



Informativa farmaco: Skyrizi® (risankizumab)

Seduta CTRF del 23.02.2023

Nome commerciale	Skyrizi
Principio attivo	Risankizumab
Indicazione oggetto di valutazione	Skyrizi, da solo o in associazione con metotressato (MTX), è indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica attiva in adulti che hanno manifestato una risposta inadeguata o un'intolleranza a uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD).
Classificazione (nuova entità terapeutica, estensione delle indicazioni...)	Nuova indicazione
Determina (n./data) e GU (n./data)	Determina n. 1 del 13/01/2023, GU n.17 del 21/01/2023.
Ditta produttrice	Abbvie Deutschland GMBH & CO.KG
ATC e descrizione	L04AC18, inibitori dell'interleuchina
Formulazione	Soluzione iniettabile in siringa/penna preriempita, uso s.c.
Dosaggio	150 mg
Posologia	La dose raccomandata è di 150 mg da somministrare mediante iniezione sottocutanea alla settimana 0, alla settimana 4 e poi ogni 12 settimane. È necessario valutare l'eventualità di interrompere il trattamento in pazienti che non hanno mostrato alcuna risposta dopo 16 settimane di trattamento. Alcuni pazienti con psoriasi a placche con iniziale risposta parziale possono successivamente migliorare continuando il trattamento oltre le prime 16 settimane.
Meccanismo di azione	Risankizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato, costituito da una immunoglobulina G1 (IgG1), che si lega selettivamente con elevata affinità alla subunità p19 della citochina umana interleuchina 23 (IL-23) senza legarsi a IL-12 e inibisce la sua interazione con il complesso del recettore IL-23. IL-23 è una citochina coinvolta nelle risposte infiammatorie e immunitarie. Bloccando il legame di IL-23 al suo recettore, risankizumab inibisce il segnale cellulare IL-23-dipendente e il rilascio di citochine proinfiammatorie.
Farmaco innovativo (ai sensi della determina n. 1535/2017)	No
Accesso al Fondo (ex art. 1, c. 403 della Legge di bilancio 2017)	No
Farmaco orfano	No
Classificazione ai fini della rimborsabilità	H



Classificazione ai fini della fornitura	Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - dermatologo, reumatologo ed internista (RRL).
Nota AIFA	No
PT/PHT	No, in corso informatizzazione su PSF.
Prezzo Ex-factory (IVA esclusa)	A.I.C. n. 047821020, 150 mg/ml, 1 penna preriempita uso s.c. e A.I.C. n. 047821032, 150 mg/ml, 1 siringa preriempita, uso s.c.: 3.400,00 € .
Ulteriori condizioni negoziali	Sconto obbligatorio sul prezzo ex factory, da praticarsi alle strutture sanitarie pubbliche, ivi comprese le strutture sanitarie private accreditate con il Servizio sanitario nazionale, come da condizioni negoziali.
Registro AIFA (specificare principali criteri di eleggibilità)	No
Il principio attivo è già autorizzato per altre indicazioni? (verifica centri già autorizzati)	Sì, psoriasi a placche. Centri individuati con Decreto n. 132 del 03 ottobre 2022, Allegato A.
Sono presenti altri farmaci già autorizzati per la stessa patologia? (verifica centri già autorizzati) Indicare estremi ultimo Decreto di autorizzazione	Sì. Adalimumab (Humira®), apremilast (Otezla®), certolizumab pegol (Cimzia®), etanercept (Enbrel®), golimumab (Simponi®), infliximab (Inflectra®), ixekizumab (Taltz®), secukinumab (Cosentyx®), ustekinumab (Stelara®), guselkumab (Tremfya), tofacitinib (Xeljanz), upadacitinib (Rinvoq). I centri sono stati aggiornati con Decreto n. 132 del 03 ottobre 2022, Allegato A.
E' presente una Rete di patologia o Centri specializzati deliberati dalla regione Veneto?	Rete Reumatologica istituita con DGR 1914/2015
Sono presenti requisiti specifici dei centri nel trattamento della patologia?	Sì, il decreto n. 329/2015, Allegato B, definisce la presenza dei seguenti requisiti: 1. UOC o UOS di Reumatologia o in alternativa uno specialista reumatologo che dipenda funzionalmente da una UOC diversa dalla Reumatologia e che garantisca un'attività ambulatoriale dedicata; 2. centro infusione dedicato (o poter accedere a un Centro Infusione integrato tra più UU.OO. che garantisca la somministrazione dei farmaci biologici infusionali); 3. compilazione del sistema di prescrizione informatizzata regionale.
Sono presenti Linee di indirizzo/Raccomandazioni regionali con competitor o nella medesima indicazione (parere sulla necessità di aggiornamento)?	Sì, Decreto n. 329/2015, Allegato B, "Linee di indirizzo per l'impiego dei farmaci biologici impiegati in area Reumatologica, Dermatologica e Gastroenterologica nella Regione del Veneto". Il documento è da aggiornare.
Sono previste altre modalità particolari di allestimento/somministrazione/conservazione?	No
Sintesi degli studi registrativi	Allegato 1
Place in therapy	L'ultimo aggiornamento delle linee guida EULAR per l'artrite psoriasica, prevede in caso di malattia attiva, un algoritmo di



