

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Тремфея, 100 мг, раствор для подкожного введения в шприцах.

Тремфея, 100 мг, раствор для подкожного введения в шприц-ручках.

### 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

#### 2.1. Общее описание:

Гуселькумаб – это полностью человеческий иммуноглобулин G1 лямбда (IgG1 $\lambda$ ), моноклональное антитело к интерлейкину (ИЛ)-23, продуцируемое клетками яичников китайского хомячка (СНО) с помощью технологии рекомбинантной ДНК.

#### 2.2. Качественный и количественный состав:

Действующее вещество: гуселькумаб.

Тремфея, 100 мг, раствор для подкожного введения в шприцах

Каждый шприц содержит 100 мг гуселькумаба в 1 мл раствора.

Тремфея, 100 мг, раствор для подкожного введения в шприц-ручках

Каждая шприц-ручка содержит 100 мг гуселькумаба в 1 мл раствора.

Полный перечень вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для подкожного введения.

Прозрачная или слегка опалесцирующая, бесцветная жидкость или жидкость с коричневатым или коричневато-желтоватым или желтоватым оттенком, которая может содержать незначительное количество маленьких прозрачных или белых частиц белка.

### 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

#### 4.1. Показания к применению

##### Бляшечный псориаз

Препарат Тремфея показан для терапии бляшечного псориаза средней и тяжелой степени у взрослых пациентов, которым показана системная терапия.

##### Псориатический артрит

Препарат Тремфея в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом показан для

терапии активного псориатического артрита у взрослых пациентов при отсутствии адекватного ответа или при непереносимости предшествующей терапии базисными противовоспалительными препаратами.

#### **4.2. Режим дозирования и способ применения**

Препарат Тремфея предназначен для применения под контролем и наблюдением врача. Введение препарата может осуществляться медицинским работником или пациентом самостоятельно, после обучения технике выполнения подкожных инъекций.

Каждый шприц и каждая шприц-ручка предназначены только для однократного использования.

##### Режим дозирования

###### *Бляшечный псориаз*

Рекомендуемая доза препарата Тремфея составляет 100 мг в виде подкожной инъекции.

Вторая инъекция осуществляется через 4 недели после первой, с последующими введениями 1 раз каждые 8 недель.

Следует рассмотреть прекращение терапии у пациентов с отсутствием ответа на терапию после 16 недель применения препарата.

###### *Псориатический артрит*

Препарат Тремфея рекомендуется применять в дозе 100 мг в виде подкожной инъекции, вторая инъекция осуществляется через 4 недели после первой, с последующими введениями 1 раз каждые 8 недель.

У пациентов с высоким риском повреждения суставов возможно рассмотреть применение препарата в дозе 100 мг с последующими введениями 1 раз каждые 4 недели.

Следует рассмотреть возможность прекращения применения препарата у пациентов с отсутствием ответа после 24 недель лечения.

##### Особые группы пациентов

###### *Пожилые пациенты (в возрасте от 65 лет и старше)*

Коррекция дозы не требуется.

Информация о применении у пациентов в возрасте от 65 лет и старше ограничена.

###### *Пациенты с нарушением функции почек*

Исследований препарата Тремфея у пациентов с нарушением функции почек не проводилось.

Рекомендации по дозированию отсутствуют.

### *Пациенты с нарушением функции печени*

Исследований препарата Тремфея у пациентов с нарушением функции печени не проводилось.

Рекомендации по дозированию отсутствуют.

### *Дети (в возрасте до 18 лет)*

Безопасность и эффективность препарата Тремфея у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

### Способ применения

Препарат Тремфея предназначен для подкожных инъекций.

### **4.3. Противопоказания**

Тяжелая степень гиперчувствительности к гуселькумабу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Клинически значимые активные инфекции (например, активный туберкулез).

### **4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении**

#### Инфекции

Применение препарата Тремфея может увеличивать риск возникновения инфекций.

