

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tremfya, 100 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Tremfya, 100 mg, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Tremfya, 100 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce.

Każda ampułkostrzykawka zawiera 100 mg guselkumabu w 1 ml roztworu.

Tremfya, 100 mg, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.

Każdy wstrzykiwacz zawiera 100 mg guselkumabu w 1 ml roztworu.

Guselkumab jest immunoglobuliną G1 lambda (IgG1 λ), w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (mAb), wytworzonym w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO) z wykorzystaniem techniki rekombinacji DNA.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Roztwór jest przezroczysty i bezbarwny do jasnożółtego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Łuszczyca plackowata

Produkt Tremfya jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u osób dorosłych, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Produkt leczniczy Tremfya w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX), jest wskazany w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (ang. *disease-modifying anti-rheumatic drug*, DMARD) (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony do stosowania zgodnie z zaleceniami i pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu chorób, dla których wskazane jest jego stosowanie.

Dawkowanie

Łuszczyca plackowata

Zalecana dawka wynosi 100 mg, podawana podskórną w tygodniach 0. i 4., a następnie dawki podtrzymujące podawane co 8 tygodni (q8w).

Należy rozważyć możliwość przerwania leczenia u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi klinicznej po 16 tygodniach terapii.

Łuszczycowe zapalenie stawów (PsA)

Zalecana dawka wynosi 100 mg, podawana podskórnym w tygodniach 0. i 4., a następnie podawane są dawki podtrzymujące co 8 tygodni. W przypadku pacjentów z wysokim ryzykiem uszkodzenia stawów, zgodnie z oceną kliniczną, można rozważyć dawkę 100 mg co 4 tygodnie (q4w) (patrz punkt 5.1).

Należy rozważyć możliwość przerwania leczenia u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi klinicznej po 24 tygodniach leczenia.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie ma konieczności dostosowania dawki (patrz punkt 4.4).

Dane u osób w wieku ≥ 65 lat są ograniczone oraz bardzo ograniczone u osób w wieku ≥ 75 lat (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Nie przeprowadzono badań produktu Tremfya w tych populacjach pacjentów. Brak zaleceń dotyczących dawkowania leku. Dodatkowe informacje dotyczące wydalania guselkumabu patrz punkt 5.2.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Tremfya u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie podskórne. Jeżeli jest to możliwe, należy unikać jako miejsc wstrzyknięć, fragmentów skóry objętych łuszczycą.

Za zgodą lekarza, po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie techniki podskórnego wstrzykiwania leku, pacjenci mogą samodzielnie wstrzykiwać produkt Tremfya. Lekarz powinien jednak zapewnić odpowiednią, dalszą kontrolę nad pacjentem. Pacjenci powinni zostać poinformowani o konieczności wstrzyknięcia całej ilości roztworu, zgodnie z zaleceniami zawartymi w „Instrukcji podawania leku Tremfya”, dołączonej do opakowania. W celu zapoznania się z instrukcjami, dotyczącymi przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Ciężka nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Istotna klinicznie, czynna postać zakażenia (np.: czynna gruźlica; patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Możliwość identyfikacji produktu

W celu poprawy możliwości identyfikacji biologicznych produktów leczniczych, nazwę handlową oraz numer serii podanego produktu należy wyraźnie odnotować w dokumentacji.

Zakażenia

Guselkumab może zwiększać ryzyko zakażeń. Nie należy rozpoczynać leczenia u pacjentów z jakimkolwiek istotnym klinicznie, czynnym zakażeniem, do czasu jego wyleczenia lub gdy wdrożono odpowiednie leczenie.

Pacjentów leczonych guselkumabem należy poinformować o konieczności zgłoszenia się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych lub podmiotowych, sugerujących istnienie zakażenia. W przypadku wystąpienia u pacjenta istotnej klinicznie lub ciężkiej infekcji, lub braku odpowiedzi na standardowe leczenie, pacjent powinien być ściśle monitorowany, a leczenie przerwane aż do momentu ustąpienia objawów infekcji.

Badanie w celu wykrycia gruźlicy przed rozpoczęciem leczenia

Przed rozpoczęciem terapii należy ocenić, czy pacjent nie jest zakażony gruźlicą. Pacjenci, którzy otrzymują guselkumab, powinni być monitorowani, czy nie występują u nich objawy przedmiotowe i podmiotowe czynnej gruźlicy w czasie leczenia oraz po jego zakończeniu. Przed rozpoczęciem leczenia należy rozpocząć terapię przeciwgruźliczą u pacjentów z utajoną lub czynną gruźlicą w wywiadzie, u których nie można potwierdzić wcześniejszego, właściwie przeprowadzonego leczenia.

Reakcje nadwrażliwości

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksję (patrz punkt 4.8). Niektóre ciężkie reakcje nadwrażliwości wystąpiły kilka dni po leczeniu guselkumabem, w tym przypadki pokrzywki i duszności. W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości należy zastosować odpowiednie leczenie i zaprzestać podawania guselkumabu.

Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych

W badaniach klinicznych łuszcycowego zapalenia stawów zaobserwowano zwiększoną częstość występowania wzrostu aktywności enzymów wątrobowych u pacjentów leczonych guselkumabem co 4 tygodnie (q4w) w porównaniu do pacjentów leczonych guselkumabem co 8 tygodni (q8w) lub placebo (patrz punkt 4.8).

W przypadku zalecania stosowania guselkumabu co 4 tygodnie w łuszcycowym zapaleniu stawów, zaleca się na początku terapii ocenę aktywności enzymów wątrobowych, a następnie zgodnie z rutynowym postępowaniem. W przypadku stwierdzenia zwiększonej aktywności aminotransferazy alaninowej [AlAT] lub aminotransferazy asparaginowej [AspAT] i podejrzenia wystąpienia polekowego uszkodzenia wątroby, należy tymczasowo przerwać terapię do momentu wykluczenia tego rozpoznania.

Szczepienia

Przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć zaktualizowanie wszystkich odpowiednich szczepień, zgodnie z obowiązującym programem szczepień. Nie należy podawać szczepionek zawierających żywe drobnoustroje równocześnie z guselkumabem. Brak dostępnych danych dotyczących odpowiedzi na szczepionki zawierające żywe lub inaktywowane drobnoustroje.

Przed rozpoczęciem szczepienia szczepionką zawierającą żywe wirusy lub bakterie, terapia produktem Tremfya powinna zostać wstrzymana przez okres co najmniej 12 tygodni po podaniu ostatniej dawki i może być wznowiona po co najmniej 2 tygodniach po wykonaniu szczepienia. Osoba zlecająca zastosowanie leku powinna zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego właściwej szczepionki, w celu uzyskania dodatkowych informacji, oraz wytycznych na temat podawania leków immunosupresyjnych po wykonaniu szczepienia.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje z substratami CYP450

W badaniu fazy 1. u osób z umiarkowaną do ciężkiej postacią łuszcycy plackowatej, nie stwierdzono istotnych klinicznie zmian ogólnoustrojowej ekspozycji (C_{max} i AUC_{inf}) midazolamu, S-warfaryny,

omeprazolu, deksztrometorfanu i kofeiny po pojedynczej dawce guselkumabu, co wskazuje, że interakcje pomiędzy guselkumabem, a substratami różnych enzymów CYP (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP1A2) są mało prawdopodobne. Nie ma konieczności dostosowania dawki przy jednoczesnym stosowaniu guselkumabu i substratów CYP450.

Jednoczesne stosowanie terapii immunosupresyjnej lub fototerapii

W badaniach nad łuszczycą nie oceniano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności guselkumabu w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi, w tym z produktami biologicznymi lub fototerapią.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcyjne podczas przyjmowania produktu leczniczego Tremfya i przez co najmniej 12 tygodni po jego zakończeniu.

Ciąża

Brak jest danych dotyczących stosowania guselkumabu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Jako środek ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu Tremfya w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy guselkumab przenika do mleka ludzkiego. Wiadomo, że ludzkie przeciwciała IgG przenikają do mleka matki w ciągu pierwszych kilku dni po urodzeniu, a wkrótce potem stężenia zmniejszają się; w związku z tym nie można wykluczyć ryzyka dla niemowlęcia karmionego piersią w tym okresie. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią lub powstrzymać się od leczenia produktem Tremfya, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki. Informacje dotyczące przenikania guselkumabu do mleka u zwierząt (makaki *cynomolgus*), patrz punkt 5.3

Płodność

Nie zbadano wpływu guselkumabu na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Tremfya nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującym działaniem niepożądanym były zakażenia dróg oddechowych u około 14% pacjentów w badaniach klinicznych dotyczących łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów.

Wykaz działań niepożądanych w tabeli

W tabeli 1 przedstawiono listę działań niepożądanych z badań klinicznych łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu. Działania niepożądane uporządkowano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz częstością występowania, stosując następującą konwencję: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$

do < 1/100), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do < 1/1000), bardzo rzadko (< 1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1: Wykaz działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenie dróg oddechowych
	Niezbyt często	Zakażenie wirusem opryszczki pospolitej
	Niezbyt często	Zakażenie grzybicze skóry
	Niezbyt często	Zapalenie żołądka i jelit
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Nadwrażliwość
	Niezbyt często	Anafilaksja
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Biegunka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Pokrzywka
	Niezbyt często	Wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Ból stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększenie aktywności aminotransferaz
	Niezbyt często	Zmniejszenie liczby neutrofilii

Opis wybranych działań niepożądanych

Zwiększenie aktywności aminotransferaz

W dwóch badaniach klinicznych fazy 3. łuszcycowego zapalenia stawów, w fazie kontrolowanej placebo, zgłaszano jako zdarzenia niepożądane zwiększone aktywności aminotransferaz (obejmujące zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie aktywności aminotransferaz, nieprawidłowy wynik testu czynnościowego wątroby, hipertransaminazemia) częściej w grupach otrzymujących guselkumab (8,6% w grupie q4w i 8,3% w grupie q8w) niż w grupie placebo (4,6%). W ciągu 1 roku zdarzenia niepożądane w postaci zwiększenia aktywności aminotransferaz (jak wyżej) odnotowano u 12,9% pacjentów w grupie q4w i u 11,7% pacjentów w grupie q8w.

