

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tremfya 100 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Tremfya 100 mg injekční roztok v předplněném peru

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Tremfya 100 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje guselkumabum 100 mg v 1 ml roztoku.

Tremfya 100 mg injekční roztok v předplněném peru

Jedno předplněné pero obsahuje guselkumabum 100 mg v 1 ml roztoku.

Guselkumab je plně lidská monoklonální protilátka (mAb) představovaná imunoglobulinem G1 lamda (IgG1 λ), vytvářená v ovariálních buňkách křečička čínského pomocí technologie rekombinace DNA.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce)

Roztok je čirý, bezbarvý až nažloutlý.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Plaková psoriáza

Přípravek Tremfya je indikován k léčbě středně závažné až závažné plakové psoriázy u dospělých, kteří jsou kandidáty na systémovou léčbu.

Psoriatická artritida

Přípravek Tremfya, samotný nebo v kombinaci s methotrexátem (MTX), je indikován k léčbě aktivní psoriatické artritidy u dospělých pacientů, kteří nedostatečně odpovídají na předchozí terapii nemoc modifikujícím antirevmatikem (DMARD) nebo ji netolerují (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Tento léčivý přípravek je určen k použití pod vedením a dohledem lékaře se zkušenostmi v diagnostice a léčbě nemocí, k jejichž léčbě je indikován.

Dávkování

Plaková psoriáza

Doporučená dávka je 100 mg subkutánní injekcí v nultém a 4. týdnu, následuje udržovací dávka každých 8 týdnů (q8w).

U pacientů, kteří po 16 týdnech léčby nevykáží žádnou odpověď, je nutno zvážit ukončení léčby.

Psoriatická artritida

Doporučená dávka je 100 mg subkutánní injekcí v nultém a 4. týdnu, následovaných udržovací dávkou každých 8 týdnů. U pacientů, u nichž je na základě klinického posouzení vysoké riziko poškození kloubů, lze zvážit dávku 100 mg každé 4 týdny (q4w) (viz bod 5.1).

U pacientů, kteří po 24 týdnech léčby nevykazují žádnou odpověď, se má zvážit ukončení léčby.

Zvláštní populace

Starší pacienti (≥ 65 let)

Úprava dávkování není potřebná (viz bod 5.2).

Pro pacienty ve věku ≥ 65 let jsou k dispozici pouze omezené informace a u pacientů ve věku ≥ 75 let jen informace velmi omezené (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin nebo jater

Přípravek Tremfya nebyl v této skupině pacientů studován. Nelze dát žádná doporučení ohledně dávkování. Další informace o eliminaci guselkumabu viz bod 5.2.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Tremfya u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyla stanovena. K dispozici nejsou žádné údaje.

Způsob podání

Subkutánní podání. Pokud je to možné, je nutno jako místa injekce nepoužívat místa na kůži vykazující psoriázu.

Po řádném zaškolení v technice podávání subkutánních injekcí mohou přípravek Tremfya aplikovat injekcí sami pacienti, pokud lékař rozhodne, že je to vhodné. Lékař však musí nad pacientem zajistit příslušný lékařský dohled. Pacienty je nutno poučit, že si musí aplikovat injekcí plné množství roztoku podle „Návodu k použití“, který je přiložen v krabici.

Ohledně pokynů k přípravě léčivého přípravku před podáním viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Závažná hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Klinicky významné aktivní infekce (např. aktivní tuberkulóza, viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

S ohledem na zlepšení sledovatelnosti biologického léčebného přípravku musí být název a šarže podaného přípravku pečlivě zaznamenány.

Infekce

Guselkumab může zvyšovat riziko infekce. U pacientů s jakoukoli klinicky významnou aktivní infekcí se léčba nesmí zahajovat, dokud infekce nevyjmizí nebo nebude odpovídajícím způsobem léčena.

Pacienti léčení guselkumabem musí být poučeni, aby se v případě, že se objeví známky nebo příznaky klinicky významné chronické nebo akutní infekce, poradili s lékařem. Pokud se u pacienta klinicky významná nebo závažná infekce vyvine nebo pokud neodpovídá na standardní léčbu, je nutno pacienta pečlivě sledovat a léčbu je nutno ukončit, dokud infekce nevyjmizí.

Vyhodnocení tuberkulózy před léčbou

Před zahájením léčby je nutno pacienty vyšetřit s ohledem na infekci tuberkulózou. Pacienty léčené guselkumabem je nutno během léčby a po jejím ukončení sledovat na známky a příznaky aktivní tuberkulózy. U pacientů s latentní nebo aktivní tuberkulózou v anamnéze, u kterých není možné potvrdit odpovídající průběh léčby, je nutno před zahájením léčby zvážit protituberkulózní léčbu.

Hypersenzitivita

Po registraci přípravku byly hlášeny závažné hypersenzitivní reakce, včetně anafylaxe (viz bod 4.8). Některé závažné hypersenzitivní reakce se vyskytly několik dní po léčbě guselkumabem, včetně případů s kopřivkou a dušností. Pokud se objeví závažná hypersenzitivní reakce, podávání guselkumabu je nutno ihned ukončit a zahájit příslušnou léčbu.

Zvýšení jaterních aminotransferáz

V klinických studiích psoriatické artritidy byla u pacientů léčených guselkumabem každé 4 týdny v porovnání s pacienty léčenými guselkumabem každých 8 týdnů nebo placebem pozorována zvýšená incidence zvýšení jaterních enzymů (viz bod 4.8).

Při předepisování guselkumabu každé 4 týdny při psoriatické artritidě se doporučuje vyhodnotit jaterní enzymy na začátku léčby a poté podle rutinních postupů léčby pacienta. Pokud se pozoruje zvýšení hladiny alaninaminotransferázy [ALT] nebo aspartátaminotransferázy [AST] a je podezření na poškození jater vyvolané léčivem, má se léčba dočasně přerušit, dokud se tato diagnóza nevyloučí.

Imunizace

Před zahájením léčby je nutno zvážit provedení všech příslušných imunizací podle platných imunizačních pokynů. U pacientů léčených guselkumabem se nemají podávat živé vakcíny. Ohledně odpovědi na živé nebo inaktivní vakcíny nejsou k dispozici žádné údaje.

Před vakcinací živými virovými nebo živými bakteriálními vakcínami, musí být léčba pozdržena po dobu alespoň 12 týdnů po poslední dávce a může být znovu zahájena alespoň 2 týdny po vakcinaci. Pro další informace a doporučení ohledně současného podání imunosupresivních přípravků po vakcinaci je nutné

nahlédnout do Souhrnu informací o přípravku pro danou vakcínu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakce se substráty CYP450

Ve studii fáze 1 u subjektů se středně závažnou až závažnou plakovou psoriázou nebyly ovlivněny systémové expozice (C_{max} a AUC_{inf}) midazolamu, S-warfarinu, omeprazolu, dextromethorfanu a kofeinu, což ukazuje, že interakce mezi guselkumabem a substráty CYP (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 a CYP1A2) jsou nepravděpodobné. Při současném podávání guselkumabu a substrátů CYP450 není úprava dávky potřebná.

Současné podávaná imunosupresivní léčba nebo fototerapie

Bezpečnost a účinnost guselkumabu v kombinaci s imunosupresivy, včetně biologických přípravků, nebo s fototerapií nebyla ve studiích psoriázy hodnocena.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby a nejméně 12 týdnů po jejím skončení používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

O používání guselkumabu u těhotných žen nejsou k dispozici žádné údaje. Studie na zvířatech žádné přímé ani nepřímé účinky na březost, embryofetální vývoj, vrh ani postnatální vývoj neukazují (viz bod 5.3). Jako opatření předběžné opatrnosti se doporučuje se používání přípravku Tremfya během těhotenství vyhnout.

Kojení

Není známo, zda se guselkumab vylučuje do lidského mléka. Je známo, že lidské IgG jsou vylučovány do mateřského mléka během prvních několika dnů po narození a brzy poté klesají na nízké koncentrace; v důsledku toho nelze vyloučit riziko pro kojené dítě během tohoto období. Je třeba rozhodnout, zda přerušit kojení nebo se zdržet léčby přípravkem Tremfya, přičemž se vezme v potaz přínos kojení pro dítě a přínos léčby pro ženu. Ohledně informací o vylučování guselkumabu do mléka zvířat (makak jávský) viz bod 5.3.

Fertilita

Vliv guselkumabu na lidskou fertilitu nebyl hodnocen. Studie na zvířatech žádné přímé ani nepřímé škodlivé účinky na fertilitu neukazují (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Tremfya nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějším nežádoucím účinkem byly infekce dýchacích cest, a to u přibližně 14 % pacientů v klinických studiích psoriázy a psoriatické artritidy.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tabulka 1 uvádí seznam nežádoucích účinků z klinických studií u psoriázy a psoriatické artritidy i z období po registraci přípravku. Nežádoucí účinky jsou klasifikovány podle tříd orgánových systémů MedDRA a četností podle následující zvyklosti: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1: Seznam nežádoucích účinků

Třída orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	velmi časté	infekce dýchacích cest
	méně časté	infekce virem Herpes simplex
	méně časté	kožní plísň
	méně časté	gastroenteritida
Poruchy imunitního systému	méně časté	hypersenzitivita
	méně časté	anafylaxe
Poruchy nervového systému	časté	bolest hlavy
Gastrointestinální poruchy	časté	průjem
Poruchy kůže a podkožní tkáň	méně časté	kopřivka
	méně časté	vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	časté	artralgie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	časté	reakce v místě injekce
Vyšetření	časté	Zvýšení hladiny aminotransferáz
	méně časté	snížení počtu neutrofilů

Popis vybraných nežádoucích účinků

Zvýšení hladiny aminotransferáz

Ve dvou klinických studiích psoriatické artritidy fáze III byly v placebem kontrolovaném období nežádoucí příhody zvýšení hladiny aminotransferáz (což zahrnuje zvýšení ALT, zvýšení AST, zvýšení jaterních enzymů, zvýšení hladiny aminotransferáz, abnormální testy jaterních funkcí, hypertransaminázemii) hlášeny častěji ve skupinách léčených guselkumabem (8,6 % ve skupině léčené každé 4 týdny a 8,3 % ve skupině léčené každých 8 týdnů) než ve skupině léčené placebem (4,6 %). V průběhu 1 roku byly nežádoucí příhody zvýšení hladiny aminotransferáz (viz výše) hlášeny u 12,9 % pacientů ve skupině léčené každé 4 týdny a u 11,7 % pacientů ve skupině léčené každých 8 týdnů.

