari da A a D



Posizioni la penna preriempita verticalmente sul sito di iniezione

Posizioni la penna preriempita verticalmente sul sito di iniezione, con la protezione arancione dell'ago contro la pelle e la finestra di visualizzazione rivolta verso di sé. Continui a tenere la penna preriempita contro la pelle.

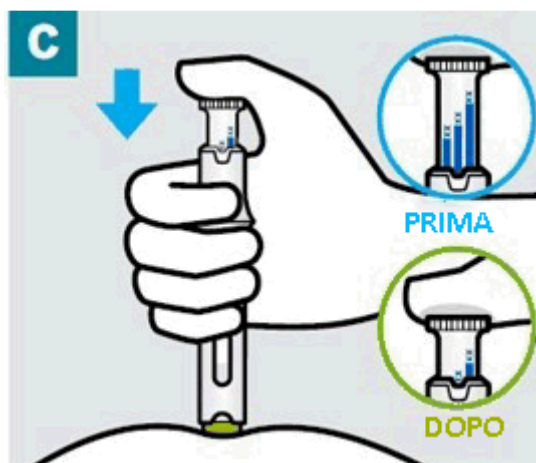


Spinga la penna preriempita verso il basso per inserire l'ago nella pelle e la tenga in posizione

Non prema ancora lo stantuffo.

Non sollevi la penna preriempita dalla pelle.

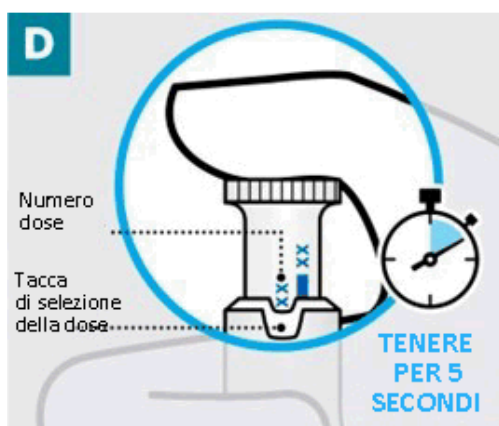
Spinga la penna preriempita nella pelle fino a quando la protezione arancione dell'ago si blocca, in modo da inserire l'ago nella pelle. Un po' di arancione sarà ancora visibile.



Prema lentamente lo stantuffo completamente verso il basso, fino a quando si ferma, per iniettare tutto il liquido

Non sollevi la penna preriempita dalla pelle durante l'iniezione.
In caso contrario, la protezione arancione dell'ago si bloccherà e non sarà possibile somministrare la dose completa.

Si avvertirà una certa resistenza premendo lo stantuffo. È normale.
Se viene impostata una dose piccola, lo stantuffo si sposterà di poco.



Tenga premuto e confermi che l'iniezione è stata completata

Tenga la penna preriempita in posizione e continui a spingere contro la pelle per **5 secondi**.

Confermi il completamento dell'iniezione controllando quanto segue:

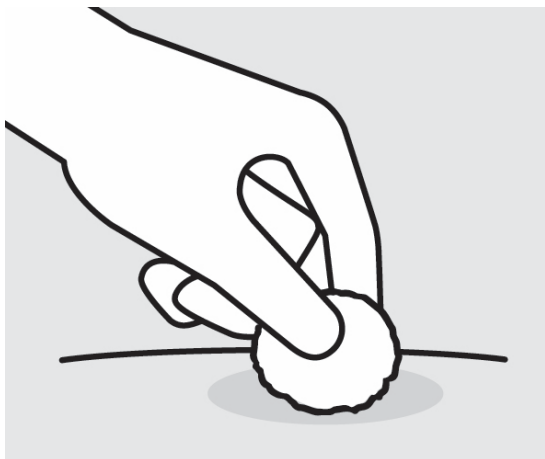
- **non è più possibile premere ulteriormente lo stantuffo verso il basso**
- **la linea blu della dose selezionata non è più visibile**
- **nella tacca di selezione della dose è visibile solo il numero della dose selezionata**

Dopo la conferma, sollevi la penna preriempita dalla pelle.

La protezione arancione dell'ago si estenderà e si bloccherà.

È normale vedere del liquido rimasto nella finestra di visualizzazione.

6. Dopo l'iniezione



Controlli il sito di iniezione

Nel sito di iniezione può essere presente una piccola quantità di sangue o di liquido. Eserciti e mantenga una lieve pressione sul sito di iniezione con un batuffolo di cotone o una garza fino a quando il sanguinamento non si interrompe.

Non strofini il sito di iniezione.

Se necessario, copra il sito di iniezione con un cerotto.



Smaltimento della penna preriempita

Metta la penna preriempita usata in un contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti immediatamente dopo l'uso.

Non getti (smaltisca) la penna preriempita nei rifiuti domestici.

Quando è pieno, si assicuri di smaltire il contenitore come indicato dal medico o dall'infermiere.

Non ricicli il contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti usato.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

“Tremfya” 100 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita guselkumab

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Tremfya e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Tremfya
3. Come usare Tremfya
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Tremfya
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Tremfya e a cosa serve

Tremfya contiene il principio attivo guselkumab che è un tipo di proteina chiamata anticorpo monoclonale.

Questo medicinale agisce bloccando l'attività di una proteina chiamata IL-23, che è presente con livelli più elevati nelle persone affette da psoriasi, artrite psoriasica, colite ulcerosa e malattia di Crohn.

Psoriasi a placche

Adulti

Tremfya viene usato per trattare adulti affetti da “psoriasi a placche” da moderata a grave, una condizione infiammatoria che interessa la pelle e le unghie.

Tremfya può migliorare la condizione cutanea e l'aspetto delle unghie e ridurre sintomi, come desquamazione, esfoliazione, prurito, dolore e bruciore.

Bambini

Tremfya viene usato per trattare bambini di età pari o superiore a 6 anni affetti da “psoriasi a placche” da moderata a grave, una condizione infiammatoria che interessa la pelle.

Tremfya può migliorare le condizioni della pelle e ridurre segni e sintomi, come desquamazione e arrossamento.

Artrite psoriasica

Tremfya viene usato per trattare una condizione chiamata “artrite psoriasica”, una malattia infiammatoria delle articolazioni spesso accompagnato da psoriasi a placche. Se lei soffre di artrite psoriasica, le saranno somministrati prima altri farmaci. Se la sua risposta a questi farmaci non dovesse essere soddisfacente, o in caso di intolleranza, le sarà somministrato Tremfya per ridurre i segni e i sintomi della malattia. Tremfya può essere usato da solo o insieme a un altro medicinale chiamato metotrexato.

L'utilizzo di Tremfya nell'artrite psoriasica le apporterà benefici riducendo i segni e i sintomi della malattia, rallentando la progressione del danno alla cartilagine e alle ossa delle articolazioni e migliorando la sua capacità di svolgere le normali attività quotidiane.

Colite ulcerosa

Tremfya è usato per trattare adulti con colite ulcerosa da moderata a grave, una malattia infiammatoria dell'intestino. Se soffre di colite ulcerosa, Le saranno somministrati prima altri farmaci. Se Lei non risponde sufficientemente bene o non tollera questi farmaci, Le potrebbe essere somministrato Tremfya.

L'utilizzo di Tremfya nella colite ulcerosa può offrirle benefici alleviando i segni e i sintomi della malattia. Tra questi, la riduzione delle feci sanguinolente, della frequenza e urgenza delle evacuazioni, del dolore addominale e dell'infiammazione della mucosa intestinale. Questi effetti possono migliorare la sua capacità di svolgere le normali attività quotidiane e diminuire la sensazione di stanchezza.

Malattia di Crohn

Tremfya è usato per trattare adulti affetti da malattia di Crohn da moderata a grave, una malattia infiammatoria dell'intestino. Se è affetto/a dalla malattia di Crohn, Le saranno somministrati prima altri farmaci. Se Lei non risponde sufficientemente bene o non riesce a tollerare questi farmaci, Le potrebbe essere somministrato Tremfya.

L'uso di Tremfya nella malattia di Crohn può esserLe utile per ridurre i segni e i sintomi della malattia, come diarrea, dolore addominale e infiammazione della mucosa intestinale. Questi effetti possono migliorare la sua capacità di svolgere le normali attività quotidiane e ridurre la stanchezza.

2. Cosa deve sapere prima di usare Tremfya

Non usi Tremfya

- se è allergico a guselkumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6). Se pensa che possa essere allergico, chiedi consiglio al medico prima di usare Tremfya;
- se ha un'infezione attiva, inclusa tubercolosi attiva (TB).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Tremfya:

- se viene trattato per un'infezione;
- se ha contratto un'infezione che non guarisce o che si ripresenta ripetutamente;
- se presenta TB o se è stato a stretto contatto con qualcuno affetto da TB;
- se ritiene di avere un'infezione o se manifesta sintomi di un'infezione (vedere di seguito "Attenzione a eventuali infezioni e reazioni allergiche");
- se ha ricevuto recentemente un vaccino o se deve ricevere un vaccino durante il trattamento con Tremfya. Prima di iniziare Tremfya, i bambini devono aver ricevuto tutte le vaccinazioni appropriate alla loro età.

Se ha dubbi sul fatto che una qualsiasi delle condizioni descritte sia valida per lei si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di assumere Tremfya.

Come indicato dal medico, potrebbe essere necessario eseguire degli esami del sangue per verificare se ha livelli elevati di enzimi epatici prima di iniziare ad utilizzare Tremfya e durante il trattamento. L'aumento degli enzimi epatici può verificarsi più frequentemente nei pazienti che utilizzano Tremfya ogni 4 settimane rispetto ai pazienti che utilizzano Tremfya ogni 8 settimane (vedere "Come usare Tremfya" al paragrafo 3).

Fare attenzione a rilevare eventuali infezioni e reazioni allergiche

Tremfya può potenzialmente causare gravi effetti indesiderati, incluse reazioni allergiche ed infezioni. Deve fare attenzione nel rilevare eventuali segni di tali condizioni mentre sta assumendo Tremfya.

I segni o sintomi di infezione possono includere febbre o sintomi simil influenzali; dolori muscolari; tosse; respiro affannoso; sensazione di bruciore durante la minzione o minzione più frequente del consueto; sangue nell'espettorato (muco); perdita di peso; diarrea o dolore allo stomaco; pelle calda, arrossata o dolorante, o piaghe sul corpo che sono diverse da quelle della psoriasi.

Con Tremfya si sono verificate reazioni allergiche gravi. I sintomi possono includere gonfiore del viso, labbra, bocca, lingua o gola, difficoltà a deglutire o respirare, stordimento o capogiri, od orticaria (vedere "Effetti indesiderati gravi" al paragrafo 4).

Interrompa il trattamento con Tremfya ed informi **immediatamente** il medico oppure richieda **immediatamente** assistenza medica se nota la comparsa di eventuali segni di una possibile reazione allergica grave o di un'infezione.

Bambini e adolescenti

Non somministrare questo medicinale a bambini di età inferiore a 6 anni affetti da psoriasi a placche o ai soggetti di età inferiore a 18 anni affetti da artrite psoriasica, colite ulcerosa e malattia di Crohn perché non è stato studiato in queste fasce d'età.

Altri medicinali e TREMFYA

Informi il medico o il farmacista:

- se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.
- se ha ricevuto di recente una vaccinazione o deve ricevere una vaccinazione. Non deve ricevere determinati tipi di vaccini (vaccini vivi) mentre usa Tremfya.

Gravidanza e allattamento

- Tremfya non deve essere usato in gravidanza in quanto gli effetti di questo medicinale nelle donne in gravidanza non sono noti. Se è una donna in età fertile, le consigliamo di evitare gravidanze; deve usare un metodo contraccettivo adeguato durante l'uso di Tremfya e per almeno 12 settimane dopo l'ultima dose di Tremfya. La invitiamo a parlare con il medico se è in corso una gravidanza, se sospetta una gravidanza o se sta pianificando una gravidanza.
- La invitiamo a parlare con il medico se sta allattando o sta pianificando di allattare. Lei e il medico dovreste decidere se lei dovrà allattare o usare Tremfya.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

È improbabile che Tremfya alteri la capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari.

Tremfya contiene polisorbato 80

Questo medicinale contiene 0,5 mg di polisorbato 80 per ogni siringa preriempita, equivalente a 0,5 mg/mL. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche. Informi il medico se ha allergie note.

3. Come usare Tremfya

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Come viene somministrato Tremfya e per quanto tempo

Il medico deciderà per quanto tempo ha bisogno di usare Tremfya.

Psoriasi a placche

Adulti:

- La dose è 100 mg (il contenuto di 1 siringa preriempita) somministrata mediante iniezione sotto la cute (iniezione sottocutanea). Il medicinale può essere somministrato dal medico o dall'infermiere.
- Dopo la prima dose, riceverà la dose successiva 4 settimane più tardi e, successivamente, ogni 8 settimane.

Bambini:

- Per bambini di peso pari o superiore a 40 kg la dose è 100 mg (il contenuto di 1 siringa preriempita) somministrata mediante iniezione sotto la cute (iniezione sottocutanea). Il medicinale può essere somministrato dal medico o dall'infermiere.
- Per i bambini di peso inferiore a 40 kg è disponibile una penna preriempita da 45 mg/0,45 mL.
- Dopo la prima dose, riceverà la dose successiva 4 settimane più tardi e, successivamente, ogni 8 settimane.

Artrite psoriasica

- La dose è 100 mg (il contenuto di 1 siringa preriempita) somministrata mediante iniezione sotto la cute (iniezione sottocutanea). Il medicinale può essere somministrato dal medico o dall'infermiere.
- Dopo la prima dose, riceverà la dose successiva 4 settimane più tardi e, successivamente, ogni 8 settimane. Per alcuni pazienti, è possibile che dopo la prima dose Tremfya venga somministrato ogni 4 settimane. Sarà il medico a decidere la frequenza di somministrazione di Tremfya.

Colite ulcerosa

Inizio del trattamento:

Il trattamento iniziale può essere somministrato mediante infusione endovenosa o somministrazione sottocutanea:

- Infusione endovenosa: la prima dose di Tremfya è di 200 mg e sarà somministrata dal medico o dall'infermiere mediante infusione endovenosa (flebo in una vena del braccio). Dopo la prima dose, riceverà una seconda dose 4 settimane dopo e successivamente una terza dose dopo altre 4 settimane.
- Somministrazione sottocutanea: la prima dose di Tremfya è di 400 mg e sarà somministrata sotto la pelle (iniezione sottocutanea) in diversi punti del corpo. Dopo la prima dose, riceverà una seconda dose 4 settimane dopo e successivamente una terza dose dopo altre 4 settimane.

Terapia di mantenimento:

una dose di mantenimento di Tremfya sarà somministrata mediante iniezione sotto la pelle (iniezione sottocutanea) con 100 mg o 200 mg. Il medico deciderà quale dose di mantenimento riceverà:

- Una dose da 100 mg sarà somministrata 8 settimane dopo la terza dose di inizio del trattamento e successivamente ogni 8 settimane.
- Una dose da 200 mg sarà somministrata 4 settimane dopo la terza dose di inizio del trattamento e successivamente ogni 4 settimane.

Malattia di Crohn

Inizio del trattamento:

Il trattamento iniziale può essere somministrato mediante infusione endovenosa o somministrazione sottocutanea:

- Infusione endovenosa: la prima dose di Tremfya è di 200 mg e sarà somministrata dal medico o dall'infermiere mediante infusione endovenosa (flebo in una vena del braccio). Dopo la prima dose, riceverà una seconda dose 4 settimane dopo e successivamente una terza dose dopo altre 4 settimane.
- Somministrazione sottocutanea: la prima dose di Tremfya è di 400 mg e sarà somministrata sotto la pelle (iniezione sottocutanea) in diversi punti del corpo. Dopo la prima dose, riceverà una seconda dose 4 settimane dopo e successivamente una terza dose dopo altre 4 settimane.

Terapia di mantenimento:

una dose di mantenimento di Tremfya sarà somministrata mediante iniezione sotto la pelle (iniezione sottocutanea) con 100 mg o 200 mg. Il medico deciderà quale dose di mantenimento riceverà:

- Una dose di 100 mg sarà somministrata 8 settimane dopo la terza dose di inizio del trattamento e successivamente ogni 8 settimane.
- Una dose di 200 mg sarà somministrata 4 settimane dopo la terza dose di inizio del trattamento e successivamente ogni 4 settimane.

Lei potrà decidere insieme al medico di assumere Tremfya da solo e in questo caso, le sarà fornita una spiegazione su come iniettare Tremfya. La invitiamo a parlare con il medico o con l'infermiere se ha eventuali domande circa l'autosomministrazione dell'iniezione. È importante non tentare di iniettare da solo il medicinale fino a quando non sia stato formato dal medico o dal infermiere.

I bambini di età inferiore ai 18 anni non devono auto-iniettarsi Tremfya. Il Suo medico potrebbe decidere che il Suo caregiver potrebbe essere in grado di somministrare Tremfya dopo aver ricevuto una formazione adeguata su come iniettare Tremfya.

Per istruzioni dettagliate su come usare Tremfya, prima dell'uso legga attentamente il foglio illustrativo "Istruzioni per l'uso", incluso separatamente nella scatola.

Se usa più Tremfya di quanto deve

Se ha ricevuto più Tremfya di quanto deve o la dose le è stata somministrata prima di quando prescritto, informi il medico.

Se dimentica di usare Tremfya

Se ha dimenticato di iniettare una dose di Tremfya, informi il medico.

Se interrompe il trattamento con Tremfya

Non deve interrompere l'uso di Tremfya senza parlarne prima con il medico. Se dovesse interrompere il trattamento, i suoi sintomi possono ricomparire.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

Interrompa l'uso di Tremfya e informi immediatamente il medico oppure richieda immediatamente assistenza medica se nota la comparsa di uno dei seguenti effetti indesiderati:

Possibili reazioni allergiche gravi (possono interessare fino a 1 paziente su 1 000) - i segni o sintomi possono includere:

- difficoltà a respirare o a deglutire
- gonfiore del viso, delle labbra, della lingua o della gola
- prurito grave della pelle, con un'eruzione rossa o ponfi in rilievo
- stordimento, pressione sanguigna bassa o capogiri

Altri effetti indesiderati

I seguenti effetti indesiderati sono tutti di entità da lieve a moderata. Se uno qualsiasi di questi effetti indesiderati diventa grave, informi immediatamente il medico, il farmacista o l'infermiere.

Molto comuni (possono interessare più di un paziente su 10):

- infezioni del tratto respiratorio

Comuni (possono interessare fino a 1 paziente su 10):

- mal di testa

- dolore articolare (artralgia)
- diarrea
- aumento dei livelli degli enzimi epatici nel sangue
- eruzione cutanea
- rossore, irritazione o dolore nel sito di iniezione

Non comuni (possono interessare fino a 1 paziente su 100)

- riduzione del numero di un tipo di globuli bianchi chiamati neutrofili
- infezioni da herpes simplex
- infezione fungina della pelle, per esempio tra le dita dei piedi (ad es. piede d'atleta)
- influenza gastrointestinale (gastroenterite)
- orticaria

Raro (possono interessare fino a 1 persona su 1 000)

- reazione allergica

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Tremfya

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta della siringa e sulla scatola esterna dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Tenga la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Conservi questo medicinale in frigorifero (2 °C - 8 °C). Non congeli questo medicinale.

Non agiti questo medicinale.

Non usi questo medicinale se nota che è torbido o ha cambiato colore o contiene particelle di grandi dimensioni. Prima dell'uso, rimuova la scatola dal frigorifero e tenga la siringa preriempita all'interno della scatola per consentirle di raggiungere la temperatura ambiente attendendo 30 minuti.

Questo medicinale è esclusivamente monouso. Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Tremfya

- Il principio attivo è guselkumab. Ciascuna siringa preriempita contiene 100 mg di guselkumab in 1 mL di soluzione.
- Gli altri componenti sono L-istidina, L-istidina monocloridrato monoidrato, polisorbato 80 (E433), saccarosio e acqua per preparazioni iniettabili (vedi paragrafo 2 "Tremfya contiene polisorbato 80").

Descrizione dell'aspetto di Tremfya e contenuto della confezione

Tremfya è una soluzione iniettabile (per iniezione) chiara, che può essere incolore fino a giallo chiaro. È disponibile in confezioni contenenti una siringa preriempita e in confezione multipla da 2 scatole, ciascuna contenente 1 siringa preriempita. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333CB Leiden
Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България

„Джонсън&ДжонсънБългария” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel.: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf: +45 45 94 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0 800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen Cilag SpA
Tel: 800.688.777/+39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il.