Не следует начинать терапию препаратом Тремфея у пациентов с наличием какой-либо клинически значимой активной инфекцией до момента ее разрешения или до начала адекватной терапии инфекции.

Инфекции наблюдались в клинических исследованиях у пациентов с бляшечным псориазом (23% против 21% для плацебо;  $\leq 0,2\%$  серьезных инфекций в обеих группах) и у пациентов с псориатическим артритом (21% в группах препарата Тремфея и плацебо;  $\leq 0,8\%$  серьезных инфекций в обеих группах).

Пациенты, получающие терапию препаратом Тремфея, должны быть проинформированы о том, что при появлении каких-либо признаков клинически значимой хронической или острой инфекции им следует обратиться за медицинской помощью. В случае развития у пациента клинически значимой или серьезной инфекции или при отсутствии ответа на стандартную терапию инфекции, следует проводить тщательное наблюдение за пациентом и отменять терапию препаратом Тремфея до момента разрешения инфекции.

#### Выявление туберкулеза до начала терапии

Перед началом терапии препаратом Тремфея необходимо обследовать пациентов на предмет наличия туберкулеза. Пациенты, получающие терапию препаратом Тремфея,

должны наблюдаться на предмет возникновения признаков и симптомов активного туберкулеза как во время, так и после терапии. Не следует применять препарат Тремфея у пациентов с активным туберкулезом. Следует рассмотреть целесообразность проведения противотуберкулезной терапии перед началом лечения препаратом Тремфея у пациентов с латентным или активным туберкулезом в анамнезе, для которых отсутствует подтверждение проведения адекватного курса терапии туберкулеза.

#### Реакции гиперчувствительности

Реакции гиперчувствительности тяжелой степени, в том числе анафилаксия, отмечались в пострегистрационном периоде применения препарата Тремфея. Некоторые реакции гиперчувствительности тяжелой степени возникали в первые дни после применения гуселькумаба, в том числе крапивница и одышка. При возникновении реакций гиперчувствительности тяжелой степени должно быть немедленно прекращено применение препарата Тремфея и инициирована соответствующая терапия.

#### Вакцинация

Следует рассмотреть необходимость выполнения всех полагающихся по возрасту пациента прививок, в соответствии с календарем прививок, до начала терапии препаратом Тремфея. У пациентов, получающих терапию препаратом Тремфея, живые вакцины не должны применяться (отсутствуют данные об ответе на введение живых или инактивированных вакцин).

В случае необходимости введения живой вирусной или бактериальной вакцины применение препарата Тремфея должно быть приостановлено на срок не менее 12 недель после введения последней дозы и может быть возобновлено не ранее, чем через 2 недели после вакцинации.

### **4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

#### Взаимодействия с субстратами изоферментов CYP450

В исследованиях I фазы у пациентов с псориазом средней и тяжелой степени при однократном введении гуселькумаба изменения системной экспозиции ( $C_{max}$  и  $AUC_{inf}$ ) мидазолама, S-варфарина, омепразола, декстрометорфана и кофеина не являлись клинически значимыми, что свидетельствует о малой вероятности возникновения лекарственного взаимодействия гуселькумаба и субстратов различных изоферментов CYP (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP1A2). При совместном применении с субстратами изоферментов CYP450 коррекция дозы гуселькумаба не требуется.

### Живые вакцины/терапевтические инфекционные агенты

Живые вакцины не должны применяться у пациентов, получающих терапию препаратом Тремфея.

### Сопутствующая иммуносупрессивная терапия или фототерапия

Эффективность и безопасность применения препарата Тремфея в комбинации с иммуносупрессорами, включая биологические препараты, или в комбинации с фототерапией, не изучались.

## **4.6. Фертильность, беременность и лактация**

### Женщины с детородным потенциалом

Способные к деторождению женщины должны использовать эффективные методы контрацепции во время терапии препаратом Тремфея и на протяжении как минимум 12 недель после ее отмены.