Na základě laboratorních vyšetření byla většina zvýšení hladiny aminotransferáz (ALT a AST) ≤ 3 x horní limitu normálu (ULN - upper limit of normal). Zvýšení hladiny aminotransferáz od > 3 do ≤ 5 x ULN a > 5 x ULN měla nízkou četnost, přičemž se vyskytovala častěji ve skupině léčené guselkumabem každé 4 týdny v porovnání se skupinou léčenou guselkumabem každých 8 týdnů

(tabulka 2). Podobný vzor četností podle závažnosti a podle léčebné skupiny byl pozorován do ukončení 2leté klinické studie psoriatické artritidy fáze III.

Tabulka 2: Četnost pacientů se zvýšením hladiny aminotransferáz po zahájení léčby ve dvou klinických studiích psoriatické artritidy fáze III

	Do 24. týdne ^a			Během 1 roku ^b	
	Placebo n=370 ^c	guselkumab 100 mg každých 8 týdnů n=373 ^c	guselkumab 100 mg každé 4 týdny n=371 ^c	guselkumab 100 mg každých 8 týdnů n=373 ^c	guselkumab 100 mg každé 4 týdny n=371 ^c
ALT					
>1 až ≤3 x ULN	30,0 %	28,2 %	35,0 %	33,5 %	41,2 %
>3 až ≤5 x ULN	1,4 %	1,1 %	2,7 %	1,6 %	4,6 %
>5 x ULN	0,8 %	0,8 %	1,1 %	1,1 %	1,1 %
AST					
>1 až ≤3 x ULN	20,0 %	18,8 %	21,6 %	22,8 %	27,8 %
>3 až ≤5 x ULN	0,5 %	1,6 %	1,6 %	2,9 %	3,8 %
>5 x ULN	1,1 %	0,5 %	1,6 %	0,5 %	1,6 %

^a placebem kontrolované období

^b pacienti randomizovaní při zahájení léčby do skupiny léčené placebem, kteří přešli na guselkumab, nejsou zahrnuti

^c počet pacientů, u kterých bylo po zahájení provedeno nejméně jedno vyhodnocení specifického laboratorního testu během daného období

V klinických studiích psoriázy byla během 1 roku četnost zvýšení hladiny aminotransferáz (ALT a AST) při podávání guselkumabu každých 8 týdnů podobná četnosti pozorované při podávání guselkumabu každých 8 týdnů v klinických studiích psoriatické artritidy. Během 5 let se incidence zvýšení hladiny aminotransferáz podle let léčby guselkumabem nezvyšovala. Většina zvýšení hladiny aminotransferáz byla ≤ 3 x ULN.

Ve většině případů bylo zvýšení hladiny aminotransferáz přechodné a nevedlo k vysazení léčby.

Snížení počtu neutrofilů

Ve dvou klinických studiích psoriatické artritidy fáze III byla v placebem kontrolovaném období nežádoucí příhoda snížení počtu neutrofilů hlášena častěji ve skupině léčené guselkumabem (0,9 %) než ve skupině léčené placebem (0 %). V průběhu 1 roku byla nežádoucí příhoda snížení počtu neutrofilů hlášena u 0,9 % pacientů léčených guselkumabem. Ve většině případů byl pokles počtu neutrofilů v krvi mírný, přechodný, nebyl spojen s infekcí a nevedl k vysazení léčby.

Gastroenteritida

Ve dvou klinických studiích psoriázy fáze III se v období kontroly placebem gastroenteritida vyskytovala častěji ve skupině léčené guselkumabem (1,1 %) než ve skupině léčené placebem (0,7 %). Během 264 týdnů hlásilo gastroenteritidu 5,8 % všech pacientů léčených guselkumabem. Nežádoucí účinek gastroenteritida byl nezávažný a do 264. týdne nevedl k vysazení guselkumabu. Míry výskytu gastroenteritidy pozorované v klinických studiích psoriatické artritidy v průběhu placebem kontrolovaného období byly podobné mírám výskytu pozorovaným v klinických studiích psoriázy.

Reakce v místě injekce

Ve dvou klinických studiích psoriázy fáze III bylo do 48. týdne 0,7 % injekcí guselkumabu a 0,3 % injekcí placebo spojeno s reakcemi v místě injekce. Během 264 týdnů bylo 0,4 % injekcí guselkumabu spojeno s reakcemi v místě injekce. Reakce v místě injekce byly obecně mírné až středně závažné; žádná nebyla závažná a jedna vedla k vysazení guselkumabu.

Ve dvou klinických studiích psoriatické artritidy fáze III byl do 24. týdne počet subjektů, které udávaly 1 nebo více reakcí v místě injekce, nízký, přičemž ve skupinách léčených guselkumabem byl mírně vyšší než ve skupině léčené placebem; 5 (1,3 %) subjektů ve skupině léčené guselkumabem každých 8 týdnů, 4 (1,1 %) subjektů ve skupině léčené guselkumabem každé 4 týdny a 1 (0,3 %) subjekt ve skupině léčené placebem. Během placebem kontrolovaného období v klinických studiích psoriatické artritidy vysadil guselkumab v důsledku reakce v místě injekce jeden subjekt. V průběhu 1 roku byl podíl subjektů hlásících 1 nebo více reakcí v místě injekce 1,6 % ve skupině léčené guselkumabem každých 8 týdnů a 2,4 % ve skupině léčené guselkumabem každé 4 týdny. Celkově byla míra injekcí spojených s reakcemi v místě injekce pozorovaných v klinických studiích psoriatické artritidy během placebem kontrolovaného období podobná mírám pozorovaným v klinických studiích psoriázy.

Imunogenita

Imunogenita guselkumabu byla hodnocena pomocí citlivé imunoanalýzy tolerující samotné léčivo.

V souhrnných analýzách studií fáze II a fáze III u pacientů s psoriázou a psoriatickou artritidou se u 5 % (n=145) pacientů léčených guselkumabem během až 52 týdnů léčby vyvinuly protilátky proti léku. Z těchto pacientů, u nichž se protilátky proti léku vyvinuly, mělo přibližně 8 % (n=12) protilátky, které byly klasifikovány jako neutralizující, což se rovná 0,4 % všech pacientů léčených guselkumabem. V souhrnných analýzách fáze III u pacientů s psoriázou se přibližně u 15 % pacientů léčených guselkumabem během až 264 týdnů léčby vyvinuly protilátky proti léku. Z pacientů, u kterých se vyvinuly protilátky proti léku, mělo přibližně 5 % protilátky, které byly klasifikovány jako neutralizující, což se rovná 0,76 % všech pacientů léčených guselkumabem. Protilátky proti léku nebyly spojeny s nižší účinností ani reakcemi v místě injekce.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

V klinických studiích byly bez dávky omezující toxicity zdravým dobrovolníkům podány jednorázové intravenózní dávky až 987 mg (10 mg/kg) guselkumabu a pacientům s plakovou psoriázou jednorázové subkutánní dávky až 300 mg guselkumabu. Při předávkování musí být pacient sledován na známky nebo příznaky nežádoucích účinků a ihned se musí podat příslušná symptomatická léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresiva, inhibitory interleukinu, ATC kód: L04AC16.

Mechanismus účinku

Guselkumab je lidská monoklonální protilátka (mAb) IgG1 λ , která se s vysokou specificitou a afinitou selektivně váže na protein interleukin 23 (IL-23). IL-23 je cytokin, který se účastní zánětlivých a imunitních odpovědí. Blokádou vazby IL-23 na jeho receptor inhibuje guselkumab buněčnou signalizaci závislou na IL-23 a uvolnění prozánětlivých cytokinů.

Hladiny IL-23 jsou v kůži pacientů s plakovou psoriázou zvýšeny. V modelech in vitro bylo prokázáno, že guselkumab inhibuje biologickou aktivitu IL-23 blokováním jeho interakce s receptorem IL-23 na povrchu buňky, čímž narušuje signalizaci, aktivaci a cytokinové kaskády zprostředkované IL-23. Guselkumab při plakové psoriáze a psoriatické artritidě vykazuje klinické účinky blokádou cytokinové cesty IL-23.

Farmakodynamické účinky

Ve studii fáze I vedla léčba guselkumabem ke snížené expresi genů cesty IL-23/Th17 a expresních profilů genu souvisejícího s psoriázou, jak je prokázáno analýzami mRNA získané z biopsií kožních lézí u pacientů s plakovou psoriázou ve 12. týdnu v porovnání s výchozími hodnotami. Ve stejné studii fáze I vedla ve 12. týdnu léčba guselkumabem ke zlepšení histologických měřítek psoriázy, včetně snížení tloušťky epidermis a hustoty T-buněk. Navíc byly ve studiích plakové psoriázy fáze II a fáze III u pacientů léčených guselkumabem v porovnání s placebem pozorována snížení sérových hladin IL-17A, IL-17F a IL-22. Tyto výsledky jsou konzistentní s klinickým přínosem pozorovaným při léčbě plakové psoriázy guselkumabem.

Ve studiích fáze III u pacientů s psoriatickou artritidou byly při zahájení sérové hladiny proteinů akutní fáze C-reaktivního proteinu, sérového amyloidu A a IL-6 a Th17 efektorových cytokinů IL-17A, IL-17F a IL-22 zvýšeny. Guselkumab během 4 týdnů po zahájení léčby hladiny těchto proteinů snižoval. Guselkumab dále snižoval hladiny těchto proteinů ke 24. týdnu v porovnání s hodnotami na počátku léčby a rovněž s placebem.

Klinická účinnost a bezpečnost

Plaková psoriáza

Účinnost a bezpečnost guselkumabu byla hodnocena ve třech randomizovaných, dvojité zaslepených, aktivním komparátorem kontrolovaných studiích fáze III u dospělých pacientů se středně závažnou až závažnou plakovou psoriázou, kteří byli kandidáty na fototerapii nebo systémovou léčbu.