Na podstawie ocen laboratoryjnych stwierdzono, że większość wzrostów aktywności aminotransferaz (AlAT i AspAT) była ≤ 3 x górna granica normy (GGN). Wzrosty aktywności aminotransferaz >3 do ≤ 5 x GGN i >5 x GGN były rzadkie i występowały częściej w grupie guselkumabu q4w niż w grupie guselkumabu q8w (tabela 2). Podobny schemat częstości występowania w zależności od stopnia nasilenia zmian i grupy leczenia obserwowano do końca 2-letniego badania klinicznego 3. fazy, dotyczącego łuszcycowego zapalenia stawów.

Tabela 2: Częstość występowania zwiększonej aktywności aminotransferaz po okresie początkowym w dwóch badaniach klinicznych fazy 3. łuszcycowego zapalenia stawów.

	Do tygodnia 24. ^a			Do 1 roku ^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
AlAT					
>1 do ≤ 3 x GGN	30,0%	28,2%	35,0%	33,5%	41,2%
>3 do ≤ 5 x GGN	1,4%	1,1%	2,7%	1,6%	4,6%
>5 x GGN	0,8%	0,8%	1,1%	1,1%	1,1%
AspAT					
>1 do ≤ 3 x GGN	20,0%	18,8%	21,6%	22,8%	27,8%
>3 do ≤ 5 x GGN	0,5%	1,6%	1,6%	2,9%	3,8%
>5 x GGN	1,1%	0,5%	1,6%	0,5%	1,6%

- ^a faza kontrolowana placebo
- ^b nie włączono pacjentów przydzielonych losowo do otrzymywania placebo na początku badania i przestawionych do otrzymywania guselkumabu
- ^c liczba pacjentów z co najmniej jedną oceną po punkcie wyjściowym dla danego badania laboratoryjnego w danym okresie czasu

W badaniach klinicznych łuszczycy, w ciągu 1 roku, częstość występowania zwiększonej aktywności aminotransferaz (AlAT i AspAT) przy stosowaniu guselkumabu w grupie q8w była podobna do obserwowanej podczas stosowania guselkumabu w grupie q8w w badaniach klinicznych łuszczycowego zapalenia stawów. W ciągu 5 lat, częstość występowania podwyższonej aktywności aminotransferaz nie zwiększała się w poszczególnych latach leczenia guselkumabem. Większość wzrostów aktywności transaminaz wynosiła $\leq 3 \times$ GGN.

W większości przypadków podwyższona aktywność aminotransferaz była przemijająca i nie prowadziła do przerwania leczenia.

Zmniejszenie liczby neutrofilii

W dwóch badaniach klinicznych fazy 3. łuszczycowego zapalenia stawów, w fazie kontrolowanej placebo, jako zdarzenie niepożądane zmniejszenie liczby neutrofilii było zgłaszane częściej, w grupie otrzymującej guselkumab (0,9%) niż w grupie otrzymującej placebo (0%). W ciągu 1 roku zdarzenie niepożądane w postaci zmniejszenia liczby neutrofilii zgłaszano u 0,9% pacjentów leczonych guselkumabem. W większości przypadków zmniejszenie liczby neutrofilii we krwi było łagodne, przemijające, nie było związane z zakażeniem i nie prowadziło do przerwania leczenia.

Zapalenie żołądka i jelit

W dwóch badaniach nad łuszczycą fazy 3. w okresie z kontrolą placebo, zapalenie żołądka i jelit występowało częściej w grupie leczonej guselkumabem (1,1%) niż w grupie otrzymującej placebo (0,7%). Do tygodnia 264., 5,8% z wszystkich leczonych guselkumabem pacjentów zgłosiło zapalenie żołądka i jelit. Zapalenie żołądka i jelit nie było ciężkie i nie prowadziło do przerwania stosowania guselkumabu do tygodnia 264. Częstość występowania zapalenia żołądka i jelit, obserwowana w badaniach klinicznych łuszczycowego zapalenia stawów w okresie kontrolowanym placebo, była podobna do obserwowanej w badaniach klinicznych łuszczycy.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

W dwóch badaniach nad łuszczycą fazy 3. do tygodnia 48. reakcje w miejscu podania towarzyszyły 0,7% wstrzyknięć guselkumabu i 0,3% wstrzyknięć placebo. Do tygodnia 264., 0,4% wstrzyknięciom guselkumabu towarzyszyły reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia miały zwykle łagodne lub umiarkowane nasilenie: żadna z tych reakcji nie była ciężka, żadna nie prowadziła do zaprzestania stosowania guselkumabu.

W dwóch badaniach klinicznych fazy 3. łuszczycowego zapalenia stawów do 24 tygodnia, liczba osób, które zgłosiły 1 lub więcej reakcji w miejscu wstrzyknięcia była mała i nieco wyższa w grupach guselkumabu niż w grupie placebo; 5 (1,3%) osób w grupie guselkumabu q8w, 4 (1,1%) osoby w grupie guselkumabu q4w i 1 (0,3%) osoba w grupie placebo. U jednej z badanych osób przerwano stosowanie guselkumabu z powodu reakcji w miejscu wstrzyknięcia w okresie kontrolowanym placebo w badaniach klinicznych łuszczycowego zapalenia stawów. W ciągu 1 roku odsetek uczestników zgłaszających 1 lub więcej reakcji w miejscu wstrzyknięcia wynosił 1,6% i 2,4% odpowiednio w grupach otrzymujących guselkumab q8w i q4w. Ogólnie, częstość reakcji w miejscu wstrzyknięcia stwierdzonych w badaniach klinicznych łuszczycowego zapalenia stawów w okresie kontrolowanym placebo była podobna do częstości obserwowanej w badaniach klinicznych łuszczycy.

Immunogenność

Immunogenność guselkumabu oceniano z zastosowaniem czułego i obojętnego wobec leku testu immunologicznego.

W analizie zbiorczej z badań fazy 2. i 3. u pacjentów z łuszczycą i łuszczycowym zapaleniem stawów 5% (n=145) pacjentów leczonych guselkumabem wytworzyło przeciwciała przeciw lekowi w ciągu 52

tygodni. Wśród pacjentów z obecnością przeciwciał około 8% (n=12) miało przeciwciała sklasyfikowane jako neutralizujące, co odpowiada 0,4% wszystkich pacjentów leczonych guselkumabem. W analizie zbiorczej z badań fazy 3. u pacjentów z łuszczycą około 15% pacjentów leczonych guselkumabem wytworzyło przeciwciała przeciw lekowi w ciągu 264 tygodni terapii. Spośród pacjentów, u których wytworzyły się przeciwciała przeciwekowe, około 5% miało przeciwciała, które zostały zaklasyfikowane jako neutralizujące, co odpowiada 0,76% wszystkich pacjentów leczonych guselkumabem. Wytworzenie przeciwciał nie wiązało się z mniejszą skutecznością ani pojawieniem się odczynów w miejscu wstrzyknięcia.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Aleje Jerozolimskie 181C

PL-02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Pojedyncze dawki guselkumabu do 987 mg (10 mg/kg mc.), podawane dożylnie zdrowym ochotnikom i pojedyncze dawki guselkumabu do 300 mg, podawane podskórnice pacjentom z łuszczycą plackowatą w badaniach klinicznych, nie powodowały wystąpienia toksyczności zmuszającej do ograniczenia dawki. W przypadku przedawkowania, należy monitorować pacjenta, czy nie występują jakiegokolwiek objawy przedmiotowe i podmiotowe reakcji niepożądanych, oraz natychmiast wdrożyć leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin. Kod ATC: L04AC16.

Mechanizm działania

Guselkumab IgG1 λ jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (mAb), które selektywnie wiąże się z interleukiną 23 (IL-23) z wysoką swoistością i powinowactwem. IL-23 jest cytokiną zaangażowaną w odpowiedź zapalną i immunologiczną. Blokując wiązanie IL-23 z jej receptorem, guselkumab hamuje zależną od IL-23 sygnalizację międzykomórkową i uwalnianie cytokin prozapalnych.

U pacjentów z łuszczycą plackowatą stężenie IL-23 w skórze jest zwiększone. W modelach *in vitro*, guselkumab hamował bioaktywność IL-23 przez blokowanie jej interakcji z receptorem IL-23 na powierzchni komórki, przerywając pośrednictwo IL-23 w szlaku sygnałowym, aktywacji i kaskadach cytokin. Guselkumab wykazuje działanie kliniczne w łuszczycy plackowatej i łuszczycowym zapaleniu stawów na skutek blokowania szlaków cytokiny IL-23.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniu fazy 1. leczenie guselkumabem powodowało zmniejszenie ekspresji genów szlaków IL-23/Th17 i profili ekspresji genów związanych z łuszczycą, co wykazały analizy mRNA,

uzyskanego z biopsji zmian skórnych pacjentów z łuszczycą plackowatą w tygodniu 12., w porównaniu ze stanem wyjściowym. W tym samym badaniu fazy 1., leczenie guselkumabem powodowało poprawę histologicznych ocen łuszczycy w tygodniu 12., w tym zmniejszenie grubości naskórka i ilości limfocytów T. Ponadto, zmniejszyły się stężenia IL-17A, IL-17F i IL-22 w osoczu w porównaniu do placebo u pacjentów leczonych guselkumabem w badaniach nad łuszczycą fazy 2. I 3. Wyniki te są spójne z korzyściami klinicznymi, obserwowanymi podczas terapii łuszczycy plackowatej guselkumabem.

U chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów w badaniach fazy 3. stężenie białek ostrej fazy, C-reaktywnych, amyloidu A i IL-6 w surowicy oraz cytokin efektorowych Th17 (IL-17A, IL-17F i IL-22), było podwyższone na początku badania. Guselkumab zmniejszył stężenia tych białek w ciągu 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Guselkumab dodatkowo zmniejszył stężenie tych białek do 24 tygodnia w porównaniu z wyjściowymi, a także w porównaniu z placebo.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Łuszczycą plackowata

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność guselkumabu oceniano w trzech randomizowanych badaniach klinicznych fazy 3., z zastosowaniem podwójnie ślepej próby i aktywnej kontroli, przeprowadzonych u dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej, postacią łuszczycy plackowatej, którzy kwalifikowali się do fototerapii lub leczenia ogólnoustrojowego.