### Беременность

Данные о применении гуселькумаба у беременных женщин отсутствуют. В исследованиях у животных не наблюдалось прямого или косвенного неблагоприятного влияния гуселькумаба на беременность, развитие эмбриона/плода, родоразрешение и постнатальное развитие. В качестве меры предосторожности желательно избегать применения препарата Тремфея во время беременности.

### Лактация

В настоящее время неизвестно, происходит ли экскреция гуселькумаба в грудное молоко человека. Поскольку иммуноглобулины G экскретируются в грудное молоко человека, то нельзя исключать риск для младенца, находящегося на грудном вскармливании. Решение о прекращении грудного вскармливания во время терапии препаратом Тремфея и в течение срока вплоть до 12 недель после применения последней дозы или о прекращении терапии должно приниматься с учетом пользы грудного вскармливания для младенца и пользы препарата для здоровья матери.

### Фертильность

Влияние препарата Тремфея на фертильность у человека не оценивалось. В исследованиях у животных не наблюдалось прямого или косвенного неблагоприятного влияния гуселькумаба на фертильность.

#### 4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Не проводилось исследований по оценке влияния применения препарата Тремфея на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

#### 4.8. Нежелательные реакции

##### Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми побочными действиями являются инфекции верхних дыхательных путей.

##### Табличное резюме нежелательных реакций

Побочные действия препарата Тремфея, отмеченные в ходе клинических исследований у пациентов с псориазом и в пострегистрационном периоде, представлены в Таблице 1. Частота побочных реакций была основана на тех, которые произошли в течение плацебо-контролируемых периодов исследования при псориазе (VOYAGE 1 и VOYAGE 2) и псориатическом артрите (DISCOVER 1 и DISCOVER 2). В основном, профиль безопасности был схожим по дозам и показаниям. Побочные действия приведены в соответствии с системно-органной классификацией и в порядке убывания их частоты с использованием следующих обозначений: очень часто ( $\geq 1/10$  случаев), часто ( $\geq 1/100$  и  $< 1/10$  случаев), нечасто ( $\geq 1/1000$  и  $< 1/100$  случаев), редко ( $\geq 1/10000$  и  $< 1/1000$  случаев), очень редко ( $< 1/10000$  случаев) и частота неизвестна (невозможно оценить частоту на основании доступных данных).

**Таблица 1. Побочные действия.**

Системно-органный класс	Побочное действие и частота
Инфекции и инвазии	Очень часто: инфекции дыхательных путей Нечасто: инфекции, вызываемые вирусом простого герпеса, грибковые инфекции кожи, гастроэнтерит
Лабораторные и инструментальные данные	Часто: повышение активности трансаминаз Нечасто: снижение числа нейтрофилов
Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто: гиперчувствительность, анафилактическая реакция
Нарушения со стороны нервной системы	Часто: головная боль

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Часто: диарея
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	Нечасто: сыпь, крапивница
Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани	Часто: артралгия
Общие нарушения и реакции в месте введения препарата	Часто: реакции в месте инъекции

#### Описание отдельных нежелательных реакций

##### *Повышение активности трансаминаз*

В двух клинических исследованиях псориатического артрита фазы III, в ходе плацебо-контролируемого периода, повышение активности трансаминаз (включая повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышение активности аспаратаминотрансферазы (АСТ), повышение активности печеночных ферментов, повышение активности трансаминаз, нарушение функциональных проб печени, гипертрансаминаземию) отмечалось более часто в группе пациентов, получавших терапию препаратом Тремфея (у 8,6 % пациентов в группе, получавшей 100 мг 1 раз каждые 4 недели и у 8,3 % пациентов в группе, получавшей 100 мг 1 раз каждые 8 недель), по сравнению с группой плацебо (4,6 %). В течение года терапии повышение активности трансаминаз отмечалось у 12,9 % пациентов, получавших препарат 1 раз каждые 4 недели и у 11,7% пациентов, получавших препарат 1 раз каждые 8 недель.