VOYAGE 1 a VOYAGE 2

Bezpečnost a účinnost guselkumabu v porovnání s placebem a adalimumabem hodnotily u 1829 dospělých pacientů dvě studie (VOYAGE 1 a VOYAGE 2). Pacienti randomizovaní do skupiny léčené guselkumabem (n = 825) dostávali 100 mg v nultém a 4. týdnu a poté každých 8 týdnů až do 48. týdne (VOYAGE 1) a do 20. týdne (VOYAGE 2). Pacienti randomizovaní do skupiny léčené adalimumabem (n = 582) dostávali 80 mg v nultém týdnu a 40 mg v 1. týdnu, následovalo 40 mg každý druhý týden do 48. týdne (VOYAGE 1) a do 23. týdne (VOYAGE 2). V obou studiích pacienti randomizovaní do skupiny léčené placebem (n = 422) dostávali guselkumab v dávce 100 mg v 16. a 20.

týdnu a poté každých 8 týdnů. Ve studii VOYAGE 1 začali všichni pacienti, včetně pacientů randomizovaných do skupiny léčené od nultého týdne adalimumabem, od 52. týdne dostávat v otevřeném uspořádání guselkumab každých 8 týdnů. Ve studii VOYAGE 2 pacienti v nultém týdnu randomizovaní do skupiny léčené guselkumabem, kteří ve 28. týdnu byli respondéry podle Psoriasis Area and Severity Index (PASI) na úrovni 90, byli znovu randomizováni buď do skupiny pokračující v léčbě guselkumabem každých 8 týdnů (udržovací léčba) nebo do skupiny léčené placebem (vysazení léčby). Pacienti léčení placebem začali znovu dostávat guselkumab (podaný v době opakovaného zahájení léčby, o 4 týdny později a poté každých 8 týdnů), pokud u nich došlo k nejméně 50% ztrátě zlepšení PASI, které měli ve 28. týdnu. Pacienti randomizovaní do skupiny léčené adalimumabem v nultém týdnu, kteří byli z hlediska PASI 90 nerespondéry, dostali guselkumab ve 28. a 32. týdnu a pak každých 8 týdnů. Ve studii VOYAGE 2 začali všichni pacienti v 76. týdnu dostávat guselkumab v otevřeném uspořádání každých 8 týdnů.

Výchozí charakteristiky nemoci byly u hodnocených populací studií VOYAGE 1 a 2 konzistentní, s mediánem plochy povrchu těla (BSA) 22 % a 24 %, s mediánem výchozího skóre PASI 19 v obou studiích, s mediánem výchozího skóre dermatologického indexu kvality života (DLQI) 14 a 14,5, s výchozím skóre celkového hodnocení stavu pacienta zkoušejícím lékařem (IGA) jako závažná choroba u 25 % a 23 % pacientů a s anamnézou psoriatické artritidy u 19 % a 18 % pacientů, v uvedeném pořadí.

Ze všech pacientů zařazených do studií VOYAGE 1 a 2, 32 % a 29 % nebylo dosud léčeno ani konvenční, ani biologickou léčbou, 54 % a 57 % bylo léčeno fototerapií a 62 % a 64 % bylo léčeno konvenční systémovou léčbou, v uvedeném pořadí. V obou studiích 21 % dostávalo předtím biologickou léčbu, včetně 11 %, kteří dostávali nejméně jednu látku proti faktoru nekrózy tumoru alfa (TNF α), a přibližně 10 %, kteří dostávali látku proti IL-12/IL-23.

Účinnost guselkumabu byla hodnocena s ohledem na celkové postižení kůže, regionální postižení (křtice, ruce a nohy a nehty) a kvalitu života a výsledky hlášené pacientem. Koprimaryními cílovými parametry ve studiích VOYAGE 1 a 2 byl podíl pacientů, kteří v 16. týdnu v porovnání s placebem dosáhli skóre IGA vyléčeno nebo minimální (IGA 0/1) a odpovědi PASI 90 (viz tabulka 3).

Celkové postižení kůže

Léčba guselkumabem vedla v porovnání s placebem v 16. týdnu a v porovnání s adalimumabem ve 24. a 48. týdnu k významným zlepšením měřítek aktivity nemoci. Hlavní výsledky účinnosti primárních a hlavních sekundárních cílových parametrů použitých ve studii jsou uvedeny v tabulce 3 níže.

Tabulka 3: Souhrn klinických odpovědí ve studiích VOYAGE 1 a VOYAGE 2

	Počet pacientů (%)					
	Placebo (n = 174)	VOYAGE 1 guselkumab (n = 329)	adalimumab (n = 334)	Placebo (n = 248)	VOYAGE 2 guselkumab (n = 496)	adalimumab (n = 248)
16. týden						
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
24. týden						
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
48. týden						
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 pro srovnání guselkumabu a placeba.

^b p < 0,001 pro srovnání guselkumabu a adalimumabu ohledně hlavních sekundárních cílových parametrů.

^c p < 0,001 pro srovnání guselkumabu a placeba ohledně koprímárních cílových parametrů.

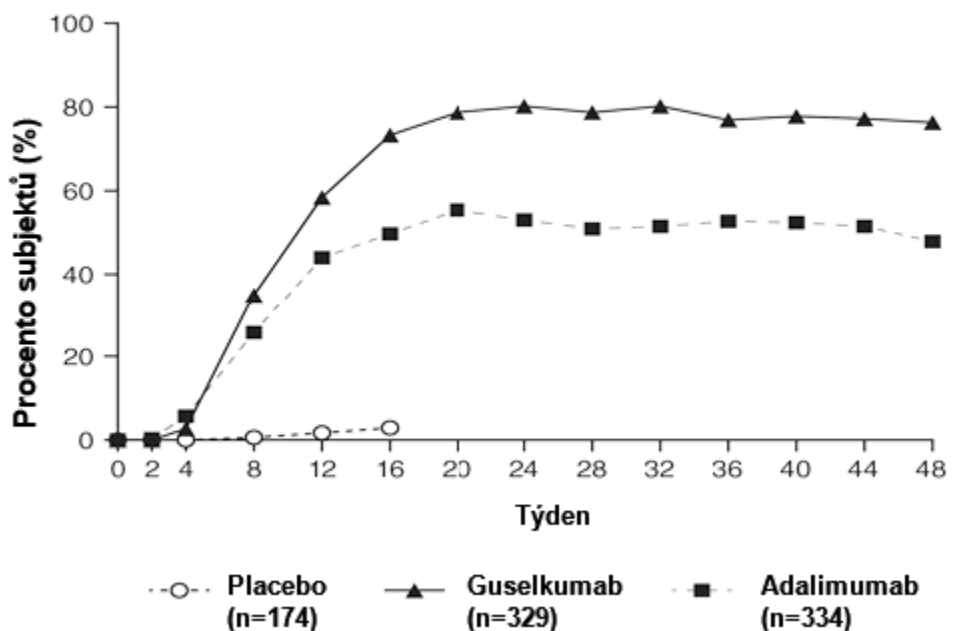
^d srovnání guselkumabu a adalimumabu nebylo provedeno.

^e p < 0,001 pro srovnání guselkumabu a adalimumabu.

Odpověď v čase

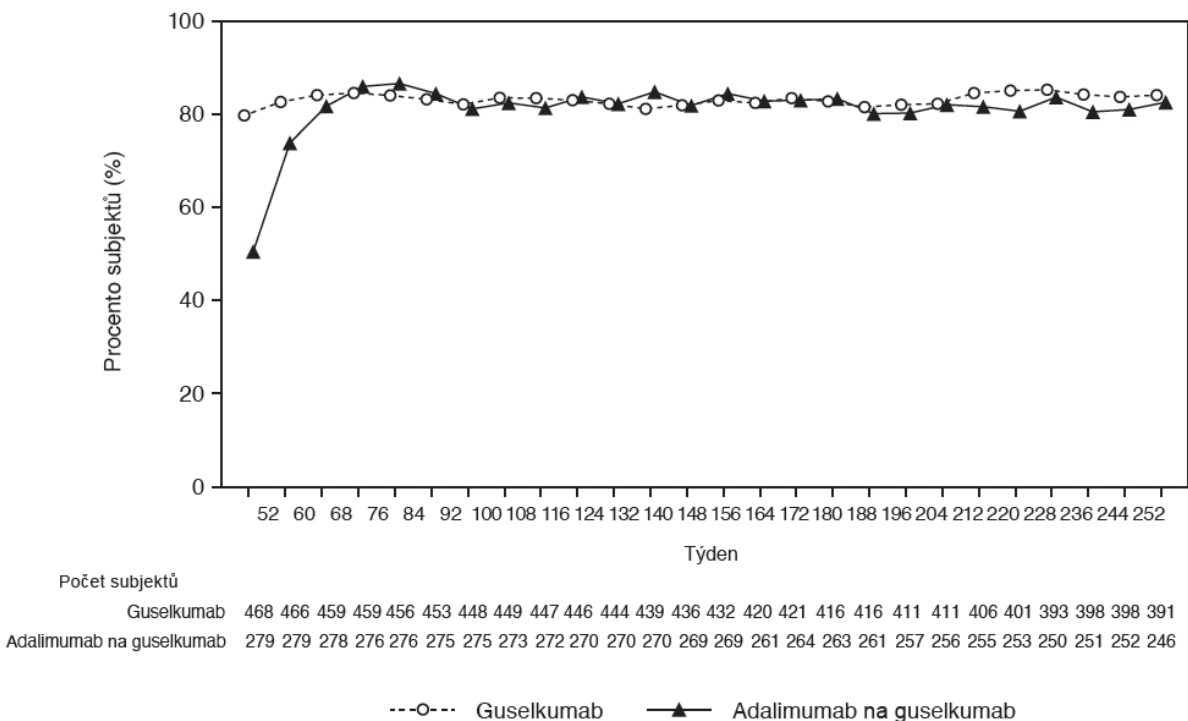
Guselkumab prokázal rychlý nástup účinku s významně vyšším procentem zlepšení PASI v porovnání s placebem již ve 2. týdnu (p < 0,001). Procento pacientů, kteří dosáhli odpovědi PASI 90, bylo od 8. týdne číselně vyšší u guselkumabu než u adalimumabu, přičemž rozdíl dosáhl maxima kolem 20. týdne (VOYAGE 1 a 2) a do 48. týdne se udržel (VOYAGE 1) (viz Obrázek 1).