Altre fonti di informazioni

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

**Istruzioni per l'uso
di Tremfya
100 mg in siringa preriempita**



DISPOSITIVO MONOUSO

Importante

Se il medico decide che Lei o una persona che l'assiste può essere in grado di eseguire le iniezioni di Tremfya a casa, deve ricevere una formazione sul modo corretto di preparare e iniettare Tremfya usando la siringa preriempita, prima di tentare l'iniezione. Non provi a iniettarsi fino a quando non Le è stato mostrato il modo giusto per somministrare le iniezioni dal Suo medico.

Per i pazienti pediatrici, Tremfya deve essere somministrato da un medico o un infermiere o un caregiver a cui il medico abbia mostrato il modo giusto per somministrare le iniezioni.

La preghiamo di leggere attentamente queste Istruzioni per l'uso, prima di utilizzare la siringa preriempita di Tremfya e ogni volta che necessita di una iniezione. Possono esservi nuove informazioni. Questa guida con istruzioni non deve sostituire il colloquio con il medico circa la Sua condizione medica o il Suo trattamento. Inoltre, La preghiamo di leggere attentamente il Foglio illustrativo prima di iniziare l'iniezione e di discutere eventuali domande che Lei può avere con il medico o l'infermiere.

La siringa preriempita di Tremfya è intesa per essere iniettata sotto la pelle, non nel muscolo o in vena. Dopo l'iniezione, l'ago si ritrae nel corpo del dispositivo e si bloccherà in posizione.



Informazioni per la conservazione

Conservare in frigorifero a una temperatura compresa tra 2° e 8°C. **Non** congelare.

Conservi la siringa preriempita nella confezione originale per proteggerla dalla luce e da danni fisici.

Tenere TREMFYA e tutti i medicinali fuori dalla portata dei bambini.

Non agitare la siringa preriempita in alcun momento.

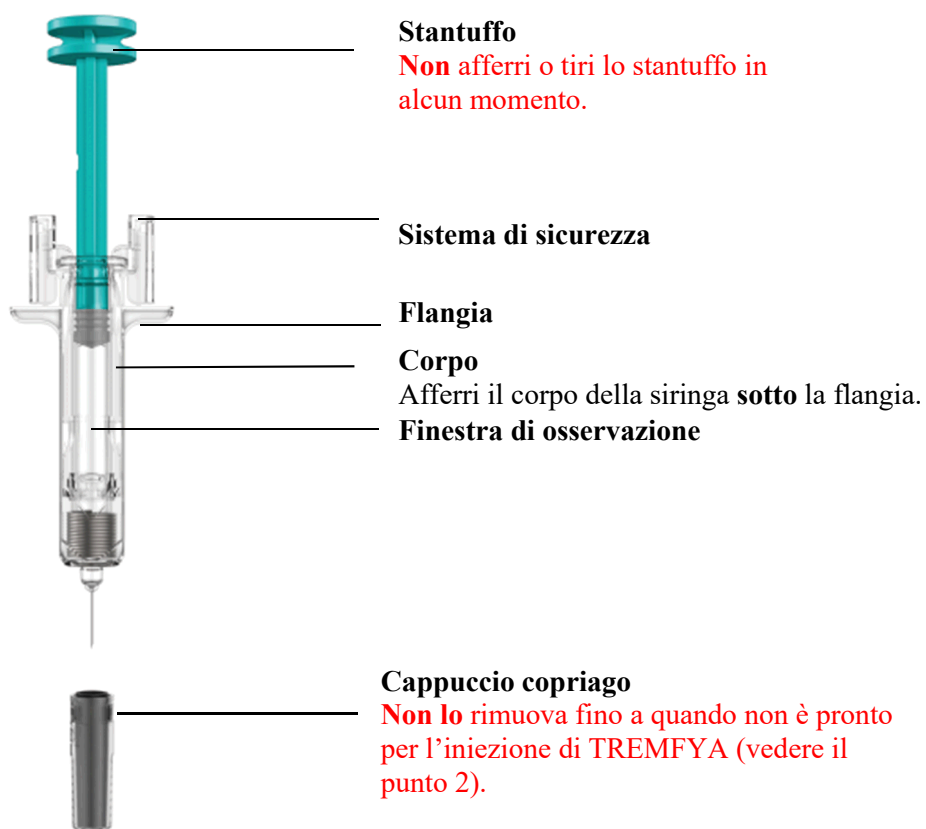


Ha bisogno di aiuto?

Chiami il medico per parlare di eventuali domande che Lei può avere. Per ulteriore assistenza o per condividere la sua opinione, faccia riferimento al Foglio illustrativo per le informazioni di contatto del rappresentante locale.

Descrizione dell'uso della siringa preriempita

Prima dell'iniezione



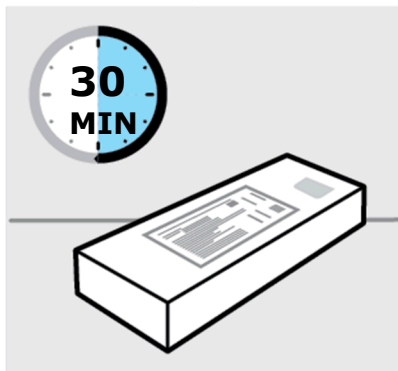
Dopo l'iniezione



Avrà bisogno dei seguenti materiali:

- **1 Tampone imbevuto di alcol**
- **1 Batuffolo di cotone idrofilo o garza**
- **1 Cerotto**
- **1 Contenitore per oggetti taglienti** (vedere il punto 3)

1. Preparazione per l'iniezione



Ispezioni la scatola

Rimuova la scatola con la siringa preriempita dal frigorifero.

Tenga la siringa preriempita nella scatola e l'appoggi su una superficie piana a temperatura ambiente per **almeno 30 minuti** prima dell'uso.

Non riscaldi in nessun altro modo.

Controlli la data di scadenza ('Scad') sul retro della scatola.

Non utilizzi se è stata superata la data di scadenza.

Non inietti se il sigillo sulla scatola è rotto.

Si rivolga al medico o al farmacista per avere un'altra siringa.



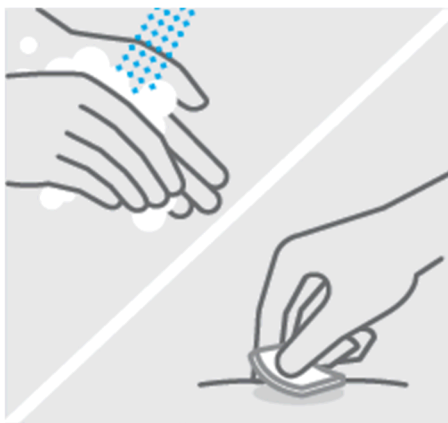
Scelta del sito di iniezione

Scelga una delle seguenti aree per l'iniezione:

- **Parte anteriore delle cosce** (consigliata)
- Addome inferiore
Non utilizzi l'area di 5 centimetri attorno all'ombelico.
- Parte posteriore delle braccia (se una persona L'assiste nel fare l'iniezione)

Non inietti la soluzione in aree della pelle doloranti, con lividi, arrossate, screpolate o indurite.

Non pratichi l'iniezione in zone con cicatrici o smagliature.

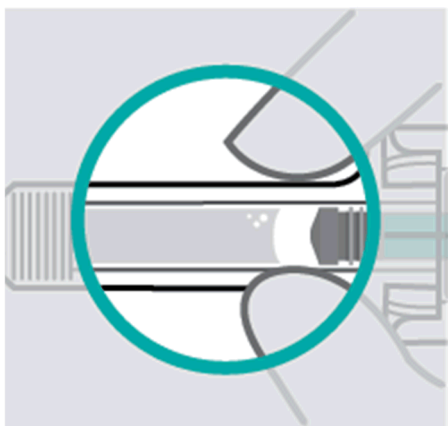


Pulizia del sito di iniezione

Si lavi bene le mani con sapone e acqua tiepida.

Pulisca il sito di iniezione scelto con un tampone imbevuto di alcol e faccia asciugare.

Non tocchi, ventili o soffi sul sito di iniezione dopo averlo pulito.



Ispezione del liquido

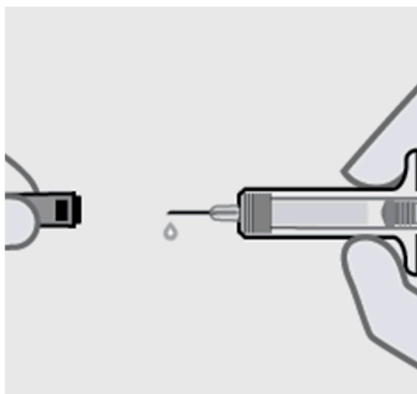
Rimuova la siringa preriempita dalla scatola.

Controlli il liquido contenuto nella finestra di osservazione. Deve avere un colore da chiaro a giallo pallido, e può contenere piccole particelle bianche o chiare. Potrà, inoltre, vedere una o più bollicine d'aria.

Questo è normale.

Non esegua l'iniezione se il liquido è opaco o ha cambiato colore o presenta particelle di grandi dimensioni. Se ha dei dubbi, chiami il medico o il farmacista per avere un'altra siringa.

2. Iniezione di TREMFYA usando la siringa preriempita



Rimuova il cappuccio copriago

Tenga la siringa afferrandola dal corpo e tolga il cappuccio copriago, mantenendolo dritto.

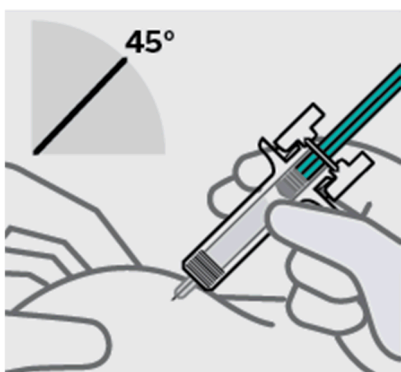
È normale vedere una goccia di liquido.

Inietti entro 5 minuti dalla rimozione del cappuccio copriago.

Non rimetta il cappuccio copriago, in quanto questo può danneggiare l'ago.

Non tocchi l'ago ed eviti che questo tocchi qualsiasi superficie.

Non utilizzi la siringa preriempita di Tremfya se è caduta. Si rivolga al medico o al farmacista per avere un'altra siringa.



Posizione delle dita e inserimento dell'ago

Collochi il pollice, l'indice e le dita medie **direttamente sotto la flangia della siringa**, come mostrato.

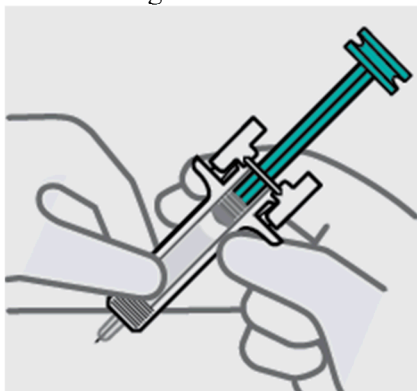
Non tocchi lo stantuffo o l'area sopra la flangia della siringa in quanto questo può causare l'attivazione del sistema di sicurezza dell'ago.

Utilizzi l'altra mano per afferrare la pelle in corrispondenza del sito di iniezione.

Posizioni la siringa a un angolo di circa 45 gradi rispetto alla pelle.

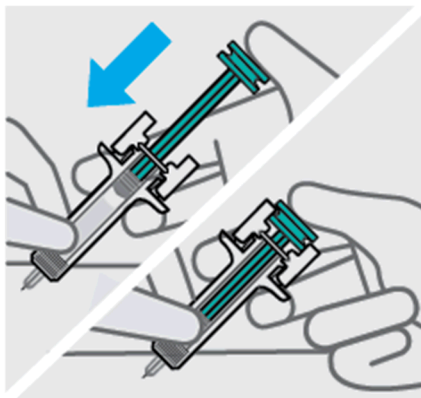
È importante sollevare un'area di pelle sufficiente per praticare l'**iniezione sotto la pelle** e non nel muscolo.

Inserisca l'ago con un movimento rapido, come quando si lancia una freccetta.



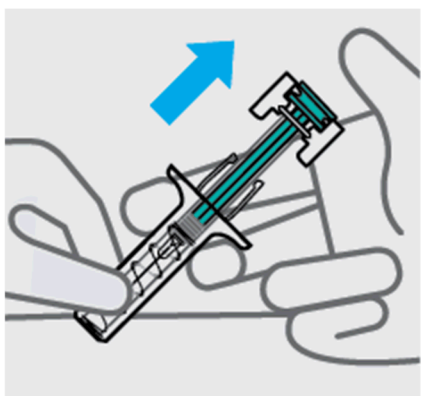
Rilasci la pelle e riposizioni la mano

Usi la mano libera per afferrare il corpo della siringa.



Prema lo stantuffo

Collochi il pollice della mano opposta sullo stantuffo e preme lo stantuffo **fino in fondo fino a quando non si blocca.**



Rilasci la pressione dallo stantuffo

Il sistema di sicurezza coprirà l'ago e lo bloccherà in posizione, e l'ago verrà rimosso dalla pelle.

3. Dopo l'iniezione

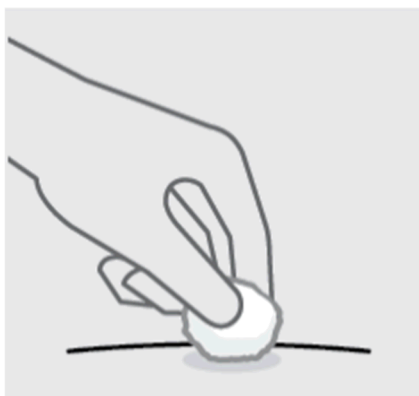


Getti via immediatamente la siringa preriempita usata

Metta la siringa usata in un contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti immediatamente dopo l'uso.

Non getti (smaltisca) la siringa preriempita nei rifiuti domestici.

Si assicuri di smaltire il contenitore (quando è pieno) come indicato dal medico o dall'infermiere.



Controlli il sito di iniezione

Può essere presente una piccola quantità di sangue o di liquido in corrispondenza del sito di iniezione. Eserciti pressione sulla pelle con un batuffolo di cotone o una garza fino a quando il sanguinamento non si interrompe.

Non strofini il sito di iniezione.

Se necessario, copra il sito di iniezione con un cerotto.

L'iniezione è ora completata!

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Tremfya 100 mg OnePress soluzione iniettabile in penna preriempita guselkumab

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, all'infermiere o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Tremfya e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Tremfya
3. Come usare Tremfya
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Tremfya
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Tremfya e a cosa serve

Tremfya contiene il principio attivo guselkumab che è un tipo di proteina chiamata anticorpo monoclonale.

Questo medicinale agisce bloccando l'attività di una proteina chiamata IL-23, che è presente con livelli più elevati nelle persone affette da psoriasi, artrite psoriasica, colite ulcerosa e malattia di Crohn.

Psoriasi a placche

Tremfya viene usato per trattare adulti affetti da "psoriasi a placche" da moderata a grave, una condizione infiammatoria che interessa la pelle e le unghie.

Tremfya può migliorare la condizione cutanea e l'aspetto delle unghie e ridurre i sintomi, come desquamazione, perdita di capelli, esfoliazione, prurito, dolore e bruciore.

Artrite psoriasica

Tremfya viene usato per trattare una condizione chiamata "artrite psoriasica", una malattia infiammatoria delle articolazioni spesso accompagnata da psoriasi a placche. Se lei soffre di artrite psoriasica, le saranno somministrati prima altri farmaci. Se la sua risposta a questi farmaci non dovesse essere soddisfacente, o in caso di intolleranza, le sarà somministrato Tremfya per ridurre i segni e i sintomi della malattia. Tremfya può essere usato da solo o insieme a un altro medicinale chiamato metotrexato.

L'utilizzo di Tremfya nell'artrite psoriasica le apporterà benefici riducendo i segni e i sintomi della malattia, rallentando la progressione del danno alla cartilagine e alle ossa delle articolazioni e migliorando la sua capacità di svolgere le normali attività quotidiane.

Colite ulcerosa

Tremfya è usato per trattare adulti con colite ulcerosa da moderata a grave, una malattia infiammatoria dell'intestino. Se soffre di colite ulcerosa, Le saranno somministrati prima altri farmaci. Se Lei non risponde sufficientemente bene o non tollera questi farmaci, Le potrebbe essere somministrato Tremfya.

L'utilizzo di Tremfya nella colite ulcerosa può offrirle benefici alleviando i segni e i sintomi della malattia. Tra questi, la riduzione delle feci sanguinolente, della frequenza e urgenza delle evacuazioni, del dolore addominale e dell'infiammazione della mucosa intestinale. Questi effetti possono migliorare la sua capacità di svolgere le normali attività quotidiane e diminuire la sensazione di stanchezza.

Malattia di Crohn

Tremfya è usato per trattare adulti affetti da malattia di Crohn da moderata a grave, una malattia infiammatoria dell'intestino. Se è affetto/a dalla malattia di Crohn, Le saranno somministrati prima altri farmaci. Se Lei non risponde sufficientemente bene o non riesce a tollerare questi farmaci, Le potrebbe essere somministrato Tremfya.

L'uso di Tremfya nella malattia di Crohn può esserLe utile per ridurre i segni e i sintomi della malattia, come diarrea, dolore addominale e infiammazione della mucosa intestinale. Questi effetti possono migliorare la sua capacità di svolgere le normali attività quotidiane e ridurre la stanchezza.

2. Cosa deve sapere prima di usare Tremfya

Non usi Tremfya

- se è allergico a guselkumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6). Se pensa che possa essere allergico, chiedi consiglio al medico prima di usare Tremfya;
- se ha un'infezione attiva, inclusa tubercolosi attiva (TB).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Tremfya:

- se viene trattato per un'infezione;
- se ha contratto un'infezione che non guarisce o che si ripresenta ripetutamente;
- se presenta TB o se è stato a stretto contatto con qualcuno affetto da TB;
- se ritiene di avere un'infezione o se manifesta sintomi di un'infezione (vedere di seguito "Attenzione a eventuali infezioni e reazioni allergiche");
- se ha ricevuto recentemente un vaccino o deve ricevere un vaccino durante il trattamento con Tremfya.

Se ha dubbi sul fatto che una qualsiasi delle condizioni descritte sia valida per lei, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di assumere Tremfya.

Come indicato dal medico, potrebbe essere necessario eseguire degli esami del sangue per verificare se ha livelli elevati di enzimi epatici prima di iniziare ad utilizzare Tremfya e durante il trattamento. L'aumento degli enzimi epatici può verificarsi più frequentemente nei pazienti che utilizzano Tremfya ogni 4 settimane rispetto ai pazienti che utilizzano Tremfya ogni 8 settimane (vedere "Come usare Tremfya" al paragrafo 3).

Fare attenzione a rilevare eventuali infezioni e reazioni allergiche

Tremfya può potenzialmente causare gravi effetti indesiderati, incluse reazioni allergiche ed infezioni. Deve fare attenzione nel rilevare eventuali segni di tali condizioni mentre sta assumendo Tremfya.

I segni o sintomi di infezione possono includere febbre o sintomi simil influenzali; dolori muscolari; tosse; respiro affannoso; sensazione di bruciore durante la minzione o minzione più frequente del consueto; sangue nell'espettorato (muco); perdita di peso; diarrea o dolore allo stomaco; pelle calda, arrossata o dolorante, o piaghe sul corpo che sono diverse da quelle della psoriasi.

Con Tremfya si sono verificate reazioni allergiche gravi. I sintomi possono includere: gonfiore del viso, labbra, bocca, lingua o gola, difficoltà a deglutire o respirare, stordimento o capogiri, od orticaria (vedere "Effetti indesiderati gravi" al paragrafo 4).

Interrompa il trattamento con Tremfya ed informi **immediatamente** il medico oppure richieda **immediatamente** assistenza medica se nota la comparsa di eventuali segni di una possibile reazione allergica grave o un'infezione.

Bambini e adolescenti

Non somministrare questo medicinale a bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni perché non è stato studiato in questa fascia d'età.

Altri medicinali e Tremfya

Informi il medico o il farmacista:

- se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.
- se ha ricevuto di recente una vaccinazione o deve ricevere una vaccinazione. Non deve ricevere determinati tipi di vaccini (vaccini vivi) mentre usa Tremfya.