Badania VOYAGE 1 i VOYAGE 2

Dwa badania (VOYAGE 1 i VOYAGE 2) oceniały skuteczność i bezpieczeństwo stosowania guselkumabu w porównaniu do stosowania placebo i adalimumabu u 1829 dorosłych pacjentów. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy otrzymującej guselkumab (N=825) otrzymywali dawkę 100 mg w tygodniach 0. i 4., a następnie co 8 tygodni (q8w) do tygodnia 48. (VOYAGE 1) i tygodnia 20. (VOYAGE 2). Pacjenci przydzieleni losowo do grupy otrzymującej adalimumab (N=582) otrzymywali dawkę 80 mg w tygodniu 0. i 40 mg w tygodniu 1., a następnie 40 mg co drugi tydzień (q2w) do tygodnia 48. (VOYAGE 1) i tygodnia 23. (VOYAGE 2). W obu badaniach pacjenci przydzieleni losowo do grupy otrzymującej placebo (N=422) otrzymywali 100 mg guselkumabu w tygodniach 16., 20., a następnie co 8 tygodni. W badaniu VOYAGE 1, wszyscy pacjenci, w tym przydzieleni losowo do grupy otrzymującej adalimumab w tygodniu 0, rozpoczęli przyjmowanie guselkumabu co 8 tygodni w tygodniu 52 w otwartej fazie badania. W badaniu VOYAGE 2 pacjenci przydzieleni losowo do grupy otrzymującej guselkumab w tygodniu 0., u których stwierdzono odpowiedź PASI 90 (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*) w tygodniu 28, byli powtórnie randomizowani, by kontynuować leczenie guselkumabem co 8 tygodni (leczenie podtrzymujące) lub otrzymywać placebo (odstawienie leczenia). Pacjenci z grupy odstawienia leczenia, gdy doświadczyli co najmniej 50% utraty poprawy PASI w 28. tygodniu, ponownie rozpoczęli leczenie guselkumabem (podawanym w momencie wznowienia leczenia, 4 tygodnie później, a następnie co 8 tygodni). Pacjenci przydzieleni losowo do grupy adalimumabu w tygodniu 0, którzy nie osiągnęli odpowiedzi PASI 90, otrzymywali guselkumab w tygodniach 28., 32., a następnie co 8 tygodni. W badaniu VOYAGE 2 wszyscy pacjenci zaczęli otrzymywać guselkumab co 8 tygodni w otwartej fazie badania w tygodniu 76.

Wyjściowe charakterystyki dotyczące choroby były zgodne w populacjach badań VOYAGE 1 i 2 z medianą powierzchni ciała (ang. *Body Surface Area*, BSA), wynoszącą, odpowiednio, 22% i 24%, medianą początkowej punktacji PASI, wynoszącą 19 w obu badaniach, medianą początkowej punktacji dermatologicznego wskaźnika jakości życia (ang. *Dermatology Quality of Life Index*, DLQI), wynoszącą, odpowiednio, 14 i 14,5, początkowym wynikiem skali ogólnej oceny badacza (ang. *Investigator Global Assessment*, IGA) – ciężkie, odpowiednio u 25% i 23% pacjentów oraz u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów w wywiadzie, odpowiednio u 19% i 18% pacjentów.

Z wszystkich pacjentów włączonych do badania VOYAGE 1 i 2, odpowiednio, 32% i 29% pacjentów wcześniej nie stosowało, zarówno konwencjonalnej, jak i biologicznej terapii, 54% i 57% otrzymywało wcześniej fototerapię, a 62% i 64% otrzymywało wcześniej konwencjonalną terapię ogólnoustrojową. W obu badaniach 21% otrzymywało wcześniej terapię biologiczną, w tym 11%

otrzymało co najmniej jeden lek przeciw czynnikowi martwicy nowotworu alfa (TNF α), a około 10% otrzymywało lek przeciw IL-12/IL-23.

Skuteczność guselkumabu oceniano w odniesieniu do uogólnionych zmian skórnych, zmian skórnych miejscowych (skóra głowy, dłonie, stopy i paznokcie), jakości życia i ocen zgłaszanych przez pacjentów. Dodatkowe punkty końcowe w badaniach VOYAGE 1 i 2 to odsetek pacjentów, którzy uzyskali wynik „czysto” lub „minimalne” w skali IGA (IGA 0/1) i odpowiedź PASI 90 w tygodniu 16., w porównaniu do placebo (patrz Tabela 3).

Uogólnione zmiany skórne

Leczenie guselkumabem powodowało znaczącą poprawę ocen aktywności choroby w porównaniu do placebo i adalimumabu w tygodniu 16. oraz w porównaniu do adalimumabu w tygodniach 24. i 48. Najważniejsze wyniki skuteczności dla pierwszorzędowych i głównych drugorzędowych punktów końcowych badania przedstawiono poniżej w Tabeli 3.

Tabela 3: Zestawienie odpowiedzi klinicznych w badaniach VOYAGE 1 i VOYAGE 2

	Liczba pacjentów (%)					
	Placebo (N=174)	VOYAGE 1		Placebo (N=248)	VOYAGE 2	
		guselkumab (N=329)	adalimumab (N=334)		guselkumab (N=496)	adalimumab (N=248)
Tydzień 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
Tydzień 24						
PASI 75	-	300 (91,2)	241 (72,2) ^e	-	442 (89,1)	176 (71,0) ^e
PASI 90	-	264 (80,2)	177 (53,0) ^b	-	373 (75,2)	136 (54,8) ^b
PASI 100	-	146 (44,4)	83 (24,9) ^e	-	219 (44,2)	66 (26,6) ^e
IGA 0/1	-	277 (84,2)	206 (61,7) ^b	-	414 (83,5)	161 (64,9) ^b
IGA 0	-	173 (52,6)	98 (29,3) ^b	-	257 (51,8)	78 (31,5) ^b
Tydzień 48						
PASI 75	-	289 (87,8)	209 (62,6) ^e	-	-	-
PASI 90	-	251 (76,3)	160 (47,9) ^b	-	-	-
PASI 100	-	156 (47,4)	78 (23,4) ^e	-	-	-
IGA 0/1	-	265 (80,5)	185 (55,4) ^b	-	-	-
IGA 0	-	166 (50,5)	86 (25,7) ^b	-	-	-

^a p < 0,001 dla porównania guselkumabu z placebo.

^b p < 0,001 dla porównania guselkumabu z adalimumabem dla głównych drugorzędowych punktów końcowych.

^c p < 0,001 dla porównania guselkumabu z placebo dla dodatkowych pierwszorzędowych punktów końcowych.

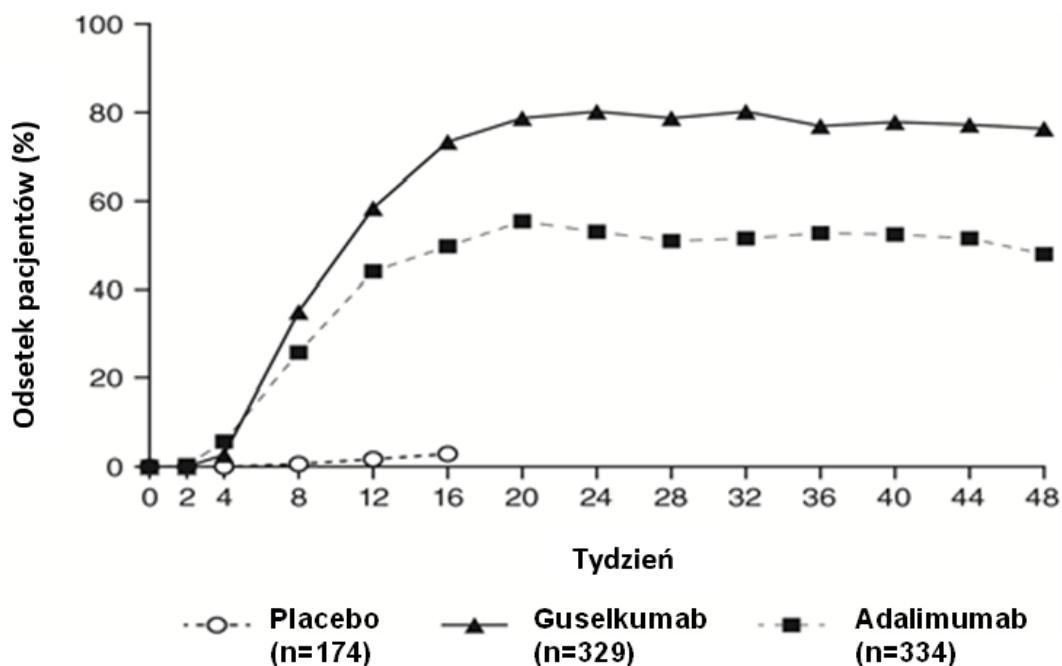
^d porównania guselkumabu i adalimumabu nie były wykonywane.

^e p < 0,001 dla porównania guselkumabu z adalimumabem.