На основании лабораторной оценки увеличение количества случаев повышения активности печеночных ферментов наблюдалось у пациентов, получавших терапию препаратом Тремфея 1 раз каждые 4 недели по сравнению с пациентами, получавшими препарат Тремфея 1 раз каждые 8 недель или плацебо. Чаще всего повышение активности трансаминаз (АЛТ и АСТ) составляло  $\leq 3 \times$  верхняя граница нормы (ВГН). Повышение активности трансаминаз от  $> 3 \times$  ВГН до  $\leq 5 \times$  ВГН и  $> 5 \times$  ВГН встречалось редко (таблица 2).

**Таблица 2. Увеличение доли пациентов с повышением активности трансаминаз, по сравнению с исходным значением, в 2-х клинических исследованиях псориатического артрита фазы III.**

	24 недели терапии <sup>а</sup>			1 год терапии <sup>б</sup>	
	Плацебо N=370	Тремфея 100 мг 1 раз в 8 недель N=373	Тремфея 100 мг 1 раз в 4 недели N=371	Тремфея 100 мг 1 раз в 8 недель N=373	Тремфея 100 мг 1 раз в 4 недели N=371
<b>АЛТ</b>					
от > 1 до ≤ 3 × ВГН	30,0 %	28,2 %	35,0 %	33,5 %	41,2 %
от > 3 до ≤ 5 × ВГН	1,4 %	1,1 %	2,7 %	1,6 %	4,6 %
> 5 × ВГН	0,8 %	0,8 %	1,1 %	1,1 %	1,1 %
<b>АСТ</b>					
от > 1 до ≤ 3 × ВГН	20,0 %	18,8 %	21,6 %	22,8 %	27,8 %
от > 3 до ≤ 5 × ВГН	0,5 %	1,6 %	1,6 %	2,9 %	3,8 %
> 5 × ВГН	1,1 %	0,5 %	1,6 %	0,5 %	1,6 %

<sup>а</sup> плацебо-контролируемый период

<sup>б</sup> пациенты изначально рандомизированы в группу препарата

Частота повышения активности трансаминаз (АЛТ и АСТ) в клинических исследованиях у пациентов с псориазом в течение 1-го года терапии препаратом Тремфея в режиме 1 раз каждые 8 недель была сопоставима с таковой в клинических исследованиях у пациентов с псориатическим артритом при терапии препаратом Тремфея в режиме 1 раз каждые 8 недель. В течение 5-ти лет терапии частота повышения активности трансаминаз не увеличивалась по сравнению с таковой через 1 год терапии гуселькумабом. Чаще всего повышение активности трансаминаз составляло ≤ 3 × ВГН.

В большинстве случаев повышение активности трансаминаз имело преходящий характер и не приводило к отмене терапии.

#### *Снижение числа нейтрофилов*

В двух клинических исследованиях псориатического артрита фазы III, в ходе плацебо-контролируемого периода, побочное действие в виде снижения числа нейтрофилов чаще отмечалось в группе пациентов, получавших препарат Тремфея (0,9 %), по сравнению с группой плацебо (0 %). В течение 1-го года терапии побочное действие в виде снижения числа нейтрофилов отмечалось у 0,9 % пациентов, получавших препарат Тремфея. В большинстве случаев снижение числа нейтрофилов имело легкую степень, являлось преходящим, не ассоциировалось с инфекцией и не приводило к отмене терапии.



### *Гастроэнтерит*

В двух клинических исследованиях фазы III, в ходе плацебо-контролируемого периода, гастроэнтерит чаще отмечался в группе пациентов, получавших препарат Тремфея (1,1 %), по сравнению с группой плацебо (0,7 %). На 264 неделе исследования у 5,8 % всех пациентов, получавших препарат Тремфея, был отмечен гастроэнтерит. Побочная реакция гастроэнтерит не являлась серьезной и не приводила к отмене терапии препаратом Тремфея на 264 неделе.