Gravidanza e allattamento

- Tremfya non deve essere usato in gravidanza in quanto gli effetti di questo medicinale nelle donne in gravidanza non sono noti. Se lei è una donna in età fertile, le consigliamo di evitare gravidanze; deve usare un metodo contraccettivo adeguato durante l'uso di Tremfya e per almeno 12 settimane dopo l'ultima dose di Tremfya. La invitiamo a parlare con il medico se è in corso una gravidanza, se sospetta una gravidanza o se sta pianificando una gravidanza.
- La invitiamo a parlare con il medico se sta allattando o sta pianificando di allattare. Lei e il medico dovreste decidere se lei dovrà allattare o usare Tremfya.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

È improbabile che Tremfya alteri la capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari.

Tremfya contiene polisorbato 80

Questo medicinale contiene 0,5 mg di polisorbato 80 per ogni penna preriempita, equivalente a 0,5 mg/mL. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche. Informi il medico se ha allergie note.

3. Come usare Tremfya

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Quale dose di Tremfya viene somministrata e per quanto tempo

Il medico deciderà per quanto tempo ha bisogno di usare Tremfya.

Psoriasi a placche

- La dose è 100 mg (il contenuto di 1 penna preriempita) mediante iniezione sotto la pelle (iniezione sottocutanea). Il medicinale può essere somministrato dal medico o dall'infermiere.
- Dopo la prima dose, riceverà la dose successiva 4 settimane più tardi e, successivamente, ogni 8 settimane.

Artrite psoriasica

- La dose è 100 mg (il contenuto di 1 penna preriempita) somministrata mediante iniezione sotto la cute (iniezione sottocutanea). Il medicinale può essere somministrato dal medico o dall'infermiere.
- Dopo la prima dose, riceverà la dose successiva 4 settimane più tardi e, successivamente, ogni 8 settimane. Per alcuni pazienti, è possibile che dopo la prima dose Tremfya venga somministrato ogni 4 settimane. Sarà il medico a decidere la frequenza di somministrazione di Tremfya.

Colite ulcerosa

Inizio del trattamento:

Il trattamento iniziale può essere somministrato mediante infusione endovenosa o somministrazione sottocutanea:

- Infusione endovenosa: la prima dose di Tremfya è di 200 mg e sarà somministrata dal medico o dall'infermiere mediante infusione endovenosa (flebo in una vena del braccio). Dopo la prima dose, riceverà una seconda dose 4 settimane dopo e successivamente una terza dose dopo altre 4 settimane.
- Somministrazione sottocutanea: la prima dose di Tremfya è di 400 mg e sarà somministrata sotto la pelle (iniezione sottocutanea) in diversi punti del corpo. Dopo la prima dose, riceverà una seconda dose 4 settimane dopo e successivamente una terza dose dopo altre 4 settimane.

Terapia di mantenimento:

una dose di mantenimento di Tremfya sarà somministrata mediante iniezione sotto la pelle (iniezione sottocutanea) con 100 mg o 200 mg. Il medico deciderà quale dose di mantenimento riceverà:

- Una dose da 100 mg sarà somministrata 8 settimane dopo la terza dose di inizio del trattamento e successivamente ogni 8 settimane.
- Una dose da 200 mg sarà somministrata 4 settimane dopo la terza dose di inizio del trattamento e successivamente ogni 4 settimane.

Malattia di Crohn

Inizio del trattamento:

Il trattamento iniziale può essere somministrato mediante infusione endovenosa o somministrazione sottocutanea:

- Infusione endovenosa: la prima dose di Tremfya è di 200 mg e sarà somministrata dal medico o dall'infermiere mediante infusione endovenosa (flebo in una vena del braccio). Dopo la prima dose, riceverà una seconda dose 4 settimane dopo e successivamente una terza dose dopo altre 4 settimane.
- Somministrazione sottocutanea: la prima dose di Tremfya è di 400 mg e sarà somministrata sotto la pelle (iniezione sottocutanea) in diversi punti del corpo. Dopo la prima dose, riceverà una seconda dose 4 settimane dopo e successivamente una terza dose dopo altre 4 settimane.

Terapia di mantenimento:

una dose di mantenimento di Tremfya sarà somministrata mediante iniezione sotto la pelle (iniezione sottocutanea) con 100 mg o 200 mg. Il medico deciderà quale dose di mantenimento riceverà:

- Una dose di 100 mg sarà somministrata 8 settimane dopo la terza dose di inizio del trattamento e successivamente ogni 8 settimane.
- Una dose di 200 mg sarà somministrata 4 settimane dopo la terza dose di inizio del trattamento e successivamente ogni 4 settimane.

Lei potrà decidere insieme al medico di assumere Tremfya da solo, nel qual caso le sarà fornita una spiegazione su come iniettare Tremfya. La invitiamo a parlare con il medico o l'infermiere se ha eventuali domande circa l'autosomministrazione dell'iniezione. È importante non tentare di iniettare da solo il medicinale fino a quando non sia stato formato dal medico o dall'infermiere.

Per istruzioni dettagliate su come usare Tremfya, prima dell'uso legga attentamente il foglio illustrativo "Istruzioni per l'uso", incluso nella scatola.

Se usa più Tremfya di quanto deve

Se ha ricevuto più Tremfya di quanto deve o la dose le è stata somministrata prima di quando prescritto, informi il medico.

Se dimentica di usare Tremfya

Se ha dimenticato di iniettare una dose di Tremfya, informi il medico.

Se interrompe il trattamento con Tremfya

Non deve interrompere l'uso di Tremfya senza parlarne prima con il medico. Se dovesse interrompere il trattamento, i suoi sintomi possono ricomparire.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

Interrompa l'uso di Tremfya e informi immediatamente il medico oppure richieda immediatamente assistenza medica se nota la comparsa di uno dei seguenti effetti indesiderati:

Possibili reazioni allergiche gravi (possono interessare fino a 1 paziente su 1 000) – i segni o sintomi possono includere:

- difficoltà a respirare o a deglutire
- gonfiore del viso, delle labbra, della lingua o della gola
- prurito grave della pelle, con un'eruzione rossa o ponfi in rilievo
- stordimento, pressione sanguigna bassa o capogiri

Altri effetti indesiderati

I seguenti effetti indesiderati sono tutti di entità da lieve a moderata. Se uno qualsiasi di questi effetti indesiderati diventa grave, informi immediatamente il medico, il farmacista o l'infermiere.

Molto comuni (possono interessare più di 1 paziente su 10):

- infezioni del tratto respiratorio

Comuni (possono interessare fino a 1 paziente su 10):

- mal di testa
- dolore articolare (artralgia)
- diarrea
- aumento dei livelli degli enzimi epatici nel sangue
- eruzione cutanea
- rossore, irritazione o dolore nel sito di iniezione

Non comuni (possono interessare fino a 1 paziente su 100)

- riduzione del numero di un tipo di globuli bianchi chiamati neutrofili
- infezioni da herpes simplex
- infezione fungina della pelle, per esempio tra le dita dei piedi (ad es. piede d'atleta)
- influenza gastrointestinale (gastroenterite)
- orticaria

Raro (possono interessare fino a 1 persona su 1 000)

- reazione allergica

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, all'infermiere o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Tremfya

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta della penna preriempita e sulla scatola esterna dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Tenga la penna preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Conservi questo medicinale in frigorifero (2°C - 8°C). Non congeli questo medicinale.

Non agiti questo medicinale.

Non usi questo medicinale se nota che è torbido o ha cambiato colore o contiene particelle di grandi dimensioni. Prima dell'uso, rimuova la scatola dal frigorifero e tenga la penna preriempita all'interno della scatola per consentirle di raggiungere la temperatura ambiente attendendo 30 minuti.

Questo medicinale è esclusivamente monouso. Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Tremfya

- Il principio attivo è guselkumab. Ciascuna penna preriempita contiene 100 mg di guselkumab in 1 mL di soluzione.
- Gli altri componenti sono L-istidina, L-istidina monocloridrato monoidrato, polisorbato 80 (E433), saccarosio e acqua per preparazioni iniettabili (vedi paragrafo 2 "Tremfya contiene polisorbato 80").

Descrizione dell'aspetto di Tremfya e contenuto della confezione

Tremfya è una soluzione iniettabile (per iniezione) chiara, che può essere incolore fino a giallo chiaro. È disponibile in confezioni contenenti una penna preriempita e in confezione multipla da 2 scatole, ciascuna contenente 1 penna preriempita. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333CB Leiden
Paesi Bassi

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България

„Джонсън&ДжонсънБългария” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0 800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cil ag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország

Janssen-CilagKft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. Z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777/+39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

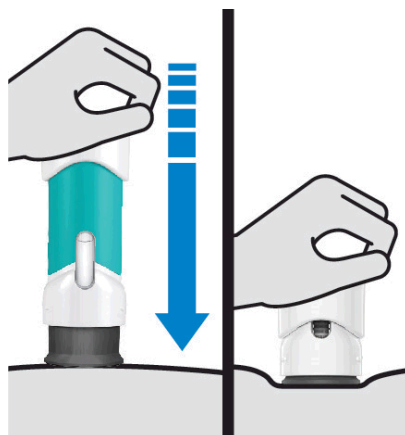
Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il.

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

**Istruzioni per l'uso
Tremfya
100 mg in OnePress penna preriempita**



DISPOSITIVO MONOUSO

Importante

Se il medico decide che lei o una persona che l'assiste può essere in grado di eseguire le iniezioni di Tremfya a casa, deve ricevere una formazione sul modo corretto di preparare e iniettare Tremfya usando la penna preriempita.

La preghiamo di leggere attentamente queste Istruzioni per l'uso prima di utilizzare la penna preriempita di Tremfya e ogni volta che riceve una nuova penna preriempita. Possono esservi nuove informazioni. Questa guida con istruzioni non deve sostituire il colloquio con il medico circa la sua condizione medica o il suo trattamento.

Inoltre, la preghiamo di leggere attentamente il Foglio illustrativo prima di iniziare l'iniezione e di discutere eventuali domande che può avere con il medico o l'infermiere.

Durante l'iniezione, spingere il pulsante di attivazione completamente verso il basso fino a quando il corpo verde non è visibile per iniettare l'intera dose.

NON SOLLEVARE LA PENNA PRERIEMPITA durante l'iniezione. Se viene sollevata, la penna preriempita si bloccherà e non verrà somministrata la dose completa.



Informazioni per la conservazione

Conservare in frigorifero a una temperatura compresa tra 2° e 8°C.

Non congelare.

Non agitare la penna preriempita in alcun momento.

Conservi la penna preriempita nella confezione originale per proteggerla dalla luce e da danni fisici.

Tenere Tremfya e tutti i medicinali fuori dalla portata dei bambini.



Ha bisogno di aiuto?

Chiami il medico per parlare di eventuali domande che Lei può avere. Per ulteriore assistenza o per condividere la sua opinione, faccia riferimento al Foglio illustrativo per le informazioni di contatto del rappresentante locale.

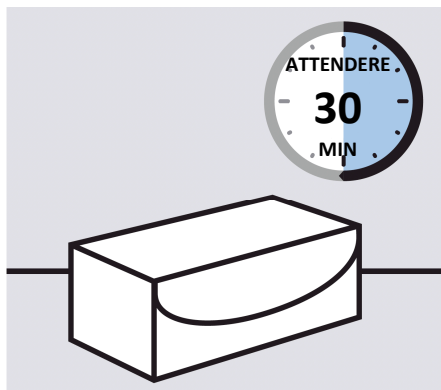
Descrizione dell'uso della penna preriempita



Avrà bisogno dei seguenti materiali:

- 1 Tampone imbevuto di alcol
- 1 Batuffolo di cotone idrofilo o garza
- 1 Cerotto
- 1 Contenitore per oggetti taglienti (vedere il punto 3)

1. Preparazione per l'iniezione

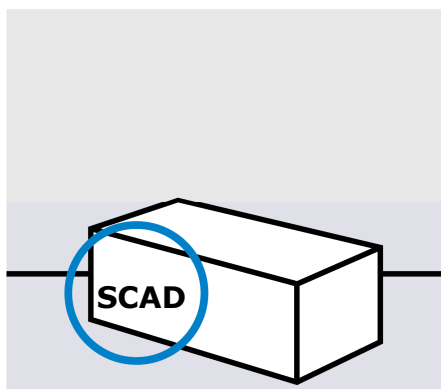


Ispezioni la scatola e lasci che Tremfya raggiunga la temperatura ambiente

Rimuova la scatola con la penna preriempita dal frigorifero.

Tenga la penna preriempita nella scatola e l'appoggi su una superficie piana a temperatura ambiente per **circa 30 minuti** prima dell'uso.

Non riscaldi in nessun altro modo.



Controlli la data di scadenza ("Scad.") sulla scatola.

Non utilizzi se è stata superata la data di scadenza.

Non inietti se il sigillo sulla scatola è rotto.

Si rivolga al medico o al farmacista per avere una nuova penna preriempita.

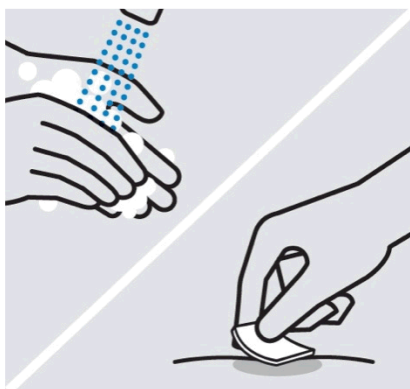


Scelta del sito di iniezione

Scelga una delle seguenti aree per l'iniezione:

- **Parte anteriore delle cosce** (consigliata)
- Addome inferiore
Non utilizzi l'area di 5 centimetri attorno all'ombelico.
- Parte posteriore delle braccia (se una persona l'assiste a fare l'iniezione)

Non inietti la soluzione in aree della pelle dolenti, con lividi, arrossate, screpolate, indurite, con presenza di cicatrici o smagliature.



Pulizia delle mani

Si lavi bene le mani con sapone e acqua tiepida.

Pulizia del sito di iniezione

Pulisca il sito di iniezione scelto con un tampone imbevuto di alcol e faccia asciugare.

Non tocchi, ventili o soffi sul sito di iniezione dopo averlo pulito.



Ispezione del liquido

Rimuova la penna preriempita dalla scatola.

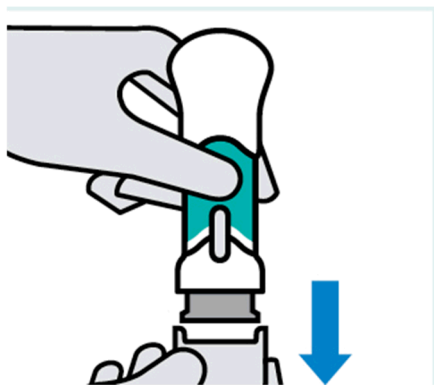
Controlli il liquido contenuto nella finestra. Deve avere un colore da chiaro a giallo pallido, e può contenere piccole particelle bianche o chiare. Potrà, inoltre, vedere una o più bollicine d'aria. Questo è normale.

Non esegua l'iniezione se il liquido è:

- opaco, o
- ha cambiato colore, o
- presenta particelle di grandi dimensioni.

Se ha dei dubbi, chiami il medico o il farmacista per avere una nuova penna preriempita.

2. Iniezione di TREMFYA usando la penna preriempita



Rimuova il cappuccio inferiore quando è pronto/a per l'iniezione

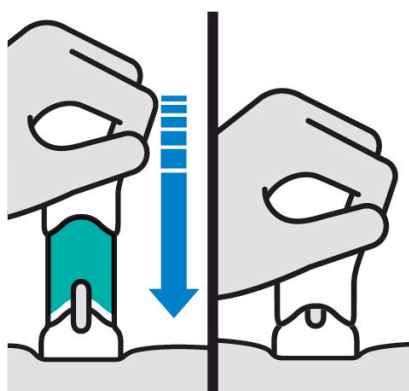
Tenga le mani lontane dal dispositivo di protezione dell'ago dopo aver rimosso il cappuccio. È normale vedere alcune gocce di liquido.

Inietti entro 5 minuti dalla rimozione del cappuccio.

Non rimetta il cappuccio copriago. Questo può danneggiare l'ago.

Non usi la penna preriempita se è caduta dopo la rimozione del cappuccio.

Si rivolga al medico o al farmacista per avere una nuova penna preriempita.



Posizioni direttamente sulla pelle

Prema il pulsante di attivazione fino in fondo, finché il corpo verde non è più visibile

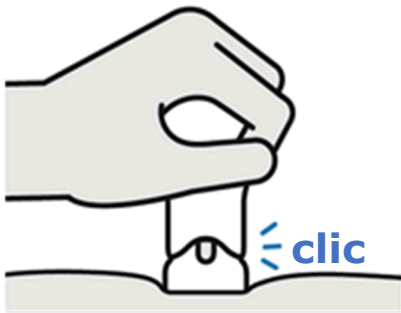
NON SOLLEVI LA PENNA PRERIEMPITA DURANTE L'INIEZIONE!

Se viene sollevata, il sistema di sicurezza si bloccherà, mostrando una striscia gialla e non verrà somministrata l'intera dose.

Potrebbe sentire un clic quando inizia l'iniezione. Continui a premere.

Se avverte resistenza, continui a premere. È normale

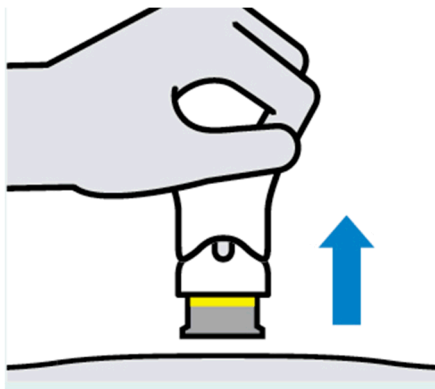
Il medicinale viene iniettato nel momento in cui lei preme. Esegua l'iniezione ad una velocità per Lei confortevole.



Si assicuri che l'iniezione è completa

L'iniezione è completa quando:

- **il corpo verde non è più visibile**
- Non riesce a premere ulteriormente il pulsante di attivazione verso il basso
- Potrebbe sentire un clic



Sollevi la penna verso l'alto

La banda gialla indica che il sistema di sicurezza dell'ago è attivo.

3. Dopo l'iniezione



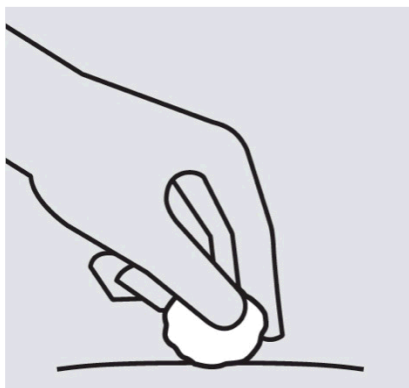
Getti via immediatamente la penna preriempita usata

Metta la penna preriempita usata in un contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti immediatamente dopo l'uso.

Si assicuri di smaltire il contenitore (quando è pieno) come indicato dal medico o dall'infermiere.

Non getti (smaltisca) la penna preriempita nei rifiuti domestici.

Non ricicli il contenitore usato per lo smaltimento degli oggetti taglienti.



Controlli il sito di iniezione

Può essere presente una piccola quantità di sangue o di liquido. Eserciti pressione sulla pelle con un batuffolo di cotone o una garza fino a quando il sanguinamento non si interrompe.

Non strofini il sito di iniezione.

Se necessario, copra il sito di iniezione con un cerotto.

L'iniezione è ora completata!

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Tremfya 100 mg PushPen soluzione iniettabile in penna preriempita guselkumab

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, all'infermiere o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Tremfya e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Tremfya
3. Come usare Tremfya
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Tremfya
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Tremfya e a cosa serve

Tremfya contiene il principio attivo guselkumab che è un tipo di proteina chiamata anticorpo monoclonale.

Questo medicinale agisce bloccando l'attività di una proteina chiamata IL-23, che è presente con livelli più elevati nelle persone affette da psoriasi, artrite psoriasica, colite ulcerosa e malattia di Crohn.

Psoriasi a placche

Tremfya viene usato per trattare adulti affetti da "psoriasi a placche" da moderata a grave, una condizione infiammatoria che interessa la pelle e le unghie.

