

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Tremfya 100 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
Tremfya 100 mg injekčný roztok v naplnenom injekčnom pere

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Tremfya 100 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 100 mg guselkumabu v 1 ml roztoku.

Tremfya 100 mg injekčný roztok v naplnenom injekčnom pere

Každé naplnené injekčné pero obsahuje 100 mg guselkumabu v 1 ml roztoku.

Guselkumab je plne humánna imunoglobulín G1 lambda (IgG1 λ) monoklonová protilátka (mAb), proti proteínu interleukín (IL)-23, ktorá vzniká v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka (CHO, z angl. Chinese Hamster Ovary) použitím rekombinantnej DNA technológie.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia)

Roztok je číry a bezfarebný až svetložltý.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ložisková psoriáza

Tremfya je indikovaná na liečbu stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy dospelým, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu.

Psoriatická artritída

Tremfya samotná alebo v kombinácii s metotrexátom (MTX) je indikovaná na liečbu aktívnej psoriatickej artritídy u dospelých pacientov, u ktorých odpoveď na predchádzajúcu liečbu antireumatickými liekmi modifikujúcimi ochorenie (DMARD) nebola dostatočná alebo ju netolerovali (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Tremfya je určená na podávanie pod vedením a dozorom lekára, ktorý má skúsenosti s diagnostikovaním a liečbou ochorení, na ktoré je Tremfya indikovaná.

Dávkovanie

Ložisková psoriáza

Odporúčaná dávka Tremfye je 100 mg podaná subkutánnou injekciou v 0. a 4. týždni, po čom nasleduje udržiavacia dávka každých 8 týždňov.

Ukončenie liečby sa má zvážiť u pacientov, u ktorých sa nedostavila žiadna odpoveď po 16 týždňoch liečby.

Psoriatická artritída

Odporúčaná dávka Tremfye je 100 mg podaná subkutánnou injekciou v 0. a 4. týždni, po čom nasleduje udržiavacia dávka každých 8 týždňov. U pacientov s vysokým rizikom poškodenia kĺbov možno podľa klinického úsudku zvážiť dávku 100 mg každé 4 týždne (pozri časť 5.1).

V prípade pacientov, u ktorých sa nepreukázala odpoveď ani po 24 týždňoch liečby, sa má zvážiť ukončenie liečby.

Špeciálne skupiny pacientov

Starší ľudia (≥ 65 rokov)

Nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

O pacientoch vo veku ≥ 65 rokov sú obmedzené informácie a o pacientoch vo veku ≥ 75 rokov veľmi obmedzené informácie (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek alebo pečene

Použitie Tremfye sa neskúmalo v tejto populácii pacientov. Nie je možné poskytnúť žiadne odporúčania ohľadne dávkovania. Ďalšie informácie o eliminácii guselkumabu, pozri časť 5.2.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Tremfye u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Subkutánne použitie. Ak je to možné, miestami aplikácie nemajú byť plochy kože postihnuté psoriázou.

Po náležitom zaškolení, ako sa podáva subkutánnu injekcia, môžu Tremfyu injekčne podávať pacienti, ak to lekár uzná za vhodné. Lekár má však pacientov naďalej náležite sledovať. Pacientov treba poučiť, aby podávali celú dávku Tremfye podľa „Návodu na použitie“ priloženom v škatuli. Ďalšie informácie o príprave a zaobchádzaní s liekom, pozri časť 6.6 a „Návod na použitie“.

4.3 Kontraindikácie

Vážna precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Klinicky významné aktívne infekcie (napr. aktívna tuberkulóza, pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Za účelom zlepšenia sledovateľnosti biologických liekov sa má zreteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Infekcie

Tremfya môže zvýšiť riziko infekcie. Liečba Tremfyou sa nemá začať u pacientov s klinicky významnou, aktívnou infekciou, kým infekcia neustúpi alebo nie je primerane liečená.

Pacientov liečených Tremfyou treba poučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc v prípade, ak sa vyskytnú prejavy alebo príznaky klinicky významnej chronickej alebo akútnej infekcie. Ak sa u pacienta rozvinie klinicky významná alebo vážna infekcia, alebo neodpovedá na štandardnú liečbu, je potrebné pacienta starostlivo sledovať a liečba Tremfyou sa má ukončiť, kým nie je infekcia vyliečená.

Vyšetrenie tuberkulózy pred liečbou

Pred začatím liečby Tremfyou sa má pacient vyšetriť na prítomnosť infekcie tuberkulózy (TB).

U pacientov užívajúcich Tremfyu sa majú sledovať prejavy a príznaky aktívnej TB počas liečby a po nej. Antituberkulóza liečba sa má zvážiť pred začatím liečby Tremfyou u pacientov s latentnou alebo aktívnou TB v anamnéze, u ktorých nie je možné zaručiť adekvátny priebeh liečby.

Precitlivenosť

V postmarketingovom sledovaní boli hlásené vážne reakcie z precitlivosti vrátane anafylaxie.

Niektoré vážne reakcie z precitlivosti sa vyskytli niekoľko dní po liečbe guselkumabom vrátane prípadov žihľavky a dyspnoe. Ak sa vyskytne vážna reakcia z precitlivosti, podávanie Tremfye sa má ihneď ukončiť a má sa pristúpiť k náležitej liečbe.

Zvýšené hodnoty pečeňových transamináz

V klinických štúdiách so psoriatickou artritídou sa pozorovala zvýšená incidencia zvýšených hodnôt pečeňových enzýmov u pacientov liečených Tremfyou q4w v porovnaní s pacientmi liečenými Tremfyou q8w alebo placebom (pozri časť 4.8, tabuľka 2).

Pri predpisovaní Tremfye q4w pri psoriatickej artritíde sa odporúča vyhodnotenie pečeňových enzýmov na začiatku liečby a naďalej v rámci bežnej liečby pacienta. Ak sa spozoruje zvýšenie alanínaminotransferázy [ALT] alebo aspartátaminotransferázy [AST] a existuje podozrenie na poškodenie pečene vyvolané liekom, podávanie Tremfye sa má dočasne prerušiť, kým sa táto diagnóza nevytlúči.

Imunizácia

Pred začatím liečby Tremfyou sa má zvážiť dokončenie všetkých príslušných imunizácií podľa platných imunizačných pokynov. Pacientom liečeným Tremfyou sa nemajú súčasne podávať živé vakcíny. K dispozícii nie sú žiadne údaje o odpovedi na živé alebo inaktivované vakcíny.

Pred očkovaním živými vírusovými alebo živými bakteriálnymi vakcínami sa má liečba Tremfyou prerušiť po dobu najmenej 12 týždňov po poslednej dávke a k liečbe sa možno vrátiť najskôr 2 týždne po očkovaní. Predpisujúci lekári sa majú oboznámiť so Súhrnom charakteristických vlastností daných vakcín kvôli podrobnejším informáciám a pokynom o súčasnom podávaní imunosupresív po očkovaní.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakcie so substrátmi CYP450

V štúdií fázy I u osôb so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou neboli zmeny systémovej expozície (C_{max} a AUC_{inf}) midazolamu, S-warfarínu, omeprazolu, dextrometorfanu a kofeínu po jednorazovej dávke guselkumabu klinicky významné, čo naznačuje, že liekové interakcie medzi guselkumabom a substrátmi rôznych enzýmov CYP (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 a CYP1A2) sú nepravdepodobné. Úprava dávky nie je potrebná, keď sa guselkumab podáva súbežne so substrátmi CYP450.

Súčasná imunosupresívna liečba alebo fototerapia

Bezpečnosť a účinnosť Tremfye v kombinácii s imunosupresívami, vrátane biologických látok, alebo s fototerapiou, sa v štúdiách so psoriázou nehodnotili.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a počas najmenej 12 týždňov po liečbe.

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití guselkumabu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa používaniu Tremfy počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa guselkumab vylučuje do ľudského materského mlieka. Je známe, že sa ľudské IgG vylučujú do materského mlieka počas prvých niekoľkých dní po pôrode a klesajú na nízke koncentrácie krátko potom; následkom toho nemožno vylúčiť riziko pre dojčené dieťa počas tohto obdobia. Treba prijať rozhodnutie, či prerušiť liečbu Tremfyou alebo sa vyhnúť jej začatiu so zreteľom na prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby Tremfyou pre ženu. Ďalšie informácie o vylučovaní guselkumabu do mlieka zvierat (makak dlhochvostý), pozri časť 5.3.

Fertilita

Vplyv guselkumabu na fertilitu u ľudí sa neskúmal. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Oplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Tremfya nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšou nežiaducou reakciou na liek boli infekcie dýchacích ciest.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľkách

Tabuľka 1 uvádza zoznam nežiaducich reakcií z klinických štúdií zameraných na liečbu psoriázy a psoriatickej artritídy, ako aj z postmarketingových sledovaní. Nežiaduce reakcie sú usporiadané podľa triedy orgánových systémov MedDRA a frekvencie s použitím nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 1: Zoznam nežiaducich reakcií

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia na liek
Infekcie a nákazy	Veľmi časté	Infekcie dýchacích ciest
	Menej časté	Infekcie herpes simplex
	Menej časté	Mykotické infekcie
	Menej časté	Gastroenteritída
Poruchy imunitného systému	Menej časté	Precitlivenosť
	Menej časté	Anafylaxia
Poruchy nervového systému	Časté	Bolesť hlavy
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Diarea
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Menej časté	Urtikária
	Menej časté	Vyrážka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	Artralgia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Reakcie v mieste podania injekcie
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté	Zvýšené hladiny transamináz
	Menej časté	Znížený počet neutrofilov

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Zvýšené hladiny transamináz

V dvoch klinických štúdiách fázy III so psoriatickou artritídou boli počas obdobia kontrolovaného placebom nežiaduce udalosti v podobe zvýšených hladín transamináz (to zahŕňa zvýšenú hladinu ALT, zvýšenú hladinu AST, zvýšenú hladinu pečeňových enzýmov, zvýšené hladiny transamináz, abnormálne výsledky pečeňových testov, hypertransaminazémiu) hlásené častejšie v skupinách liečených Tremfyou (8,6 % v skupine s režimom q4w a 8,3 % v skupine s režimom q8w) ako v skupine s placebom (4,6 %). Počas 1 roka boli nežiaduce udalosti v podobe zvýšených hladín transamináz (ako sú uvedené vyššie) hlásené u 12,9 % pacientov v skupine s režimom q4w a u 11,7 % pacientov v skupine s režimom q8w.