Odpowiedź w czasie

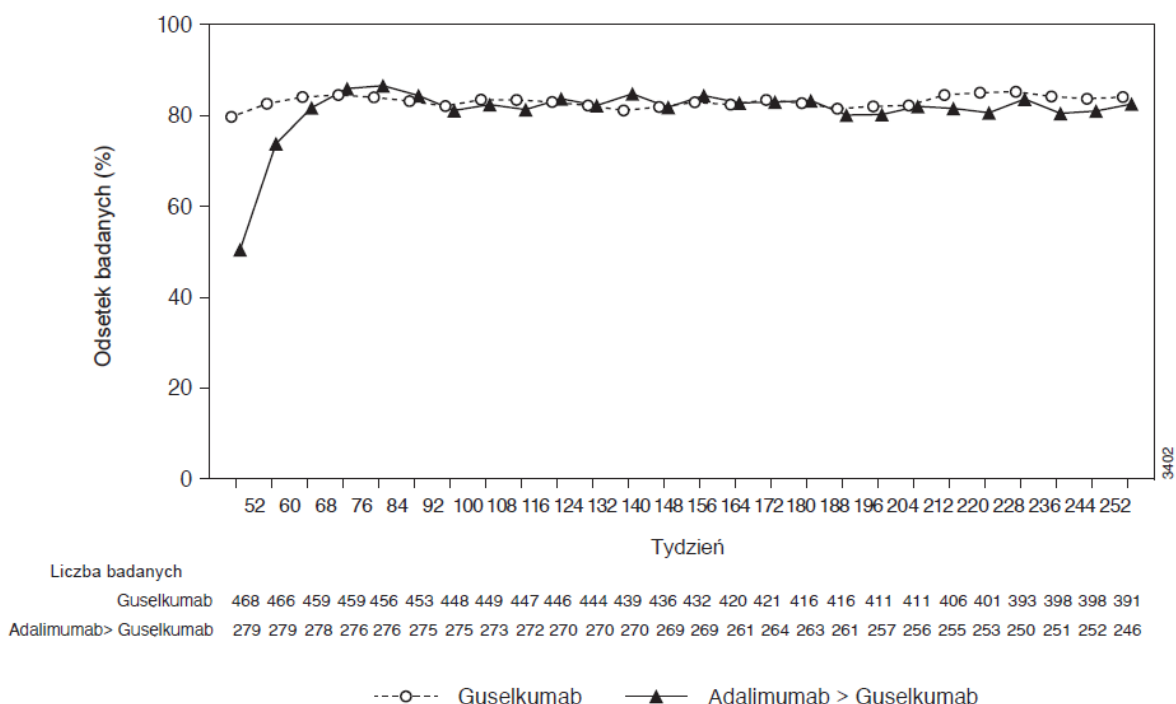
Guselkumab wykazał szybki początek skutecznego działania ze znacząco większym odsetkiem poprawy PASI w porównaniu z placebo, już w tygodniu 2. (p < 0,001). Odsetek pacjentów z odpowiedzią PASI 90 był liczbowo większy dla guselkumabu niż dla adalimumabu, począwszy od tygodnia 8., z różnicą osiagającą wartość maksymalną około tygodnia 20 (VOYAGE 1 i 2) i utrzymującą się do tygodnia 48 (VOYAGE 1) (patrz wykres 1).

Wykres 1: Odsetek osób, które osiągnęły odpowiedź PASI 90 do tygodnia 48. na poszczególnych wizytach (osoby randomizowane w tygodniu 0.) w badaniu VOYAGE 1



W badaniu VOYAGE 1, u pacjentów otrzymujących ciągłe leczenie guselkumabem, odpowiedź PASI 90 utrzymywała się od tygodnia 52. do tygodnia 252. U pacjentów zrandomizowanych do grupy adalimumabu w tygodniu 0, którym zmieniono leczenie na guselkumab w tygodniu 52, odsetek odpowiedzi PASI 90 zwiększył się od tygodnia 52. do tygodnia 76., a następnie utrzymywał się do tygodnia 252. (patrz wykres 2).

Wykres 2: Odsetek osób, które osiągnęły odpowiedź PASI 90, wg wizyt w fazie otwartej badania VOYAGE 1



Wykazano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania guselkumabu niezależnie od wieku, płci, rasy, masy ciała, lokalizacji zmian, początkowego nasilenia PASI, towarzyszącego zapalenia stawów i wcześniejszej terapii biologicznej. Guselkumab był skuteczny u pacjentów wcześniej niestosujących konwencjonalnej terapii ogólnoustrojowej, biologicznej jak i stosujących terapię biologiczną.

W badaniu VOYAGE 2 u 88,6% pacjentów otrzymujących terapię podtrzymującą guselkumabem w tygodniu 48. wystąpiła odpowiedź PASI 90 w porównaniu do 36,8% pacjentów, którym przerwano leczenie w tygodniu 28 ($p < 0,001$). Utratę odpowiedzi PASI 90 stwierdzano już po 4 tygodniach po przerwaniu leczenia guselkumabem z medianą czasu do utraty odpowiedzi PASI 90, wynoszącą około 15 tygodni. Wśród pacjentów, którym odstawiono leczenie, a następnie powtórnie rozpoczęto leczenie guselkumabem, 80% ponownie osiągnęło odpowiedź PASI 90 w ocenie po 20 tygodniach od wznowienia leczenia.

W badaniu VOYAGE 2 wśród 112 pacjentów przydzielonych losowo do otrzymywania adalimumabu, którzy nie osiągnęli odpowiedzi PASI 90 w tygodniu 28., 66% i 76% osiągnęło odpowiedź PASI 90 po, odpowiednio, 20 i 44 tygodniach leczenia guselkumabem. Ponadto, wśród 95 pacjentów przydzielonych losowo do otrzymywania guselkumabu, którzy nie osiągnęli odpowiedzi PASI 90 w tygodniu 28, 36% i 41% osiągnęło odpowiedź PASI 90 po dodatkowych, odpowiednio, 20 i 44 tygodniach ciągłego leczenia guselkumabem. Nie stwierdzono żadnych nowych danych dotyczących bezpieczeństwa u pacjentów, którzy zmienili leczenie z adalimumabu na guselkumab.

Miejscowe chorobowe zmiany

W badaniach VOYAGE 1 i 2, stwierdzono znaczącą poprawę objawów łuszczyca na skórze głowy, rąk, stóp i paznokciach (wg skal: ss-IGA [ang. *Scalp-specific Investigator Global Assessment*], hf-PGA [ang. *Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet*], f-PGA [ang. *Fingernail Physician's Global Assessment*] i NAPSII [ang. *Nail Psoriasis Severity Index*]) u pacjentów leczonych guselkumabem w porównaniu do placebo w tygodniu 16 ($p < 0,001$, tabela 4). Guselkumab wykazał wyższość nad adalimumabem w leczeniu łuszczyca skóry głowy, rąk i stóp w tygodniu 24. (VOYAGE 1 i 2) i tygodniu 48. (VOYAGE 1) ($p \leq 0,001$, z wyjątkiem łuszczyca rąk i stóp w tygodniu 24. [VOYAGE 2] i tygodniu 48. [VOYAGE 1], $p < 0,05$).

Tabela 4: Zestawienie odpowiedzi w miejscowych zmianach chorobowych w badaniach VOYAGE 1 i 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 (%)						
Tydzień 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 (%)						
Tydzień 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 (%)						
Tydzień 16	14 (15,9)	68 (39,1) ^c	88 (50,9) ^d	18 (14,6)	128 (52,0) ^c	74 (59,7) ^d
NAPSII (N)^a	99	194	191	140	280	140
Odsetek odpowiedzi, średnia (SD)						
Tydzień 16	-0,9 (57,9)	34,4 (42,4) ^e	38,0 (53,9) ^d	1,8 (53,8)	39,6 (45,6) ^c	46,9 (48,1) ^d

^a Obejmuje tylko osoby z wynikami ss-IGA, f-PGA, hf-PGA ≥ 2 na początku lub NAPSII > 0 na początku.

^b Obejmuje tylko osoby osiągające ≥ 2 -stopniową poprawę w odniesieniu do wartości początkowych w ss-IGA i (lub) hf-PGA.

^c $p < 0,001$ dla porównania guselkumabu z placebo dla głównych drugorzędowych punktów końcowych.

^d porównania guselkumabu z adalimumabem nie były wykonywane.

^e $p < 0,001$ dla porównania guselkumabu z placebo.

Jakość życia związana ze zdrowiem / wyniki zgłaszane przez pacjenta

W badaniach VOYAGE 1 i 2 stwierdzono znacząco większą poprawę jakości życia związanej ze zdrowiem, ocenianą na podstawie DLQI (ang. *Dermatology Life Quality Index*), jak również

ocenianą na podstawie zgłaszanych przez pacjenta, objawów podmiotowych łuszczyca (świąd, ból, pieczenie, klucie i napięcie skóry) oraz objawów przedmiotowych (suchość skóry, pęknięcie, złuszczenie, zaczerwienienie i krwawienie) na podstawie dzienniczka PSSD (ang. *Psoriasis Symptoms and Signs Diary*) u pacjentów otrzymujących guselkumab, w porównaniu do placebo w tygodniu 16 (Tabela 5). Poprawa objawów, zgłaszanych przez pacjentów, utrzymywała się do tygodnia 24 (VOYAGE 1 i 2) i tygodnia 48 (VOYAGE 1). W badaniu VOYAGE 1, u pacjentów otrzymujących ciągle leczenie guselkumabem, te poprawy utrzymywały się w otwartej fazie badania do tygodnia 252. (tabela 6).

Tabela 5: Zestawienie wyników zgłaszanych przez pacjenta w tygodniu 16 w badaniach VOYAGE 1 i VOYAGE 2

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Placebo	guselkumab	adalimumab	Placebo	guselkumab	adalimumab
DLQI , osoby, dla których uzyskano wartość początkową	170	322	328	248	495	247
Zmiana od wartości początkowych, średnia (odchylenie standardowe)						
Tydzień 16	-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
Skala objawów podmiotowych PSSD , osoby z wartością początkową > 0	129	248	273	198	410	200
Wynik = 0, n (%)						
Tydzień 16	1 (0,8)	67 (27,0) ^a	45 (16,5) ^b	0	112 (27,3) ^a	30 (15,0) ^b
Skala objawów przedmiotowych PSSD , osoby z wartością początkową > 0	129	248	274	198	411	201
Wynik = 0, n (%)						
Tydzień 16	0	50 (20,2) ^a	32 (11,7) ^b	0	86 (20,9) ^a	21 (10,4) ^b

^a p < 0,001 porównania guselkumabu i placebo.

^b porównania guselkumabu z adalimumabem nie były wykonywane.

^c p < 0,001 porównania guselkumabu z placebo dla głównych drugorzędowych punktów końcowych.