Tremfya può migliorare la condizione cutanea e l'aspetto delle unghie e ridurre i sintomi, come desquamazione, perdita di capelli, esfoliazione, prurito, dolore e bruciore.

Artrite psoriasica

Tremfya viene usato per trattare una condizione chiamata "artrite psoriasica", una malattia infiammatoria delle articolazioni spesso accompagnata da psoriasi a placche. Se lei soffre di artrite psoriasica, le saranno somministrati prima altri farmaci. Se la sua risposta a questi farmaci non dovesse essere soddisfacente, o in caso di intolleranza, le sarà somministrato Tremfya per ridurre i segni e i sintomi della malattia. Tremfya può essere usato da solo o insieme a un altro medicinale chiamato metotrexato.

L'utilizzo di Tremfya nell'artrite psoriasica le apporterà benefici riducendo i segni e i sintomi della malattia, rallentando la progressione del danno alla cartilagine e alle ossa delle articolazioni e migliorando la sua capacità di svolgere le normali attività quotidiane.

Colite ulcerosa

Tremfya è usato per trattare adulti con colite ulcerosa da moderata a grave, una malattia infiammatoria dell'intestino. Se soffre di colite ulcerosa, Le saranno somministrati prima altri farmaci. Se Lei non

risponde sufficientemente bene o non tollera questi farmaci, Le potrebbe essere somministrato Tremfya.

L'utilizzo di Tremfya nella colite ulcerosa può offrirle benefici alleviando i segni e i sintomi della malattia. Tra questi, la riduzione delle feci sanguinolente, della frequenza e urgenza delle evacuazioni, del dolore addominale e dell'infiammazione della mucosa intestinale. Questi effetti possono migliorare la sua capacità di svolgere le normali attività quotidiane e diminuire la sensazione di stanchezza.

Malattia di Crohn

Tremfya è usato per trattare adulti affetti da malattia di Crohn da moderata a grave, una malattia infiammatoria dell'intestino. Se è affetto/a dalla malattia di Crohn, Le saranno somministrati prima altri farmaci. Se Lei non risponde sufficientemente bene o non riesce a tollerare questi farmaci, Le potrebbe essere somministrato Tremfya.

L'uso di Tremfya nella malattia di Crohn può esserLe utile per ridurre i segni e i sintomi della malattia, come diarrea, dolore addominale e infiammazione della mucosa intestinale. Questi effetti possono migliorare la sua capacità di svolgere le normali attività quotidiane e ridurre la stanchezza.

2. Cosa deve sapere prima di usare Tremfya

Non usi Tremfya

- se è allergico a guselkumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6). Se pensa che possa essere allergico, chiedi consiglio al medico prima di usare Tremfya;
- se ha un'infezione attiva, inclusa tubercolosi attiva (TB).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Tremfya:

- se viene trattato per un'infezione;
- se ha contratto un'infezione che non guarisce o che si ripresenta ripetutamente;
- se presenta TB o se è stato a stretto contatto con qualcuno affetto da TB;
- se ritiene di avere un'infezione o se manifesta sintomi di un'infezione (vedere di seguito "Attenzione a eventuali infezioni e reazioni allergiche");
- se ha ricevuto recentemente un vaccino o deve ricevere un vaccino durante il trattamento con Tremfya.

Se ha dubbi sul fatto che una qualsiasi delle condizioni descritte sia valida per lei, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di assumere Tremfya.

Come indicato dal medico, potrebbe essere necessario eseguire degli esami del sangue per verificare se ha livelli elevati di enzimi epatici prima di iniziare ad utilizzare Tremfya e durante il trattamento. L'aumento degli enzimi epatici può verificarsi più frequentemente nei pazienti che utilizzano Tremfya ogni 4 settimane rispetto ai pazienti che utilizzano Tremfya ogni 8 settimane (vedere "Come usare Tremfya" al paragrafo 3).

Fare attenzione a rilevare eventuali infezioni e reazioni allergiche

Tremfya può potenzialmente causare gravi effetti indesiderati, incluse reazioni allergiche ed infezioni. Deve fare attenzione nel rilevare eventuali segni di tali condizioni mentre sta assumendo Tremfya.

I segni o sintomi di infezione possono includere febbre o sintomi simil influenzali; dolori muscolari; tosse; respiro affannoso; sensazione di bruciore durante la minzione o minzione più frequente del consueto; sangue nell'espettorato (muco); perdita di peso; diarrea o dolore allo stomaco; pelle calda, arrossata o dolorante, o piaghe sul corpo che sono diverse da quelle della psoriasi.

Con Tremfya si sono verificate reazioni allergiche gravi. I sintomi possono includere: gonfiore del viso, labbra, bocca, lingua o gola, difficoltà a deglutire o respirare, stordimento o capogiri, od orticaria (vedere “Effetti indesiderati gravi” al paragrafo 4).

Interrompa il trattamento con Tremfya ed informi **immediatamente** il medico oppure richieda **immediatamente** assistenza medica se nota la comparsa di eventuali segni di una possibile reazione allergica grave o un’infezione.

Bambini e adolescenti

Non somministrare questo medicinale a bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni perché non è stato studiato in questa fascia d'età

Altri medicinali e Tremfya

Informi il medico o il farmacista:

- se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.
- se ha ricevuto di recente una vaccinazione o deve ricevere una vaccinazione. Non deve ricevere determinati tipi di vaccini (vaccini vivi) mentre usa Tremfya.

Gravidanza e allattamento

- Tremfya non deve essere usato in gravidanza in quanto gli effetti di questo medicinale nelle donne in gravidanza non sono noti. Se lei è una donna in età fertile, le consigliamo di evitare gravidanze; deve usare un metodo contraccettivo adeguato durante l’uso di Tremfya e per almeno 12 settimane dopo l’ultima dose di Tremfya. La invitiamo a parlare con il medico se è in corso una gravidanza, se sospetta una gravidanza o se sta pianificando una gravidanza.
- La invitiamo a parlare con il medico se sta allattando o sta pianificando di allattare. Lei e il medico dovreste decidere se lei dovrà allattare o usare Tremfya.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

È improbabile che Tremfya alteri la capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari.

Tremfya contiene polisorbato 80

Questo medicinale contiene 0,5 mg di polisorbato 80 per ogni penna preriempita, equivalente a 0,5 mg/mL. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche. Informi il medico se ha allergie note.

3. Come usare Tremfya

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Quale dose di Tremfya viene somministrata e per quanto tempo

Il medico deciderà per quanto tempo ha bisogno di usare Tremfya.

Psoriasi a placche

- La dose è 100 mg (il contenuto di 1 penna preriempita) mediante iniezione sotto la pelle (iniezione sottocutanea). Il medicinale può essere somministrato dal medico o dall’infermiere.
- Dopo la prima dose, riceverà la dose successiva 4 settimane più tardi e, successivamente, ogni 8 settimane.

Artrite psoriasica

- La dose è 100 mg (il contenuto di 1 penna preriempita) somministrata mediante iniezione sotto la cute (iniezione sottocutanea). Il medicinale può essere somministrato dal medico o dall’infermiere.
- Dopo la prima dose, riceverà la dose successiva 4 settimane più tardi e, successivamente, ogni 8 settimane. Per alcuni pazienti, è possibile che dopo la prima dose Tremfya venga somministrato ogni 4 settimane. Sarà il medico a decidere la frequenza di somministrazione di Tremfya.

Colite ulcerosa

Inizio del trattamento:

Il trattamento iniziale può essere somministrato mediante infusione endovenosa o somministrazione sottocutanea:

- Infusione endovenosa: la prima dose di Tremfya è di 200 mg e sarà somministrata dal medico o dall'infermiere mediante infusione endovenosa (flebo in una vena del braccio). Dopo la prima dose, riceverà una seconda dose 4 settimane dopo e successivamente una terza dose dopo altre 4 settimane.
- Somministrazione sottocutanea: la prima dose di Tremfya è di 400 mg e sarà somministrata sotto la pelle (iniezione sottocutanea) in diversi punti del corpo. Dopo la prima dose, riceverà una seconda dose 4 settimane dopo e successivamente una terza dose dopo altre 4 settimane.

Terapia di mantenimento:

una dose di mantenimento di Tremfya sarà somministrata mediante iniezione sotto la pelle (iniezione sottocutanea) con 100 mg o 200 mg. Il medico deciderà quale dose di mantenimento riceverà:

- Una dose da 100 mg sarà somministrata 8 settimane dopo la terza dose di inizio del trattamento e successivamente ogni 8 settimane.
- Una dose da 200 mg sarà somministrata 4 settimane dopo la terza dose di inizio del trattamento e successivamente ogni 4 settimane.

Malattia di Crohn

Inizio del trattamento:

Il trattamento iniziale può essere somministrato mediante infusione endovenosa o somministrazione sottocutanea:

- Infusione endovenosa: la prima dose di Tremfya è di 200 mg e sarà somministrata dal medico o dall'infermiere mediante infusione endovenosa (flebo in una vena del braccio). Dopo la prima dose, riceverà una seconda dose 4 settimane dopo e successivamente una terza dose dopo altre 4 settimane.
- Somministrazione sottocutanea: la prima dose di Tremfya è di 400 mg e sarà somministrata sotto la pelle (iniezione sottocutanea) in diversi punti del corpo. Dopo la prima dose, riceverà una seconda dose 4 settimane dopo e successivamente una terza dose dopo altre 4 settimane.

Terapia di mantenimento:

una dose di mantenimento di Tremfya sarà somministrata mediante iniezione sotto la pelle (iniezione sottocutanea) con 100 mg o 200 mg. Il medico deciderà quale dose di mantenimento riceverà:

- Una dose di 100 mg sarà somministrata 8 settimane dopo la terza dose di inizio del trattamento e successivamente ogni 8 settimane.
- Una dose di 200 mg sarà somministrata 4 settimane dopo la terza dose di inizio del trattamento e successivamente ogni 4 settimane.

Lei potrà decidere insieme al medico di assumere Tremfya da solo, nel qual caso le sarà fornita una spiegazione su come iniettare Tremfya. La invitiamo a parlare con il medico o l'infermiere se ha eventuali domande circa l'autosomministrazione dell'iniezione. È importante non tentare di iniettare da solo il medicinale fino a quando non sia stato formato dal medico o dall'infermiere.

Per istruzioni dettagliate su come usare Tremfya, prima dell'uso legga attentamente il foglio illustrativo "Istruzioni per l'uso", incluso nella scatola.

Se usa più Tremfya di quanto deve

Se ha ricevuto più Tremfya di quanto deve o la dose le è stata somministrata prima di quando prescritto, informi il medico.

Se dimentica di usare Tremfya

Se ha dimenticato di iniettare una dose di Tremfya, informi il medico.

Se interrompe il trattamento con Tremfya

Non deve interrompere l'uso di Tremfya senza parlarne prima con il medico. Se dovesse interrompere il trattamento, i suoi sintomi possono ricomparire.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

Interrompa l'uso di Tremfya e informi immediatamente il medico oppure richieda immediatamente assistenza medica se nota la comparsa di uno dei seguenti effetti indesiderati:

Possibili reazioni allergiche gravi (possono interessare fino a 1 paziente su 1 000) – i segni o sintomi possono includere:

- difficoltà a respirare o a deglutire
- gonfiore del viso, delle labbra, della lingua o della gola
- prurito grave della pelle, con un'eruzione rossa o ponfi in rilievo
- stordimento, pressione sanguigna bassa o capogiri

Altri effetti indesiderati

I seguenti effetti indesiderati sono tutti di entità da lieve a moderata. Se uno qualsiasi di questi effetti indesiderati diventa grave, informi immediatamente il medico, il farmacista o l'infermiere.

Molto comuni (possono interessare più di 1 paziente su 10):

- infezioni del tratto respiratorio

Comuni (possono interessare fino a 1 paziente su 10):

- mal di testa
- dolore articolare (artralgia)
- diarrea
- aumento dei livelli degli enzimi epatici nel sangue
- eruzione cutanea
- rossore, irritazione o dolore nel sito di iniezione

Non comuni (possono interessare fino a 1 paziente su 100)

- riduzione del numero di un tipo di globuli bianchi chiamati neutrofili
- infezioni da herpes simplex
- infezione fungina della pelle, per esempio tra le dita dei piedi (ad es. piede d'atleta)
- influenza gastrointestinale (gastroenterite)
- orticaria

Raro (possono interessare fino a 1 persona su 1 000)

- reazione allergica

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, all'infermiere o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Tremfya

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta della penna preriempita e sulla scatola esterna dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Tenere la penna preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

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

Non agiti questo medicinale.

Non usi questo medicinale se nota che è torbido o ha cambiato colore o contiene particelle di grandi dimensioni. Prima dell'uso, rimuova la scatola dal frigorifero e tenga la penna preriempita all'interno della scatola per consentirle di raggiungere la temperatura ambiente attendendo 30 minuti.

Questo medicinale è esclusivamente monouso. Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Tremfya

- Il principio attivo è guselkumab. Ciascuna penna preriempita contiene 100 mg di guselkumab in 1 mL di soluzione.
- Gli altri componenti sono L-istidina, L-istidina monocloridrato monoidrato, polisorbato 80 (E433), saccarosio e acqua per preparazioni iniettabili (vedi paragrafo 2 "Tremfya contiene polisorbato 80").

Descrizione dell'aspetto di Tremfya e contenuto della confezione

Tremfya è una soluzione iniettabile (per iniezione) chiara, che può essere incolore fino a giallo chiaro. È disponibile in confezioni contenenti una penna preriempita e in confezione multipla da 2 scatole, ciascuna contenente 1 penna preriempita. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333CB Leiden
Paesi Bassi

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България

„Джонсън&ДжонсънБългария” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0 800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cil ag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Slovenskárepublika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777/+39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

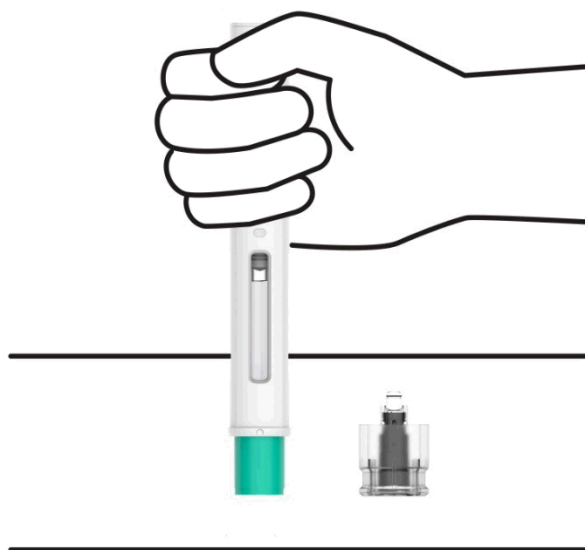
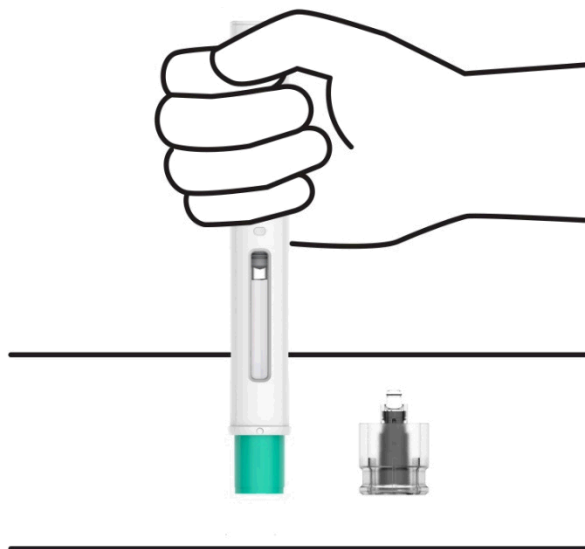
Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il.

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

**Istruzioni per l'uso
Tremfya
100 mg PushPen penna preriempita**



DISPOSITIVO MONOUSO

Importante

Tremfya è disponibile in una penna preriempita monouso contenente una dose da 100 mg.

Se il medico decide che lei o una persona che l'assiste può essere in grado di eseguire le iniezioni di Tremfya a casa, deve ricevere una formazione sul modo corretto di preparare e iniettare Tremfya usando la penna preriempita.

La preghiamo di leggere attentamente queste Istruzioni per l'uso prima di utilizzare la penna preriempita di Tremfya e ogni volta che riceve una nuova penna preriempita. Possono esservi nuove informazioni. Questa guida con istruzioni non deve sostituire il colloquio con il medico circa la sua condizione medica o il suo trattamento.

Inoltre, la preghiamo di leggere attentamente il Foglio illustrativo prima di iniziare l'iniezione e di discutere eventuali domande che può avere con il medico o l'infermiere.

Ogni penna preriempita Tremfya può essere usata una sola volta. Getti via la penna preriempita usata (vedere il punto 4) dopo una dose, anche se contiene ancora del medicinale. Non usi nuovamente la penna preriempita.

**Informazioni per la conservazione**

Conservare in frigorifero a una temperatura compresa tra 2° e 8°C.

Non congelare.

Non agitare la penna preriempita in alcun momento.

Conservi la penna preriempita nella confezione originale per proteggerla dalla luce e da danni fisici.

Tenere Tremfya e tutti i medicinali fuori dalla portata dei bambini.

**Ha bisogno di aiuto?**

Chiami il medico per parlare di eventuali domande che Lei può avere. Per ulteriore assistenza o per condividere la sua opinione, faccia riferimento al Foglio illustrativo per le informazioni di contatto del rappresentante locale.

Descrizione della penna preriempita

Prima dell'uso

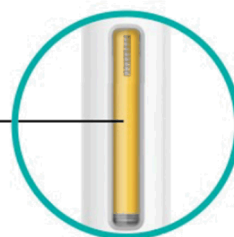


Finestra
di osservazione

Protezione
dell'ago verde
Ago sottile
nascosto

Dopo l'uso

L'asta gialla dello stantuffo
riempie la
finestra di osservazione



Cappuccio
**Non rimuovere
fino a quando non
è pronto/a per
l'iniezione
(Vedere il punto 3)**

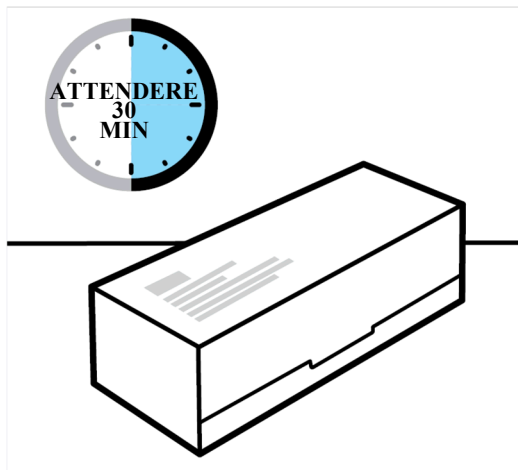
Avrà bisogno dei seguenti
materiali:

- 1 penna preriempita

Non forniti nella confezione:

- Tamponi imbevuti di alcol
- Batuffoli di cotone o garze
- Cerotti
- Contenitore per oggetti
taglienti (vedere il punto 4)

1. Preparazione



Lasci che Tremfya raggiunga la temperatura ambiente

Rimuova la scatola dal frigorifero e l'appoggi su una superficie piana a temperatura ambiente per circa **30 minuti** prima dell'uso.

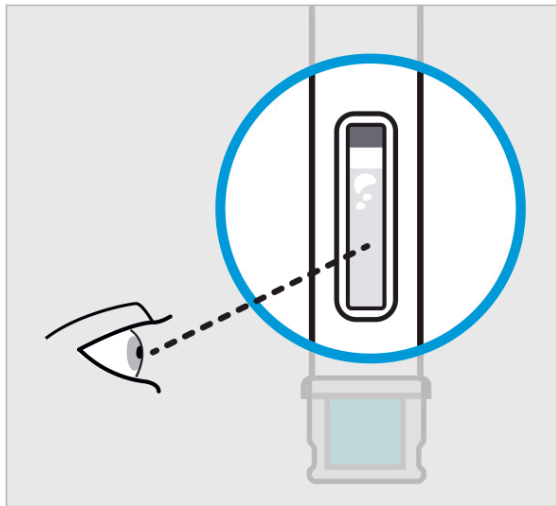
Non riscaldi la penna preriempita in nessun altro modo.

Controlli la data di scadenza ("SCAD.") sulla scatola.