Na základe laboratórnych hodnotení bola väčšina prípadov zvýšených hladín transamináz (ALT a AST) ≤ 3 -násobok hornej hranice normálu (HHN). Zvýšenie hladín transamináz od > 3 do ≤ 5 -násobku HHN a > 5 -násobok HHN sa vyskytovalo s nízkou frekvenciou a bolo častejšie v skupine s Tremfyou q4w ako q8w (Tabuľka 2). Počas jedného roka bolo vo väčšine prípadov zvýšenie transamináz prechodné a nevedlo k ukončeniu liečby.

Tabuľka 2: Frekvencia pacientov so zvýšením hladín transamináz od začiatku liečby v dvoch klinických štúdiách fázy III s psoriatickou artritídou

	Do týždňa 24 ^a			Do 1 roka ^b	
	Placebo N = 370	Tremfya 100 mg q8w N = 373	Tremfya 100 mg q4w N = 371	Tremfya 100 mg q8w N = 373	Tremfya 100 mg q4w N = 371
ALT					
> 1 až ≤ 3 x HHN	30,0 %	28,2 %	35,0 %	33,5 %	41,2 %
> 3 až ≤ 5 x HHN	1,4 %	1,1 %	2,7 %	1,6 %	4,6 %
> 5 x HHN	0,8 %	0,8 %	1,1 %	1,1 %	1,1 %
AST					
> 1 až ≤ 3 x HHN	20,0 %	18,8 %	21,6 %	22,8 %	27,8 %
> 3 až ≤ 5 x HHN	0,5 %	1,6 %	1,6 %	2,9 %	3,8 %
> 5 x HHN	1,1 %	0,5 %	1,6 %	0,5 %	1,6 %

a placebo kontrolované obdobie

b pacienti randomizovaní na liečbu Tremfyou na začiatku liečby

Znížený počet neutrofilov

V dvoch klinických štúdiách fázy III so psoriatickou artritídou bola počas obdobia kontrolovaného placebom nežiaduca udalosť v podobe zníženého počtu neutrofilov hlásená častejšie v skupine liečenej Tremfyou (0,9 %) ako v skupine s placebom (0 %). Počas 1 roka bola nežiaduca udalosť v podobe zníženého počtu neutrofilov hlásená u 0,9 % pacientov liečených Tremfyou. Vo väčšine prípadov bol pokles počtu neutrofilov v krvi mierny, prechodný, nebol spojený s infekciou a nevedol k ukončeniu liečby.

Gastroenteritída

V dvoch klinických štúdiách fázy III so psoriázou sa počas placebom kontrolovaného obdobia častejšie vyskytla gastroenteritída v skupine liečenej Tremfyou (1,1 %) ako v skupine s placebom (0,7 %). Do 156. týždňa hlásilo gastroenteritídu 4,9 % pacientov liečených Tremfyou. Nežiaduca reakcia gastroenteritída nebola vážna a do 156. týždňa nevedla k ukončeniu liečby Tremfyou. Výskyt gastroenteritídy pozorovaný v klinických štúdiách so psoriatickou artritídou počas obdobia kontrolovaného placebom bol podobný ako v klinických štúdiách so psoriázou.

Reakcie v mieste podania injekcie

V dvoch klinických štúdiách fázy III so psoriázou súviselo s reakciami v mieste podania injekcie do 48. týždňa 0,7 % injekcií Tremfye a 0,3 % injekcií s placebom. Do 156. týždňa súviselo s reakciami v mieste podania injekcie 0,5 % injekcií Tremfye. Nežiaduce reakcie erytém v mieste podania injekcie a bolesť v mieste podania injekcie boli najčastejšie hlásenými reakciami v mieste podania injekcie a boli všeobecne miernej alebo strednej závažnosti; žiadna nebola vážna a žiadna nevedla k ukončeniu liečby Tremfyou.

V dvoch klinických štúdiách fázy III so psoriatickou artritídou bol až do 24. týždňa počet pacientov, ktorí hlásili 1 alebo viac reakcií v mieste podania injekcie, nízky a mierne vyšší v skupinách s Tremfyou ako v skupine s placebom; 5 (1,3 %) pacientov v skupine s Tremfyou q8w, 4 (1,1 %) pacientov v skupine s Tremfyou q4w a 1 (0,3 %) pacientov v skupine s placebom. Jeden pacient prerušil liečbu Tremfyou z dôvodu reakcie v mieste podania injekcie počas placebom kontrolovanej fázy klinických štúdií so psoriatickou artritídou. Počas 1 roka bol podiel účastníkov hlásiacich 1 alebo viac reakcií v mieste podania injekcie 1,6 % v skupine s Tremfyou q8w a 2,4 % v skupine q4w. Celkovo bol výskyt infekcií súvisiacich s reakciami v mieste podania injekcie pozorovaný v klinických štúdiách so psoriatickou artritídou počas obdobia kontrolovaného placebom podobný ako v klinických štúdiách so psoriázou.

Imunogenicita

Imunogenicita Tremfye bola hodnotená pomocou citlivej a samotné liečivo tolerujúcej imunologickej skúšky.

V zlúčených analýzách štúdií fázy II a fázy III u pacientov so psoriázou a psoriatickou artritídou sa za 52 týždňov liečby protilátky proti lieku vyvinuli u 5 % (n = 145) pacientov liečených Tremfyou. Spomedzi pacientov, u ktorých sa vyvinuli protilátky proti lieku, malo približne 8 % (n = 12) protilátky, ktoré boli zaradené ako neutralizujúce, čo sa rovná 0,4 % všetkých pacientov liečených Tremfyou. V zlúčených analýzách fázy III u pacientov so psoriázou sa za 156. týždňov liečby protilátky proti lieku vyvinuli približne u 9 % pacientov liečených Tremfyou. Protilátky proti lieku sa nespájali s nižšou účinnosťou alebo vznikom reakcií v mieste podania injekcie.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

4.9 Predávkovanie

V klinických štúdiách sa podávali jednorazové intravenózne dávky guselkumabu až do 987 mg (10 mg/kg) zdravým dobrovoľníkom a jednorazové subkutánne dávky guselkumabu až do 300 mg pacientom s ložiskovou psoriázou bez dávkového obmedzenia vzhľadom na toxicitu. V prípade predávkovania sledujte u pacienta prejavy alebo príznaky nežiaducich reakcií a bezodkladne začnite náležitú symptomatickú liečbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresíva, inhibítori interleukínu, ATC kód: L04AC16.

Mechanizmus účinku

Guselkumab je humánna monoklonálna protilátka (mAb) IgG1 λ , ktorá sa selektívne viaže na proteín interleukín 23 (IL-23) s vysokou špecifickosťou a afinitou. IL-23, regulačný cytokín, ovplyvňuje diferenciáciu, expanziu a prežívanie subpopulácií T buniek (napr. buniek Th17 a buniek Tc17) a podsúborov vrodených imunitných buniek, ktoré predstavujú zdroje efektorových cytokínov, vrátane IL-17A, IL-17F a IL-22, riadiacich zápalové ochorenie. Preukázalo sa, že selektívne blokovanie IL-23 u ľudí tvorbu týchto cytokínov normalizuje.

Hladiny IL-23 sú v koži pacientov s ložiskovou psoriázou zvýšené. V modeloch *in vitro* sa preukázalo, že guselkumab inhibuje biologickú aktivitu IL-23 blokovaním jeho interakcie s receptorom IL-23 na povrchu bunky, čím narúša signalizáciu, aktiváciu a cytokínové kaskády sprostredkované IL-23. Guselkumab vykazuje pri ložiskovej psoriáze a psoriatickej artritíde klinické účinky blokádou cytokínovej cesty IL-23.

Farmakodynamické účinky

V štúdií fázy I viedla liečba guselkumabom k zníženej expresii génov cesty IL-23/Th17 a expresných profilov génu súvisiaceho s psoriázou, ako bolo preukázané analýzami mRNA získanými z biopsií kožných lézií pacientov s ložiskovou psoriázou v 12. týždni v porovnaní s východiskovým stavom. V rovnakej štúdií fázy I viedla v 12. týždni liečba guselkumabom k zlepšeniu histologických meradiel psoriázy, vrátane zníženia hrúbky pokožky a hustoty T-buniek. Navyše boli v štúdiách fázy II a III s ložiskovou psoriázou pozorované znížené hladiny IL-17A, IL-17F a IL-22 v sére pacientov liečených guselkumabom v porovnaní s placebom. Tieto výsledky sú v súlade s klinickým prínosom pozorovaným pri liečbe ložiskovej psoriázy guselkumabom.

U pacientov so psoriatickou artritídou v štúdiách fázy III boli na začiatku liečby zvýšené hladiny proteínov akútnej fázy v sére vrátane C-reaktívneho proteínu, sérového amyloidu A a IL-6 a efektorových cytokínov lymfocytov Th17 IL-17A, IL-17F a IL-22. Guselkumab znížil hladiny týchto proteínov do 4 týždňov od začiatku liečby. Guselkumab ďalej znížil hladiny týchto proteínov do 24. týždňa v porovnaní s východiskovou hodnotou a tiež s placebom.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Ložisková psoriáza

Účinnosť a bezpečnosť guselkumabu bola hodnotená v troch randomizovaných, dvojito zaslepených, aktívne kontrolovaných štúdiách fázy III s dospelými pacientmi so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou, ktorí boli kandidátmi na fototerapiu alebo systémovú liečbu.