### *Реакции в месте введения*

В двух клинических исследованиях III фазы на 48 неделе 0,7 % инъекций препарата Тремфея и 0,3 % инъекций плацебо вызывали реакции в месте введения. На 264 неделе 0,4 % инъекций препарата Тремфея вызывали реакции в месте введения. Реакции в месте введения в основном были от легкой до средней степени, ни одна из них не являлась серьезной и только в одном случае привели к прекращению терапии препаратом Тремфея.

В двух клинических исследованиях псориатического артрита фазы III в течение 24-х недель количество пациентов, у которых отмечалась как минимум одна реакция в месте введения, было незначительным, и в группе препарата Тремфея таких пациентов было немного больше, чем в группе плацебо: 5 (1,3 %) пациентов в группе, получавшей терапию препаратом Тремфея 1 раз в 8 недель, 4 (1,1 %) пациента в группе, получавшей терапию препаратом Тремфея 1 раз в 4 недели и 1 (0,3 %) пациент в группе плацебо. Один пациент прекратил терапию препаратом Тремфея из-за реакции в месте введения в ходе плацебо-контролируемого периода клинического исследования псориатического артрита. В течение 1-го года терапии доля пациентов, у которых возникала как минимум одна реакция в месте введения, составляла 1,6 % и 2,4 % в группах терапии препаратом Тремфея 1 раз в 8 недель или 1 раз в 4 недели, соответственно. В целом, частота инъекций, ассоциированных с реакциями в месте введения, наблюдаемая в клинических исследованиях псориатического артрита, в течение плацебо-контролируемого периода, была схожа с таковой в клинических исследованиях псориаза.

### *Иммуногенность*

Иммуногенность препарата Тремфея оценивалась с использованием чувствительного метода иммунологического анализа, устойчивого к воздействию препарата.

При объединенном анализе исследований II и III фазы у пациентов с псориазом и псориатическим артритом образование антител к препарату было отмечено у 5 % пациентов,

получавших терапию препаратом Трёмфея в течение срока вплоть до 52-х недель. Среди пациентов, у которых было выявлено образование антител к препарату, примерно у 8 % антитела были классифицированы как нейтрализующие, что составляет 0,4 % от общего числа пациентов, получавших препарат Трёмфея. В объединенном анализе исследований III фазы у пациентов с псориазом образование антител к препарату было выявлено примерно у 15 % пациентов, получавших препарат Трёмфея, в течение срока вплоть до 264-х недель терапии. Среди пациентов, у которых было выявлено образование антител к препарату, примерно у 5 % антитела были классифицированы как нейтрализующие, что составляет 0,76 % от общего числа пациентов, получавших препарат Трёмфея. Присутствие антител к препарату не вызывало снижения эффективности препарата или развития реакций в месте введения препарата.

#### Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

#### Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Тел.: +7 (495) 698-45-38, +7 (499) 578-02-30

Эл. почта: [info@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:info@roszdravnadzor.gov.ru)

Сайт: [www.roszdravnadzor.gov.ru](http://www.roszdravnadzor.gov.ru)

#### Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, ул. А.Иманова, д. 13

Тел.: + 7 (7172) 78-98-28

Эл.почта: [pdlc@dari.kz](mailto:pdlc@dari.kz)

Сайт: [www.ndda.kz](http://www.ndda.kz)

## 4.9. Передозировка

Однократное внутривенное введение препарата Тремфея в дозах вплоть до 987 мг (10 мг/кг) у здоровых добровольцев и однократное подкожное введение препарата Тремфея в дозах вплоть до 300 мг у пациентов с псориазом в ходе клинических исследований не вызывали токсичности, требующей ограничения дозы. В случае возникновения передозировки следует наблюдать пациента на предмет жалоб или симптомов побочных действий препарата, и в случае необходимости немедленно начать симптоматическую терапию.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### 5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты, ингибиторы интерлейкинов.