Tabela 6: Zestawienie wyników zgłaszanych przez pacjenta w otwartej fazie badania VOYAGE 1

	guselkumab			adalimumab-guselkumab		
	tydzień 76	tydzień 156	tydzień 252	tydzień 76	tydzień 156	tydzień 252
Wartość początkowa DLQI > 1, n	445	420	374	264	255	235
Osoby z DLQI 0/1	337 (75,7%)	308 (73,3%)	272 (72,7%)	198 (75,0%)	190 (74,5%)	174 (74,0%)
Skala objawów podmiotowych PSSD , osoby z wartością początkową > 0	347	327	297	227	218	200
Wynik = 0, n (%)	136 (39,2%)	130 (39,8%)	126 (42,4%)	99 (43,6%)	96 (44,0%)	96 (48,0%)
Skala objawów przedmiotowych PSSD , osoby z wartością początkową > 0	347	327	297	228	219	201
Wynik = 0, n (%)	102 (29,4%)	94 (28,7%)	98 (33,0%)	71 (31,1%)	69 (31,5%)	76 (37,8%)

W badaniu VOYAGE 2, pacjenci otrzymujący guselkumab uzyskali znacząco większą poprawę względem wartości początkowych, w porównaniu do placebo w następujących parametrach: ocenie jakości życia związanej ze zdrowiem, lęku i depresji i ograniczeń zawodowych w tygodniu 16, mierzonych za pomocą kwestionariusza SF-36 (36-pozycyjny skrócony formularz oceny zdrowia); wynikach w szpitalnej skali lęku i depresji HADS (ang. *Hospital Anxiety and Depression Scale*) oraz wynikach kwestionariusza ograniczeń zawodowych WLQ (ang. *Work Limitations Questionnaire*). Poprawy wyników SF-36, HADS i WLQ utrzymywały się do tygodnia 48., a w otwartej fazie do tygodnia 252., wśród pacjentów przydzielonych losowo do terapii podtrzymującej w tygodniu 28.

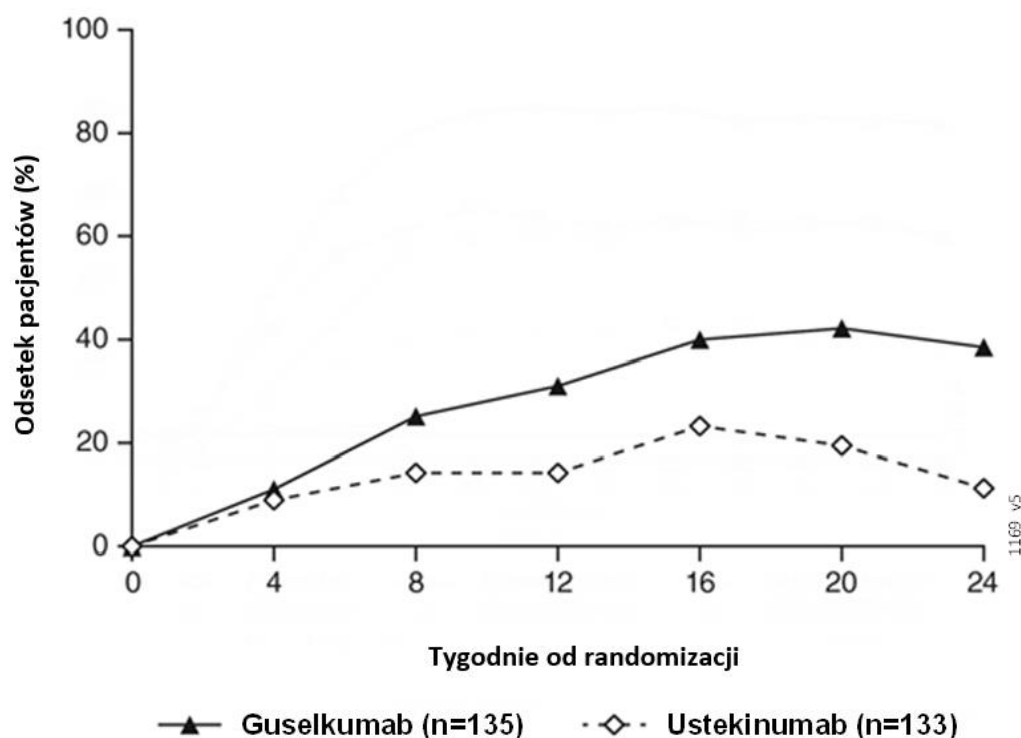
Badanie NAVIGATE

W badaniu NAVIGATE oceniano skuteczność guselkumabu u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią (to znaczy, którzy nie osiągnęli odpowiedzi „czysto” lub „minimalne” wg IGA ≥ 2) na ustekinumab w 16. tygodniu leczenia. Wszyscy pacjenci ($n=871$) otrzymali ustekinumab w próbie otwartej (45 mg ≤ 100 kg mc. i 90 mg > 100 kg mc.), w tygodniach 0. i 4.

W 16. tygodniu 268 pacjentów z wynikiem IGA ≥ 2 zostało przydzielonych losowo do grupy kontynuującej leczenie ustekinumabem ($n=133$) co 12 tygodni, lub grupy rozpoczynającej leczenie guselkumabem ($n=135$) w tygodniach 16., 20., i następnie co 8 tygodni. Wyjściowe charakterystyki randomizowanych pacjentów były podobne jak w badaniach VOYAGE 1 i 2.

Po randomizacji pierwszym punktem końcowym była liczba wizyt pomiędzy tygodniem 12. a 24., na których pacjenci osiągnęli wynik IGA 0/1 i mieli ≥ 2 stopniową poprawę. Pacjentów badano w czterotygodniowych odstępach, do całkowitej liczby czterech wizyt. Wśród pacjentów, którzy w czasie randomizacji mieli niewystarczającą odpowiedź na ustekinumab, znacząco większą poprawę skuteczności stwierdzono u osób, które zmieniły leczenie na guselkumab, w porównaniu do pacjentów kontynuujących leczenie ustekinumabem. Pomiędzy tygodniami 12. i 24. od randomizacji, pacjenci leczeni guselkumabem osiągnęli wynik IGA 0/1 z ≥ 2 stopniową poprawą dwa razy częściej niż pacjenci leczeni ustekinumabem (średnia odpowiednio 1,5, w porównaniu do 0,7 wizyty, $p < 0,001$). Ponadto, po 12 tygodniach od randomizacji, większy odsetek pacjentów otrzymujących guselkumab, w porównaniu do pacjentów otrzymujących ustekinumab, osiągnął wynik IGA 0/1 i ≥ 2 stopniową poprawę (31,1% w porównaniu do 14,3%; $p = 0,001$) oraz odpowiedź PASI 90 (odpowiednio, 48% w porównaniu do 23%, $p < 0,001$). Różnice w częstości występowania odpowiedzi pomiędzy pacjentami leczonymi guselkumabem, a ustekinumabem były widoczne już po 4 tygodniach od randomizacji (odpowiednio 11,1% i 9,0%) i osiągnęły wartość maksymalną 24 tygodnie od randomizacji (patrz Wykres 3). Nie stwierdzono żadnych nowych danych dotyczących bezpieczeństwa u pacjentów, którzy zmienili leczenie ustekinumabem na leczenie guselkumabem.

Wykres 3: Odsetek osób, które osiągnęły wynik IGA „czysto” (0) lub „minimalne” (1) i co najmniej 2-stopniową poprawę IGA od tygodnia 0. do tygodnia 24 wg wizyt po randomizacji w badaniu NAVIGATE



ECLIPSE

Skuteczność i bezpieczeństwo guselkumabu oceniano również w podwójnie zaślepionym badaniu w porównaniu z sekukinumabem. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej guselkumab (N=534; 100 mg w tygodniu 0., 4. i następnie co 8 tygodni) lub sekukinumab (N=514; 300 mg w tygodniu 0., 1., 2., 3., 4., a następnie co czwarty tydzień). Ostatnia dawka została podana w 44. tygodniu w obu grupach leczenia.

Wyjściowa charakterystyka choroby była zgodna z populacją łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, z medianą BSA wynoszącą 20%, medianą wyniku PASI wynoszącą 18 i wynikiem IGA ciężkim dla 24% pacjentów.

Guselkumab był lepszy od sekukinumabu, co określono za pomocą pierwszorzędnego punktu końcowego - odpowiedzi PASI 90 w 48. tygodniu (84,5% w porównaniu z 70,0%, $p < 0,001$). Porównawcze wskaźniki odpowiedzi PASI przedstawiono w tabeli 7.

Tabela 7: Wskaźniki odpowiedzi PASI w badaniu ECLIPSE

	Liczba pacjentów (%)	
	guselkumab (N=534)	sekukinumab (N=514)
Pierwszorzędowy punkt końcowy Odpowiedź PASI 90 w tygodniu 48.	451 (84,5%) ^a	360 (70,0%)
Główne drugorzędowe punkty końcowe Odpowiedź PASI 75 w tygodniach 12. i 48.	452 (84,6%) ^b	412 (80,2%)
Odpowiedź PASI 75 w tygodniu 12.	477 (89,3%) ^c	471 (91,6%)
Odpowiedź PASI 90 w tygodniu 12.	369 (69,1%) ^c	391 (76,1%)
Odpowiedź PASI 100 w tygodniu 48.	311 (58,2%) ^c	249 (48,4%)

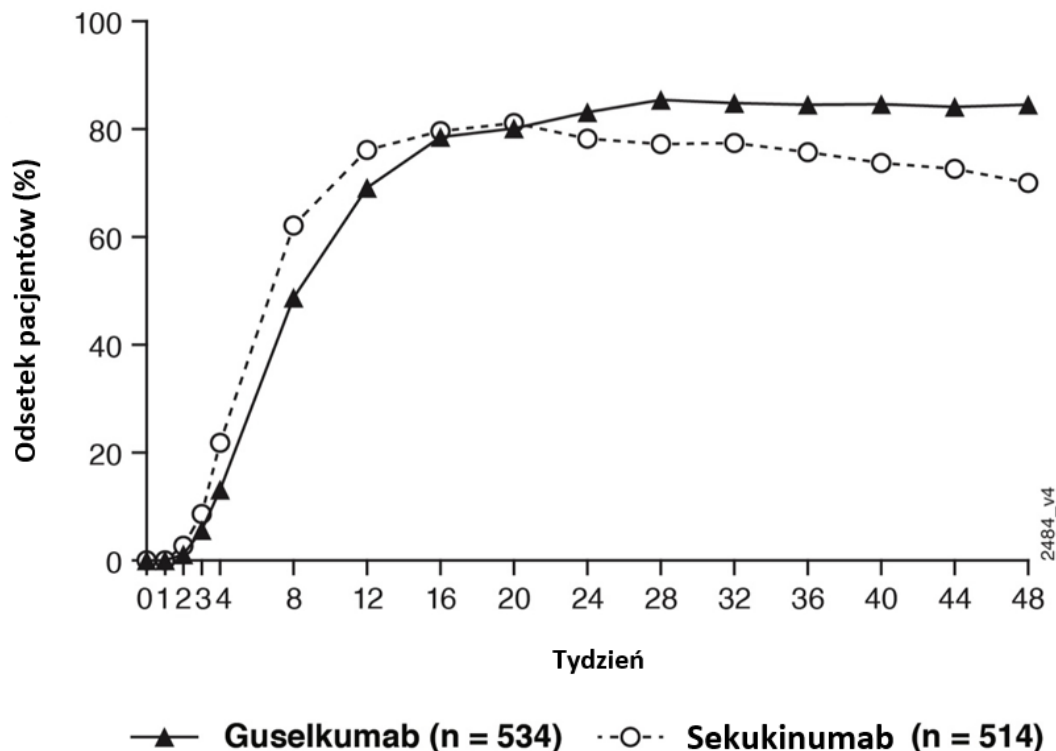
^a $p < 0,001$ dla wartości lepszych

^b $p < 0,001$ dla wartości niegorszych, $p=0,062$ dla wartości lepszych

^c formalne testy statystyczne nie zostały przeprowadzone

Wskaźniki odpowiedzi PASI 90 na guselkumab i sekukinumab do 48 tygodnia przedstawiono na wykresie 4.