VOYAGE 1 a VOYAGE 2

Dve štúdie (VOYAGE 1 a VOYAGE 2) hodnotili účinnosť a bezpečnosť guselkumabu v porovnaní s placebom a adalimumabom u 1829 dospelých pacientov. Pacienti randomizovaní na guselkumab (N=825) dostali 100 mg v 0. a 4. týždni, a potom každých 8 týždňov až do 48. týždňa (VOYAGE 1) a do 20. týždňa (VOYAGE 2). Pacienti randomizovaní na adalimumab (N=582) dostali 80 mg v 0. týždeň a 40 mg v 1. týždeň, po čom nasledovalo 40 mg každý druhý týždeň až do 48. týždňa (VOYAGE 1) a do 23. týždňa (VOYAGE 2). V oboch štúdiách, pacienti randomizovaní na placebo (N=422) dostali guselkumab 100 mg v 16. a 20. týždni, a potom každých 8 týždňov. V otvorenej štúdií VOYAGE 1 začali všetci pacienti vrátane pacientov randomizovaných na adalimumab v 0. týždni dostávať v 52. týždni guselkumab každých 8 týždňov (q8w). V štúdií VOYAGE 2 pacienti randomizovaní na guselkumab v 0. týždni, ktorí boli v 28. týždni respondérmi podľa Psoriasis Area and Severity Index (PASI) s hodnotou 90, boli randomizovaní buď na pokračovanie v liečbe guselkumabom každých 8 týždňov (udržiavacia liečba) alebo dostali placebo (ukončenie liečby). Pacienti, ktorí ukončili liečbu, začali znovu používať guselkumab (s dávkou v čase opätovného začiatku liečby, o 4 týždne neskôr a potom každých 8 týždňov), keď zaznamenali aspoň 50 % stratu zlepšenia PASI, ktoré dosiahli v 28. týždni. Pacienti randomizovaní na adalimumab v 0. týždni, ktorí nedosiahli odpoveď PASI 90, dostali guselkumab v 28., 32. týždni a potom každých 8 týždňov. V štúdií VOYAGE 2 začali všetci pacienti dostávať v 76. týždni odslepený guselkumab každých 8 týždňov.

Východiskové charakteristiky ochorenia boli zhodné v skúšaných populáciách vo VOYAGE 1 a 2 s mediánom plochy povrchu tela (BSA) 22 % a 24 %, mediánom východiskového PASI skóre 19 v oboch štúdiách, mediánom východiskového skóre dermatologického indexu kvality života (DLQI) 14 a 14,5, východiskovým skóre celkového hodnotenia skúšajúcim lekárom (IGA) s hodnotou závažné u 25 % a 23 % pacientov a anamnézou psoriatickej artritídy u 19 % a 18 % pacientov, v tomto poradí.

Spomedzi všetkých pacientov zaradených do VOYAGE 1 a 2, 32 % a 29 % nebolo doposiaľ liečených ani konvenčnou systémovou, ani biologickou liečbou, 54 % a 57 % bolo predtým liečených

fototerapiou a 62 % a 64 % bolo predtým liečených konvenčnou systémovou liečbou, v tomto poradí. V oboch štúdiách bolo 21 % predtým liečených biologickou liečbou, vrátane 11 %, ktorí dostali najmenej jednu látku proti tumor nekrotizujúcemu faktoru alfa (TNF α), a približne 10 %, ktorí dostali látku proti IL-12/IL-23.

Účinnosť guselkumabu bola hodnotená s ohľadom na celkové postihnutie kože, lokalitu ochorenia (koža na temene, ruky a nohy a nechty), kvalitu života a výsledky hlásené pacientom. Koprímárne cieľové ukazovatele vo VOYAGE 1 a 2 boli podiel pacientov, ktorí v 16. týždni v porovnaní s placebom dosiahli skóre IGA čisté alebo minimálne (IGA 0/1) a odpoveď PASI 90 (pozri Tabuľku 3).

Celkové postihnutie kože

Liečba guselkumabom viedla k významným zlepšeniam v meradlách aktivity ochorenia v porovnaní s placebom a adalimumabom v 16. týždni a v porovnaní s adalimumabom v 24. a 48. týždni. Kľúčové výsledky účinnosti pre primárne a hlavné sekundárne cieľové ukazovatele sú uvedené nižšie v Tabuľke 3.

Tabuľka 3: Súhrn klinických odpovedí vo VOYAGE 1 a VOYAGE 2

	Počet pacientov (%)					
	Placebo (N=174)	VOYAGE 1		Placebo (N=248)	VOYAGE 2	
		guselkumab (N=329)	adalimumab (N=334)		guselkumab (N=496)	adalimumab (N=248)
16. týždeň						
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. týždeň						
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) ^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. týždeň						
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 pre porovnanie guselkumabu a placeba.

^b p < 0,001 pre porovnanie guselkumabu a adalimumabu s ohľadom na hlavné sekundárne cieľové ukazovatele.

^c p < 0,001 pre porovnanie guselkumabu a placeba s ohľadom na koprímárne cieľové ukazovatele.

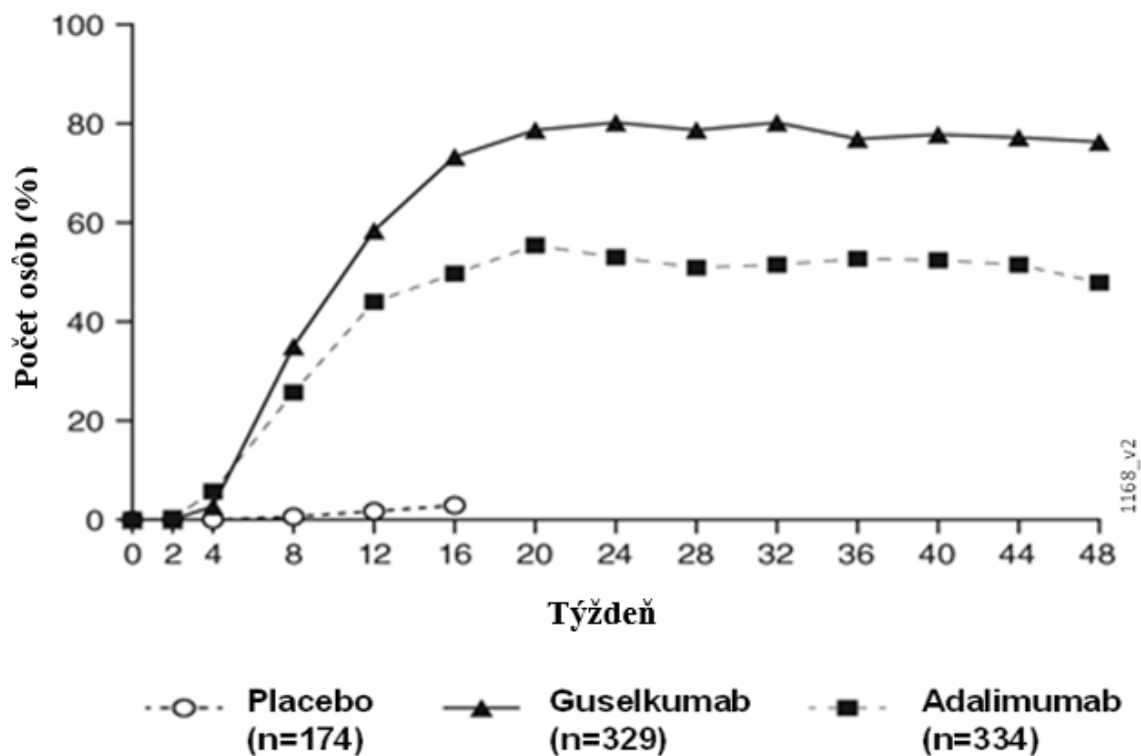
^d porovnania guselkumabu a adalimumabu sa neurobili.

^e p < 0,001 pre porovnanie guselkumabu a adalimumabu.

Odpoveď v čase

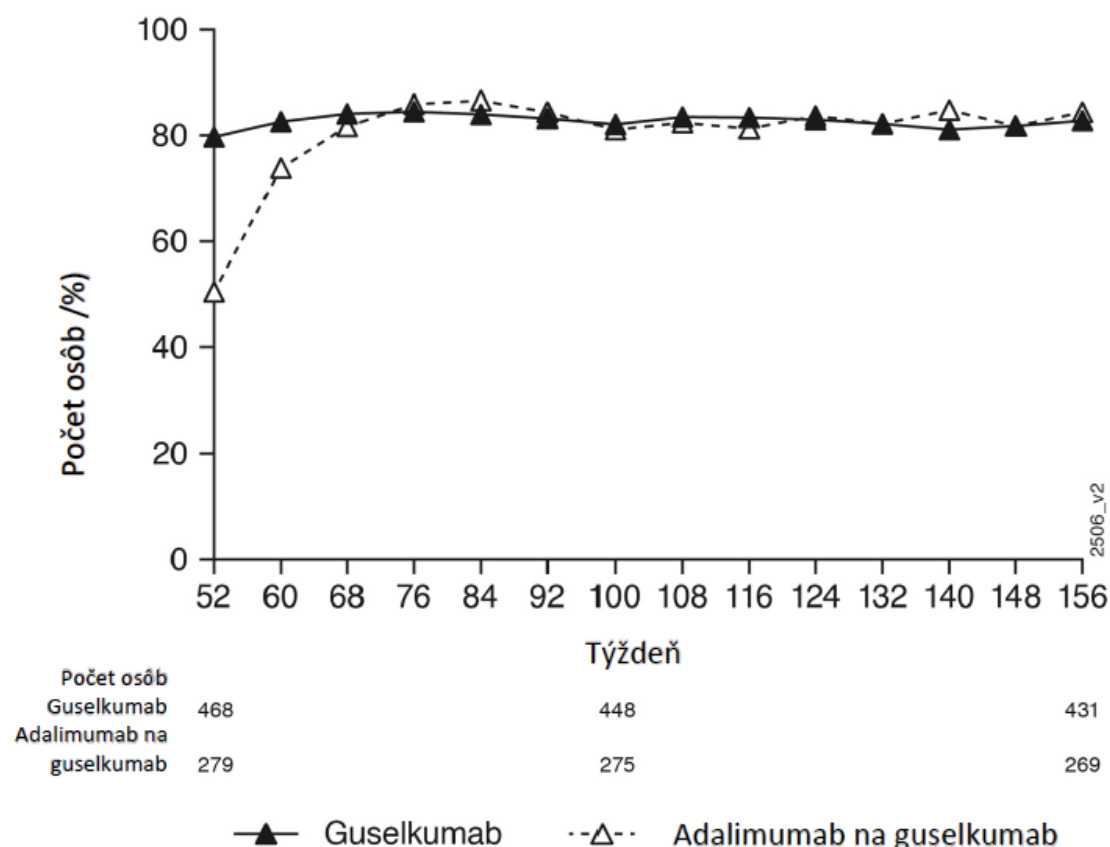
Guselkumab preukázal rýchly nástup účinnosti s významne vyšším percentom zlepšenia PASI v porovnaní s placebom už v 2. týždni (p < 0,001). Percento pacientov, ktorí dosiahli odpoveď PASI 90, bolo od 8. týždňa numericky vyššie pri guselkumabe ako pri adalimumabe, rozdiel dosiahol maximum okolo 20. týždňa (VOYAGE 1 a 2) a udržal sa do 48. týždňa (VOYAGE 1) (pozri Obrázok 1).