Obrázek 1: Procento subjektů, které do 48. týdne dosáhly odpovědi PASI 90 podle návštěv (subjekty randomizované v nultém týdnu) ve studii VOYAGE 1



Ve studii VOYAGE 1 byla u pacientů léčených guselkumabem míra odpovědi PASI 90 zachována od 52. do 252. týdne. U pacientů randomizovaných do skupiny léčené adalimumabem v nultém týdnu, kteří přešli na guselkumab v 52. týdnu byla míra odpovědi PASI 90 zvýšena od 52. týdne do 76. týdne a byla poté zachována až do 252. týdne (viz obrázek 2).

Obrázek 2: Procento subjektů, které dosáhly odpovědi PASI 90 podle návštěv v otevřené fázi studie VOYAGE 1



Účinnost a bezpečnost guselkumabu byla prokázána bez ohledu na věk, pohlaví, rasu, tělesnou hmotnost, umístění plaku, výchozí závažnost PASI, současnou psoriatickou artritidu a předchozí biologickou léčbu. Guselkumab byl účinný u pacientů, kteří dosud nebyli léčeni konvenční systémovou léčbou, biologickou léčbou a u pacientů, kteří byli léčeni biologickou léčbou.

Ve studii VOYAGE 2 bylo 88,6 % pacientů léčených udržovací léčbou guselkumabem ve 48. týdnu respondéry dle PASI 90, v porovnání s 36,8 % pacientů, u kterých byla léčba ve 28. týdnu vysazena ($p < 0,001$). Ztráta odpovědi PASI na úrovni 90 byla zaznamenána již 4 týdny po vysazení léčby guselkumabem s mediánem doby do ztráty odpovědi PASI na úrovni 90 přibližně 15 týdnů. Z pacientů, u kterých byla léčba vysazena a u kterých byl následně guselkumab nasazen znovu, při hodnocení po 20 týdnech po opětovném zahájení léčby 80 % znovu dosáhlo odpovědi PASI 90.

Ve studii VOYAGE 2 ze 112 pacientů randomizovaných k léčbě adalimumabem, kteří ve 28. týdnu nedosáhli odpovědi PASI 90, dosáhlo odpovědi PASI 90 po 20 týdnech léčby guselkumabem 66 % a po 44 týdnech 76 %. Dále ve studii VOYAGE 2 z 95 pacientů randomizovaných na guselkumab, kteří ve 28. týdnu nedosáhli odpovědi PASI 90, dosáhlo odpovědi PASI 90 po dodatečných 20 a 44 týdnech pokračující léčby guselkumabem 36 % a 41 %. Žádná nová bezpečnostní zjištění nebyla u pacientů, kteří přešli z adalimumabu na guselkumab, nalezena.

Lokální onemocnění

Ve studiích VOYAGE 1 a 2 byla v 16. týdnu u pacientů léčených guselkumabem v porovnání s pacienty léčenými placebem pozorována významná zlepšení psoriázy ve kštici, na ruce a nohou a na nehtech (měřeno pomocí Scalp-specific Investigator Global Assessment [ss-IGA], Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet [hf-PGA], Fingernail Physician's Global Assessment [f-PGA] a Nail Psoriasis Severity Index [NAPSI], v uvedeném pořadí) ($p < 0,001$, tabulka 4). U guselkumabu bylo prokázáno, že

je ve 24. týdnu (VOYAGE 1 a 2) a ve 48. týdnu (VOYAGE 1) lepší než adalimumab u psoriázy kůže a rukou a nohou ($p \leq 0,001$, s výjimkou psoriázy rukou a nohou ve 24. týdnu [VOYAGE 2] a ve 48. týdnu [VOYAGE 1], $p < 0,05$).

Tabulka 4: Souhrn lokálních odpovědí nemoci ve studiích VOYAGE 1 a 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 (%)						
16. týden	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 (%)						
16. týden	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 (%)						
16. týden	14 (15,9)	68 (39,1) ^e	88 (50,9) ^d	18 (14,6)	128 (52,0) ^e	74 (59,7) ^d
NAPSI (N)^a	99	194	191	140	280	140
Procento zlepšení, střední hodnota (SD)						
16. týden	-0,9 (57,9)	34,4 (42,4) ^e	38,0 (53,9) ^d	1,8 (53,8)	39,6 (45,6) ^e	46,9 (48,1) ^d

^a Zahrnuje pouze subjekty s výchozími hodnotami skóre ss-IGA, f-PGA, hf-PGA ≥ 2 nebo s výchozí hodnotou skóre NAPSI > 0 .

^b Zahrnuje pouze subjekty, které dosáhly zlepšení výchozích hodnot ≥ 2 stupně ss-IGA a/nebo hf-PGA.

^c $p < 0,001$ pro srovnání guselkumabu a placeba ohledně hlavního sekundárního cílového parametru.

^d srovnání guselkumabu a adalimumabu nebyla provedena.

^e $p < 0,001$ pro srovnání guselkumabu a placeba.

Kvalita života související se zdravím / Výsledky hlášené pacienty

Ve studiích VOYAGE 1 a 2 byla v 16. týdnu u pacientů léčených guselkumabem v porovnání s placebem pozorována významně větší zlepšení kvality života související se zdravím měřené pomocí Dermatology Life Quality Index (DLQI) a zlepšení pacientem hlášených příznaků psoriázy (svědění, bolest, pálení, píchání a tuhost kůže) a známek psoriázy (suchá, popraskaná, šupinatější, opadávající nebo olupující se, zarudlá nebo krvácející kůže) měřeno pomocí Psoriasis Symptoms and Signs Diary (PSSD) (tabulka 5). Znamky zlepšení pacientem hlášených výsledků se udržely do 24. (VOYAGE 1 a 2) a 48. týdne (VOYAGE 1). Ve studii VOYAGE 1 byla u pacientů na pokračující léčbě guselkumabem tato zlepšení zachována v otevřené fázi studie do 252. týdne (tabulka 6).

Tabulka 5: Souhrn pacientem hlášených výsledků v 16. týdnu ve studiích VOYAGE 1 a VOYAGE 2

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Placebo	guselkumab	adalimumab	Placebo	guselkumab	adalimumab
DLQI, subjekty s výchozím skóre	170	322	328	248	495	247
Změna výchozích hodnot, střední hodnota (standardní odchylka)						
16. týden	-0,6 (6,4)	-11,2 (7,2) ^c	-9,3 (7,8) ^b	-2,6 (6,9)	-11,3 (6,8) ^c	-9,7 (6,8) ^b
PSSD skóre příznaků, subjekty s výchozím skóre > 0	129	248	273	198	410	200
Skóre příznaků = 0, n (%)						
16. týden	1 (0,8)	67 (27,0) ^a	45 (16,5) ^b	0	112 (27,3) ^a	30 (15,0) ^b

PSSD skóre známek, subjekty s výchozím skóre > 0 Skóre známek = 0, n (%)	129	248	274	198	411	201
16. týden	0	50 (20,2) ^a	32 (11,7) ^b	0	86 (20,9) ^a	21 (10,4) ^b

^a p < 0,001 pro srovnání guselkumabu a placeba.

^b srovnání guselkumabu a adalimumabu nebyla provedena.

^c p < 0,001 pro srovnání guselkumabu a placeba ohledně hlavních sekundárních cílových parametrů

Tabulka 6: Souhrn pacientem hlášených výsledků v otevřené fázi studie VOYAGE 1

	guselkumab			adalimumab-guselkumab		
	76. týden	156. týden	252. týden	76. týden	156. týden	252. týden
DLQI výchozí skóre > 1, n	445	420	374	264	255	235
Subjektů s DLQI 0/1	337 (75,7 %)	308 (73,3 %)	272 (72,7 %)	198 (75,0 %)	190 (74,5 %)	174 (74,0 %)
PSSD skóre příznaků, subjekty s výchozím skóre > 0	347	327	297	227	218	200
Skóre příznaků = 0, n (%)	136 (39,2 %)	130 (39,8 %)	126 (4,4 %)	99 (43,6 %)	96 (44,0 %)	96 (48,0 %)
PSSD skóre známek, subjekty s výchozím skóre > 0	347	327	297	228	219	201
Skóre známek = 0, n (%)	102 (29,4 %)	94 (28,7 %)	98 (33,0 %)	71 (31,1 %)	69 (31,5 %)	76 (37,8 %)

Ve studii VOYAGE 2 došlo v 16. týdnu v porovnání s placebem u pacientů léčených guselkumabem k významně většímu zlepšení výchozích hodnot kvality života související se zdravím, úzkostí a depresí a měřítek pracovního omezení, měřeno pomocí 36 položkového zkráceného zdravotního dotazníku (Short Form - SF-36), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), respektive pomocí Work Limitations Questionnaire (WLQ). Zlepšení SF-36, HADS a WLQ se do 48. týdne a v otevřené fázi do 252. týdne u pacientů randomizovaných ve 28. týdnu do skupiny s udržovací léčbou udržela.