Non utilizzi la penna preriempita se è stata superata la data di scadenza o se il sigillo sulla scatola è rotto.

Si rivolga al medico o al farmacista per ottenere un'altra penna preriempita.

2. Preparazione per l'iniezione



Ispezione del liquido attraverso la finestra di osservazione per verificare che sia da chiaro a giallo pallido

Rimuova la penna preriempita dalla scatola.

Controlli il liquido attraverso la finestra di osservazione. Deve avere un colore da chiaro a giallo pallido e può contenere piccole particelle bianche o chiare. Potrà inoltre vedere una o più bollicine d'aria.

Questo è normale.

Non esegua l'iniezione se il liquido è:

- opaco o
- ha cambiato colore o

- presenta particelle di grandi dimensioni

Se ha dei dubbi, chiami il medico o il farmacista per avere una nuova penna preriempita.

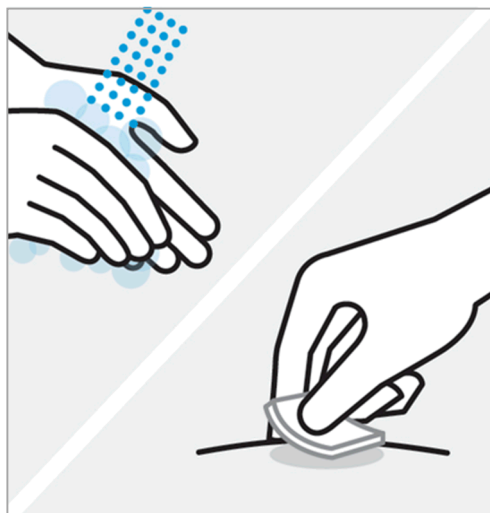


Scelta del sito di iniezione

Scelga una delle seguenti aree per l'iniezione:

- Parte anteriore delle cosce
- Addome inferiore
Non utilizzi l'area di 5 centimetri attorno all'ombelico.
- Parte posteriore delle braccia (se una persona l'assiste nel fare l'iniezione)

Non eseguire l'iniezione in aree della pelle doloranti, con lividi, arrossate, screpolate, spesse o indurite. Evitare aree con cicatrici o smagliature.



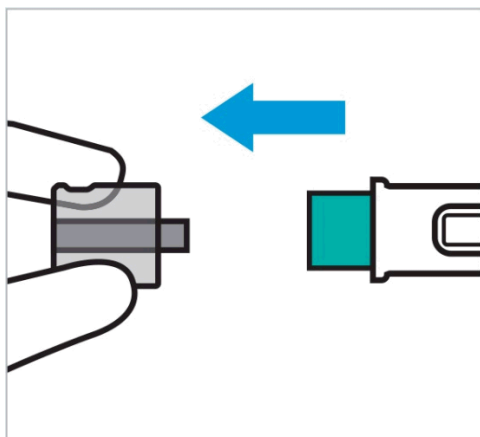
Pulizia delle mani e del sito di iniezione

Si lavi bene le mani con sapone e acqua tiepida.

Pulisca il sito di iniezione scelto con un tampone imbevuto di alcol e faccia asciugare.

Non tocchi, ventili o soffi sul sito di iniezione dopo averlo pulito.

3. Iniezione di Tremfya usando la penna preriempita



Rimuova il cappuccio quando è pronto/a per l'iniezione

Non tocchi la protezione dell'ago verde!

Ciò potrebbe iniziare l'iniezione e lei non riceverà la dose.

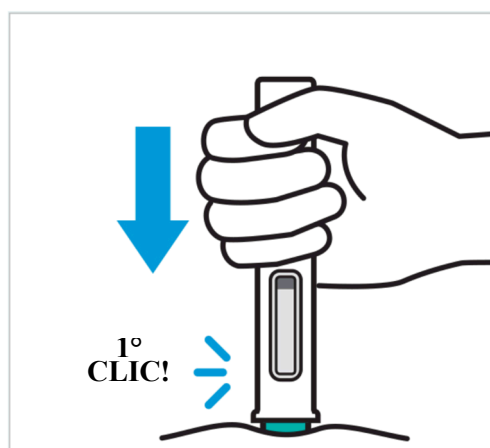
Rimuova il cappuccio. È normale vedere alcune gocce di liquido.

Inietti Tremfya entro 5 minuti dalla rimozione del cappuccio.

Non rimetta il cappuccio copriago. Questo può danneggiare l'ago.

Non usi la penna preriempita se è caduta dopo la rimozione del cappuccio.

Si rivolga al medico o al farmacista per una nuova penna preriempita.



Posizioni la penna preriempita direttamente sul sito di iniezione, quindi prema e tenga premuta la penna preriempita

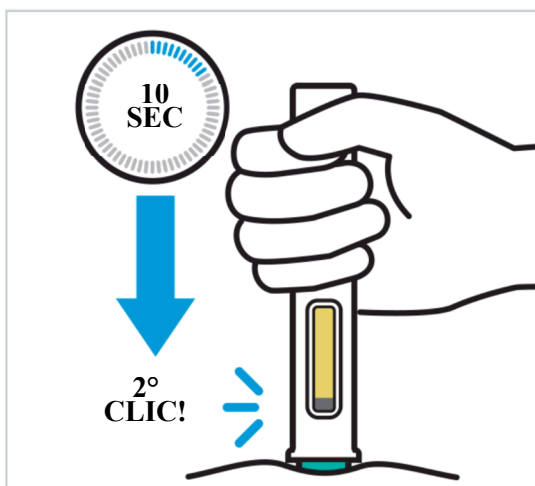
Non sollevi la penna preriempita durante l'iniezione!

Se viene sollevata, la protezione dell'ago verde si bloccherà e non sarà somministrata la dose completa.

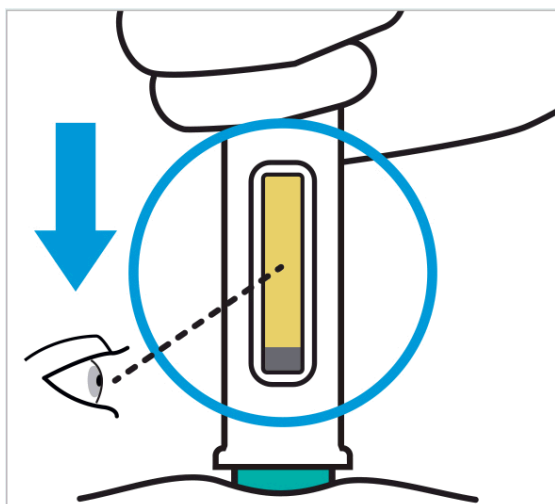
Posizioni la penna preriempita direttamente sul sito di iniezione con la protezione dell'ago verde contro la pelle e la finestra di osservazione rivolta verso di sé.

Prema sulla penna preriempita e la tenga premuta contro la pelle.

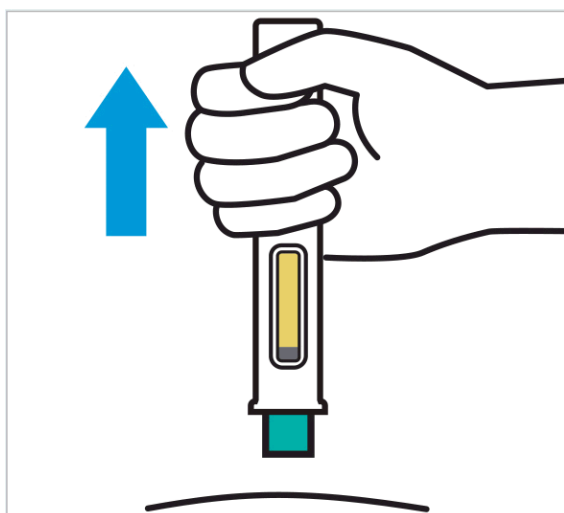
Si sentirà il primo clic.



Continui a tenere saldamente la penna preriempita contro la pelle per circa 10 secondi per sentire un secondo clic
Ha quasi finito.

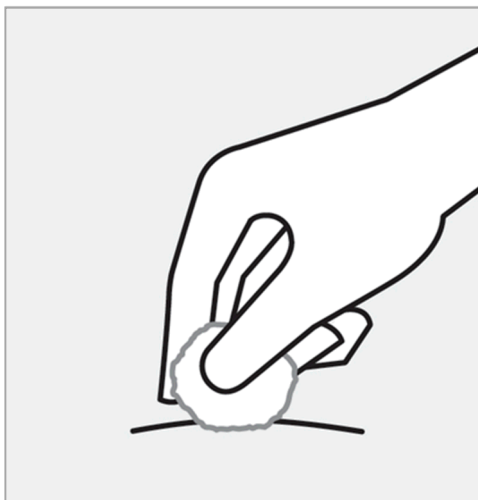


Tenga saldamente premuto contro la pelle e si assicuri che l'iniezione sia stata completata
L'iniezione è completa quando l'asta gialla dello stantuffo smette di muoversi e riempie la finestra di osservazione.



Sollevi verso l'alto

4. Dopo l'iniezione



Controlli il sito di iniezione

Può essere presente una piccola quantità di sangue o liquido in corrispondenza del sito di iniezione. Eserciti delicatamente pressione sul sito di iniezione con un batuffolo di cotone o una garza fino a quando il sanguinamento non si interrompe.

Non strofini il sito di iniezione. Se necessario, copra il sito di iniezione con un cerotto.

L'iniezione è ora completata!



Getti via la penna preriempita e il cappuccio usati

Metta la penna preriempita e il cappuccio usati in un contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti immediatamente dopo l'uso.

Si assicuri di smaltire il contenitore quando è pieno come indicato dal medico o dall'infermiere.

Non getti (smaltisca) la penna preriempita nei rifiuti domestici.

Non ricicli il contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti usato.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Tremfya 200 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita guselkumab

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Tremfya e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Tremfya
3. Come usare Tremfya
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Tremfya
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Tremfya e a cosa serve

Tremfya contiene il principio attivo guselkumab che è un tipo di proteina chiamata anticorpo monoclonale.

Questo medicinale agisce bloccando l'attività di una proteina chiamata IL-23, che è presente con livelli più elevati nelle persone affette da colite ulcerosa e malattia di Crohn.

Colite ulcerosa

Tremfya è usato per trattare adulti con colite ulcerosa da moderata a grave, una malattia infiammatoria dell'intestino. Se soffre di colite ulcerosa, Le saranno somministrati prima altri farmaci. Se Lei non risponde sufficientemente bene o non tollera questi farmaci, Le potrebbe essere somministrato Tremfya.

L'utilizzo di Tremfya nella colite ulcerosa può offrirle benefici alleviando i segni e i sintomi della malattia. Tra questi, la riduzione delle feci sanguinolente, della frequenza e urgenza delle evacuazioni, del dolore addominale e dell'infiammazione della mucosa intestinale. Questi effetti possono migliorare la sua capacità di svolgere le normali attività quotidiane e ridurre la sensazione di stanchezza.

Malattia di Crohn

Tremfya è usato per trattare adulti affetti da malattia di Crohn da moderata a grave, una malattia infiammatoria dell'intestino. Se è affetto/a dalla malattia di Crohn, Le saranno somministrati prima altri farmaci. Se Lei non risponde sufficientemente bene o non riesce a tollerare questi farmaci, Le potrebbe essere somministrato Tremfya.

L'uso di Tremfya nella malattia di Crohn può esserLe utile per ridurre i segni e i sintomi della malattia, come diarrea, dolore addominale e infiammazione della mucosa intestinale. Questi effetti possono migliorare la sua capacità di svolgere le normali attività quotidiane e ridurre la stanchezza.

2. Cosa deve sapere prima di usare Tremfya

Non usi Tremfya

- se è allergico a guselkumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6). Se pensa che possa essere allergico, chiedi consiglio al medico prima di usare Tremfya;
- se ha un'infezione attiva, inclusa tubercolosi attiva (TB).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Tremfya:

- se viene trattato per un'infezione;
- se ha contratto un'infezione che non guarisce o che si ripresenta ripetutamente;
- se presenta TB o se è stato a stretto contatto con qualcuno affetto da TB;
- se ritiene di avere un'infezione o se manifesta sintomi di un'infezione (vedere di seguito "Attenzione a eventuali infezioni e reazioni allergiche");
- se ha ricevuto recentemente un vaccino o se deve ricevere un vaccino durante il trattamento con Tremfya.

Se ha dubbi sul fatto che una qualsiasi delle condizioni descritte sia valida per lei si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di assumere Tremfya.

Come indicato dal medico, potrebbe essere necessario eseguire degli esami del sangue per verificare se ha livelli elevati di enzimi epatici prima di iniziare ad utilizzare Tremfya e durante il trattamento. L'aumento degli enzimi epatici può verificarsi più frequentemente nei pazienti che utilizzano Tremfya ogni 4 settimane rispetto ai pazienti che utilizzano Tremfya ogni 8 settimane (vedere "Come usare Tremfya" al paragrafo 3).

Fare attenzione a rilevare eventuali infezioni e reazioni allergiche

Tremfya può potenzialmente causare gravi effetti indesiderati, incluse reazioni allergiche ed infezioni. Deve fare attenzione nel rilevare eventuali segni di tali condizioni mentre sta assumendo Tremfya.

I segni o sintomi di infezione possono includere febbre o sintomi simil influenzali; dolori muscolari; tosse; respiro affannoso; sensazione di bruciore durante la minzione o minzione più frequente del consueto; sangue nell'espettorato (muco); perdita di peso; diarrea o dolore allo stomaco; pelle calda, arrossata o dolorante, o piaghe sul corpo.

Con Tremfya si sono verificate reazioni allergiche gravi. I sintomi possono includere: gonfiore del viso, labbra, bocca, lingua o gola, difficoltà a deglutire o respirare, stordimento o capogiri, od orticaria (vedere "Effetti indesiderati gravi" al paragrafo 4).

Interrompa il trattamento con Tremfya ed informi **immediatamente** il medico oppure richiedi **immediatamente** assistenza medica se nota la comparsa di eventuali segni di una possibile reazione allergica grave o di un'infezione.

Bambini e adolescenti

Non somministrare questo medicinale a bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni perché non è stato studiato in questa fascia d'età.

Altri medicinali e TREMFYA

Informi il medico o il farmacista:

- se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.
- se ha ricevuto di recente una vaccinazione o deve ricevere una vaccinazione. Non deve ricevere determinati tipi di vaccini (vaccini vivi) mentre usa Tremfya.

Gravidanza e allattamento

- Tremfya non deve essere usato in gravidanza in quanto gli effetti di questo medicinale nelle donne in gravidanza non sono noti. Se è una donna in età fertile, le consigliamo di evitare gravidanze; deve usare un metodo contraccettivo adeguato durante l'uso di Tremfya e per almeno 12 settimane dopo l'ultima dose di Tremfya. La invitiamo a parlare con il medico se è in corso una gravidanza, se sospetta una gravidanza o se sta pianificando una gravidanza.
- La invitiamo a parlare con il medico se sta allattando o sta pianificando di allattare. Lei e il medico dovreste decidere se lei dovrà allattare o usare Tremfya.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

È improbabile che Tremfya alteri la capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari.

Tremfya contiene polisorbato 80

Questo medicinale contiene 1 mg di polisorbato 80 per ogni siringa preriempita, equivalente a 0,5 mg/mL. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche. Informi il medico se ha allergie note.

3. Come usare Tremfya

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Come viene somministrato Tremfya e per quanto tempo

Il medico deciderà per quanto tempo ha bisogno di usare Tremfya.

Colite ulcerosa

Inizio del trattamento:

Il trattamento iniziale può essere somministrato mediante infusione endovenosa o somministrazione sottocutanea:

- Infusione endovenosa: la prima dose di Tremfya è di 200 mg e sarà somministrata dal medico o dall'infermiere mediante infusione endovenosa (flebo in una vena del braccio). Dopo la prima dose, riceverà una seconda dose 4 settimane dopo e successivamente una terza dose dopo altre 4 settimane.
- Somministrazione sottocutanea: la prima dose di Tremfya è di 400 mg e sarà somministrata sotto la pelle (iniezione sottocutanea) in diversi punti del corpo. Dopo la prima dose, riceverà una seconda dose 4 settimane dopo e successivamente una terza dose dopo altre 4 settimane.

Terapia di mantenimento:

una dose di mantenimento di Tremfya sarà somministrata mediante iniezione sotto la pelle (iniezione sottocutanea) con 100 mg o 200 mg. Il medico deciderà quale dose di mantenimento riceverà:

- Una dose da 100 mg sarà somministrata 8 settimane dopo la terza dose di inizio del trattamento e successivamente ogni 8 settimane.
- Una dose da 200 mg sarà somministrata 4 settimane dopo la terza dose di inizio del trattamento e successivamente ogni 4 settimane.

Malattia di Crohn

Inizio del trattamento:

Il trattamento iniziale può essere somministrato mediante infusione endovenosa o somministrazione sottocutanea:

- Infusione endovenosa: la prima dose di Tremfya è di 200 mg e sarà somministrata dal medico o dall'infermiere mediante infusione endovenosa (flebo in una vena del braccio). Dopo la prima dose, riceverà una seconda dose 4 settimane dopo e successivamente una terza dose dopo altre 4 settimane.
- Somministrazione sottocutanea: la prima dose di Tremfya è di 400 mg e sarà somministrata sotto la pelle (iniezione sottocutanea) in diversi punti del corpo. Dopo la prima dose, riceverà una seconda dose 4 settimane dopo e successivamente una terza dose dopo altre 4 settimane.

Terapia di mantenimento:

una dose di mantenimento di Tremfya sarà somministrata mediante iniezione sotto la pelle (iniezione sottocutanea) con 100 mg o 200 mg. Il medico deciderà quale dose di mantenimento riceverà:

- Una dose di 100 mg sarà somministrata 8 settimane dopo la terza dose di inizio del trattamento e successivamente ogni 8 settimane.
- Una dose di 200 mg sarà somministrata 4 settimane dopo la terza dose di inizio del trattamento e successivamente ogni 4 settimane.

Lei potrà decidere insieme al medico di assumere Tremfya da solo e in questo caso, le sarà fornita una spiegazione su come iniettare Tremfya. La invitiamo a parlare con il medico o con l'infermiere se ha eventuali domande circa l'autosomministrazione dell'iniezione. È importante non tentare di iniettare da solo il medicinale fino a quando non sia stato formato dal medico o dal infermiere.

Per istruzioni dettagliate su come usare Tremfya, prima dell'uso legga attentamente il foglio illustrativo "Istruzioni per l'uso", incluso separatamente nella scatola.

Se usa più Tremfya di quanto deve

Se ha ricevuto più Tremfya di quanto deve o la dose le è stata somministrata prima di quando prescritto, informi il medico.

Se dimentica di usare Tremfya

Se ha dimenticato di iniettare una dose di Tremfya, informi il medico.

Se interrompe il trattamento con Tremfya

Non deve interrompere l'uso di Tremfya senza parlarne prima con il medico. Se dovesse interrompere il trattamento, i suoi sintomi possono ricomparire.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

Interrompa l'uso di Tremfya e informi immediatamente il medico oppure richieda immediatamente assistenza medica se nota la comparsa di uno dei seguenti effetti indesiderati:

Possibili reazioni allergiche gravi (possono interessare fino a 1 paziente su 1 000) – i segni o sintomi possono includere:

- difficoltà a respirare o a deglutire
- gonfiore del viso, delle labbra, della lingua o della gola
- prurito grave della pelle, con un'eruzione rossa o ponfi in rilievo
- stordimento, pressione sanguigna bassa o capogiri

Altri effetti indesiderati

I seguenti effetti indesiderati sono tutti di entità da lieve a moderata. Se uno qualsiasi di questi effetti indesiderati diventa grave, informi immediatamente il medico, il farmacista o l'infermiere.

Molto comuni (possono interessare più di un paziente su 10):

- infezioni del tratto respiratorio

Comuni (possono interessare fino a 1 paziente su 10):

- mal di testa
- dolore articolare (artralgia)

- diarrea
- aumento dei livelli degli enzimi epatici nel sangue
- eruzione cutanea
- rossore, irritazione o dolore nel sito di iniezione

Non comuni (possono interessare fino a 1 paziente su 100)

- riduzione del numero di un tipo di globuli bianchi chiamati neutrofili
- infezioni da herpes simplex
- infezione fungina della pelle, per esempio tra le dita dei piedi (ad es. piede d'atleta)
- influenza gastrointestinale (gastroenterite)
- orticaria

Raro (possono interessare fino a 1 persona su 1 000)

- reazione allergica

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Tremfya

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta della siringa e sulla scatola esterna dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Tenga la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Conservi questo medicinale in frigorifero (2 °C - 8 °C). Non congeli questo medicinale.