Obrázok 1: Percento osôb, ktoré dosiahli podľa návštev odpoveď PASI 90 do 48. týždňa (osoby randomizované v 0. týždni) vo VOYAGE 1



V štúdiu VOYAGE 1 bola u pacientov, ktorí dostávali kontinuálnu liečbu guselkumabom, miera odpovede PASI 90 udržiavaná od 52. týždňa do 156. týždňa. U pacientov randomizovaných na adalimumab v 0. týždni, ktorí boli prevedení na guselkumab v 52. týždni, sa miera odpovede PASI 90 zvýšila od 52. do 76. týždňa a potom bola udržiavaná do 156. týždňa (pozri Obrázok 2).

Obrázok 2: Percento osôb, ktoré dosiahli odpoveď PASI 90 podľa návštev v otvorenej fáze štúdie VOYAGE 1



Účinnosť a bezpečnosť guselkumabu bola preukázaná bez ohľadu na vek, pohlavie, rasu, telesnú hmotnosť, umiestnenie ložísk, závažnosť východiskového PASI, súbežnú psoriatickú artritídu a predchádzajúcu biologickú liečbu. Guselkumab bol účinný u pacientov, ktorí neboli predtým liečení konvenčnou systémovou liečbou, biologickou liečbou a u pacientov, ktorí boli liečení biologickou liečbou.

Vo VOYAGE 2, 88,6 % pacientov, ktorí dostali udržiavaciu liečbu guselkumabom, boli v 48. týždni respondérmi PASI 90 v porovnaní s 36,8 % pacientov, u ktorých bola liečba ukončená v 28. týždni ($p < 0,001$). Strata odpovede PASI 90 bola zaznamenaná už 4 týždne po ukončení liečby guselkumabom s mediánom doby do straty odpovede PASI 90 približne 15 týždňov. Spomedzi pacientov, ktorí ukončili liečbu a následne znovu začali liečbu guselkumabom, 80 % znovu získalo odpoveď PASI 90, keď boli hodnotení 20 týždňov po začiatku opätovnej liečby.

Vo VOYAGE 2, spomedzi 112 pacientov randomizovaných na adalimumab, ktorým sa nepodarilo dosiahnuť odpoveď PASI 90 v 28. týždni, 66 % dosiahlo odpoveď PASI 90 po 20 týždňoch a 76 % po 44 týždňoch liečby guselkumabom. Navyše spomedzi 95 pacientov randomizovaných na guselkumab, ktorým sa nepodarilo dosiahnuť odpoveď PASI 90 v 28. týždni, 36 % dosiahlo odpoveď PASI 90 pri ďalších 20 týždňoch a 41 % pri ďalších 44 týždňoch kontinuálnej liečby guselkumabom. U pacientov, ktorí prešli z adalimumabu na guselkumab, neboli pozorované žiadne nové bezpečnostné zistenia.

Lokalita ochorenia

Vo VOYAGE 1 a 2 boli v 16. týždni pozorované významné zlepšenia psoriázy na koži na temene, rukách a nohách a na nechtoch (merané pomocou 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 tomto poradí) u pacientov liečených guselkumabom v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo ($p < 0,001$, Tabuľka 4). Guselkumab preukázal superioritu v porovnaní s adalimumabom pri psoriáze na temene a na rukách a nohách v 24. týždni (VOYAGE 1 a 2) a 48. týždni (VOYAGE 1) ($p \leq 0,001$, okrem psoriázy na rukách a nohách v 24. týždni [VOYAGE 2] a 48. týždni [VOYAGE 1], $p < 0,05$).

Tabuľka 4: Súhrn odpovedí lokality ochorenia vo 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. týždeň	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. týždeň	6 (14,0)	66 (73,3) ^e	53 (55,8) ^d	9 (14,3)	88 (77,2) ^e	40 (71,4) ^d
f-PGA (N)^a	88	174	173	123	246	124
f-PGA 0/1, n (%)						
16. týždeň	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
Percento zlepšenia, priemer (SD)						
16. týždeň	-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 Zahŕňa len pacientov s východiskovými skóre ss-IGA, f-PGA, hf-PGA ≥ 2 alebo východiskovým skóre NAPSI > 0 .

^b Zahŕňa len pacientov, ktorí dosiahli zlepšenie oproti východiskovej hodnote ≥ 2 stupne ss-IGA a/alebo hf-PGA.

^c $p < 0,001$ pre porovnanie guselkumabu a placeba s ohľadom na hlavný sekundárny cieľový ukazovateľ.

^d porovnania guselkumabu a adalimumabu sa neurobili.

^e $p < 0,001$ pre porovnanie guselkumabu a placeba.

Kvalita života súvisiaca so zdravím/Výsledky hlásené pacientom

Vo VOYAGE 1 a 2 boli v 16. týždni u pacientov liečených guselkumabom v porovnaní s pacientmi dostávajúcimi placebo pozorované významne väčšie zlepšenia kvality života súvisiacej so zdravím merané pomocou Dermatology Life Quality Index (DLQI) a zlepšenia pacientom hlásených príznakov psoriázy (svrbenie, bolesť, pálenie, pichanie a napnutie kože) a prejavov psoriázy (suchá, popraskaná, šupinatá, opadávajúca alebo olupujúca sa, sčervenaná a krvácajúca koža) meraných pomocou Psoriasis Symptoms and Signs Diary (PSSD) (Tabuľka 5). Prejavy zlepšenia výsledkov hlásených pacientom sa udržali do 24. týždňa (VOYAGE 1 a 2) a 48. týždňa (VOYAGE 1). V štúdiu VOYAGE 1 sa u pacientov, ktorí dostávali kontinuálnu liečbu guselkumabom, tieto zlepšenia udržali v otvorenej fáze do 156. týždňa (Tabuľka 6).

Tabuľka 5: Súhrn výsledkov hlásených pacientom v 16. týždni vo VOYAGE 1 a VOYAGE 2

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Placebo	guselkumab	adalimumab	Placebo	guselkumab	adalimumab
DLQI, osoby s východiskovým skóre	170	322	328	248	495	247
Zmena oproti východiskovej hodnote, priemer (štandardná odchýlka)						
16. týždeň	-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 príznakov, osoby s východiskovým skóre > 0	129	248	273	198	410	200
Skóre príznakov = 0, n (%)						
16. týždeň	1 (0,8)	67 (27,0) ^a	45 (16,5) ^b	0	112 (27,3) ^a	30 (15,0) ^b
PSSD skóre prejavov, osoby s východiskovým skóre > 0	129	248	274	198	411	201
Skóre prejavov = 0, n (%)						
16. týždeň	0	50 (20,2) ^a	32 (11,7) ^b	0	86 (20,9) ^a	21 (10,4) ^b

^a $p < 0,001$ pre porovnanie guselkumabu a placeba.

^b porovnania guselkumabu a adalimumabu sa neurobili.

^c $p < 0,001$ pre porovnanie guselkumabu a placeba s ohľadom na hlavné sekundárne cieľové ukazovatele.

Tabuľka 6: Súhrn výsledkov hlásených pacientom v otvorenej fáze štúdie VOYAGE 1

	guselkumab		adalimumab - guselkumab	
	76. týždeň	156. týždeň	76. týždeň	156. týždeň
DLQI skóre > 1 v úvode, n	445	411	264	251
Osoby s DLQI 0/1	337 (75,7 %)	307 (74,7 %)	198 (75,0 %)	190 (75,7 %)
PSSD skóre príznakov , pacienti s východiskovým skóre > 0	347	319	227	214
Skóre príznakov = 0, n (%)	136 (39,2 %)	129 (40,4 %)	99 (43,6 %)	96 (44,9 %)
PSSD skóre prejavov , pacienti s východiskovým skóre > 0	347	319	228	215
Skóre prejavov = 0, n (%)	102 (29,4 %)	93 (29,2 %)	71 (31,1 %)	69 (32,1 %)