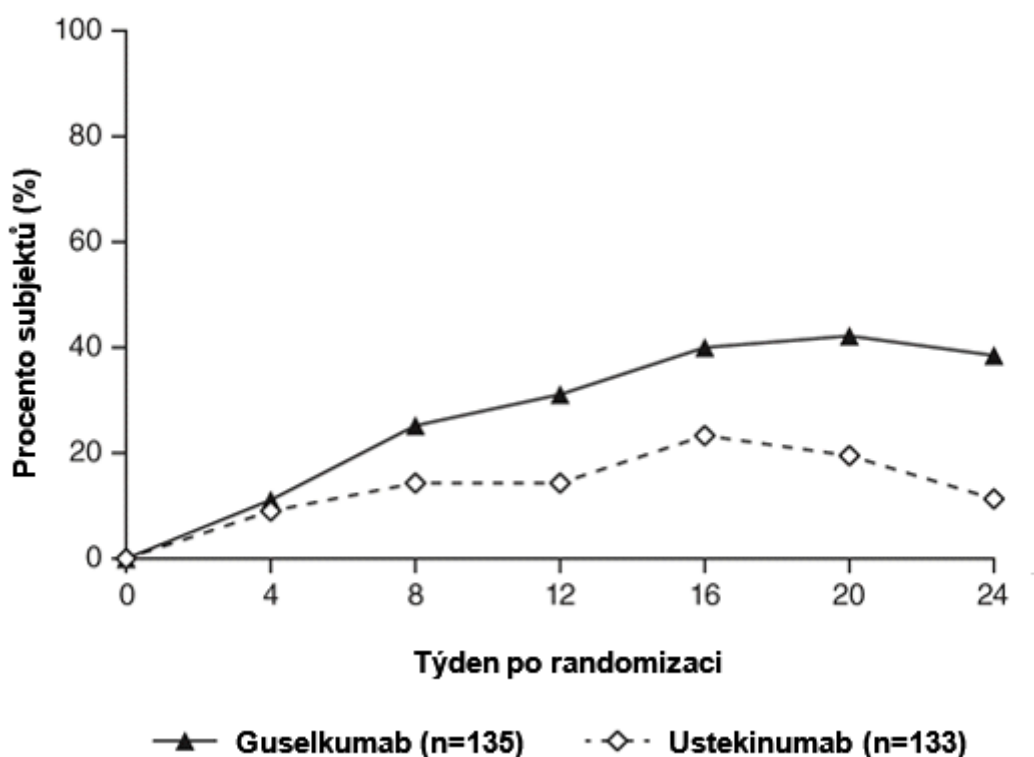
NAVIGATE

Studie NAVIGATE hodnotila účinnost guselkumabu u pacientů, kteří měli v 16. týdnu nedostatečnou odpověď (tj. u pacientů, kteří nedosáhli odpovědi „vyléčeno“ nebo „minimální“ definované jako IGA \geq 2) na ustekinumab. Všichni pacienti (n = 871) dostali v nultém a 4. týdnu v otevřeném uspořádání ustekinumab (45 mg \leq 100 kg a 90 mg $>$ 100 kg). V 16. týdnu bylo 268 pacientů se skóre IGA \geq 2 randomizováno buď do skupiny nadále léčené ustekinumabem (n = 133) každých 12 týdnů nebo do skupiny, u které byla zahájena léčba guselkumabem (n = 135) v 16. týdnu, 20. týdnu a poté každých 8 týdnů. Výchozí charakteristiky byly u randomizovaných pacientů podobné výchozím charakteristikám pozorovaným ve studiích VOYAGE 1 a 2.

Po randomizaci byl primární cílový parametr počet návštěv po randomizaci mezi 12. a 24. týdnem, při kterých pacienti dosáhli skóre IGA 0/1 a došlo u nich ke zlepšení \geq 2 stupně. Pacienti byli vyšetřováni ve

čtyřtýdenních intervalech při celkem 4 návštěvách. Z pacientů, kteří v době randomizace nedostatečně odpovídali na ustekinumab, bylo významně větší zlepšení účinnosti pozorováno u pacientů, kteří přešli na léčbu guselkumabem v porovnání s pacienty, kteří pokračovali v léčbě ustekinumabem. V období mezi 12. a 14. týdnem po randomizaci bylo u pacientů léčených guselkumabem dosaženo skóre IGA 0/1 se zlepšením ≥ 2 stupně dvakrát častěji, než u pacientů léčených ustekinumabem (střední hodnota 1,5 vs 0,7 návštěvy, v uvedeném pořadí, $p < 0,001$). Navíc 12 týdnů po randomizaci větší podíl pacientů léčených guselkumabem v porovnání s pacienty léčenými ustekinumabem dosáhl skóre IGA 0/1 a zlepšení ≥ 2 stupně (31,1 % vs. 14,3 %, v uvedeném pořadí; $p = 0,001$) a odpovědi PASI 90 (48 % vs 23 %, v uvedeném pořadí, $p < 0,001$). Rozdíly v míře odpovědi mezi pacienty léčenými guselkumabem a ustekinumabem byly zaznamenány již 4 týdny po randomizaci (11,1 % a 9,0 %, v uvedeném pořadí) a maxima dosáhly 24 týdny po randomizaci (viz Obrázek 3). U pacientů, kteří přešli z ustekinumabu na guselkumab nebyla učiněna žádná nová bezpečnostní zjištění.

Obrázek 3: Procento subjektů, které po randomizaci ve studii NAVIGATE od nultého do 24. týdne dosáhly skóre IGA vyléčeno (0) nebo minimální (1) a zlepšení IGA o nejméně 2 stupně podle návštěv



ECLIPSE

Účinnost a bezpečnost guselkumabu byla rovněž hodnocena ve dvojitě zaslepené studii v porovnání se sekukinumabem. Pacienti byli randomizováni do skupiny léčené guselkumabem ($n = 534$; 100 mg nultý a 4. týden a pak každých 8 týdnů) nebo sekukinumabem ($n = 514$; 300 mg, nultý, 1., 2., 3., 4. týden a pak každé 4 týdny). V obou léčebných skupinách byla poslední dávka podána ve 44. týdnu.

Základní charakteristiky onemocnění byly konzistentní s populací středně těžké až těžké plakové psoriázy s mediánem BSA 20 %, mediánem PASI skóre 18 a IGA skóre „těžké“ u 24 % pacientů.

Guselkumab byl na základě primárního cílového parametru spočívajícího v odpovědi PASI 90 ve 48. týdnu superiorní vůči sekukinumabu (84,5 % versus 70,0 %, $p < 0,001$). Komparativní míry odpovědi PASI jsou uvedeny v tabulce 7.

Tabulka 7: Míra odpovědi PASI ve studii ECLIPSE

	Počet pacientů (%)	
	guselkumab (n = 534)	sekukinumab (n = 514)
Primární cílový parametr		
Odpověď PASI 90 ve 48. týdnu	451 (84,5 %) ^a	360 (70,0 %)
Hlavní sekundární cílový parametr		
Odpověď PASI 75 jak ve 12., tak ve 48. týdnu	452 (84,6 %) ^b	412 (80,2 %)
Odpověď PASI 75 ve 12. týdnu	477 (89,3 %) ^c	471 (91,6 %)
Odpověď PASI 90 ve 12. týdnu	369 (69,1 %) ^c	391 (76,1 %)
Odpověď PASI 100 ve 48. týdnu	311 (58,2 %) ^c	249 (48,4 %)

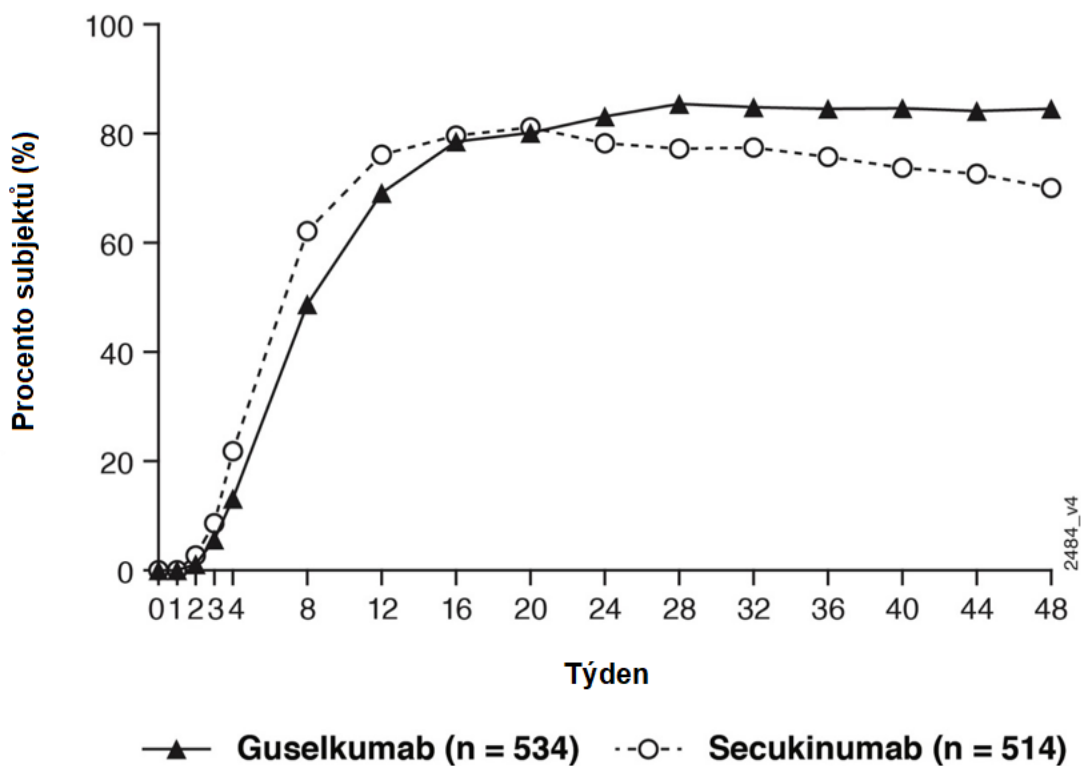
^a $p < 0,001$ pro superioritu

^b $p < 0,001$ pro non-inferioritu, $p = 0,062$ pro superioritu

^c formální statistické testování nebylo provedeno

Míry odpovědi PASI 90 u guselkumabu a sekukinumabu do 48. týdne jsou uvedeny na obrázku 4.

Obrázek 4: Procento subjektů, které ve studii ECLIPSE při návštěvě do 48. týdne dosáhlo odpovědi PASI 90 (subjekty randomizované v nultém týdnu)



Psoriatická artritida (PsA)

Bylo prokázáno, že guselkumab u dospělých pacientů s aktivní PsA zlepšuje známky a příznaky, fyzické funkce a kvalitu života související se zdravím a snižuje míru progresu poškození periferních kloubů.