scelta terapeutica in base ai segni e sintomi della malattia attiva suddiviso in 4 fasi.

Nel caso di manifestazione di mono-/oligo-/poli-artrite ed entesite si consiglia:

- 1) come prima strategia terapeutica i FANS +/- glucocorticoidi iniettivi per le prime 4 settimane, se raggiunto un miglioramento o remissione dei sintomi si può continuare e adattare la terapia. Se in 4 settimane non sono visibili miglioramenti si consiglia il passaggio alla terapia con DMARDs;
- 2) la seconda linea terapeutica vede l'utilizzo dei DMARD sintetici convenzionali (quali metotrexato, leflunomide o sulfasalazina), il miglioramento dei sintomi si manifesta tendenzialmente entro 3 mesi, con una diminuzione/remissione della sintomatologia entro i 6 mesi. Se ciò non accade si consiglia di passare ad un DMARD biologico;
- 3) la terza linea terapeutica prevede un DMARD biologico: un TNFi in aggiunta al metotrexato (da preferire se il paziente è affetto da concomitante malattia infiammatoria intestinale o uveite) o IL12/23i o IL17i (da preferire in presenza di sintomi dermatologici).
- 4) se DMARD biologico è inappropriato si prescrive un JAK-inibitore.

L'ultima linea prevede l'utilizzo di PDE4-inibitore (es. apremilast). Il miglioramento dei sintomi si manifesta tendenzialmente entro 3 mesi, con una diminuzione/remissione della sintomatologia entro i 6 mesi. Se ciò non accade si consiglia lo switch verso altro biologico o altro JAKi o altro PDE4i.

[Rif. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. Ann of Rheum Dis 2020;79:700.12.]

Parere del Clinico: Si raccomanda l'utilizzo della classe di farmaci anti-IL 23 in pazienti con intolleranza o risposta insoddisfacente agli anti-TNF. Si precisa che le linee guida internazionali posizionano il farmaco sulla stessa linea dei farmaci anti-TNF e anti-IL 17 e suggeriscono una preferenza per gli inibitori di IL 23 e IL 17 nei casi caratterizzati da esteso coinvolgimento cutaneo.

Stima dei pazienti in Regione Veneto

Ditta: 703 pazienti eleggibili ad inibitori delle IL, di cui 7 pazienti da trattare con Skyrizi nel primo anno, 15 nel secondo e 28 nel terzo.

PSF: n. pazienti trattati per Artrite Psoriasica

2020	2021	2022
2497	3000	3490

incremento annuo n. pazienti del 18%

Indicazioni della CTRF

Attenersi alle indicazioni esposte nel place in therapy.