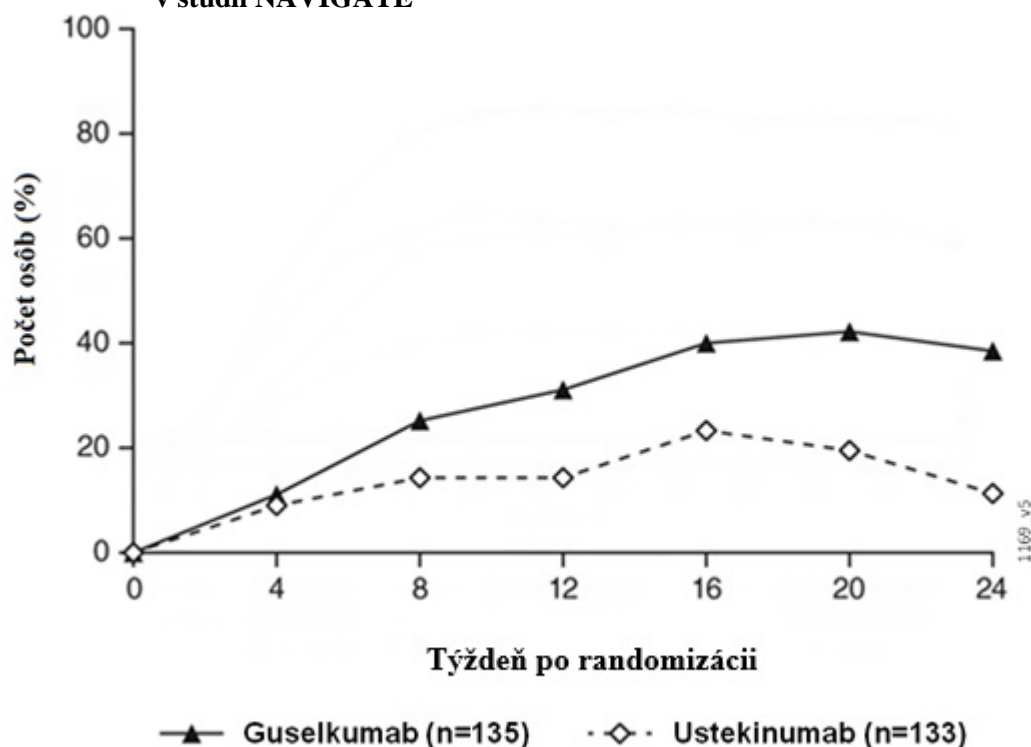
Vo VOYAGE 2 zaznamenali v 16. týždni pacienti liečení guselkumabom v porovnaní s pacientmi dostávajúcimi placebo významne väčšie zlepšenie oproti východiskovému stavu kvality života súvisiacej so zdravím, úzkosti a depresie a meradiel pracovného obmedzenia, meraných pomocou 36-bodového zdravotného dotazníka (SF-36, z angl. Short Form), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) a Work Limitations Questionnaire (WLQ), v tomto poradí. U pacientov randomizovaných na udržiavaciu liečbu v 28. týždni sa zlepšenia SF-36, HADS a WLQ udržali do 48. týždňa a v otvorenej fáze do 156. týždňa.

NAVIGATE

Štúdia NAVIGATE hodnotila účinnosť guselkumabu u pacientov, ktorí v 16. týždni neodpovedali dostatočne (t. j. pacienti, ktorí nedosiahli odpoveď „čisté“ alebo „minimálne“ definovanú ako IGA ≥ 2) na ustekinumab. Všetci pacienti (N = 871) dostali v 0. a 4. týždni v otvorenej fáze ustekinumab (45 mg \leq 100 kg a 90 mg $>$ 100 kg). V 16. týždni boli 268 pacienti so skóre IGA ≥ 2 randomizovaní buď na pokračovanie liečby ustekinumabom (N = 133) každých 12 týždňov alebo na začatie liečby guselkumabom (N = 135) v 16., 20. týždni, a potom každých 8 týždňov. Východiskové charakteristiky boli u randomizovaných pacientov podobné ako charakteristiky pozorované vo VOYAGE 1 a 2.

Po randomizácii bol primárnym cieľovým ukazovateľom počet návštev po randomizácii medzi 12. a 24. týždňom, pri ktorých pacienti dosiahli skóre IGA 0/1 a zaznamenali zlepšenie ≥ 2 stupne. Pacienti boli vyšetřovaní v štvortýždňových intervaloch, celkovo pri štyroch návštevách. Spomedzi pacientov, ktorí neodpovedali dostatočne na ustekinumab v čase randomizácie, bolo významne väčšie zlepšenie účinnosti pozorované u pacientov, ktorí prešli na liečbu guselkumabom v porovnaní s pacientmi, ktorí boli naďalej liečení ustekinumabom. V období medzi 12. a 24. týždňom po randomizácii dosiahli pacienti s guselkumabom skóre 0/1 so zlepšením ≥ 2 stupňa dvakrát častejšie ako pacienti s ustekinumabom (priemer 1,5 oproti 0,7 návštevy, v tomto poradí, $p < 0,001$). Navyše, 12 týždňov po randomizácii dosiahol väčší podiel pacientov s guselkumabom v porovnaní s pacientmi s ustekinumabom skóre IGA 0/1 a zlepšenie ≥ 2 stupňa (31,1 % oproti 14,3 %, v tomto poradí; $p = 0,001$) a odpoveď PASI 90 (48 % oproti 23 %, v tomto poradí, $p < 0,001$). Rozdiely v mierach odpovede medzi pacientmi liečenými guselkumabom a ustekinumabom boli zaznamenané už 4 týždne po randomizácii (11,1 % a 9,0 %, v tomto poradí) a maximum dosiahli 24 týždňov po randomizácii (pozri Obrázok 3). U pacientov, ktorí prešli z ustekinumabu na guselkumab neboli pozorované žiadne nové bezpečnostné zistenia.

Obrázok 3: Percento osôb, ktoré dosiahli skóre IGA čisté (0) alebo minimálne (1) a zlepšenie IGA minimálne 2. stupňa od 0. do 24. týždňa, podľa návštevy po randomizácii v štúdiu NAVIGATE



ECLIPSE

Účinnosť a bezpečnosť guselkumabu v porovnaní so sekukinumabom sa hodnotili tiež v dvojito zaslepenej štúdií. Pacienti boli randomizovaní na podávanie guselkumabu (N = 534; 100 mg v 0. a 4. týždni a potom q8w) alebo sekukinumabu (N = 514; 300 mg v 0., 1., 2., 3. a 4. týždni a potom každé 4 týždne). V oboch liečebných skupinách bola posledná dávka podaná v 44. týždni.

Východiskové charakteristiky ochorenia zodpovedali populácii so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou s mediánom BSA 20 %, mediánom PASI skóre 18 a skóre IGA s hodnotou závažné u 24 % pacientov.

Guselkumab preukázal superioritu nad sekukinumabom pri meraní primárneho cieľového ukazovateľa odpoveď PASI 90 v 48. týždni (84,5 % oproti 70,0 %, $p < 0,001$). Porovnávacie miery odpovede PASI sú uvedené v Tabuľke 7.

Tabuľka 7: Miery odpovede PASI v ECLIPSE

	Počet pacientov (%)	
	guselkumab (N = 534)	sekukinumab (N = 514)
Primárny cieľový ukazovateľ odpoveď PASI 90 v 48. týždni	451 (84,5 %) ^a	360 (70,0 %)
Významné sekundárne cieľové ukazovatele odpoveď PASI 75 v oboch 12. a j 48. týždni	452 (84,6 %) ^b	412 (80,2 %)
odpoveď PASI 75 v 12. týždni	477 (89,3 %) ^c	471 (91,6 %)
odpoveď PASI 90 v 12. týždni	369 (69,1 %) ^c	391 (76,1 %)
odpoveď PASI 100 v 48. týždni	311 (58,2 %) ^c	249 (48,4 %)

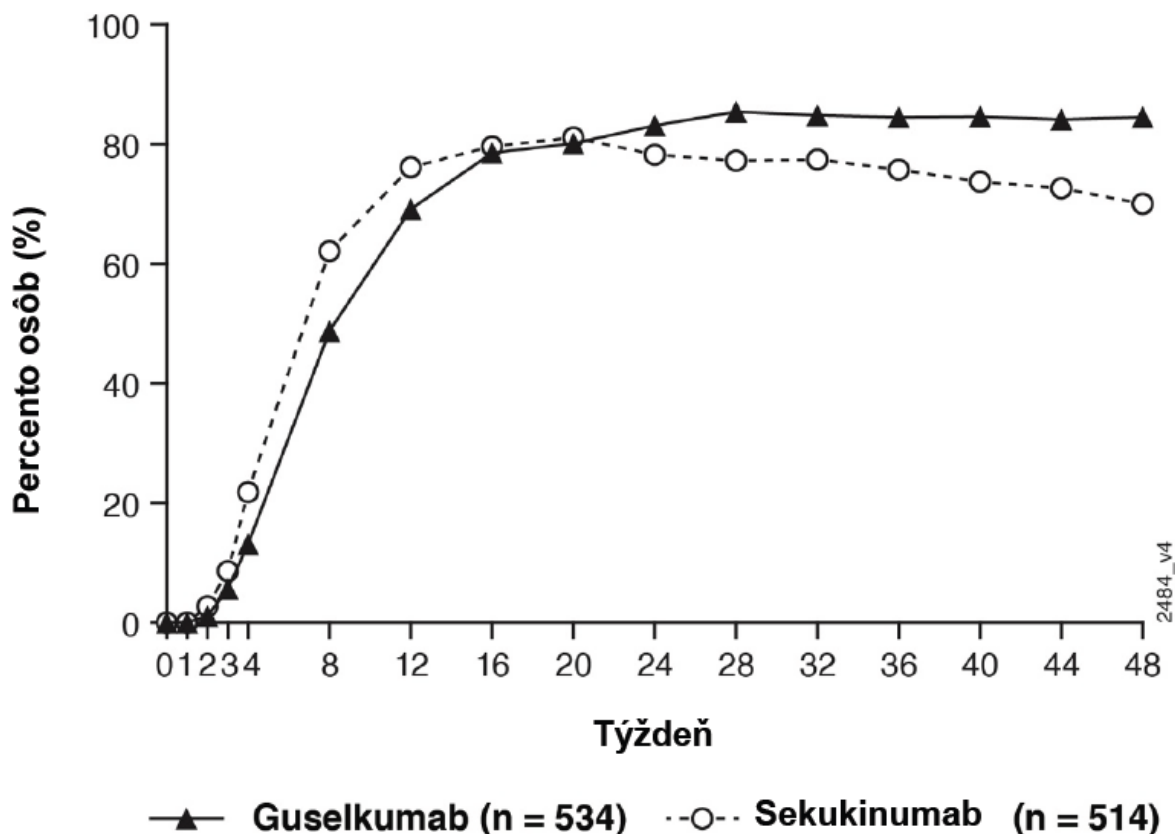
^a $p < 0,001$ pre superioritu

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

^c formálne štatistické testovanie sa neuskutočnilo

Miery odpovede PASI 90 do 48. týždňa pre guselkumab a sekukinumab sú uvedené na Obrázku 4.