DISCOVER 1 a DISCOVER 2

Dvě randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studie fáze III (DISCOVER 1 a DISCOVER 2) hodnotily účinnost a bezpečnost guselkumabu v porovnání s placebem u dospělých pacientů s aktivní PsA (≥ 3 oteklé a ≥ 3 citlivé klouby a hladina C-reaktivního proteinu (CRP) $\geq 0,3$ mg/dl ve studii DISCOVER 1, a ≥ 5 oteklých a ≥ 5 citlivých kloubů a hladina CRP $\geq 0,6$ mg/dl ve studii DISCOVER 2) navzdory terapii konvenčními syntetickými (cs)DMARD léky, apremilastem nebo nesteroidními protizánětlivými léky (NSAID). Pacienti v těchto studiích měli diagnózu PsA na základě Classification criteria for Psoriatic arthritis [CASPAR] s mediánem trvání 4 roky. Do obou studií byli zařazováni pacienti s různými podtypy PsA, včetně polyartikulární artritidy s absencí revmatoidních uzlíků (40 %), spondylitidy s periferní artritidou (30 %), asymetrické periferní artritidy (23 %), postižení distálního interfalangeálního kloubu (7 %) a mutilující artritida (1 %). Přes 65 %, respektive 42 % pacientů mělo na počátku léčby entesitidu a daktylitidu a přes 75 % pacientů mělo psoriatické postižení kůže ≥ 3 % povrchu těla. Studie DISCOVER 1 a DISCOVER 2 hodnotily 381, respektive 739 pacientů, kteří byli léčeni 100 mg guselkumabu podávaných v nultém a 4. týdnu, následně každých 8 týdnů, nebo 100 mg guselkumabu každé 4 týdny nebo placebem. Ve 24. týdnu přešly v obou studiích subjekty léčené placebem na guselkumab 100 mg každé 4 týdny. Přibližně 58 % pacientů v obou studiích nadále užívalo stabilní dávky methotrexátu (≤ 25 mg/týden).

V obou studiích více než 90 % pacientů předtím užívalo csDMARD. Ve studii DISCOVER 1 bylo 31 % pacientů předtím léčeno anti-TNF α . Ve studii DISCOVER 2 byli všichni pacienti naivní k biologické terapii.

Známky a příznaky

Léčba guselkumabem vedla k významným zlepšením měřítek aktivity nemoci v porovnání s placebem ve 24. týdnu. Primárním cílovým parametrem v obou studiích bylo procento pacientů, kteří ve 24. týdnu dosáhli odpovědi ACR 20 dle American College of Rheumatology (ACR). Klíčové výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 8.

Tabulka 8: Klinické odpovědi ve studiích DISCOVER 1 a DISCOVER 2

	DISCOVER 1			DISCOVER 2		
	Placebo (n=126)	guselkumab 100 mg každých 8 týdnů (n=127)	guselkumab 100 mg každé 4 týdny (n=128)	Placebo (n=246)	guselkumab 100 mg každých 8 týdnů (n=248)	guselkumab 100 mg každé 4 týdny (n=245)
Odpověď ACR 20						
16. týden	25,4 %	52,0 % ^b	60,2 % ^b	33,7 %	55,2 % ^g	55,9 % ^c
Rozdíl od placeba (95% CI)	-	26,7 (15,3; 38,1)	34,8 (23,5; 46,0)	-	21,5 (13,1; 30,0)	22,2 (13,7; 30,7)
24. týden	22,2 %	52,0 % ^a	59,4 % ^a	32,9 %	64,1 % ^a	63,7 % ^a
Rozdíl od placeba (95% CI)	-	29,8 (18,6; 41,1)	37,1 (26,1; 48,2)	-	31,2 (22,9; 39,5)	30,8 (22,4; 39,1)
Odpověď ACR 50						
16. týden	12,7 %	22,8 % ^d	26,6 % ^c	9,3 %	28,6 % ^g	20,8 % ^c
Rozdíl od placeba (95% CI)	-	10,2 (1,0; 19,3)	13,9 (4,4; 23,4)	-	19,3 (12,6; 25,9)	11,5 (5,2; 17,7)
24. týden	8,7 %	29,9 % ^b	35,9 % ^b	14,2 %	31,5 % ^g	33,1 % ^c

Rozdíl od placebo (95 % CI)	-	21,4 (12,1; 30,7)	27,2 (17,6; 36,8)	-	17,2 (10,0; 24,4)	18,8 (11,5; 26,1)
Odpověď ACR 70						
24. týden	5,6 %	11,8 % ^d	20,3 % ^b	4,1 %	18,5 % ^g	13,1 % ^c
Rozdíl od placebo (95% CI)	-	6,4 (-0,3; 13,1)	14,8 (6,9; 22,7)	-	14,5 (9,1; 19,9)	9,0 (4,1; 13,8)
LSMean changeⁱ hodnot DAS 28 (CRP) od počátku léčby						
24. týden ^c	-0,70	-1,43 ^b	-1,61 ^b	-0,97	-1,59 ^b	-1,62 ^b
Rozdíl od placebo (95% CI)	-	-0,73 (-0,98; -0,48)	-0,91 (-1,16; -0,66)	-	-0,61 (-0,80; -0,43)	-0,65 (-0,83; -0,47)
Minimální aktivita nemoci (MDA)						
24. týden	11,1 %	22,8 % ^f	30,5 % ^e	6,1 %	25,0 % ^e	18,8 % ^e
Rozdíl od placebo (95% CI)	-	11,9 (2,9; 20,9)	19,3 (9,7; 28,9)	-	18,9 (12,8; 25,0)	12,7 (7,0; 18,4)
Pacienti s ≥ 3 % BSA a IGA ≥ 2						
	n=78	n=82	n=89	n=183	n=176	n=184
Odpověď IGA^h						
24. týden	15,4 %	57,3 % ^b	75,3 % ^b	19,1 %	70,5 % ^b	68,5 % ^b
Rozdíl od placebo (95% CI)	-	42,0 (28,9; 55,1)	60,0 (48,3; 71,8)	-	50,9 (42,2; 59,7)	49,8 (41,2; 58,4)
Odpověď PASI 90						
16. týden	10,3 %	45,1 % ^e	52,8 % ^e	8,2 %	55,1 % ^e	53,8 % ^e
Rozdíl od placebo (95% CI)	-	34,9 (22,2; 47,6)	42,6 (30,5; 54,8)	-	46,6 (38,4; 54,8)	45,6 (37,6; 53,6)
24. týden	11,5 %	50,0 % ^e	62,9 % ^e	9,8 %	68,8 % ^e	60,9 % ^e
Rozdíl od placebo (95% CI)	-	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 (primární cílový parametr)

^b p < 0,001 (hlavní sekundární cílový parametr)

^c p = 0,006 (hlavní sekundární cílový parametr)

^d statisticky nevýznamné p=0,086 (hlavní sekundární cílový parametr)

^e nominální p < 0,001

^f nominální p = 0,012

^g nebylo formálně testováno hierarchickou testovací procedurou, nominální p < 0,001 (hlavní sekundární cílový parametr)

^h definováno jako odpověď IGA 0 (čistá) nebo 1 (minimální) a snížení výchozího skóre IGA u psoriázy o ≥ 2 stupně.

ⁱ LSMean change = změna střední hodnoty vypočítané metodou nejmenších čtverců

Ve studiích DISCOVER 1 a DISCOVER 2 se klinická odpověď podle hodnocení míry odpovědi ACR 20/50/70, DAS 28 (CRP), MDA, IGA a PASI 90 udržela do 52. týdne (viz tabulka 9).

Tabulka 9: Klinické odpovědi ve studiích DISCOVER 1 a DISCOVER 2 v 52. týdnu^a

	DISCOVER 1		DISCOVER 2	
	guselkumab 100 mg každých 8 týdnů	guselkumab 100 mg každé 4 týdny	guselkumab 100 mg každých 8 týdnů	guselkumab 100 mg každé 4 týdny
ACR 20				
N ^b	112	124	234	228
% odpovědi	67,9 %	75,8 %	79,1 %	75,9 %

ACR 50				
N ^b	113	124	234	228
% odpovědi	43,4 %	55,6 %	51,3 %	49,1 %
ACR 70				
N ^b	114	124	234	228
% odpovědi	28,9 %	29,8 %	29,5 %	28,1 %
Změna DAS 28 (CRP) od výchozích hodnot				
N ^c	112	123	234	227
Střední hodnota (SD)	-2,03 (1,250)	-1,99 (1,062)	-2,08 (1,121)	-2,11 (1,128)
MDA				
N ^b	112	124	234	228
% odpovědi	33,9 %	40,3 %	32,9 %	36,8 %
Pacienti s ≥ 3 % BSA a IGA ≥ 2 na počátku léčby				
Odpověď IGA				
N ^b	75	88	170	173
% odpovědi	69,3 %	83,0 %	77,1 %	84,4 %
PASI 90				
N ^b	75	88	170	173
% odpovědi	66,7 %	76,1 %	77,1 %	81,5 %

^a Po 24. týdnu nebyla žádná skupina léčena placebem.

^b Vyhodnotitelné subjekty s pozorovaným stavem odpovědi.

^c Subjekty mají pozorovanou změnu od výchozích hodnot.

Ve studii DISCOVER 2 se klinická odpověď podle míry odpovědi ACR 20/50/70, DAS 28 (CRP), MDA, IGA a PASI 90 udržela až do 100. týdne (viz tabulka 10).

Tabulka 10: Klinické odpovědi ve studii DISCOVER 2 ve 100. týdnu^a

	guselkumab 100 mg každých 8 týdnů	guselkumab 100 mg každé 4 týdny
ACR 20		
N ^b	223	219
% odpovědi	82,1 %	84,9 %
ACR 50		
N ^b	224	220
% odpovědi	60,7 %	62,3 %
ACR 70		
N ^b	224	220
% odpovědi	39,3 %	38,6 %
Změna DAS 28 (CRP) od výchozích hodnot		
N ^c	223	219
Střední hodnota (SD)	-2,37 (1,215)	-2,36 (1,120)
MDA		
N ^b	224	220
% odpovědi	44,6 %	42,7 %
Pacienti s ≥ 3 % BSA a IGA ≥ 2 na počátku léčby		
Odpověď IGA		
N ^b	165	170
% odpovědi	76,4 %	82,4 %

PASI 90		
N ^b	164	170
% odpovědi	75,0 %	80,0 %

^a Po 24. týdnu nebyla žádná skupina léčena placebem.