Non agiti questo medicinale.

Non usi questo medicinale se nota che è torbido o ha cambiato colore o contiene particelle di grandi dimensioni. Prima dell'uso, rimuova la scatola dal frigorifero e tenga la siringa preriempita all'interno della scatola per consentirle di raggiungere la temperatura ambiente attendendo 30 minuti.

Questo medicinale è esclusivamente monouso. Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Tremfya

- Il principio attivo è guselkumab. Ciascuna siringa preriempita contiene 200 mg di guselkumab in 2 mL di soluzione.
- Gli altri componenti sono L-istidina, L-istidina monocloridrato monoidrato, polisorbato 80 (E433), saccarosio e acqua per preparazioni iniettabili (vedi paragrafo 2 "Tremfya contiene polisorbato 80").

Descrizione dell'aspetto di Tremfya e contenuto della confezione

Tremfya è una soluzione iniettabile (per iniezione) chiara, che può essere incolore fino a giallo chiaro. È disponibile in confezioni contenenti una siringa preriempita e in confezione multipla da 2 scatole, ciascuna contenente 1 siringa preriempita. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333CB Leiden
Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България

„Джонсън&ДжонсънБългария” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel.: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0 800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen Cilag SpA
Tel: 800.688.777/+39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il.

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

**Istruzioni per l'uso
Tremfya
Siringa preriempita da 200 mg**



DISPOSITIVO MONOUSO

Importante

Tremfya è disponibile in una siringa preriempita monouso contenente una dose da 200 mg.

Il medico Le dirà se dovrà usare 1 o 2 siringhe preriempite.

Se il medico decide che Lei o una persona che l'assiste può essere in grado di eseguire le iniezioni di Tremfya a casa, deve ricevere una formazione sul modo corretto di preparare e iniettare Tremfya usando la siringa preriempita.

La preghiamo di leggere attentamente queste Istruzioni per l'uso prima di utilizzare la siringa preriempita di Tremfya e ogni volta che necessita di una iniezione. Possono esservi nuove informazioni. Questa guida con istruzioni non deve sostituire il colloquio con il medico circa la sua condizione medica o il suo trattamento. Inoltre, la preghiamo di leggere attentamente il Foglio illustrativo prima di iniziare l'iniezione e di discutere eventuali domande che può avere con il medico o l'infermiere.

Ogni siringa preriempita di Tremfya può essere usata una sola volta. Getti via la siringa preriempita usata (vedere il punto 4) dopo una dose, anche se contiene ancora del medicinale. Non usi nuovamente la siringa preriempita di Tremfya.

La siringa preriempita di Tremfya è intesa per essere iniettata sotto la pelle, non nel muscolo o in vena. Dopo l'iniezione, l'ago si ritrarrà nel dispositivo e si bloccherà in posizione.

**Informazioni sulla conservazione**

Conservare in frigorifero a una temperatura compresa tra 2°C e 8°C.

Non congelare.

Non agitare la siringa preriempita.

Conservi la siringa preriempita nella confezione originale per proteggerla dalla luce e da danni fisici.

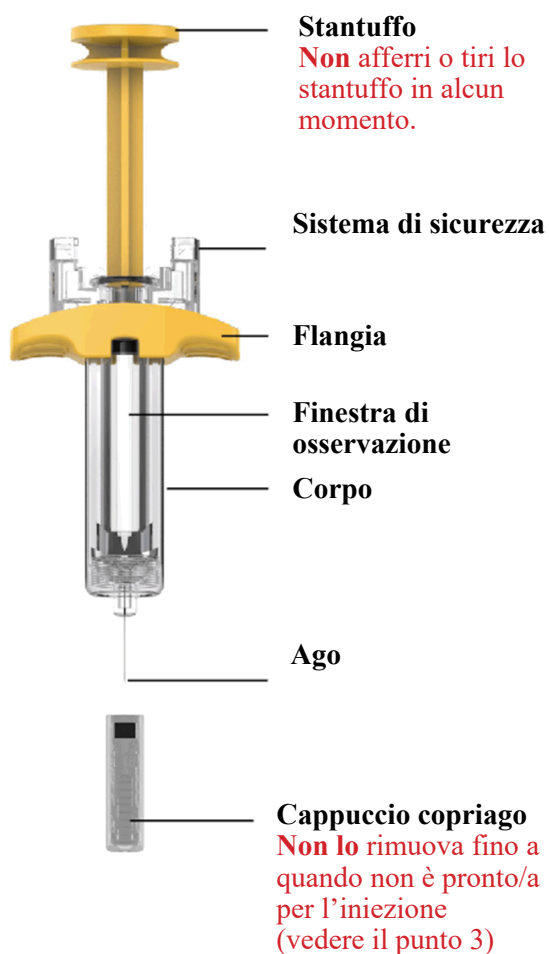
Tenere Tremfya e tutti i medicinali fuori dalla portata dei bambini.

**Ha bisogno di aiuto?**

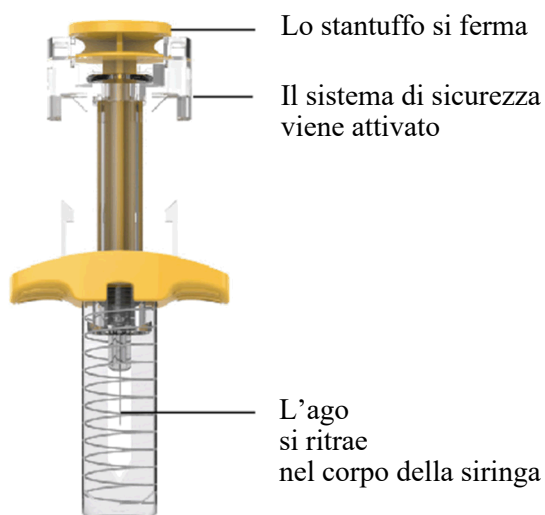
Chiami il medico per parlare di eventuali domande che Lei può avere. Per ulteriore assistenza o per condividere la sua opinione, faccia riferimento al Foglio illustrativo per le informazioni di contatto del rappresentante locale.

Descrizione dell'uso della siringa preriempita

Prima dell'uso



Dopo l'uso



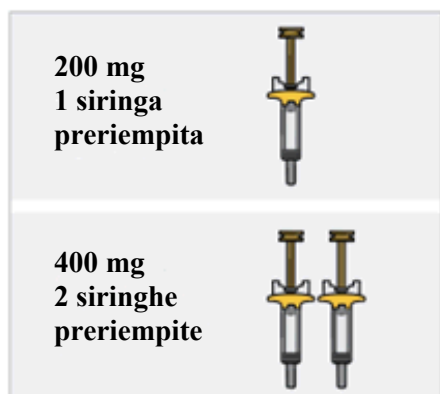
Avrà bisogno dei seguenti materiali:

- 1 siringa preriempita o 2 siringhe preriempite in base alla dose prescritta dal medico

Non fornito nella confezione:

- Tamponi imbevuti di alcol
- Batuffoli di cotone o garze
- Cerotti
- Contenitore per oggetti taglienti (vedere il punto 4)

1. Preparazione



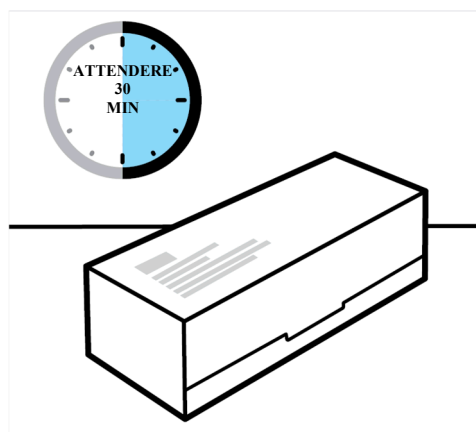
Controlli la dose per vedere se sarà necessario utilizzare 1 o 2 siringhe preriempite e ispezionare la/le confezione/i

Rimuova la confezione (o le confezioni) con la siringa preriempita dal frigorifero.

Controlli la data di scadenza (“Scad.”).

Non utilizzi la siringa preriempita se è stata superata la data di scadenza o se il sigillo sulla scatola è rotto.

Si rivolga al medico o al farmacista per avere un'altra siringa preriempita.

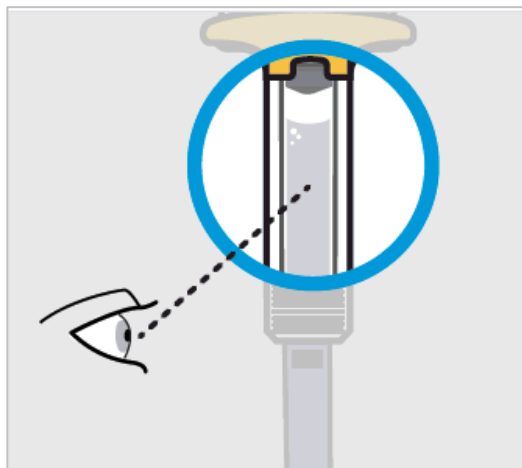


Lasci che Tremfya raggiunga la temperatura ambiente

Appoggi la/le confezione/i su una superficie piana a temperatura ambiente per circa **30 minuti** prima dell'uso.

Non riscaldi la siringa preriempita (o le siringhe preriempite) in nessun altro modo.

2. Preparazione per l'iniezione



Ispezione del liquido per verificare che sia da chiaro a giallo pallido

Rimuova la siringa preimpostata dalla scatola.

Controlli il liquido attraverso la finestra di osservazione. Deve avere un colore da chiaro a giallo pallido e può contenere piccole particelle bianche o chiare. Potrà inoltre vedere una o più bollicine d'aria. Questo è normale.

Non esegua l'iniezione se il liquido è:

- opaco o
- ha cambiato colore o
- presenta particelle di grandi dimensioni

Non utilizzi la siringa preimpostata se è caduta.

Se ha dei dubbi, chiami il medico o il farmacista per avere una nuova siringa preimpostata.



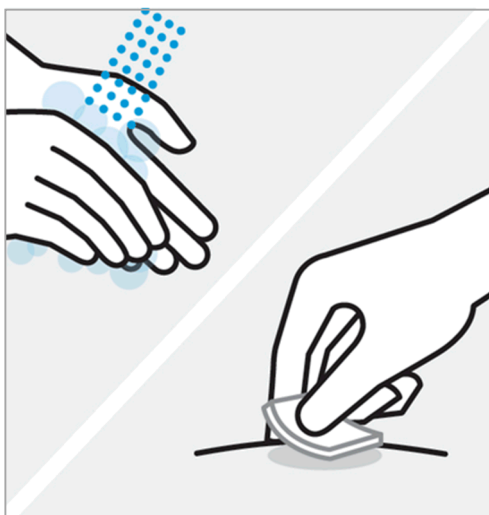
Scelta del sito di iniezione

Sceglia una delle seguenti aree per l'iniezione:

- Parte anteriore delle cosce
- Addome inferiore
Non utilizzi l'area di 5 centimetri attorno all'ombelico
- Parte posteriore delle braccia (se una persona l'assiste nel fare l'iniezione)

Se è necessario effettuare 2 iniezioni per completare la dose, scelga aree diverse o lasci almeno 5 centimetri tra le sedi di iniezione.

Non eseguire l'iniezione in aree della pelle doloranti, con lividi, arrossate, screpolate, spesse o indurite. Evitare aree con cicatrici o smagliature.

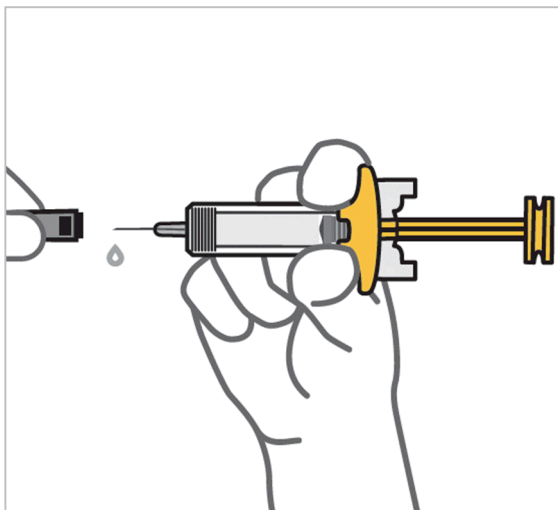
**Pulizia delle mani e del sito di iniezione**

Si lavi bene le mani con sapone e acqua tiepida.

Pulisca il sito di iniezione scelto con un tampone imbevuto di alcol e faccia asciugare.

Non tocchi, ventili o soffi sul sito di iniezione dopo averlo pulito.

3. Iniezione di Tremfya usando la siringa preriempita



Rimuova il cappuccio copriago quando è pronto/a per l'iniezione

Tenga la siringa preriempita per il corpo e rimuova il cappuccio copriago.

È normale vedere alcune gocce di liquido.

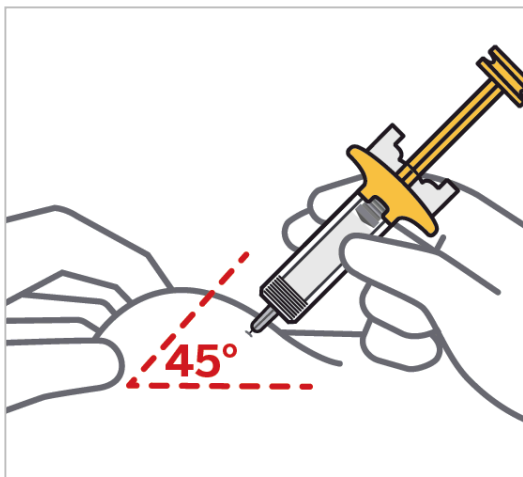
Inietti Tremfya entro 5 minuti dalla rimozione del cappuccio copriago.

Non rimetta il cappuccio copriago, in quanto ciò potrebbe danneggiare l'ago o causare una lesione da puntura.

Non tocchi l'ago ed eviti che questo tocchi qualsiasi superficie.

Non utilizzi la siringa preriempita se è caduta. Si rivolga al medico o al farmacista per avere un'altra siringa preriempita.

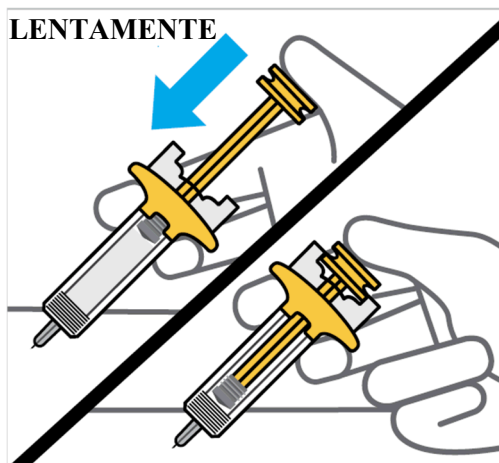
Non afferrì o tiri lo stantuffo in alcun momento.



Sollevi il sito di iniezione e inserisca l'ago a un angolo di circa 45 gradi

È importante sollevare un'area di pelle sufficiente per praticare l'iniezione sotto la pelle e non nel muscolo.

Inserisca l'ago con un movimento rapido, come quando si lancia una freccetta.



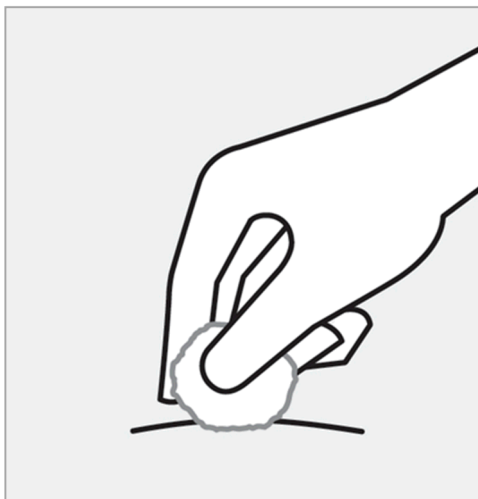
Prema lentamente lo stantuffo fino a quando non si ferma per iniettare tutto il liquido
 Avvertirà una certa resistenza quando preme lo stantuffo, questo è normale.



Rilasci la pressione dallo stantuffo per rimuovere l'ago dalla pelle
 L'ago si ritirerà nel dispositivo e si bloccherà in posizione.

Se la dose prescritta richiede due iniezioni, ripeta i passaggi da 2 a 4 con la seconda siringa preriempita.

4. Dopo l'iniezione



Controlli il sito di iniezione

Può essere presente una piccola quantità di sangue o liquido in corrispondenza del sito di iniezione. Eserciti delicatamente pressione sul sito di iniezione con un batuffolo di cotone o una garza fino a quando il sanguinamento non si interrompe.

Non strofini il sito di iniezione. Se necessario, copra il sito di iniezione con un cerotto.

L'iniezione è ora completata!



Getti via la siringa preriempita usata

Metta la siringa preriempita usata in un contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti immediatamente dopo l'uso.

Si assicuri di smaltire il contenitore quando è pieno come indicato dal medico o dall'infermiere.

Non getti (smaltisca) la siringa preriempita nei rifiuti domestici.

Non ricicli il contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti usato.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Tremfya 200 mg soluzione iniettabile in penna preriempita guselkumab

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, all'infermiere o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Tremfya e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Tremfya
3. Come usare Tremfya
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Tremfya
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Tremfya e a cosa serve

Tremfya contiene il principio attivo guselkumab che è un tipo di proteina chiamata anticorpo monoclonale.

Questo medicinale agisce bloccando l'attività di una proteina chiamata IL-23, che è presente con livelli più elevati nelle persone affette da colite ulcerosa e malattia di Crohn.

Colite ulcerosa

Tremfya è usato per trattare adulti con colite ulcerosa da moderata a grave, una malattia infiammatoria dell'intestino. Se soffre di colite ulcerosa, Le saranno somministrati prima altri farmaci. Se Lei non risponde sufficientemente bene o non tollera questi farmaci, Le potrebbe essere somministrato Tremfya.

L'utilizzo di Tremfya nella colite ulcerosa può apportarle benefici alleviando i segni e i sintomi della malattia. Tra questi, la riduzione delle feci sanguinolente, della frequenza e urgenza delle evacuazioni, del dolore addominale e dell'infiammazione della mucosa intestinale. Questi effetti possono migliorare la sua capacità di svolgere le normali attività quotidiane e diminuire la sensazione di stanchezza.

Malattia di Crohn

Tremfya è usato per trattare adulti affetti da malattia di Crohn da moderata a grave, una malattia infiammatoria dell'intestino. Se è affetto/a dalla malattia di Crohn, Le saranno somministrati prima altri farmaci. Se Lei non risponde sufficientemente bene o non riesce a tollerare questi farmaci, Le potrebbe essere somministrato Tremfya.

L'uso di Tremfya nella malattia di Crohn può esserLe utile per ridurre i segni e i sintomi della malattia, come diarrea, dolore addominale e infiammazione della mucosa intestinale. Questi effetti possono migliorare la sua capacità di svolgere le normali attività quotidiane e ridurre la stanchezza.

2. Cosa deve sapere prima di usare Tremfya

Non usi Tremfya

- se è allergico a guselkumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6). Se pensa che possa essere allergico, chiedi consiglio al medico prima di usare Tremfya;
- se ha un'infezione attiva, inclusa tubercolosi attiva (TB).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Tremfya:

- se viene trattato per un'infezione;
- se ha contratto un'infezione che non guarisce o che si ripresenta ripetutamente;
- se presenta TB o se è stato a stretto contatto con qualcuno affetto da TB;
- se ritiene di avere un'infezione o se manifesta sintomi di un'infezione (vedere di seguito "Attenzione a eventuali infezioni e reazioni allergiche");
- se ha ricevuto recentemente un vaccino o deve ricevere un vaccino durante il trattamento con Tremfya.

Se ha dubbi sul fatto che una qualsiasi delle condizioni descritte sia valida per lei, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di assumere Tremfya.