Obrázok 4: Percento osôb, ktoré dosiahli podľa návštev odpoveď PASI 90 do 48. týždňa (osoby randomizované v 0. týždni) v ECLIPSE



Psoriatická artritída (PsA)

Preukázalo sa, že guselkumab zlepšuje prejavy a príznaky, fyzickú funkciu a kvalitu života súvisiacu so zdravím a znižuje rýchlosť progresie poškodenia periférnych kĺbov u dospelých pacientov s aktívnou PsA.

DISCOVER 1 a DISCOVER 2

Dve randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované štúdie fázy III (DISCOVER 1 a DISCOVER 2) hodnotili účinnosť a bezpečnosť guselkumabu v porovnaní s placebom u dospelých pacientov s aktívnou PsA (≥ 3 opuchnuté a ≥ 3 bolestivé kĺby a hladina C-reaktívneho proteínu (CRP) $\geq 0,3$ mg/dl v štúdiu DISCOVER 1 a ≥ 5 opuchnutých a ≥ 5 bolestivých kĺbov a hladina CRP $\geq 0,6$ mg/dl v štúdiu DISCOVER 2) napriek liečbe konvenčnými syntetickými (cs)DMARD, apremilastom alebo nesteroidnými protizápalovými liekmi (NSAID). Pacienti v týchto štúdiách mali diagnózu PsA založenú na Klasifikačných kritériách pre psoriatickú artritídu [CASPAR] s mediánom trvania 4 roky. Do oboch štúdií boli zaradení pacienti s rôznymi podtypmi PsA vrátane polyartikulárnej artritídy bez reumatoidných uzlíkov (40 %), spondylitídy s periférnou artritídou (30 %), asymetrickej periférnej artritídy (23 %), distálneho interfalangeálneho postihnutia (7 %) a arthritis mutilans (1 %). Viac ako 65 % pacientov malo na začiatku štúdie entezitídu, viac ako 42 % malo daktylitídu a viac ako 75 % malo psoriatické postihnutie kože ≥ 3 % BSA. Štúdie DISCOVER 1 a DISCOVER 2 hodnotili 381, respektíve 739 pacientov, ktorí dostávali liečbu guselkumabom 100 mg v 0. a 4. týždni, po ktorej nasledovalo podávanie guselkumabu 100 mg každých 8 týždňov (q8w) alebo q4w alebo placebo. V 24. týždni pacienti s placebom v oboch štúdiách prešli na guselkumab 100 mg q4w. Približne 58 % pacientov v oboch štúdiách pokračovalo v stabilných dávkach MTX (≤ 25 mg/týždeň).

V oboch štúdiách viac ako 90 % pacientov dostávalo v minulosti csDMARD. V štúdiu DISCOVER 1 dostávalo 31 % pacientov v minulosti anti-TNF α liečbu. V štúdiu DISCOVER 2 boli všetci pacienti bez predchádzajúcej biologickej liečby.

Prejavy a príznaky

Liečba guselkumabom viedla v 24. týždni k významnému zlepšeniu hodnôt aktivity ochorenia v porovnaní s placebo. Primárnym cieľovým ukazovateľom v obidvoch štúdiách bolo percento pacientov, ktorí v 24. týždni dosiahli odpoveď podľa kritérií American College of Rheumatology (ACR) 20. Hlavné výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 8.

Tabuľka 8: Klinická odpoveď v štúdiách DISCOVER 1 a 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)
Odpoveď ACR 20						
16. týždeň	25,4 %	52,0 % ^b	60,2 % ^b	33,7 %	55,2 % ^g	55,9 % ^c
Rozdiel oproti placebu (95 % IS)	-	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. týždeň	22,2 %	52,0 % ^a	59,4 % ^a	32,9 %	64,1 % ^a	63,7 % ^a
Rozdiel oproti placebu (95 % IS)	-	29,8 (18,6; 41,1)	37,1 (26,1; 48,2)	-	31,2 (22,9; 39,5)	30,8 (22,4; 39,1)
Odpoveď ACR 50						
16. týždeň	12,7 %	22,8 % ^d	26,6 % ^c	9,3 %	28,6 % ^g	20,8 % ^c
Rozdiel oproti placebu (95 % IS)	-	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. týždeň	8,7 %	29,9 % ^b	35,9 % ^b	14,2 %	31,5 % ^g	33,1 % ^c
Rozdiel oproti placebu (95 % IS)	-	21,4 (12,1; 30,7)	27,2 (17,6; 36,8)	-	17,2 (10,0; 24,4)	18,8 (11,5; 26,1)
Odpoveď ACR 70						
24. týždeň	5,6 %	11,8 % ^d	20,3 % ^b	4,1 %	18,5 % ^g	13,1 % ^c
Rozdiel oproti placebu (95 % IS)	-	6,4 (-0,3; 13,1)	14,8 (6,9; 22,7)	-	14,5 (9,1; 19,9)	9,0 (4,1; 13,8)
Zmena LSMeanⁱ DAS 28 (CRP) oproti východiskovej hodnote						
24. týždeň ^c	-0,70	-1,43 ^b	-1,61 ^b	-0,97	-1,59 ^b	-1,62 ^b
Rozdiel oproti placebu (95 % IS)	-	-0,73 (-0,98; -0,48)	-0,91 (-1,16; -0,66)	-	-0,61 (-0,80; -0,43)	-0,65 (-0,83; -0,47)
Minimálna aktivita ochorenia						
24. týždeň	11,1 %	22,8 % ^f	30,5 % ^e	6,1 %	25,0 % ^e	18,8 % ^e
Rozdiel oproti placebu (95 % IS)	-	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
Odpoveď IGA^h						
24. týždeň	15,4 %	57,3 % ^b	75,3 % ^b	19,1 %	70,5 % ^b	68,5 % ^b
Rozdiel oproti placebu (95 % IS)	-	42,0 (28,9; 55,1)	60,0 (48,3; 71,8)	-	50,9 (42,2; 59,7)	49,8 (41,2; 58,4)
Odpoveď PASI 90						
16. týždeň	10,3 %	45,1 % ^e	52,8 % ^e	8,2 %	55,1 % ^e	53,8 % ^e
Rozdiel oproti placebu (95 % IS)	-	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. týždeň	11,5 %	50,0 % ^e	62,9 % ^e	9,8 %	68,8 % ^e	60,9 % ^e
Rozdiel oproti placebu (95 % IS)	-	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 (primárny cieľový ukazovateľ)

^b p < 0,001 (kľúčový sekundárny cieľový ukazovateľ)

^c p = 0,006 (kľúčový sekundárny cieľový ukazovateľ)

^d štatisticky nevýznamné p = 0,086 (kľúčový sekundárny cieľový ukazovateľ)

^e Nominálna hodnota p < 0,001

^f Nominálna hodnota p = 0,012

^g formálne netestované v hierarchickom postupe testovania, nominálna hodnota p < 0,001 (kľúčový sekundárny cieľový ukazovateľ)

^h definovaná ako odpoveď IGA 0 (čisté) alebo 1 (minimálne) a zníženie ≥ 2 stupne oproti východiskovej hodnote v skóre psoriázy IGA

ⁱ Zmena LSMean = zmena priemeru najmenších štvorcov

Klinická odpoveď sa udržala až do 52. týždňa podľa hodnotenia na základe miery odpovede ACR 20/50/70, DAS 28 (CRP), minimálnej aktivity ochorenia, IGA a PASI 90 (pozri tabuľku 9).

Tabuľka 9: Klinická odpoveď v štúdiách DISCOVER 1 a DISCOVER 2 v 52. týždni^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
% odpovede	67,9 %	75,8 %	79,1 %	75,9 %
ACR 50				
N ^b	113	124	234	228
% odpovede	43,4 %	55,6 %	51,3 %	49,1 %
ACR 70				
N ^b	114	124	234	228
% odpovede	28,9 %	29,8 %	29,5 %	28,1 %
Zmena DAS 28 (CRP) oproti východiskovej hodnote				
N ^c	112	123	234	227
Priemer (SD)	-2,03 (1,250)	-1,99 (1,062)	-2,08 (1,121)	-2,11 (1,128)
Minimálna aktivita ochorenia				
N ^b	112	124	234	228
% odpovede	33,9 %	40,3 %	32,9 %	36,8 %
Pacienti s ≥ 3 % BSA a IGA ≥ 2 vo východiskovom stave				
Odpoveď IGA				
N ^b	75	88	170	173
% odpovede	69,3 %	83,0 %	77,1 %	84,4 %
PASI 90				
N ^b	75	88	170	173
% odpovede	66,7 %	76,1 %	77,1 %	81,5 %

^a Po 24. týždni nebola skupina s placebom.