Wykres 4: Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź PASI 90 do 48 tygodnia wg wizyt (osoby zrandomizowane w tygodniu 0) w badaniu ECLIPSE



Łuszczycowe zapalenie stawów (ang. psoriatic arthritis, PsA)

Wykazano, że guselkumab zmniejsza nasilenie objawów przedmiotowych i podmiotowych, poprawia sprawność fizyczną i jakość życia związaną ze zdrowiem oraz zmniejsza tempo postępu uszkodzenia stawów obwodowych u dorosłych pacjentów z czynnym PsA.

Badania DISCOVER 1 i DISCOVER 2

W dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo, badaniach fazy 3. (DISCOVER 1 i DISCOVER 2) oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania guselkumabu w porównaniu z placebo u dorosłych pacjentów z czynnym PsA (≥ 3 stawy z obrzękiem i ≥ 3 bolesne stawy, a stężenie białka C-reaktywnego (CRP) wynosi $\geq 0,3$ mg/dl w badaniu DISCOVER 1, oraz ≥ 5 stawów z obrzękiem i ≥ 5 bolesnych stawów, a stężenie CRP $\geq 0,6$ mg/dl w badaniu DISCOVER 2), pomimo konwencjonalnej terapii syntetycznym (cs)DMARD, apremilastem lub niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym (NLPZ). Pacjenci w tych badaniach mieli rozpoznanie PsA, oparte na kryteriach klasyfikacji Łuszczycowego Zapalenia Stawów [CASPAR]) przez średni okres 4 lat. Do obu badań włączono chorych z różnymi podtypami PsA, w tym z wieloskładnikowym zapaleniem stawów z brakiem reumatoidalnych guzków (40%), zapaleniem stawów kręgosłupa z obwodowym zapaleniem stawów (30%), asymetrycznym obwodowym zapaleniem stawów (23%), dystalnym zajęciem międzypaliczkowym (7%) oraz okaleczającym zapaleniem stawów (1%). Ponad 65% i 42% pacjentów miało, odpowiednio, zapalenie przyczepów ścięgniętych i paliczków na początku, a ponad 75% pacjentów miało zajęte łuszczycą $\geq 3\%$ powierzchni skóry. Badania DISCOVER 1 i DISCOVER 2 objęły, odpowiednio, 381 i 739 pacjentów, którzy otrzymali leczenie guselkumabem 100 mg podawanym w tygodniu 0. i 4., a następnie co 8 tygodni (q8w) lub guselkumabem 100 mg q4w, lub placebo. W tygodniu 24. uczestnicy obu badań otrzymujący placebo przeszli na leczenie guselkumabem w dawce 100 mg q4w. Około 58% pacjentów w obu badaniach kontynuowało stosowanie stałych dawek MTX (≤ 25 mg/tydzień).

W obu badaniach ponad 90% pacjentów miało uprzednio zastosowane csDMARD. W badaniu DISCOVER 1, 31% pacjentów otrzymywało wcześniej leczenie anty-TNF α . W badaniu DISCOVER 2 wszyscy pacjenci nie stosowali wcześniej terapii biologicznej.

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Leczenie guselkumabem przyniosło znaczącą poprawę w pomiarach aktywności choroby w porównaniu z placebo w 24. tygodniu. Pierwszorzędownym punktem końcowym w obu badaniach był odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź American College of Rheumatology (ACR) 20 w 24. tygodniu. Kluczowe wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w tabeli 8.

Tabela 8: Odpowiedź kliniczna w badaniach DISCOVER 1 i 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)
Odpowiedź ACR 20						
Tydzień 16	25.4%	52.0% ^b	60.2% ^b	33.7%	55.2% ^g	55.9% ^c
Różnica vs. placebo (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)
Week 24	22.2%	52.0% ^a	59.4% ^a	32.9%	64.1% ^a	63.7% ^a
Różnica vs. placebo (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)
Odpowiedź ACR 50						
Week 16	12,7%	22,8% ^d	26,6% ^c	9,3%	28,6% ^g	20,8% ^c
Różnica vs. placebo (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)
Week 24	8,7%	29,9% ^b	35,9% ^b	14,2%	31,5% ^g	33,1% ^c
Różnica vs. 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)
Odpowiedź ACR 70						
Week 24	5,6%	11,8% ^d	20,3% ^b	4,1%	18,5% ^g	13,1% ^c
Różnica vs. 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)
Zmiana LSmean od początku badania DAS 28 (CRP)						
Tydzień 24 ^c	-0,70	-1,43 ^b	-1,61 ^b	-0,97	-1,59 ^b	-1,62 ^b
Różnica vs. 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)
Minimalna aktywność choroby (MDA)						
Tydzień 24	11,1%	22,8% ^f	30,5% ^e	6,1%	25,0% ^e	18,8% ^e
Różnica vs. 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)
Pacjenci z $\geq 3\%$ BSA i IGA ≥ 2						
	n=78	n=82	n=89	n=183	n=176	n=184
Odpowiedź IGA^h						
Tydzień 24	15,4%	57,3% ^b	75,3% ^b	19,1%	70,5% ^b	68,5% ^b
Różnica vs. 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)
Odpowiedź PASI 90						
Tydzień 16	10,3%	45,1% ^e	52,8% ^e	8,2%	55,1% ^e	53,8% ^e
Różnica vs. 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)
Week 24	11,5%	50,0% ^e	62,9% ^e	9,8%	68,8% ^e	60,9% ^e
Różnica vs. 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 (pierwszorzędowy punkt końcowy)
 b p < 0,001 (główny drugorzędowy punkt końcowy)
 c p = 0,006 (główny drugorzędowy punkt końcowy)
 d brak znamienności statystycznej p=0,086 (główny drugorzędowy punkt końcowy)
 e nominalny p < 0,001
 f nominalny p = 0,012
 g nietestowany formalnie w procedurze testu hierarchicznego, nominalny p < 0,001 (główny drugorzędny punkt końcowy)
 h definiowana jako odpowiedź IGA 0 (czysto) lub 1 (minimalne) i ≥ 2 stopień zmniejszenia wyniku IGA w porównaniu do wartości początkowej
 i LSmean = średnia najmniejszych kwadratów

Odpowiedź kliniczna w badaniach DISCOVER 1 i DISCOVER 2 utrzymywała się do 52. tygodnia, co oceniano na podstawie wskaźników odpowiedzi ACR 20/50/70, DAS 28 (CRP), MDA, IGA i PASI 90 (patrz tabela 9).

Tabela 9: Odpowiedzi kliniczne w badaniach DISCOVER 1 i DISCOVER 2 w tygodniu 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
% odpowiedzi	67,9%	75,8%	79,1%	75,9%
ACR 50				
N ^b	113	124	234	228
% odpowiedzi	43,4%	55,6%	51,3%	49,1%
ACR 70				
N ^b	114	124	234	228
% odpowiedzi	28,9%	29,8%	29,5%	28,1%
Zmiana od początku badania DAS 28 (CRP)				
N ^c	112	123	234	227
Średnia (SD)	-2,03 (1,250)	-1,99 (1,062)	-2,08 (1,121)	-2,11 (1,128)
MDA				
N ^b	112	124	234	228
% odpowiedzi	33,9%	40,3%	32,9%	36,8%
Pacjenci z $\geq 3\%$ BSA i IGA ≥ 2 na początku badania				
IGA Response				
N ^b	75	88	170	173
% odpowiedzi	69,3%	83,0%	77,1%	84,4%
PASI 90				
N ^b	75	88	170	173
% odpowiedzi	66,7%	76,1%	77,1%	81,5%

^a Nie było ramienia placebo po tygodniu 24.

^b Oceniani uczestnicy ze stwierdzonym statusem odpowiedzi.

^c U pacjentów stwierdzono zmianę w stosunku do początku badania.

Odpowiedź kliniczna utrzymywała się do tygodnia 100., co oceniano na podstawie wskaźników odpowiedzi ACR 20/50/70, DAS 28 (CRP), MDA, IGA i PASI 90 w badaniu DISCOVER 2 (patrz tabela 10).

Tabela 10: Odpowiedzi kliniczne w badaniu DISCOVER 2 w tygodniu 100^a

	guselkumab 100 mg q8w	guselkumab 100 mg q4w
ACR 20		
N ^b	223	219
% odpowiedzi	82,1%	84,9%

ACR 50		
N ^b	224	220
% odpowiedzi	60,7%	62,3%
ACR 70		
N ^b	224	220
% odpowiedzi	39,3%	38,6%
Zmiana od początku badania DAS 28 (CRP)		
N ^c	223	219
Średnia (SD)	-2,37 (1,215)	-2,36 (1,120)
MDA		
N ^b	224	220
% odpowiedzi	44,6%	42,7%
Pacjenci z $\geq 3\%$ BSA i IGA ≥ 2 na początku badania		
Odpowiedź IGA		
N ^b	165	170
% odpowiedzi	76,4%	82,4%
PASI 90		
N ^b	164	170
% odpowiedzi	75,0%	80,0%

^a Nie było ramienia placebo po tygodniu 24.