Allegato 1: sintesi degli studi registrativi

Studio	Popolazione inclusa	Endpoint primario	Efficacia	Sicurezza
<p><u>KEEPSAKE1</u> (NCT03675308): studio di fase 3, randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo [1, 2].</p>	<p>N= 964 (483 risankizumab vs 481 placebo) Criteri di inclusione: -età ≥ 18aa -diagnosi di PsA da almeno 6 mesi in base ai criteri di classificazione per l'artrite psoriasica (CASPAR); - malattia attiva al basale definita con ≥ 5 articolazioni dolenti (su 68) e ≥ 5 articolazioni tumefatte (su 66); - psoriasi a placche attiva o psoriasi ungueale al basale; - risposta inadeguata/intolleranza o controindicazione al trattamento con csDMARD; - presenza allo screening di: 1) evidenza radiografica di ≥1 erosione e 2) livelli di proteina C-reattiva ad alta sensibilità (hsCRP) ≥ 3.0 mg/L.</p>	<p>% di pazienti con una risposta ≥20% dei criteri dell'American College of Rheumatology (ACR20) alla settimana 24</p>	<p>L' endpoint primario ACR20 alla settimana 24 è stato raggiunto nel 57,3% dei soggetti trattati rispetto al 33,5% nel gruppo placebo (p <0,001). La risposta maggiore ACR20 nel gruppo risankizumab è stata osservata fin dalla settimana 4 nel 25,7% dei pazienti e la differenza tra i trattamenti è durata fino alla settimana 24.</p>	<p>La frequenza delle reazioni avverse (ADR) è stata simile tra i gruppi e per la maggior parte di entità lieve o moderata. E' stato riportato un decesso per urosepsi in un soggetto di 81 anni nel gruppo risankizumab, non è stato ritenuto correlato al farmaco in studio. Le ADR riportate con frequenza ≥2% sono state: rinfaringite, infezione delle vie respiratorie superiori, aumento di ALT e AST e cefalea. Le reazioni al sito di iniezione sono state riportate più frequentemente nel gruppo dei trattati. Anche per quanto riguarda le ADR gravi, le frequenze sono risultate simili tra trattati e non. Casi di infezioni gravi si sono verificate in 5 pazienti nel gruppo risankizumab e in 6 nel gruppo placebo.</p>
<p><u>KEEPSAKE2</u> (NCT03671148): studio di fase 3, randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo [1,].</p>	<p>N= 444 (224 risankizumab vs 220 placebo) Criteri di inclusione: - 18 ≤età ≤ 70aa; - diagnosi di PsA da almeno 6 mesi in base ai criteri di classificazione per l'artrite psoriasica (CASPAR); - malattia attiva al basale definita con ≥ 5 articolazioni dolenti (su 68) e ≥ 5 articolazioni tumefatte (su 66); - psoriasi a placche attiva o psoriasi ungueale al basale; - precedente risposta inadeguata o intolleranza alla terapia con csDMARD o alla terapia biologica.</p>		<p>L' endpoint primario ACR20 alla settimana 24 è stato raggiunto nel 51,3% dei soggetti trattati rispetto al 26,5% nel gruppo placebo (p <0,001). La risposta maggiore ACR20 nel gruppo risankizumab è stata osservata fin dalla settimana 4 nel 19,6% dei pazienti e la differenza tra i trattamenti è durata fino alla settimana 24.</p>	<p>Eventi avversi sono stati segnalati nel 55,4% e nel 54,8% dei pazienti nei gruppi risankizumab e placebo rispettivamente. La frequenza delle ADR è risultata comparabile tra i due gruppi, ad eccezione delle reazioni al sito di iniezione, riportate più frequentemente nel gruppo risankizumab. L'ADR più frequente è stata l'infezione delle vie respiratorie superiori (risankizumab 7,6% vs placebo 5,5%). Anche la frequenza delle ADR gravi sono state simili tra i gruppi di trattamento (4,0% risankizumab vs 5,5 placebo) e, fatta eccezione per l'artropatia psoriasica grave (risankizumab, n=1 ; placebo, n=2), non sono state segnalate ADR gravi per più di un paziente in entrambi i gruppi. Nel gruppo dei trattati si è verificato un caso di ictus non fatale in un paziente iperteso. Infezioni gravi sono state riportate in 2 pazienti nel gruppo risankizumab e in 5 nel gruppo placebo. È stato riportato un caso di uveite in un paziente trattato con risankizumab.</p>

[1] www.clinicaltrials.gov, accesso al

[2] Kristensen LE, Keiserman M, et al., Efficacy and safety of risankizumab for active psoriatic arthritis: 24-week results from the randomised, double-blind, phase 3 KEEPSAKE 1 trial. Ann Rheum Dis. 2022 Feb;81(2):225-231. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221019. Epub 2021 Dec 15. PMID: 34911706; PMCID: PMC8762015.

REGIONE DEL VENETO



AZIENDA
Z E R O

[3] Östör A, Van den Bosch F, et al., Efficacy and safety of risankizumab for active psoriatic arthritis: 24-week results from the randomised, double-blind, phase 3 KEEPsAKE 2 trial. *Ann Rheum Dis.* 2022 Mar;81(3):351-358. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221048. Epub 2021 Nov 23. PMID: 34815219; PMCID: PMC8862056.