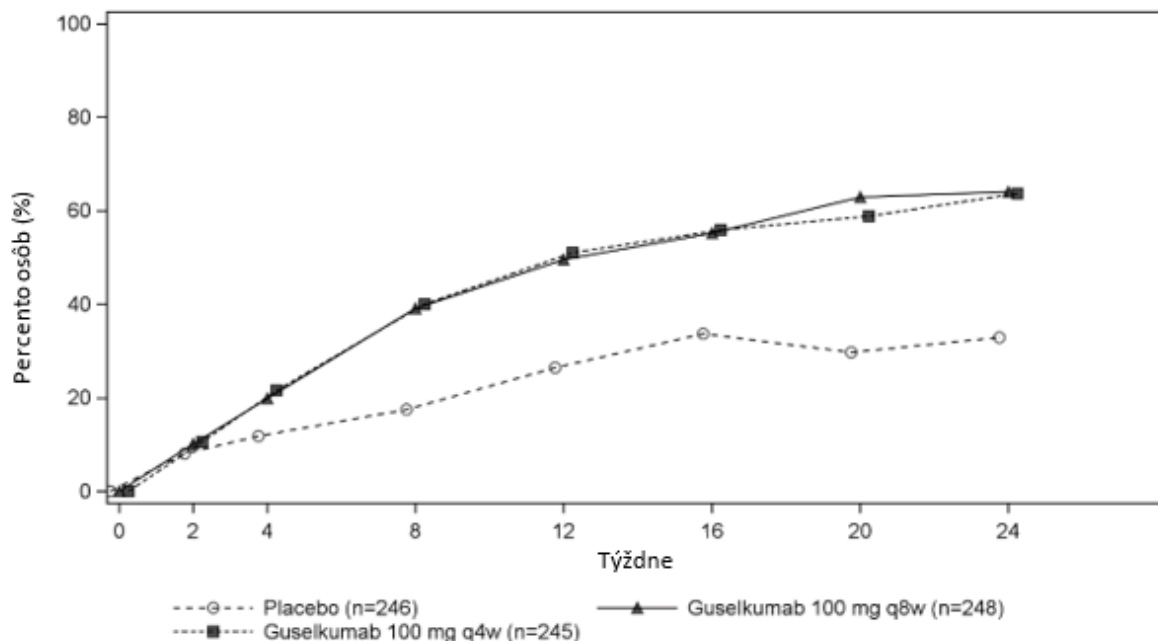
^b Hodnotiteľní účastníci so zistenou odpoveďou.

^c U účastníkov sa pozorovala zmena oproti východiskovému stavu.

Odpoveď v priebehu času

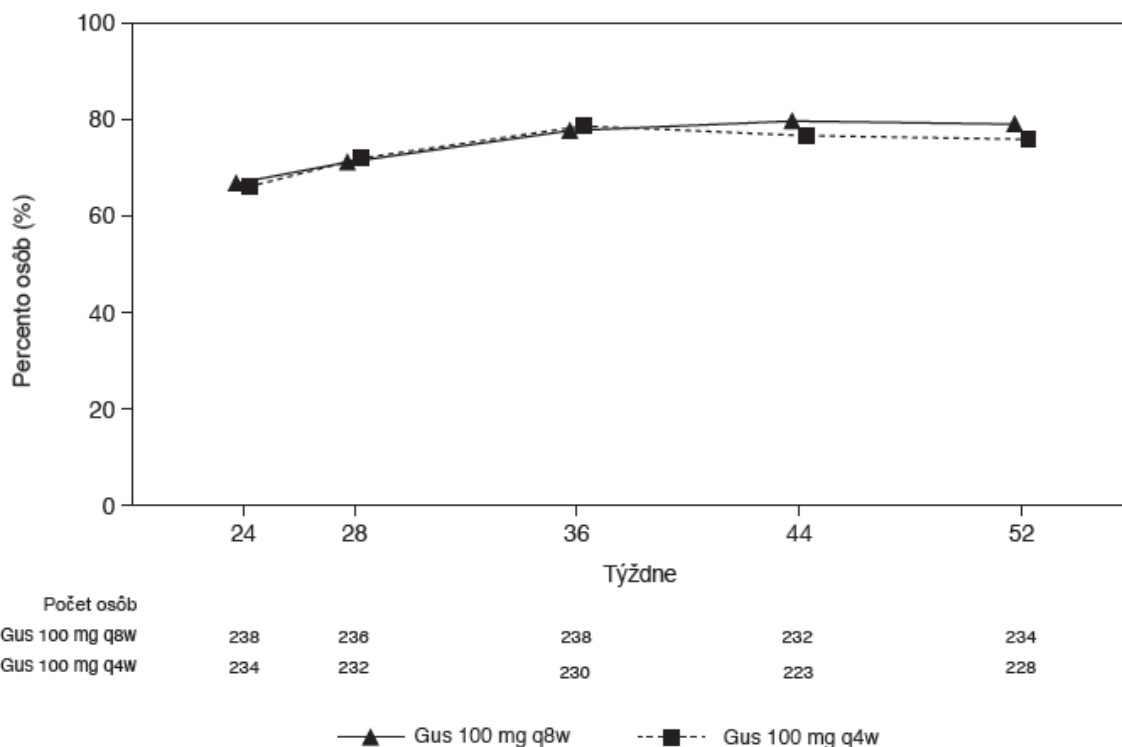
V štúdií DISCOVER 2 sa pozorovala vyššia odpoveď ACR 20 v oboch skupinách s guselkumabom v porovnaní s placebom už v 4. týždni a rozdiel v liečbe sa v priebehu času ďalej zvyšoval až do 24. týždňa (obrázok 5).

Obrázok 5: Odpoveď ACR 20 pri návštevách do 24. týždňa v štúdiu DISCOVER 2



V štúdiu DISCOVER 2 sa u účastníkov, ktorí dostávali nepretržitú liečbu guselkumabom, odpoveď ACR 20 udržala od 24. do 52. týždňa (pozri obrázok 6).

Obrázok 6: Odpoveď ACR 20 pri návštevách do 52. týždňa v štúdiu DISCOVER 2



Odpovede pozorované v skupinách s guselkumabom boli podobné bez ohľadu na súbežné použitie csDMARD vrátane MTX (DISCOVER 1 a 2). Okrem toho vyšetrenie veku, pohlavia, rasy, telesnej hmotnosti a predchádzajúceho používania csDMARD (DISCOVER 1 a 2) a predchádzajúceho používania anti-TNF α (DISCOVER 1) neidentifikovalo rozdiely v odpovedi na guselkumab medzi týmito podskupinami.

V štúdiách DISCOVER 1 a 2 sa preukázali zlepšenia vo všetkých zložkách skóre ACR vrátane hodnotenia bolesti pacientom. V 24. týždni bol v oboch štúdiách podiel pacientov, ktorí dosiahli odpoveď podľa modifikovaných kritérií odpovede na liečbu PsA (PsARC), väčší v skupinách s guselkumabom v porovnaní s placebom. Odpovede PsARC sa udržali od 24. do 52. týždňa.

Na základe zlúčených údajov zo štúdií DISCOVER 1 a 2 bola hodnotená daktylitída a enteazitída. V 24. týždni bol u pacientov, ktorí mali na začiatku liečby daktylitídu, podiel pacientov s vyriešením problému s daktylitídou väčší v skupine s guselkumabom q8w (59,4 %, nominálna hodnota $p < 0,001$) a q4w (63,5 %, $p = 0,006$) v porovnaní s placebom (42,2 %). V 24. týždni bol u pacientov, ktorí mali na začiatku liečby enteazitídu, podiel pacientov s vyriešením problému s enteazitídou väčší v skupine s guselkumabom q8w (49,6 %, nominálna hodnota $p < 0,001$) a q4w (44,9 %, $p = 0,006$) v porovnaní s placebom (29,4 %). V 52. týždni sa udržali podiely účastníkov s ústupom daktylitídy (81,2 % v skupine q8w a 80,4 % v skupine q4w) a s ústupom enteazitídy (62,7 % v skupine q8w a 60,9 % v skupine q4w).

V štúdií DISCOVER 1 a 2 sa u pacientov liečených guselkumabom, ktorí mali ako prvotný prejav spondylitídy s periférnou artritídou, preukázalo v 24. týždni väčšie zlepšenie indexu aktivity ankylozujúcej spondylitídy (BASDAI) oproti východiskovej hodnote v porovnaní s placebom. Zlepšenie BASDAI sa udržalo od 24. do 52. týždňa.

Rádiografická odpoveď

V štúdií DISCOVER 2 sa inhibícia progresie štrukturálneho poškodenia merala rádiograficky a bola vyjadrená ako priemerná zmena celkového modifikovaného skóre van der Heijde-Sharp (vdH-S) oproti východiskovej hodnote. V 24. týždni skupina s guselkumabom q4w preukázala štatisticky významne nižšiu rádiografickú progresiu a skupina s guselkumabom q8w vykazovala numericky nižšiu progresiu ako placebo (Tabuľka 10). Pozorovaný prínos pri dávkovacom režime guselkumabu q4w na inhibíciu rádiografickej progresie (t. j. menšia priemerná zmena oproti východiskovej hodnote v celkovom modifikovanom skóre vdH-S v skupine q4w oproti placebo) bol najvýraznejší u pacientov s vysokou hodnotou C-reaktívneho proteínu aj s vysokým počtom kĺbov s eróziami na začiatku liečby.

Tabuľka 10: Zmena celkového modifikovaného skóre vdH-S oproti východiskovej hodnote v 24. týždni štúdie DISCOVER 2

	N	Zmena LSMean ^c (95 % IS ^d) oproti východiskovému stavu v modifikovanom skóre vdH-S v 24. týždni
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 štatisticky nevýznamné $p = 0,068$ (kľúčový sekundárny cieľový ukazovateľ)

^b $p = 0,006$ (kľúčový sekundárny cieľový ukazovateľ)

^c zmena LSMean = zmena priemeru najmenších štvorcov

^d IS = interval spoľahlivosti

V 52. týždni bola priemerná zmena celkového modifikovaného skóre vdH-S oproti východiskovej hodnote podobná v skupinách s guselkumabom q8w a q4w (tabuľka 11).