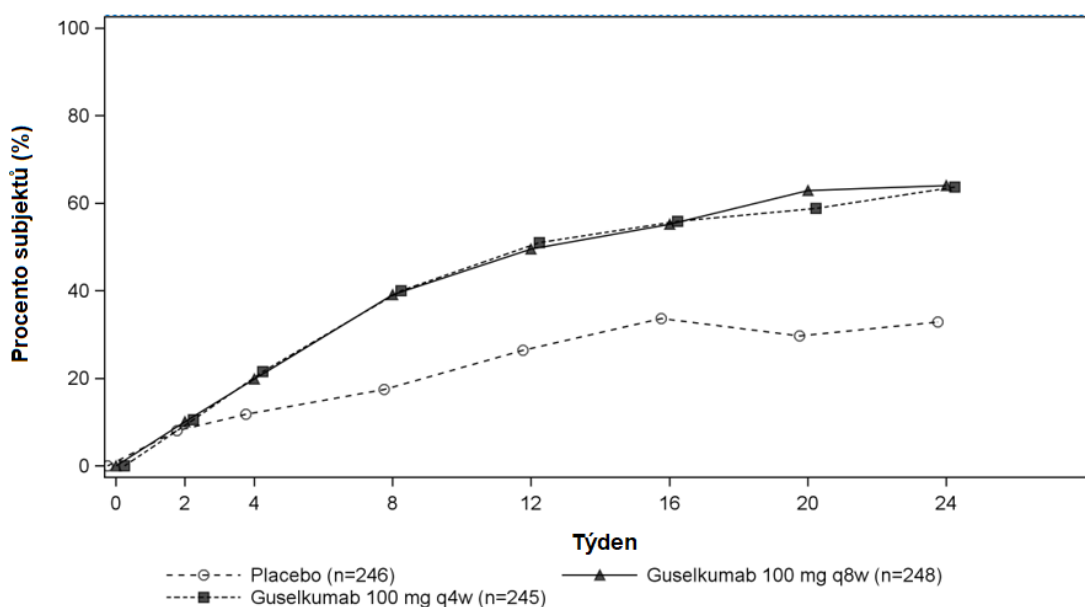
^b Vyhodnotitelné subjekty s pozorovaným stavem odpovědi.

^c Subjekty mají pozorovanou změnu od výchozích hodnot.

Odpověď v čase

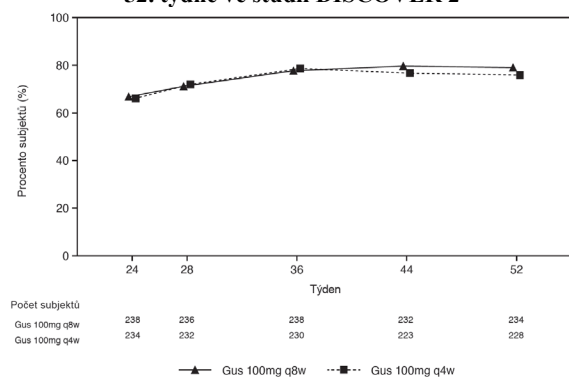
Ve studii DISCOVER 2 byla v porovnání s placebem již ve 4. týdnu v obou skupinách léčených guselkumabem pozorována vyšší míra odpovědi ACR 20, přičemž rozdíl ve výsledcích léčby v čase do 24. týdne nadále rostl (obrázek 5).

Obrázek 5: Odpověď ACR 20 podle návštěv do 24. týdne ve studii DISCOVER 2

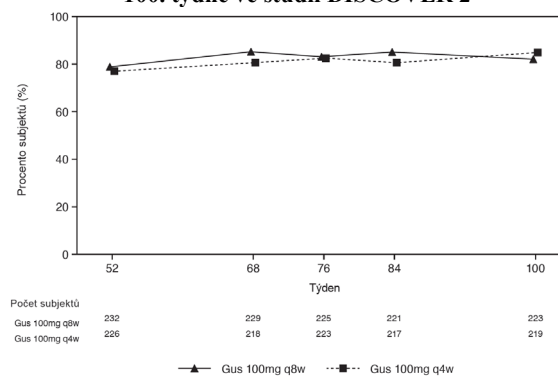


Ve studii DISCOVER 2 byla u subjektů ve 24. týdnu kontinuálně léčených guselkumabem zachována odpověď ACR 20 od 24. do 52. týdne (viz obrázek 6). U subjektů v 52. týdnu kontinuálně léčených guselkumabem byla odpověď ACR 20 zachována od 52. do 100. týdne (viz obrázek 7).

Obrázek 6: Odpověď ACR 20 podle návštěv od 24. do 52. týdne ve studii DISCOVER 2



Obrázek 7: Odpověď ACR 20 podle návštěv od 52. do 100. týdne ve studii DISCOVER 2



Odpovědi pozorované ve skupinách léčených guselkumabem byly podobné bez ohledu na současné podávání csDMARD, včetně methotrexátu (DISCOVER 1 a 2). Navíc zkoumání dle věku, pohlaví, rasy, tělesné hmotnosti a předchozího užívání csDMARD (DISCOVER 1 a 2) a předchozího užívání anti-TNF α (DISCOVER 1) nezjistilo rozdíly v odpovědi na guselkumab u těchto podskupin.

Ve studiích DISCOVER 1 a 2 byla zlepšení prokázána u všech složek ACR skóre, včetně hodnocení bolesti pacientem. V obou studiích byl ve 24. týdnu podíl pacientů, kteří dosáhli odpovědi dle modifikovaných kritérií odpovědi PsA (PsARC), vyšší ve skupinách léčených guselkumabem v porovnání s placebem. Odpovědi PsARC byly ve studii DISCOVER 1 zachovány od 24. do 52. týdne a ve studii DISCOVER 2 do 100. týdne.

Daktylitida a entesitida byly hodnoceny na základě souhrnných údajů ze studií DISCOVER 1 a 2. Ve 24. týdnu byl mezi pacienty, kteří měli na začátku léčby daktylitidu, podíl subjektů s vyléčenou daktylitidou vyšší ve skupině léčené guselkumabem každých 8 týdnů (59,4 %, nominální $p < 0,001$) a skupině léčené každé 4 týdny (63,5 %, $p = 0,006$) v porovnání se skupinou léčenou placebem (42,2 %). Ve 24. týdnu byl mezi pacienty, kteří měli na začátku léčby entesitidu, podíl subjektů s vyléčenou entesitidou vyšší ve skupině léčené guselkumabem každých 8 týdnů (49,6 %, nominální $p < 0,001$) a ve skupině léčené každé 4 týdny (44,9 %, $p = 0,006$) v porovnání se skupinou léčenou placebem (29,4 %). Ve 52. týdnu byly podíly subjektů s vyléčenou daktylitidou (81,2 % ve skupině léčené každých 8 týdnů a 80,4 % ve skupině léčené každé 4 týdny) a vyléčenou entesitidou (62,7 % ve skupině léčené každých 8 týdnů a 60,9 % ve skupině léčené každé 4 týdny) zachovány. Ve studii DISCOVER 2 byl mezi subjekty, které měly při zahájení daktylitidu a entesitidu, podíl pacientů s vyléčenou daktylitidou (91,1 % ve skupině léčené každých 8 týdnů a 82,9 % ve skupině léčené každé 4 týdny) a s vyléčenou entesitidou (77,5 % ve skupině léčené každých 8 týdnů a 67,7 % ve skupině léčené každé 4 týdny) ve 100. týdnu zachován.

Ve studiích DISCOVER 1 a 2 vykazovali pacienti léčení guselkumabem, kteří měli jako primární projev spondylitidu s periferní artritidou výraznější zlepšení výchozích hodnot Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) v porovnání s placebem ve 24. týdnu. Zlepšení BASDAI bylo ve studii DISCOVER 1 zachováno od 24. do 52. týdne a ve studii DISCOVER 2 do 100. týdne.

Radiografická odpověď

V studii DISCOVER 2 byla inhibice progresu strukturálního poškození měřena radiograficky a vyjádřena jako průměrná změna od hodnoty na počátku léčby v celkovém modifikovaném skóre van der Heijdeov-Sharpa (vdH-S). Ve 24. týdnu vykazala skupina léčená guselkumabem každé 4 týdny statisticky významně nižší radiografickou progresi a skupina léčená guselkumabem každých 8 týdnů vykazala numericky nižší progresi než placebo (tabulka 11). Pozorovaný přínos guselkumabu v dávkovacím

režimu každé 4 týdny na inhibici radiografické progresu (tj. menší změna výchozích hodnot skóre vdH-S ve skupině léčené každé 4 týdny versus placebo) byl výraznější u subjektů s vysokou hodnotou C-reaktivního proteinu a vysokým počtem kloubů s erozí na počátku léčby.

Tabulka 11: Změna celkového modifikovaného skóre vdH-S od hodnot na počátku léčby ve 24. týdnu ve studii DISCOVER 2

	N	LSMean change ^c (95% CI ^d) modifikovaného skóre vdH-S od hodnot na počátku léčby ve 24. týdnu
Placebo	246	0,95 (0,61; 1,29)
guselkumab 100 mg každých 8 týdnů	248	0,52 ^a (0,18; 0,86)
guselkumab 100 mg každé 4 týdny	245	0,29 ^b (-0,05; 0,63)

^a statisticky nevýznamné $p = 0,068$ (hlavní sekundární cílový parametr)

^b $p = 0,006$ (hlavní sekundární cílový parametr)

^c LSMean change = střední hodnota změny získaná metodou nejmenších čtverců

^d CI = interval spolehlivosti

V 52. týdnu a ve 100. týdnu byla střední hodnota změny celkového modifikovaného skóre vdH-S ve skupinách léčených guselkumabem každých 8 týdnů a každé 4 týdny od hodnot na počátku léčby podobná (tabulka 12).