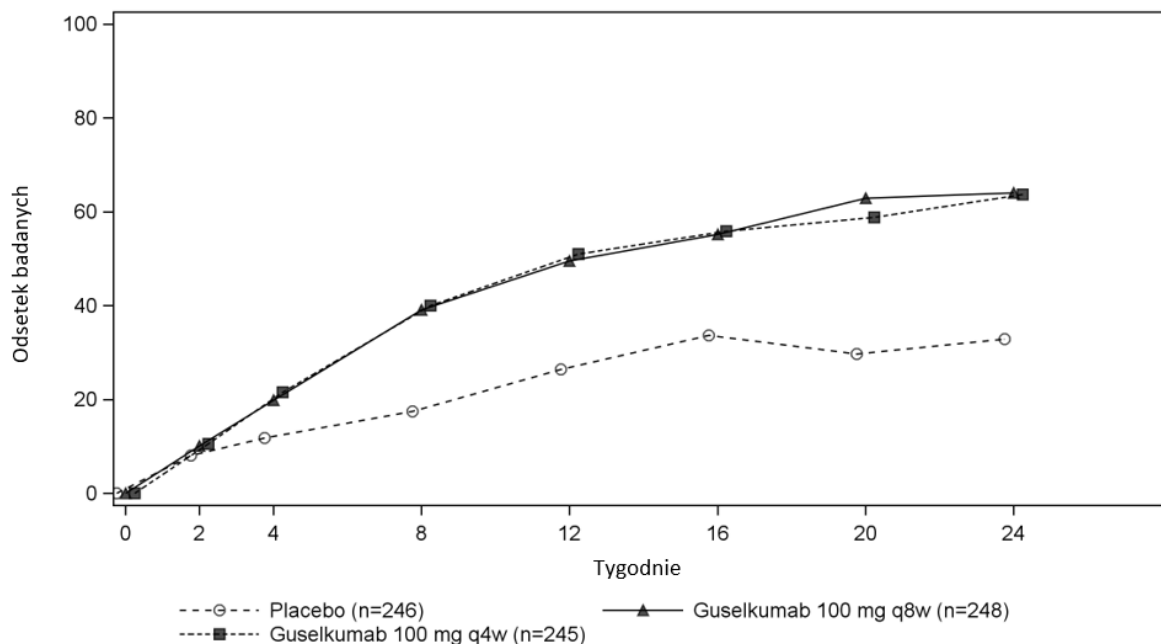
^b Oceniani uczestnicy ze stwierdzonym statusem odpowiedzi.

^c U pacjentów stwierdzono zmianę w stosunku do początku badania.

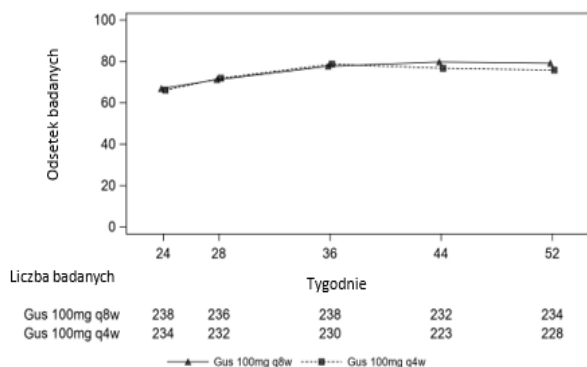
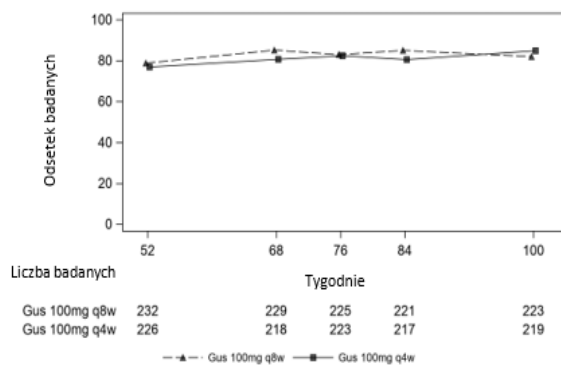
Odpowiedź w czasie

W badaniu DISCOVER 2, już w czwartym tygodniu leczenia, zaobserwowano większą odpowiedź ACR 20 w obu grupach guselkumabu w porównaniu z placebo, a różnica pomiędzy terapiami nadal zwiększała się w czasie do 24 tygodnia (wykres 5).

Wykres 5: Odpowiedź ACR 20 według wizyt do 24 tygodnia w badaniu DISCOVER 2



W badaniu DISCOVER 2, u uczestników otrzymujących ciągłe leczenie guselkumabem w tygodniu 24., odpowiedź ACR 20 utrzymywała się od tygodnia 24 do tygodnia 52 (patrz wykres 6). U osób, które otrzymywały ciągłe leczenie guselkumabem w tygodniu 52, odpowiedź ACR 20 utrzymywała się od tygodnia 52. do tygodnia 100. (patrz wykres 7).

Wykres 6: Odpowiedź ACR 20 w zależności od wizyty od tygodnia 24. do tygodnia 52. w badaniu DISCOVER 2**Wykres 7: Odpowiedź ACR 20 w zależności od wizyty od tygodnia 52. do tygodnia 100. w badaniu DISCOVER 2**

Odpowiedzi obserwowane w grupach guselkumabu były podobne niezależnie od jednoczesnego stosowania csDMARD, w tym MTX (DISCOVER 1 i 2). Ponadto badanie wieku, płci, rasy, masy ciała i wcześniejszego stosowania csDMARD (DISCOVER 1 i 2) oraz wcześniejszego stosowania anty-TNF α (DISCOVER 1) nie wykazało różnic w odpowiedzi na guselkumab w tych podgrupach.

W badaniu DISCOVER 1 i 2 wykazano poprawę we wszystkich składnikach punktacji ACR, w tym w ocenie bólu u pacjentów. W 24. tygodniu w obu badaniach odsetek pacjentów osiągających odpowiedź na zmodyfikowane kryteria odpowiedzi na PsA (PsARC) był większy w grupach z guselkumabem w porównaniu z placebo. Odpowiedzi PsARC utrzymywały się od tygodnia 24. do tygodnia 52. w badaniu DISCOVER 1 i do tygodnia 100. w badaniu DISCOVER 2.

Zapalenie paliczków i zapalenie przyczepów ścięgniętych oceniano na podstawie danych zbiorczych z badań DISCOVER 1 i 2. W grupie chorych, u których na początku badania występowało zapalenie paliczków, obserwowano w 24. tygodniu ustąpienie zapalenia u większego odsetka pacjentów leczonych guselkumabem podawanym q8w (59,4%, nominalne $p < 0,001$) i q4w (63,5%, $p = 0,006$) w porównaniu z placebo (42,2%). W grupie chorych, u których na początku badania występowało zapalenie przyczepów ścięgniętych, obserwowano w 24. tygodniu ustąpienie zapalenia u większego odsetka pacjentów leczonych guselkumabem podawanym q8w (49,6%, nominalne $p < 0,001$) i q4w (44,9%, $p = 0,006$) w porównaniu z placebo (29,4%). W 52. tygodniu utrzymywał się odsetek osób z ustąpieniem zapalenia paliczków (81,2% w grupie q8w i 80,4% w grupie q4w) i zapalenia przyczepów ścięgniętych (62,7% w grupie q8w i 60,9% w grupie q4w). W badaniu DISCOVER 2, wśród uczestników z zapaleniem paliczków i przyczepów ścięgniętych na początku badania, odsetek pacjentów z ustąpieniem zapalenia paliczków (91,1% w grupie q8w i 82,9% w grupie q4w) i ustąpieniem zapalenia przyczepów ścięgniętych (77,5% w grupie q8w i 67,7% w grupie q4w) utrzymywał się w tygodniu 100.

W badaniach DISCOVER 1 i 2, pacjenci leczeni guselkumabem, u których pierwotną postacią było zapalenie stawów kręgosłupa z zapaleniem stawów obwodowych, wykazali większą poprawę od wartości początkowych indeksu *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) w porównaniu z placebo w 24. tygodniu. Poprawa w skali BASDAI utrzymywała się od tygodnia 24. do tygodnia 52. w badaniu DISCOVER 1 i do tygodnia 100. w badaniu DISCOVER 2.

Odpowiedź radiograficzna

W badaniu DISCOVER 2 hamowanie progresji uszkodzeń strukturalnych oceniano radiograficznie i wyrażano jako średnią zmianę w stosunku do wartości początkowych w ogólnej zmodyfikowanej skali van der Heijde-Sharp (vdH-S). W 24. tygodniu grupa guselkumabu q4w wykazywała statystycznie istotnie mniejszą progresję radiograficzną, a grupa guselkumabu q8w numerycznie mniejszą progresję niż placebo (tabela 11). Zaobserwowana korzyść ze schematu dawkowania guselkumabu q4w na hamowanie progresji radiologicznej (tj. mniejsza średnia zmiana od wartości

początkowej w ogólnej zmodyfikowanej punktacji vdH-S w grupie q4w w porównaniu z placebo) była najbardziej widoczna u osób zarówno z wysokim stężeniem białka C-reaktywnego jak i dużą liczbą stawów z ubytkami na początku badania.

Tabela 11: Zmiana w porównaniu do początku badania sumarycznego wyniku zmodyfikowanego vdH-S w 24. tygodniu w badaniu DISCOVER 2

	N	Średnia zmiana LS ^c (95% CI ^d) od początku badania wyniku zmodyfikowanego vdH-S w tygodniu 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 brak znamienności statystycznej p=0,068 (główny drugorzędowy punkt końcowy)

^b p = 0.006 (główny drugorzędowy punkt końcowy)

^c średnia zmiana LS = średnia zmiana najmniejszych kwadratów

^d CI = Przedział ufności

W tygodniu 52. i 100. średnia zmiana od wartości wyjściowej sumarycznego wyniku zmodyfikowanego vdH-S była podobna w grupach guselkumabu q8w i q4w (tabela 12).