Tabuľka 11: Zmena celkového modifikovaného skóre vdH-S oproti východiskovej hodnote v 52. týždni štúdie DISCOVER 2

	N	Priemerná zmena ^a (SD ^b) celkového modifikovaného skóre vdH-S oproti východiskovej hodnote v 52. týždni
guselkumab 100 mg q8w	235	0,97 (3,623)
guselkumab 100 mg q4w	229	1,07 (3,843)

^a Na základe pozorovaných údajov v 52. týždni

^b SD = štandardná odchýlka

Poznámka: žiadna skupina s placebom po 24. Týždni

Fyzická funkcia a kvalita života súvisiaca so zdravím

V štúdií DISCOVER 1 a 2 sa u pacientov liečených guselkumabom preukázalo významné zlepšenie fyzickej funkcie ($p < 0,001$) v porovnaní s placebom pri hodnotení podľa dotazníka na posúdenie

zdravotného stavu – index postihnutia (HAQ-DI) v 24. týždni. Zlepšenia podľa HAQ-DI sa udržali od 24. do 52. týždňa.

V 24. týždni bolo pozorované významne väčšie zlepšenie súhrnného skóre fyzickej zložky (Physical Component Summary, PCS) SF-36 oproti východiskovej hodnote u pacientov liečených guselkumabom v porovnaní s placebom v štúdiu DISCOVER 1 ($p < 0,001$ pre skupiny s oboma dávkami) a DISCOVER 2 ($p = 0,006$ pre skupinu s dávkou q4w). V 24. týždni sa v oboch štúdiách pozorovalo väčšie zvýšenie skóre funkčného hodnotenia chronickej choroby – vyčerpanosti (FACIT-F) oproti východiskovému stavu u pacientov liečených guselkumabom v porovnaní s placebom. V štúdiu DISCOVER 2 sa v 24. týždni pozorovalo väčšie zlepšenie kvality života súvisiacej so zdravím meranej dermatologickým indexom kvality života (DLQI) u pacientov liečených guselkumabom v porovnaní s placebom. Zlepšenia skóre SF-36 PCS, FACIT-F a DLQI sa udržali od 24. týždňa do 52. týždňa.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Tremfyou pre ložiskovú psoriázu a psoriatickú artritídu v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po podaní jednorazovej 100 mg subkutánnej injekcie zdravým osobám dosiahol guselkumab priemernú hodnotu (\pm SD) maximálnej koncentrácie v sére (C_{max}) $8,09 \pm 3,68$ $\mu\text{g/ml}$ za približne 5,5 dňa po podaní dávky.

Po subkutánnom podaní 100 mg guselkumabu v 0. a 4. týždni a následne každých 8 týždňov bola rovnovážna koncentrácia guselkumabu v sére dosiahnutá do 20. týždňa. Priemerné (\pm SD) rovnovážne minimálne koncentrácie guselkumabu v sére v dvoch štúdiách fázy III na pacientoch s ložiskovou psoriázou boli $1,15 \pm 0,73$ $\mu\text{g/ml}$ a $1,23 \pm 0,84$ $\mu\text{g/ml}$.

Farmakokinetika guselkumabu u pacientov so psoriatickou artritídou bola podobná ako u pacientov so psoriázou. Po subkutánnom podaní 100 mg Tremfye v 0. a 4. týždni a potom každých 8 týždňov bola priemerná minimálna koncentrácia guselkumabu v sére v rovnovážnom stave tiež približne 1,2 $\mu\text{g/ml}$. Po subkutánnom podávaní 100 mg Tremfye každé 4 týždne bola priemerná minimálna koncentrácia guselkumabu v sére v rovnovážnom stave približne 3,8 $\mu\text{g/ml}$.

Absolútna biologická dostupnosť guselkumabu po jednorazovej 100 mg subkutánnej injekcii zdravým osobám sa odhaduje na približne 49 %.

Distribúcia

Priemerný distribučný objem počas terminálnej fázy (V_z) po jednorazovom intravenóznom podaní zdravým osobám sa pohyboval približne v rozsahu 7 až 10 l v rámci všetkých štúdií.

Biotransformácia

Presná dráha, prostredníctvom ktorej sa guselkumab metabolizuje, nebola charakterizovaná. Predpokladá sa, že ako humánna IgG mAb, sa guselkumab rozloží na malé peptidy a aminokyseliny prostredníctvom katabolických dráh rovnakým spôsobom ako endogénny IgG.

Eliminácia

V rámci všetkých štúdií sa priemerný systémový klírens (CL) po jednorazovom intravenóznom podaní zdravým osobám pohyboval v rozsahu od 0,288 do 0,479 l/deň. V rámci všetkých štúdií bol priemerný polčas ($T_{1/2}$) guselkumabu u zdravých osôb približne 17 dní a približne 15 až 18 dní u pacientov s ložiskovou psoriázou.

Populačné farmakokinetické analýzy ukázali, že súbežné používanie NSAID, perorálnych kortikosteroidov a csDMARD, ako je metotrexát, nemalo vplyv na klírens guselkumabu.

Linearita/nelinearita

Po jednorazovej subkutánnej injekcii v dávkach od 10 mg do 300 mg zdravým osobám alebo pacientom s ložiskovou psoriázou sa systémová expozícia guselkumabu (C_{\max} a AUC) zvyšovala spôsobom približne úmerným dávke.

Starší pacienti

Neuskutočnili sa žiadne špecifické štúdie so staršími pacientmi. Spomedzi 1384 pacientov s ložiskovou psoriázou vystavených guselkumabu v klinických štúdiách fázy III a zaradených do analýzy populačnej farmakokinetiky bolo 70 pacientov vo veku 65 rokov alebo starších, vrátane 4 pacientov, ktorí mali 75 rokov alebo boli starší. Zo 746 pacientov so psoriatickou artritídou vystavených guselkumabu v klinických štúdiách fázy III bolo celkovo 38 pacientov vo veku 65 rokov alebo starších a žiadni pacienti neboli vo veku 75 rokov alebo starší.

Analýzy populačnej farmakokinetiky u pacientov s ložiskovou psoriázou a psoriatickou artritídou nepreukázali žiadne zjavné zmeny v odhadoch CL/F u pacientov vo veku ≥ 65 rokov v porovnaní s pacientmi vo veku < 65 rokov, čo naznačuje, že u starších pacientov nie je potrebná úprava dávky.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek alebo pečene

Neuskutočnila sa žiadna špecifická štúdia za účelom stanovenia vplyvu poruchy funkcie obličiek alebo pečene na farmakokinetiku guselkumabu. Predpokladá sa, že renálna eliminácia intaktného guselkumabu, t. j. IgG mAb, bude nízka a menej významná; podobne sa predpokladá, že porucha funkcie pečene neovplyvní klírens guselkumabu, keďže IgG mAb sa eliminujú hlavne prostredníctvom intracelulárneho katabolizmu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, toxicity na reprodukciu a vývin pred a po narodení neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní makakom dlhochvostým bol guselkumab dobre znášaný pri intravenóznom a subkutánnom podávaní. Subkutánná dávka 50 mg/kg podaná opiciam jedenkrát za týždeň viedla k hodnotám expozície (AUC) a C_{\max} , ktoré boli minimálne 49-násobne a >200 -násobne vyššie, v tomto poradí, ako hodnoty namerané v klinickej FK štúdiu u ľudí. Navyše nebola zaznamenaná žiadna nežiaduca imunotoxicita ani farmakologické vplyvy na kardiovaskulárnu bezpečnosť počas trvania štúdií toxicity po opakovanom podávaní ani vo farmakologickej štúdiu zameranej na kardiovaskulárnu bezpečnosť u makakov dlhochvostých.

V histopatologických vyšetreniach zvierat liečených až do 24 týždňov ani po 12-týždňovom období rekonvalescencie, počas ktorého bol liek detekovateľný v sére, neboli pozorované žiadne preneoplastické zmeny.

S guselkumabom sa neuskutočnili štúdie mutagenity alebo karcinogenity.

Guselkumab nebolo možné detegovať v materskom mlieku makakov, keď sa meranie uskutočnilo na 28. deň po pôrode.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Histidín
Monohydrát histidíniumpulchloridu
Polysorbát 80
Sacharóza

Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajúte v mrazničke.

Uchovávajúte naplnenú injekčnú striekačku alebo naplnené injekčné pero vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Tremfya 100 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

1 ml roztok v naplnenej sklenenej injekčnej striekačke s pripevnenou ihlou a krytom ihly, zostavenými v automatickom ochrannom kryte ihly.

Tremfya je dostupná v balení obsahujúcom jednu naplnenú injekčnú striekačku a vo viacpočetnom balení obsahujúcom 2 (2 balenia po 1) naplnené injekčné striekačky.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Tremfya 100 mg injekčný roztok v naplnenom injekčnom pere

1 ml roztok v naplnenej sklenenej injekčnej striekačke zostavenej v naplnenom injekčnom pere s automatickým ochranným krytom ihly.

Tremfya je dostupná v balení obsahujúcom jedno naplnené injekčné pero a vo viacpočetnom balení obsahujúcom 2 (2 balenia po 1) naplnené injekčné perá.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Po vybratí naplnenej injekčnej striekačky alebo naplneného injekčného pera z chladničky nechajte naplnenú injekčnú striekačku alebo naplnené injekčné pero v škatuli a nechajte ju dosiahnuť izbovú teplotu tým, že počkáte 30 minút pred injekčným podaním Tremfye. Naplnenou injekčnou striekačkou alebo naplneným injekčným perom sa nemá triasť.

Odporúča sa pred použitím vizuálne skontrolovať naplnenú injekčnú striekačku alebo naplnené injekčné pero. Roztok má byť číry, bezfarebný až svetložltý a môže obsahovať niekoľko malých bielych alebo priesvitných častíc. Tremfya sa nemá použiť, ak je roztok kalný alebo zafarbený alebo obsahuje veľké častice.

Každé balenie Tremfye sa dodáva s letákom obsahujúcim „Návod na použitie“, ktorý ucelene opisuje prípravu a podanie naplnenej injekčnej striekačky alebo naplneného injekčného pera.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse
Belgicko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/17/1234/001 1 naplnená injekčná striekačka
EU/1/17/1234/002 1 naplnené injekčné pero
EU/1/17/1234/003 2 naplnené injekčné perá
EU/1/17/1234/004 2 naplnené injekčné striekačky

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 10. novembra 2017

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2021

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>.