Tabulka 12: Změna celkového modifikovaného skóre vdH-S od hodnot na počátku léčby v 52. týdnu a ve 100. týdnu ve studii DISCOVER 2

	N ^a	Střední hodnota změny ^a (SD ^b) celkového modifikovaného skóre vdH-S od hodnot na počátku léčby
52. týden		
guselkumab 100 mg každých 8 týdnů	235	0,97 (3,623)
guselkumab 100 mg každé 4 týdny	229	1,07 (3,843)
100. týden		
guselkumab 100 mg každých 8 týdnů	216	1,50 (4,393)
guselkumab 100 mg každé 4 týdny	211	1,68 (7,018)

^a Vyhodnotitelné subjekty pozorovaly ve specifikovaném období změnu

^b SD = standardní odchylka

Poznámka: po 24. týdnu nebyla žádná skupina léčená placebem

Fyzické funkce a kvalita života související se zdravím

Ve studiích DISCOVER 1 a 2 vykazovali ve 24. týdnu pacienti léčení guselkumabem v porovnání s placebem významné zlepšení ($p < 0,001$) fyzických funkcí hodnocených pomocí dotazníku Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI). Zlepšení HAQ-DI bylo ve studii DISCOVER 1 zachováno od 24. do 52. týdne a ve studii DISCOVER 2 do 100. týdne.

U pacientů léčených guselkumabem bylo ve 24. týdnu ve studii DISCOVER 1 ($p < 0,001$ pro obě dávkové skupiny) a DISCOVER 2 ($p = 0,006$ pro skupinu podávání každé 4 týdny) v porovnání s placebem pozorováno významně větší zlepšení skóre SF-36 Physical Component Summary (PCS) od hodnot na počátku léčby. Ve 24. týdnu bylo v obou studiích v porovnání s placebem u pacientů léčených guselkumabem pozorován větší nárůst skóre Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F) od hodnot na počátku léčby. Ve studii DISCOVER 2 byla ve 24. týdnu v porovnání s placebem pozorováno větší zlepšení kvality života související se zdravím měřené pomocí dotazníku

Dermatology Life Quality Index (DLQI). Zlepšení skóre SF-36 PCS, FACIT-F a DLQI byla ve studii DISCOVER 1 zachována od 24. do 52. týdne a ve studii DISCOVER 2 do 100. týdne.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s guselkumabem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace při plakové psoriáze a psoriatické artritidě (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po jedné 100 mg subkutánní injekci zdravým dobrovolníkům dosáhl guselkumab střední hodnoty (\pm SD) maximálních sérových koncentrací (C_{max}) $8,09 \pm 3,68$ mcg/ml za přibližně 5,5 dne po podání dávky.

Rovnovážné sérové koncentrace guselkumabu byly dosaženy 20 týdnů po subkutánních podáních 100 mg guselkumabu v nultém a 4. týdnu a poté každých 8 týdnů. Střední hodnota (\pm SD) minimálních sérových koncentrací guselkumabu v ustáleném stavu ve dvou studiích u pacientů s plakovou psoriázou fáze III byla $1,15 \pm 0,73$ mcg/ml a $1,23 \pm 0,84$ mcg/ml.

Farmakokinetika guselkumabu u subjektů s psoriatickou artritidou byla podobná farmakokinetice u subjektů s psoriázou. Po subkutánním podávání 100 mg guselkumabu v nultém, 4. a poté v každém 8. týdnu byly střední hodnoty minimálních sérových koncentrací guselkumabu v ustáleném stavu rovněž přibližně 1,2 mcg/ml. Po subkutánním podávání 100 mg guselkumabu každé 4 týdny byly střední hodnoty minimálních sérových koncentrací guselkumabu v ustáleném stavu přibližně 3,8 mcg/ml.

Absolutní biologická dostupnost guselkumabu po jedné 100 mg subkutánní injekci se u zdravých subjektů odhaduje na 49 %.

Distribuce

Střední hodnota distribučního objemu během terminální fáze (V_z) po jednorázovém intravenózním podání zdravým subjektům se v rámci všech studií pohybovala od přibližně 7 do 10 litrů.

Biotransformace

Přesná cesta, kterou se guselkumab metabolizuje, není popsána. Předpokládá se, že guselkumab se jako lidská monoklonální protilátka typu IgG degraduje na malé peptidy a aminokyseliny stejnými katabolickými cestami, jako endogenní IgG.

Eliminace

Střední hodnota systémové clearance (CL) po jednorázovém intravenózním podání zdravým subjektům se v rámci všech studií pohybovala od 0,288 do 0,479 l/den. Střední hodnota poločasu ($T_{1/2}$) guselkumabu byla v rámci všech studií u zdravých subjektů přibližně 17 dní a přibližně 15 až 18 dní u pacientů s plakovou psoriázou.

Populační farmakokinetické analýzy ukázaly, že současné podávání NSAID, perorálních kortikosteroidů a csDMARD, jako je methotrexát, nemělo na clearance guselkumabu vliv.

Linearita/nelinearita

Systémová expozice guselkumabu (C_{max} a AUC) se u zdravých subjektů nebo pacientů s plakovou psoriázou po jednorázové subkutánní injekci v dávkách od 10 mg do 300 mg zvyšovala způsobem závislým na dávce.

Starší pacienti

U starších pacientů nebyly žádné specifické studie provedeny. Z 1384 pacientů s plakovou psoriázou vystavených guselkumabu v klinických studiích fáze III a zařazených do populační farmakokinetické analýzy bylo 70 pacientů ve věku 65 let a starších, včetně 4 pacientů, kteří byli ve věku 75 let nebo starší. Ze 746 pacientů s psoriatickou artritidou vystavených guselkumabu v klinických studiích fáze III bylo celkem 38 pacientů ve věku 65 let nebo vyšším a žádný pacient nebyl ve věku 75 let nebo vyšším.

Populační farmakokinetické analýzy u pacientů s plakovou psoriázou a pacientů s psoriatickou artritidou žádné zjevné změny odhadu CL/F u pacientů ≥ 65 let věku v porovnání s pacienty < 65 let věku neukázaly, což naznačuje, že u starších pacientů není úprava dávky potřebná.

Pacienti s poruchou funkce ledvin nebo jater

Specifická studie s cílem stanovit vliv poruchy funkce ledvin nebo jater na farmakokinetiku guselkumabu provedena nebyla. Předpokládá se, že renální eliminace intaktního guselkumabu, což je monoklonální protilátka typu IgG, je nízká a že nemá větší význam; podobně se u poruchy funkce jater nepředpokládá, že by měla na clearance guselkumabu vliv, protože monoklonální protilátky typu IgG se eliminují hlavně intracelulární katabolizací.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje založené na konvenčních studiích bezpečnosti farmakologie, toxicity při opakovaném podání, toxicity na reprodukci a na pre- a postnatální vývoj žádné zvláštní riziko pro člověka neodhalily.

Ve studiích toxicity opakovaného podání u makaků jávských byl guselkumab podáván intravenózně a subkutánně dobře snášen. Opicím podávaná subkutánní dávka 50 mg/kg jednou týdně vedla k hodnotám expozice (AUC) a C_{max} , které byly nejméně 49 krát a > 200 krát vyšší, v uvedeném pořadí, než dávky naměřené ve farmakokinetických studiích u lidí. Navíc nebyly během provádění studií po opakovaném podání ani v cílené farmakologické studii kardiovaskulární bezpečnosti u makaků jávských zaznamenána žádná nežádoucí imunotoxicita ani kardiovaskulární bezpečnostní farmakologické účinky.

V histopatologických vyšetřeních zvířat ošetřovaných až 24 týdnů ani po 12týdenní rekonvalescenci, během níž byla léčivá látka v séru detekovatelná, nebyly pozorovány žádné preneoplastické změny.

Studie mutagenity ani karcinogenity nebyly s guselkumabem provedeny.

Guselkumab nebylo možno v mléce makaků jávských detekovat vzhledem k měření 28. den po porodu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Histidin

Monohydrát histidin-hydrochloridu
Polysorbát 80
Sacharosa
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Při neexistenci studií kompatibility se tento léčivý přípravek s žádnými jinými léčivými přípravky nesmí mísit.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.
Předplněnou injekční stříkačku nebo předplněné pero uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Tremfya 100 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

1 ml roztoku v předplněné skleněné injekční stříkačce s připevněnou jehlou a krytem jehly, sestavený s automatickým chráničem jehly.

Přípravek Tremfya je k dispozici v balení obsahujícím jednu předplněnou injekční stříkačku a ve vícečetném balení, které obsahuje 2 (2 balení po 1) předplněné injekční stříkačky.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Tremfya 100 mg injekční roztok v předplněném peru

1 ml roztoku v předplněné skleněné injekční stříkačce vložené do předplněného pera s automatickým chráničem jehly.

Přípravek Tremfya je k dispozici v balení obsahujícím jedno předplněné pero a ve vícečetném balení, které obsahuje dvě předplněná pera (2 balení po 1).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Předplněnou injekční stříkačku nebo předplněné pero po vyjmutí z chladničky ponechte v krabičce a nechte je ohřát na pokojovou teplotu tak, že před aplikací injekce přípravku Tremfya vyčkáte 30 minut. Předplněnou injekční stříkačkou ani předplněným perem se nesmí třepat.

Před použitím se doporučuje předplněnou injekční stříkačku nebo předplněné pero vizuálně zkontrolovat. Roztok musí být čirý, bezbarvý až nažloutlý a může obsahovat několik málo malých bílých nebo čirých částic. Přípravek Tremfya se nesmí používat, pokud je roztok zakalený nebo má změněnou barvu nebo pokud obsahuje velké částice.

Každé balení je poskytnuto s „Návodem k použití“, který kompletně popisuje přípravu a podání předplněné injekční stříkačky nebo předplněného pera.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/17/1234/001 1 předplněná injekční stříkačka
EU/1/17/1234/002 1 předplněné pero
EU/1/17/1234/003 2 předplněná pera
EU/1/17/1234/004 2 předplněné injekční stříkačky

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 10. listopadu 2017
Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

07/2022

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>