Come indicato dal medico, potrebbe essere necessario eseguire degli esami del sangue per verificare se ha livelli elevati di enzimi epatici prima di iniziare ad utilizzare Tremfya e durante il trattamento. L'aumento degli enzimi epatici può verificarsi più frequentemente nei pazienti che utilizzano Tremfya ogni 4 settimane rispetto ai pazienti che utilizzano Tremfya ogni 8 settimane (vedere "Come usare Tremfya" al paragrafo 3).

Fare attenzione a rilevare eventuali infezioni e reazioni allergiche

Tremfya può potenzialmente causare gravi effetti indesiderati, incluse reazioni allergiche ed infezioni. Deve fare attenzione nel rilevare eventuali segni di tali condizioni mentre sta assumendo Tremfya.

I segni o sintomi di infezione possono includere febbre o sintomi simil influenzali; dolori muscolari; tosse; respiro affannoso; sensazione di bruciore durante la minzione o minzione più frequente del consueto; sangue nell'espettorato (muco); perdita di peso; diarrea o dolore allo stomaco; pelle calda, arrossata o dolorante, o piaghe sul corpo.

Con Tremfya si sono verificate reazioni allergiche gravi. I sintomi possono includere: gonfiore del viso, labbra, bocca, lingua o gola, difficoltà a deglutire o respirare, stordimento o capogiri, od orticaria (vedere "Effetti indesiderati gravi" al paragrafo 4).

Interrompa il trattamento con Tremfya ed informi **immediatamente** il medico oppure richiedi **immediatamente** assistenza medica se nota la comparsa di eventuali segni di una possibile reazione allergica grave o un'infezione.

Bambini e adolescenti

Non somministrare questo medicinale a bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni perché non è stato studiato in questa fascia d'età

Altri medicinali e Tremfya

Informi il medico o il farmacista:

- se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.
- se ha ricevuto di recente una vaccinazione o deve ricevere una vaccinazione. Non deve ricevere determinati tipi di vaccini (vaccini vivi) mentre usa Tremfya.

Gravidanza e allattamento

- Tremfya non deve essere usato in gravidanza in quanto gli effetti di questo medicinale nelle donne in gravidanza non sono noti. Se lei è una donna in età fertile, le consigliamo di evitare

gravidanze; deve usare un metodo contraccettivo adeguato durante l'uso di Tremfya e per almeno 12 settimane dopo l'ultima dose di Tremfya. La invitiamo a parlare con il medico se è in corso una gravidanza, se sospetta una gravidanza o se sta pianificando una gravidanza.

- La invitiamo a parlare con il medico se sta allattando o sta pianificando di allattare. Lei e il medico dovreste decidere se lei dovrà allattare o usare Tremfya.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

È improbabile che Tremfya alteri la capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari.

Tremfya contiene polisorbato 80

Questo medicinale contiene 1 mg di polisorbato 80 per ogni penna preriempita, equivalente a 0,5 mg/mL. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche. Informi il medico se ha allergie note.

3. Come usare Tremfya

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Quale dose di Tremfya viene somministrata e per quanto tempo

Il medico deciderà per quanto tempo ha bisogno di usare Tremfya.

Colite ulcerosa

Inizio del trattamento:

Il trattamento iniziale può essere somministrato mediante infusione endovenosa o somministrazione sottocutanea:

- Infusione endovenosa: la prima dose di Tremfya è di 200 mg e sarà somministrata dal medico o dall'infermiere mediante infusione endovenosa (flebo in una vena del braccio). Dopo la prima dose, riceverà una seconda dose 4 settimane dopo e successivamente una terza dose dopo altre 4 settimane.
- Somministrazione sottocutanea: la prima dose di Tremfya è di 400 mg e sarà somministrata sotto la pelle (iniezione sottocutanea) in diversi punti del corpo. Dopo la prima dose, riceverà una seconda dose 4 settimane dopo e successivamente una terza dose dopo altre 4 settimane.

Terapia di mantenimento:

una dose di mantenimento di Tremfya sarà somministrata mediante iniezione sotto la pelle (iniezione sottocutanea) con 100 mg o 200 mg. Il medico deciderà quale dose di mantenimento riceverà:

- Una dose da 100 mg sarà somministrata 8 settimane dopo la terza dose di inizio del trattamento e successivamente ogni 8 settimane.
- Una dose da 200 mg sarà somministrata 4 settimane dopo la terza dose di inizio del trattamento e successivamente ogni 4 settimane.

Malattia di Crohn

Inizio del trattamento:

Il trattamento iniziale può essere somministrato mediante infusione endovenosa o somministrazione sottocutanea:

- Infusione endovenosa: la prima dose di Tremfya è di 200 mg e sarà somministrata dal medico o dall'infermiere mediante infusione endovenosa (flebo in una vena del braccio). Dopo la prima dose, riceverà una seconda dose 4 settimane dopo e successivamente una terza dose dopo altre 4 settimane.
- Somministrazione sottocutanea: la prima dose di Tremfya è di 400 mg e sarà somministrata sotto la pelle (iniezione sottocutanea) in diversi punti del corpo. Dopo la prima dose, riceverà una seconda dose 4 settimane dopo e successivamente una terza dose dopo altre 4 settimane.

Terapia di mantenimento:

una dose di mantenimento di Tremfya sarà somministrata mediante iniezione sotto la pelle (iniezione sottocutanea) con 100 mg o 200 mg. Il medico deciderà quale dose di mantenimento riceverà:

- Una dose di 100 mg sarà somministrata 8 settimane dopo la terza dose di inizio del trattamento e successivamente ogni 8 settimane.

- Una dose di 200 mg sarà somministrata 4 settimane dopo la terza dose di inizio del trattamento e successivamente ogni 4 settimane.

Lei potrà decidere insieme al medico di assumere Tremfya da solo, nel qual caso le sarà fornita una spiegazione su come iniettare Tremfya. La invitiamo a parlare con il medico o l'infermiere se ha eventuali domande circa l'autosomministrazione dell'iniezione. È importante non tentare di iniettare da solo il medicinale fino a quando non sia stato formato dal medico o dall'infermiere.

Per istruzioni dettagliate su come usare Tremfya, prima dell'uso legga attentamente il foglio illustrativo "Istruzioni per l'uso", incluso nella scatola.

Se usa più Tremfya di quanto deve

Se ha ricevuto più Tremfya di quanto deve o la dose le è stata somministrata prima di quando prescritto, informi il medico.

Se dimentica di usare Tremfya

Se ha dimenticato di iniettare una dose di Tremfya, informi il medico.

Se interrompe il trattamento con Tremfya

Non deve interrompere l'uso di Tremfya senza parlarne prima con il medico. Se dovesse interrompere il trattamento, i suoi sintomi possono ricomparire.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

Interrompa l'uso di Tremfya e informi immediatamente il medico oppure richieda immediatamente assistenza medica se nota la comparsa di uno dei seguenti effetti indesiderati:

Possibili reazioni allergiche gravi (possono interessare fino a 1 paziente su 1 000) – i segni o sintomi possono includere:

- difficoltà a respirare o a deglutire
- gonfiore del viso, delle labbra, della lingua o della gola
- prurito grave della pelle, con un'eruzione rossa o ponfi in rilievo
- stordimento, pressione sanguigna bassa o capogiri

Altri effetti indesiderati

I seguenti effetti indesiderati sono tutti di entità da lieve a moderata. Se uno qualsiasi di questi effetti indesiderati diventa grave, informi immediatamente il medico, il farmacista o l'infermiere.

Molto comuni (possono interessare più di 1 paziente su 10):

- infezioni del tratto respiratorio

Comuni (possono interessare fino a 1 paziente su 10):

- mal di testa
- dolore articolare (artralgia)
- diarrea
- aumento dei livelli degli enzimi epatici nel sangue
- eruzione cutanea
- rossore, irritazione o dolore nel sito di iniezione

Non comuni (possono interessare fino a 1 paziente su 100)

- riduzione del numero di un tipo di globuli bianchi chiamati neutrofili
- infezioni da herpes simplex
- infezione fungina della pelle, per esempio tra le dita dei piedi (ad es. piede d'atleta)
- influenza gastrointestinale (gastroenterite)
- orticaria

Raro (possono interessare fino a 1 persona su 1 000)

- reazione allergica

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, all'infermiere o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Tremfya

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta della penna preriempita e sulla scatola esterna dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Tenga la penna preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Conservi questo medicinale in frigorifero (2°C – 8°C). Non congeli questo medicinale.

Non agiti questo medicinale.

Non usi questo medicinale se nota che è torbido o ha cambiato colore o contiene particelle di grandi dimensioni. Prima dell'uso, rimuova la scatola dal frigorifero e tenga la penna preriempita all'interno della scatola per consentirle di raggiungere la temperatura ambiente attendendo 30 minuti.

Questo medicinale è esclusivamente monouso. Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Tremfya

- Il principio attivo è guselkumab. Ciascuna penna preriempita contiene 200 mg di guselkumab in 2 mL di soluzione.
- Gli altri componenti sono L-istidina, L-istidina monoclorigrato monoidrato, polisorbato 80 (E433), saccarosio e acqua per preparazioni iniettabili (vedi paragrafo 2 "Tremfya contiene polisorbato 80").

Descrizione dell'aspetto di Tremfya e contenuto della confezione

Tremfya è una soluzione iniettabile (per iniezione) chiara, che può essere incolore fino a giallo chiaro. È disponibile in confezioni contenenti una penna preriempita e in confezione multipla da 2 scatole, ciascuna contenente 1 penna preriempita. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333CB Leiden
Paesi Bassi

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България

„Джонсън&ДжонсънБългария” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0 800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB “JOHNSON & JOHNSON” Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

Lietuva

UAB “JOHNSON & JOHNSON”
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. Z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777/+39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-saf@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

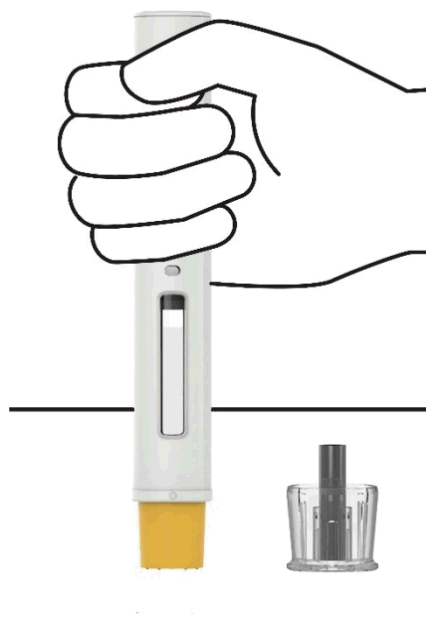
Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il.

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

Istruzioni per l'uso
Tremfya 200 mg
penna preriempita



DISPOSITIVO MONOUSO

Importante

Tremfya è disponibile in una penna preriempita monouso contenente una dose da 200 mg.

Il medico Le dirà se dovrà usare 1 o 2 penne preriempite.

Se il medico decide che Lei o una persona che l'assiste può essere in grado di eseguire le iniezioni di Tremfya a casa, deve ricevere una formazione sul modo corretto di preparare e iniettare Tremfya usando la penna preriempita.

La preghiamo di leggere attentamente queste Istruzioni per l'uso prima di utilizzare la penna preriempita di Tremfya e ogni volta che riceve una nuova penna preriempita. Possono esservi nuove informazioni. Questa guida con istruzioni non deve sostituire il colloquio con il medico circa la sua condizione medica o il suo trattamento. Inoltre, la preghiamo di leggere attentamente il Foglio illustrativo prima di iniziare l'iniezione e di discutere eventuali domande che può avere con il medico o l'infermiere.

Ogni penna preriempita Tremfya può essere usata una sola volta. Getti via la penna preriempita usata (vedere il punto 4) dopo una dose, anche se contiene ancora del medicinale. Non usi nuovamente la penna preriempita.

**Informazioni per la conservazione**

Conservare in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C.

Non congelare.

Non agitare la penna preriempita.

Conservi la penna preriempita nella confezione originale per proteggerla dalla luce e da danni fisici.

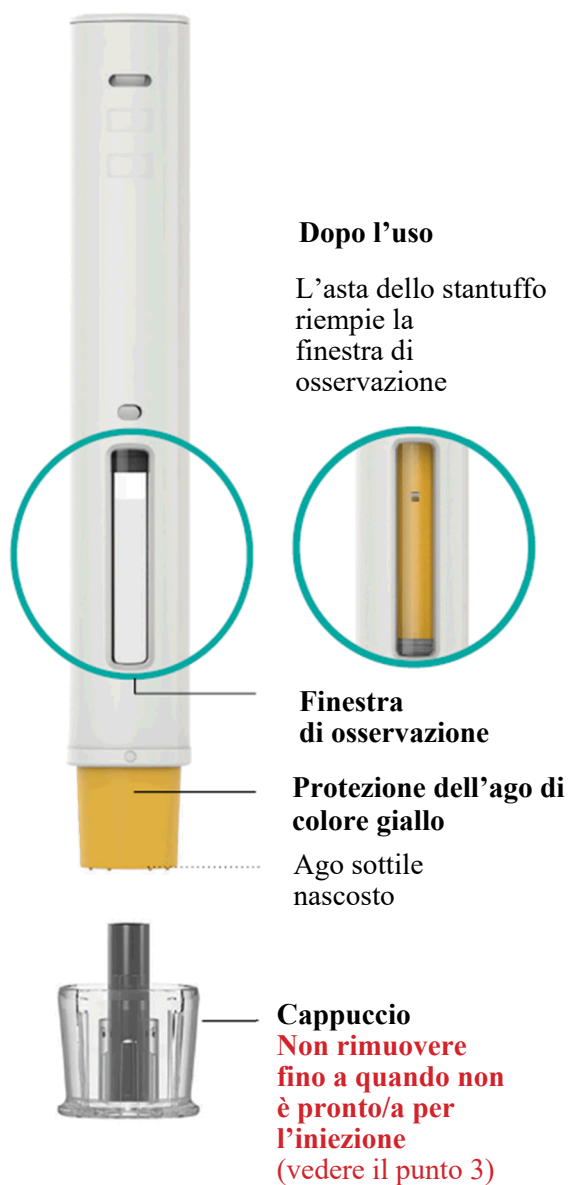
Tenere Tremfya e tutti i farmaci fuori dalla portata dei bambini.

**Ha bisogno di aiuto?**

Chiami il medico per parlare di eventuali domande che Lei può avere. Per ulteriore assistenza o per condividere la sua opinione, faccia riferimento al Foglio illustrativo per le informazioni di contatto del rappresentante locale.

Descrizione della penna preriempita

Prima dell'uso



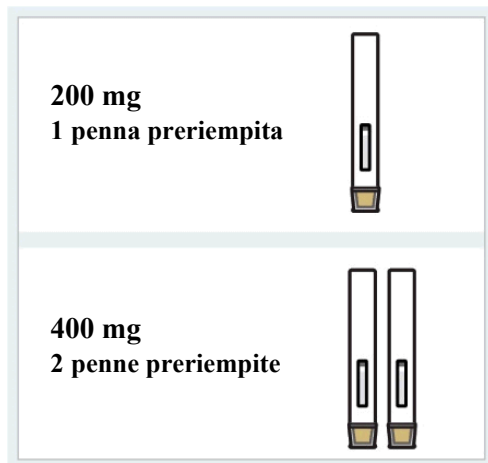
Avrà bisogno dei seguenti materiali:

- 1 o 2 penne preriempite in base alla dose prescritta dal medico

Non fornito nella confezione:

- Tamponi imbevuti di alcol
- Batuffoli di cotone o garze
- Cerotti
- Contenitore per oggetti taglienti (vedere il punto 4)

1. Preparazione



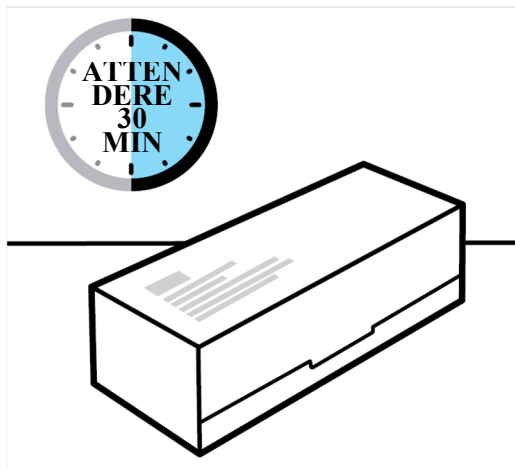
Controlli la dose prescritta per vedere se è necessario utilizzare 1 o 2 penne preriempite e ispezionare la/le confezione/i

Rimuova la confezione (o le confezioni) con la penna preriempita dal frigorifero.

Controlli la data di scadenza (“Scad.”) sulla scatola.

Non utilizzi la penna preriempita se è stata superata la data di scadenza o se il sigillo sulla scatola è rotto.

Si rivolga al medico o al farmacista per avere un’altra penna preriempita.

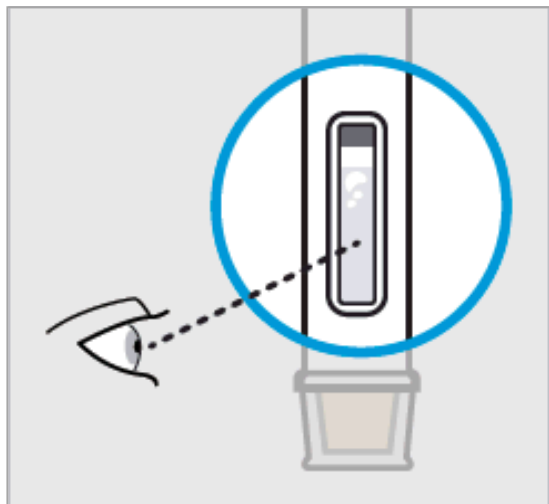


Lasci che Tremfya raggiunga la temperatura ambiente

Appoggi la/le confezione/i su una superficie piana a temperatura ambiente per circa **30 minuti** prima dell’uso.

Non riscaldi la penna preriempita (o le penne preriempite) in nessun altro modo.

2. Preparazione per l'iniezione



Ispezione del liquido attraverso la finestra di osservazione per verificare che sia da chiaro a giallo pallido

Rimuova la penna preriempita dalla scatola.

Controlli il liquido attraverso la finestra di osservazione. Deve avere un colore da chiaro a giallo pallido e può contenere piccole particelle bianche o chiare. Potrà inoltre vedere una o più bollicine d'aria.

Questo è normale.

Non esegua l'iniezione se il liquido è:

- opaco o
- ha cambiato colore o
- presenta particelle di grandi dimensioni

Se ha dei dubbi, chiami il medico o il farmacista per avere una nuova penna preriempita.



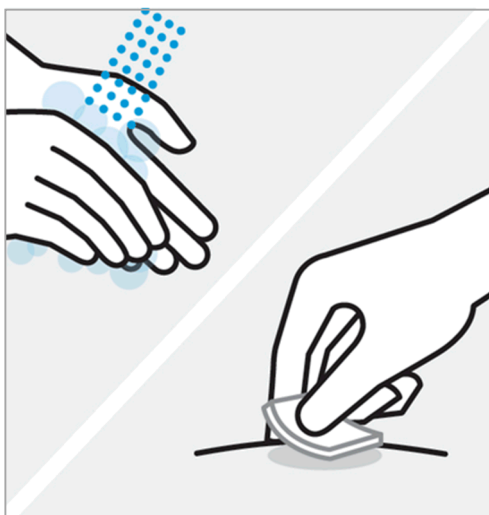
Scelta del sito di iniezione

Sceglia una delle seguenti aree per l'iniezione:

- Parte anteriore delle cosce
- Addome inferiore
Non utilizzi l'area di 5 centimetri attorno all'ombelico.
- Parte posteriore delle braccia (se una persona l'assiste nel fare l'iniezione)

Se è necessario effettuare 2 iniezioni per completare la dose, scelga aree diverse o lasci almeno 5 centimetri tra le sedi di iniezione.

Non eseguire l'iniezione in aree della pelle dolenti, con lividi, arrossate, screpolate, spesse o indurite. Evitare aree con cicatrici o smagliature.

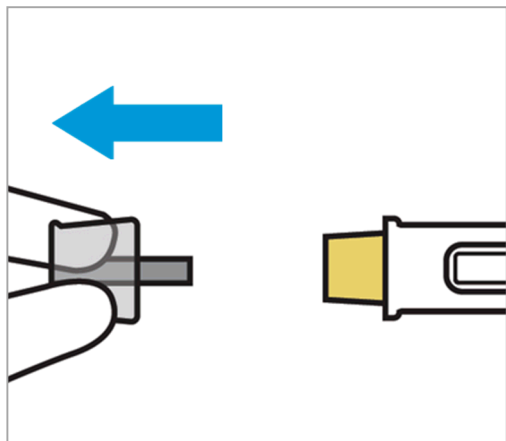
**Pulizia delle mani e del sito di iniezione**

Si lavi bene le mani con sapone e acqua tiepida.