Tabela 12: Zmiana w porównaniu do początku badania sumarycznego wyniku zmodyfikowanego vdH-S w 52. i 100. tygodniu w badaniu DISCOVER 2

	N ^a	Średnia zmiana (SD ^b) od początku badania wyniku zmodyfikowanego vdH-S.
Tydzień 52.		
guselkumab 100 mg q8w	235	0,97 (3,623)
guselkumab 100 mg q4w	229	1,07 (3,843)
Tydzień 100.		
guselkumab 100 mg q8w	216	1,50 (4,393)
guselkumab 100 mg q4w	211	1,68 (7,018)

^a U ocenianych uczestników zaobserwowano zmianę w określonym czasie.

^b SD = odchylenie standardowe

Informacja: brak grupy placebo po tygodniu 24.

Sprawność fizyczna i jakość życia związana ze zdrowiem

U pacjentów w badaniach DISCOVER 1 i 2, u których stosowano guselkumab, stwierdzono znaczną poprawę (p < 0,001) sprawności fizycznej w porównaniu z placebo ocenianą na podstawie kwestionariusza *Health Assessment Questionnaire-Disability Index* (HAQ-DI) w 24. tygodniu. Poprawa w skali HAQ-DI utrzymywała się od tygodnia 24. do tygodnia 52. w badaniu DISCOVER 1 i do tygodnia 100. w badaniu DISCOVER 2.

Istotnie większą poprawę w stosunku do wartości początkowej w skali SF-36 Physical Component Summary (PCS) zaobserwowano u pacjentów leczonych guselkumabem w porównaniu z placebo w 24. tygodniu w grupie DISCOVER 1 (p < 0,001 dla obu grup) i DISCOVER 2 (p = 0,006 dla grupy q4w). W 24. tygodniu u pacjentów leczonych guselkumabem zaobserwowano większy wzrost w porównaniu z placebo w obu badaniach w porównaniu z wyjściową oceną *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue* (FACIT-F). W badaniu DISCOVER 2, u pacjentów leczonych guselkumabem, w porównaniu z placebo, w 24. tygodniu zaobserwowano większą poprawę jakości życia związaną ze zdrowiem, mierzoną wskaźnikiem Dermatologicznej Oceny Jakości Życia (ang. *Dermatology Life Quality Index*, DLQI). Poprawy wyników w skali SF-36 PCS, FACIT-F i DLQI utrzymywały się od tygodnia 24. do tygodnia 52. w badaniu DISCOVER 1 i do tygodnia 100. w badaniu DISCOVER 2.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań guselkumabu w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z łuszczycą plackowatą i łuszczycowym zapaleniem stawów (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po wstrzyknięciu podskórnym pojedynczej dawki 100 mg zdrowym ochotnikom, średnie (\pm SD) maksymalne stężenie guselkumabu w osoczu (C_{max}) $8,09 \pm 3,68$ $\mu\text{g/ml}$ wystąpiło po około 5,5 dniach.

Stężenia stacjonarne guselkumabu w osoczu występowały do tygodnia 20 po podskórnym podaniu 100 mg guselkumabu w tygodniach 0. i 4., a następnie co 8 tygodni. Średnie (\pm SD) minimalne stężenia guselkumabu w osoczu w stanie stacjonarnym w dwóch badaniach fazy 3. u pacjentów z łuszczycą plackowatą wynosiły $1,15 \pm 0,73$ $\mu\text{g/ml}$ i $1,23 \pm 0,84$ $\mu\text{g/ml}$.

Farmakokinetyka guselkumabu u osób z łuszczycowym zapaleniem stawów była podobna do tej u osób z łuszczycą. Po podskórnym podaniu 100 mg guselkumabu w tygodniach 0., 4., a następnie co 8 tygodni, średnie stężenie guselkumabu w surowicy w stanie stacjonarnym również wynosiło około 1,2 $\mu\text{g/ml}$. Po podskórnym podaniu 100 mg guselkumabu co 4 tygodnie, średnie stężenie guselkumabu w osoczu w stanie stacjonarnym wynosiło około 3,8 $\mu\text{g/ml}$.

Bezwzględna biodostępność guselkumabu po wstrzyknięciu podskórnym pojedynczej dawki 100 mg u zdrowych ochotników oszacowano na około 49%.

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji w fazie końcowej (V_z) po dożylnym podaniu pojedynczej dawki leku zdrowym ochotnikom wynosiła w badaniach około 7 do 10l.

Metabolizm

Dokładny szlak metaboliczny guselkumabu nie został poznany. Jako ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG oczekuje się, że guselkumab jest rozkładany na mniejsze peptydy i aminokwasy, za pośrednictwem odpowiednich szlaków katabolicznych, w taki sam sposób, jak endogenne IgG.

Wydalenie

Średni klirens ogólnoustrojowy (Cl) po dożylnym podaniu pojedynczej dawki leku zdrowym osobom wynosił w badaniach od 0,288 do 0,479 l/dobę. Średni okres półtrwania ($t_{1/2}$) guselkumabu wynosił w badaniach około 17 dni u zdrowych osób i około 15 do 18 dni u pacjentów z łuszczycą.

Analiza farmakokinetyczna populacji wykazała, że jednoczesne stosowanie NLPZ, kortykosteroidów doustnych i csDMARD, takich jak metotreksat, nie wpływa na klirens guselkumabu.

Liniowość/nieliniowość

Ekspozycja ogólnoustrojowa na guselkumab (C_{max} oraz AUC) zwiększała się w przybliżeniu proporcjonalnie do dawki leku u zdrowych osób lub pacjentów z łuszczycą, po podaniu pojedynczej dawki podskórnej, wynoszącej od 10 mg do 300 mg.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono specjalnych badań z udziałem pacjentów w podeszłym wieku. Spośród 1384 pacjentów z łuszczycą plackowatą, otrzymujących guselkumab w badaniach klinicznych fazy 3. i włączonych do analizy farmakokinetyki populacyjnej, 70 pacjentów miało 65 lat lub więcej, w tym 4 pacjentów miało 75 lat lub więcej. Spośród 746 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów narażonych na guselkumab w fazie 3. badań klinicznych, łącznie 38 pacjentów było w wieku 65 lat lub starszych, a żaden z nich nie był w wieku 75 lat lub starszy.

Analizy farmakokinetyki populacyjnej u pacjentów z łuszczycą plackowatą i łuszczycowym zapaleniem stawów nie wykazały widocznych zmian w klirensie CL/F u pacjentów w wieku ≥ 65 lat

w porównaniu do pacjentów w wieku <65 lat, co sugeruje brak potrzeby dostosowania dawki u osób w podeszłym wieku.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Nie przeprowadzono specjalnych badań, by ocenić wpływ zaburzeń czynności nerek lub wątroby na farmakokinetykę guselkumabu. Przypuszcza się, że eliminacja guselkumabu - przeciwciała monoklonalnego IgG, przez nerki będzie mała i mało znacząca; podobnie, nie oczekuje się, by zaburzenia czynności wątroby wpływały na klirens guselkumabu, jako że przeciwciała monoklonalne IgG są głównie wydalane w wewnątrzkomórkowych procesach katabolicznych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Badania dotyczące toksycznego wpływu wielokrotnie podawanych dawek, przeprowadzone na makakach *cynomolgus* wykazały, że guselkumab był dobrze tolerowany po dożylnych i podskórnych drogach podania. Po podawaniu podskórnym dawki 50 mg/kg mc. tym małpom co tydzień, wartości ekspozycji (AUC) i C_{max} były odpowiednio, co najmniej 49-razy i ponad 200-razy większe, niż zmierzone w badaniach farmakokinetyki u ludzi. Ponadto, nie stwierdzono niepożądanego immunotoksycznego ani wpływu na bezpieczeństwo w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego, podczas przeprowadzania badań toksyczności wielokrotnie podawanych dawek ani w badaniach ukierunkowanych na bezpieczeństwo, w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego u makaków *cynomolgus*.

Nie stwierdzono zmian przednowotworowych w badaniach histopatologicznych u zwierząt podczas 24-tygodniowej ekspozycji, ani w dalszym okresie 12 tygodni, gdy substancja czynna była wykrywana w osoczu.

Nie przeprowadzono badań dotyczących działania mutagennego lub rakotwórczego guselkumabu.

Nie wykryto guselkumabu w mleku makaków *cynomolgus* w 28 dniu po porodzie.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Histydyna
Histydyny chlorowodorek jednowodny
Polisorbat 80
Sacharoza
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać ampułkostrzykawkę lub wstrzykiwacz w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tremfya, 100 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

1 ml roztworu w ampułkostrzykawce ze szkła, ze stałą igłą oraz z automatyczną osłonką igły. Produkt leczniczy Tremfya jest dostępny w opakowaniu zawierającym 1 ampułkostrzykawkę i opakowaniu zbiorczym zawierającym 2 ampułkostrzykawki (2 opakowania po 1 sztuce).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Tremfya, 100 mg, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

1 ml roztworu w ampułkostrzykawce ze szkła we wstrzykiwaczu z automatyczną osłonką igły. Produkt leczniczy Tremfya jest dostępny w opakowaniu zawierającym 1 wstrzykiwacz i opakowaniu zbiorczym zawierającym 2 wstrzykiwacze (2 opakowania po 1 sztuce).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Po wyjęciu ampułkostrzykawki lub wstrzykiwacza z lodówki, należy pozostawić je w opakowaniu i pozwolić, by osiągnęły temperaturę pokojową, odczekując 30 minut przed wstrzyknięciem produktu leczniczego Tremfya. Nie należy wstrząsać ampułkostrzykawki lub wstrzykiwacza.

Przed podaniem należy dokładnie obejrzeć ampułkostrzykawkę lub wstrzykiwacz. Roztwór powinien być przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego i może zawierać kilka białych lub przezroczystych cząsteczek białkowych. Produktu leczniczego Tremfya nie należy stosować, jeżeli jest mętny, ma zmienioną barwę lub zawiera duże cząstki.

Każde opakowanie jest dostarczane z ulotką zawierającą „Instrukcję podawania leku Tremfya”, która dokładnie opisuje jego przygotowanie i podawanie za pomocą ampułkostrzykawki lub wstrzykiwacza.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1234/001 1 ampułkostrzykawką
EU/1/17/1234/002 1 wstrzykiwacz
EU/1/17/1234/003 2 wstrzykiwacze

EMA/H/C/4271/R/033 z dnia 15.07.2022

EU/1/17/1234/004 2 ampułkostrzykawki

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10 listopada 2017

Data przedłużenia pozwolenia:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

15.07.2022

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.