Pulisca il sito di iniezione scelto con un tampone imbevuto di alcol e faccia asciugare.

Non tocchi, ventili o soffi sul sito di iniezione dopo averlo pulito.

3. Iniezione di Tremfya usando la penna preriempita



Rimuova il cappuccio inferiore quando è pronto/a per l'iniezione

Non tocchi la protezione dell'ago gialla!

Ciò potrebbe dar inizio all'iniezione e Lei non riceverà la dose.

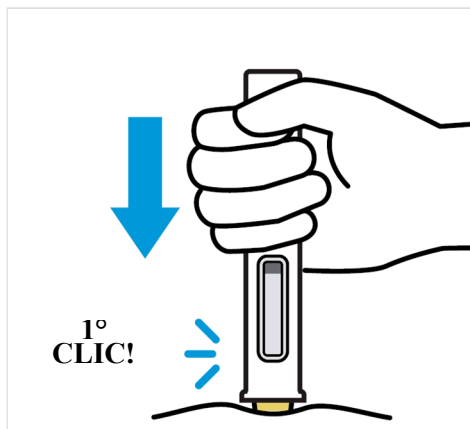
Rimuova il cappuccio. È normale vedere alcune gocce di liquido.

Inietti Tremfya entro 5 minuti dalla rimozione del cappuccio.

Non rimetta il cappuccio copriago. Questo può danneggiare l'ago.

Non usi la penna preriempita se è caduta dopo la rimozione del cappuccio.

Si rivolga al medico o al farmacista per una nuova penna preriempita.



Posizioni la penna preriempita direttamente sul sito di iniezione, quindi preme e tenga premuta la penna preriempita

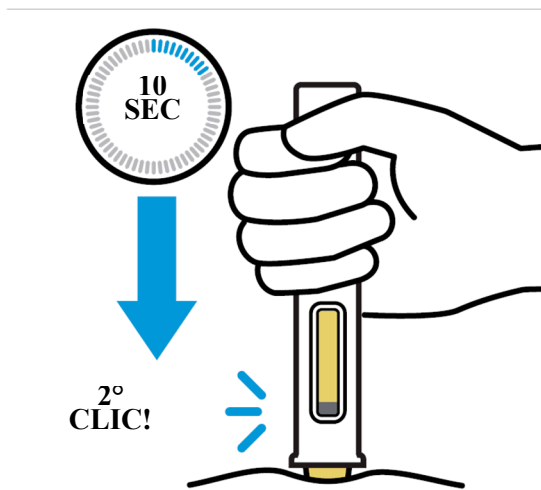
Non sollevi la penna preriempita durante l'iniezione!

Se viene sollevata, la protezione gialla dell'ago si bloccherà e non sarà somministrata la dose completa.

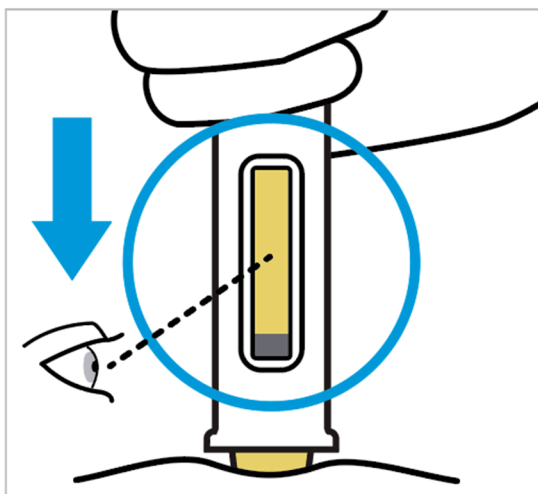
Posizioni la penna preriempita direttamente sul sito di iniezione con la protezione gialla contro la pelle e la finestra di osservazione rivolta verso di sé.

Prema sulla penna preriempita e la tenga premuta contro la pelle.

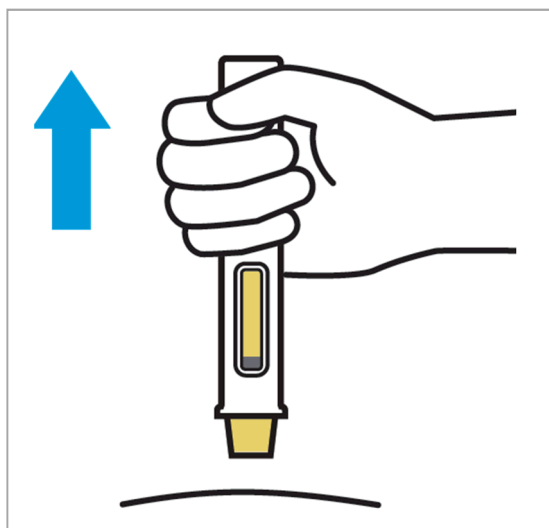
Si sentirà il primo clic.



Continui a tenere saldamente la penna preriempita contro la pelle per circa 10 secondi per sentire un secondo clic
Ha quasi finito.



Tenga saldamente premuto contro la pelle e si assicuri che l'iniezione sia stata completata
L'iniezione è completa quando l'asta dello stantuffo smette di muoversi e riempie la finestra di osservazione.



Sollevi verso l'alto

Se la dose prescritta richiede due iniezioni, ripeta i passaggi da 2 a 4 con la seconda penna preriempita.

4. Dopo l'iniezione



Controlli il sito di iniezione

Può essere presente una piccola quantità di sangue o liquido in corrispondenza del sito di iniezione. Eserciti delicatamente una pressione sul sito di iniezione con un batuffolo di cotone o una garza fino a quando il sanguinamento non si interrompe.

Non strofini il sito di iniezione. Se necessario, copra il sito di iniezione con un cerotto.

L'iniezione è ora completata!



Getti via la penna preriempita e il cappuccio usati

Metta la penna preriempita e il cappuccio usati in un contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti immediatamente dopo l'uso.

Si assicuri di smaltire il contenitore quando è pieno come indicato dal medico o dall'infermiere.

Non getti (smaltisca) la penna preriempita nei rifiuti domestici.

Non ricicli il contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti usato.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Tremfya 200 mg concentrato per soluzione per infusione guselkumab

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, all'infermiere o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Tremfya e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Tremfya
3. Come usare Tremfya
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Tremfya
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Tremfya e a cosa serve

Tremfya contiene il principio attivo guselkumab che è un tipo di proteina chiamata anticorpo monoclonale.

Questo medicinale agisce bloccando l'attività di una proteina chiamata IL-23, che è presente con livelli più elevati nelle persone affette da colite ulcerosa e malattia di Crohn.

Colite ulcerosa

Tremfya è usato per trattare adulti con colite ulcerosa da moderata a grave, una malattia infiammatoria dell'intestino. Se soffre di colite ulcerosa, Le saranno somministrati prima altri farmaci. Se Lei non risponde sufficientemente bene o non tollera questi farmaci, Le potrebbe essere somministrato Tremfya.

L'utilizzo di Tremfya nella colite ulcerosa può offrirle benefici alleviando i segni e i sintomi della malattia. Tra questi, la riduzione delle feci sanguinolente, della frequenza e urgenza delle evacuazioni, del dolore addominale e dell'infiammazione della mucosa intestinale. Questi effetti possono migliorare la sua capacità di svolgere le normali attività quotidiane e diminuire la sensazione di stanchezza.

Malattia di Crohn

Tremfya è usato per trattare adulti affetti da malattia di Crohn da moderata a grave, una malattia infiammatoria dell'intestino. Se è affetto/a dalla malattia di Crohn, Le saranno somministrati prima altri farmaci. Se Lei non risponde sufficientemente bene o non riesce a tollerare questi farmaci, Le potrebbe essere somministrato Tremfya.

L'uso di Tremfya nella malattia di Crohn può esserLe utile per ridurre i segni e i sintomi della malattia, come diarrea, dolore addominale e infiammazione della mucosa intestinale. Questi effetti possono migliorare la sua capacità di svolgere le normali attività quotidiane e ridurre la stanchezza.

2. Cosa deve sapere prima di usare Tremfya

Non usi Tremfya

- se è allergico a guselkumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6). Se pensa che possa essere allergico, chiedi consiglio al medico prima di usare Tremfya;
- se ha un'infezione attiva, inclusa tubercolosi attiva (TB).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Tremfya:

- se viene trattato per un'infezione;
- se ha contratto un'infezione che non guarisce o che si ripresenta ripetutamente;
- se presenta TB o se è stato a stretto contatto con qualcuno affetto da TB;
- se ritiene di avere un'infezione o se manifesta sintomi di un'infezione (vedere di seguito "Attenzione a eventuali infezioni e reazioni allergiche");
- se ha ricevuto recentemente un vaccino o deve ricevere un vaccino durante il trattamento con Tremfya.

Se ha dubbi sul fatto che una qualsiasi delle condizioni descritte sia valida per lei, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di assumere Tremfya.

Come indicato dal medico, potrebbe essere necessario eseguire degli esami del sangue per verificare se ha livelli elevati di enzimi epatici prima di iniziare ad utilizzare Tremfya e durante il trattamento. L'aumento degli enzimi epatici può verificarsi più frequentemente nei pazienti che utilizzano Tremfya ogni 4 settimane rispetto ai pazienti che utilizzano Tremfya ogni 8 settimane (vedere "Come usare Tremfya" al paragrafo 3).

Fare attenzione a rilevare eventuali infezioni e reazioni allergiche

Tremfya può potenzialmente causare gravi effetti indesiderati, incluse reazioni allergiche ed infezioni. Deve fare attenzione nel rilevare eventuali segni di tali condizioni mentre sta assumendo Tremfya.

I segni o sintomi di infezione possono includere febbre o sintomi simil influenzali; dolori muscolari; tosse; respiro affannoso; sensazione di bruciore durante la minzione o minzione più frequente del consueto; sangue nell'espettorato (muco); perdita di peso; diarrea o dolore allo stomaco; pelle calda, arrossata o dolorante, o piaghe sul corpo.

Con Tremfya si sono verificate reazioni allergiche gravi. I sintomi possono includere: gonfiore del viso, labbra, bocca, lingua o gola, difficoltà a deglutire o respirare, stordimento o capogiri, od orticaria (vedere "Effetti indesiderati gravi" al paragrafo 4).

Interrompa il trattamento con Tremfya ed informi **immediatamente** il medico oppure richiedi **immediatamente** assistenza medica se nota la comparsa di eventuali segni di una possibile reazione allergica grave o un'infezione.

Bambini e adolescenti

Non somministrare questo medicinale a bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni perché non è stato studiato in questa fascia d'età.

Altri medicinali e Tremfya

Informi il medico o il farmacista:

- se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.
- se ha ricevuto di recente una vaccinazione o deve ricevere una vaccinazione. Non deve ricevere determinati tipi di vaccini (vaccini vivi) mentre usa Tremfya.

Gravidanza e allattamento

- Tremfya non deve essere usato in gravidanza in quanto gli effetti di questo medicinale nelle donne in gravidanza non sono noti. Se lei è una donna in età fertile, le consigliamo di evitare

gravidanze; deve usare un metodo contraccettivo adeguato durante l'uso di Tremfya e per almeno 12 settimane dopo l'ultima dose di Tremfya. La invitiamo a parlare con il medico se è in corso una gravidanza, se sospetta una gravidanza o se sta pianificando una gravidanza.

- La invitiamo a parlare con il medico se sta allattando o sta pianificando di allattare. Lei e il medico dovreste decidere se lei dovrà allattare o usare Tremfya.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

È improbabile che Tremfya alteri la capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari.

Tremfya contiene polisorbato 80

Questo medicinale contiene 10 mg di polisorbato 80 per ogni flaconcino, equivalente a 0,5 mg/mL. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche. Informi il medico se ha allergie note.

Tremfya contiene sodio

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

Tuttavia, prima che Le venga somministrato Tremfya, questo viene miscelato con una soluzione contenente sodio. Parli con il Suo medico se sta seguendo una dieta a basso contenuto di sale.

3. Come usare Tremfya

Tremfya è destinato all'uso sotto la guida e supervisione di un medico con esperienza nella diagnosi e nel trattamento della colite ulcerosa e della malattia di Crohn.

Quale dose di Tremfya viene somministrata e per quanto tempo

Il medico deciderà per quanto tempo ha bisogno di usare Tremfya.

Colite ulcerosa

Inizio del trattamento:

Il trattamento iniziale può essere somministrato mediante infusione endovenosa o somministrazione sottocutanea:

- Infusione endovenosa: Infusione endovenosa: la prima dose di Tremfya è di 200 mg e sarà somministrata dal medico o dall'infermiere mediante infusione endovenosa (flebo in una vena del braccio). Dopo la prima dose, riceverà una seconda dose 4 settimane dopo e successivamente una terza dose dopo altre 4 settimane.
- Somministrazione sottocutanea: la prima dose di Tremfya è di 400 mg e sarà somministrata sotto la pelle (iniezione sottocutanea) in diversi punti del corpo. Dopo la prima dose, riceverà una seconda dose 4 settimane dopo e successivamente una terza dose dopo altre 4 settimane.

Terapia di mantenimento:

una dose di mantenimento di Tremfya sarà somministrata mediante iniezione sotto la pelle (iniezione sottocutanea) con 100 mg o 200 mg. Il medico deciderà quale dose di mantenimento riceverà:

- Una dose da 100 mg sarà somministrata 8 settimane dopo la terza dose di inizio del trattamento e successivamente ogni 8 settimane.
- Una dose da 200 mg sarà somministrata 4 settimane dopo la terza dose di inizio del trattamento e successivamente ogni 4 settimane.

Malattia di Crohn

Inizio del trattamento:

Il trattamento iniziale può essere somministrato mediante infusione endovenosa o somministrazione sottocutanea:

- Infusione endovenosa: la prima dose di Tremfya è di 200 mg e sarà somministrata dal medico o dall'infermiere mediante infusione endovenosa (flebo in una vena del braccio). Dopo la prima dose, riceverà una seconda dose 4 settimane dopo e successivamente una terza dose dopo altre 4 settimane.

- Somministrazione sottocutanea: la prima dose di Tremfya è di 400 mg e sarà somministrata sotto la pelle (iniezione sottocutanea) in diversi punti del corpo. Dopo la prima dose, riceverà una seconda dose 4 settimane dopo e successivamente una terza dose dopo altre 4 settimane.

Terapia di mantenimento:

una dose di mantenimento di Tremfya sarà somministrata mediante iniezione sotto la pelle (iniezione sottocutanea) con 100 mg o 200 mg. Il medico deciderà quale dose di mantenimento riceverà:

- Una dose di 100 mg sarà somministrata 8 settimane dopo la terza dose di inizio del trattamento e successivamente ogni 8 settimane.
- Una dose di 200 mg sarà somministrata 4 settimane dopo la terza dose di inizio del trattamento e successivamente ogni 4 settimane.

Se usa più Tremfya di quanto deve

Se ha ricevuto più Tremfya di quanto deve o la dose le è stata somministrata prima di quando prescritto, informi il medico.

Se dimentica di usare Tremfya

Se ha dimenticato di iniettare una dose di Tremfya, informi il medico.

Se interrompe il trattamento con Tremfya

Non deve interrompere l'uso di Tremfya senza parlarne prima con il medico. Se dovesse interrompere il trattamento, i suoi sintomi possono ricomparire.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

Interrompa l'uso di Tremfya e informi immediatamente il medico oppure richieda immediatamente assistenza medica se nota la comparsa di uno dei seguenti effetti indesiderati:

Possibili reazioni allergiche gravi (possono interessare fino a 1 paziente su 1 000) – i segni o sintomi possono includere:

- difficoltà a respirare o a deglutire
- gonfiore del viso, delle labbra, della lingua o della gola
- prurito grave della pelle, con un'eruzione rossa o ponfi in rilievo
- stordimento, pressione sanguigna bassa o capogiri

Altri effetti indesiderati

I seguenti effetti indesiderati sono tutti di entità da lieve a moderata. Se uno qualsiasi di questi effetti indesiderati diventa grave, informi immediatamente il medico, il farmacista o l'infermiere.

Molto comuni (possono interessare più di 1 paziente su 10):

- infezioni del tratto respiratorio

Comuni (possono interessare fino a 1 paziente su 10):

- mal di testa
- dolore articolare (artralgia)
- diarrea
- aumento dei livelli degli enzimi epatici nel sangue
- eruzione cutanea
- rossore, irritazione o dolore nel sito di iniezione

Non comuni (possono interessare fino a 1 paziente su 100)

- riduzione del numero di un tipo di globuli bianchi chiamati neutrofili
- infezioni da herpes simplex
- infezione fungina della pelle, per esempio tra le dita dei piedi (ad es. piede d'atleta)
- influenza gastrointestinale (gastroenterite)
- orticaria

Raro (possono interessare fino a 1 persona su 1 000)

- reazione allergica

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, all'infermiere o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Tremfya

Tremfya 200 mg concentrato per soluzione per infusione viene somministrato in ospedale o in clinica e i pazienti non devono conservarlo o maneggiarlo.

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta del flaconcino e sulla scatola dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Tenga il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Conservi questo medicinale in frigorifero (2°C - 8°C). Non congeli questo medicinale.

Non agiti questo medicinale.

Non usi questo medicinale se nota che è torbido o ha cambiato colore o contiene particelle di grandi dimensioni.

Questo medicinale è esclusivamente monouso.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Tremfya

- Il principio attivo è guselkumab. Ogni flaconcino contiene 200 mg di guselkumab in 20 mL di soluzione.
- Gli altri componenti sono EDTA disodico diidrato, L-istidina, L-istidina monocloridrato monoidrato, metionina, polisorbato 80 (E433), saccarosio e acqua per preparazioni iniettabili (vedi paragrafo 2 "Tremfya contiene polisorbato 80").

Descrizione dell'aspetto di Tremfya e contenuto della confezione

Tremfya è una soluzione per infusione trasparente, da incolore a giallo chiaro.

Ogni confezione contiene 1 flaconcino.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333CB Leiden
Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън&ДжонсънБългария” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0 800 0869247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214368 600

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777/+39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il.

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

Tremfya 200 mg concentrato per soluzione per infusione
guselkumab

Le seguenti informazioni sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari.

Tracciabilità

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

Tremfya 200 mg/20 mL (10 mg/mL) flaconcino per infusione endovenosa

La soluzione di Tremfya per infusione endovenosa deve essere diluita, preparata e infusa da un operatore sanitario utilizzando una tecnica asettica. Ciascun flaconcino è esclusivamente monouso.

Prima della somministrazione, ispezionare visivamente Tremfya per verificare la presenza di particelle e l'alterazione del colore. Tremfya è una soluzione trasparente da incolore a giallo chiaro che può contenere piccole particelle traslucide. Non usare se il liquido contiene particelle di grandi dimensioni, ha cambiato colore o è torbido.

Istruzioni per la diluizione e la somministrazione

Aggiungere Tremfya a una sacca per infusione endovenosa da 250 mL di soluzione iniettabile di cloruro di sodio allo 0,9% come segue:

1. Prelevare e quindi smaltire 20 mL di soluzione iniettabile di cloruro di sodio allo 0,9% dalla sacca per infusione da 250 mL che è uguale al volume di Tremfya da aggiungere.
2. Prelevare 20 mL di Tremfya dal flaconcino e aggiungerli alla sacca per infusione endovenosa da 250 mL di soluzione iniettabile di cloruro di sodio allo 0,9% per una concentrazione finale di 0,8 mg/mL. Miscelare delicatamente la soluzione diluita. Smaltire il flaconcino con la soluzione rimanente.
3. Prima dell'infusione, ispezionare visivamente la soluzione diluita per verificare la presenza di particelle e l'alterazione del colore. Infondere la soluzione diluita nell'arco di almeno un'ora.
4. Utilizzare solo un set per infusione con filtro in linea, sterile, apirogeno, a basso legame proteico (dimensioni dei pori 0,2 micrometri).
5. Non infondere Tremfya in concomitanza con altri medicinali nella stessa linea endovenosa.
6. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.