Код АТХ: L04AC16.

#### Механизм действия

Гуселькумаб – это моноклональное человеческое антитело типа IgG1 $\lambda$ , которое селективно связывается с белком интерлейкина 23 (ИЛ-23) с высокой специфичностью и аффинностью. ИЛ-23 – это регуляторный цитокин, который влияет на дифференцировку, распространение и жизнеспособность субпопуляций Т-клеток (например, Th17 и Tc17) и незрелых субпопуляций иммунных клеток, являющихся источником эффекторных цитокинов, включая ИЛ-17А, ИЛ-17F и ИЛ-22, способствующих развитию воспалительных заболеваний. В исследованиях у людей было показано, что селективная блокада ИЛ-23 нормализует выработку этих цитокинов.

Концентрация ИЛ-23 повышена в коже у пациентов с бляшечным псориазом. В исследованиях *in vitro* было показано, что гуселькумаб подавляет биологическую активность ИЛ-23 путем блокирования его взаимодействия с рецептором ИЛ-23 на поверхности клеток с последующим нарушением опосредованных ИЛ-23 сигнальных, активирующих и цитокиновых каскадов. Клинические эффекты гуселькумаба при бляшечном псориазе и псориатическом артрите связаны с блокадой цитокинового пути ИЛ-23.

#### Фармакодинамические эффекты

В ходе исследования I фазы было показано, что терапия гуселькумабом приводит к снижению экспрессии генов пути ИЛ-23/Th17 и изменению профиля экспрессии генов, ассоциированных с псориазом. Это было продемонстрировано при помощи сравнения

результатов анализа матричной РНК, полученной из биопсийного материала пораженной кожи пациентов с псориазом на 12-ой неделе исследования, с исходными данными. В ходе того же исследования I фазы, терапия гуселькумабом приводила к улучшению гистологических показателей на 12-ой неделе, включая снижение толщины эпидермального слоя кожи и уменьшение удельного количества Т-клеток. Кроме того, в ходе исследований II фазы и III фазы бляшечного псориаза было показано снижение плазменных концентраций ИЛ-17А, ИЛ-17F и ИЛ-22 в группе пациентов, получавших терапию гуселькумабом, по сравнению с группой плацебо. Эти результаты соотносятся с положительным клиническим эффектом, наблюдаемым при применении гуселькумаба у пациентов с бляшечным псориазом.

В ходе исследования III фазы псориатического артрита наблюдаемые пациенты имели повышенные сывороточные концентрации белков острой фазы: С-реактивного белка, сывороточного амилоида А и ИЛ-6; Th17-эффекторных цитокинов ИЛ-17А, ИЛ-17F и ИЛ-22 в начале исследования. Гуселькумаб снижал концентрацию этих белков в течении 4-х недель после начала терапии. На 24-ой неделе терапия гуселькумабом приводила к снижению концентрации этих белков по сравнению с исходной и по сравнению с группой плацебо. У пациентов, получавших терапию препаратом Тремфея, на 24-ой неделе терапии концентрация ИЛ-17А и ИЛ-17F в сыворотке была схожа с таковой у демографически эквивалентной когорты здоровых добровольцев.

#### *Иммуногенность*

##### *Бляшечный псориаз*

Так же, как и другие белковые препараты, гуселькумаб обладает потенциальной иммуногенностью. При объединенном анализе исследований II и III фазы образование антител к гуселькумабу было отмечено у 5,5% пациентов, получавших терапию препаратом Тремфея в течение срока вплоть до 52-х недель. Среди пациентов, у которых было выявлено образование антител к препарату, примерно у 7% антитела были классифицированы как нейтрализующие, что составляет 0,4% от общего числа пациентов, получавших препарат Тремфея.

В анализе объединенных данных исследований III фазы примерно у 15 % пациентов, получавших терапию препаратом Тремфея, отмечено образование антител к препарату при продолжительности терапии вплоть до 264 недель. Примерно у 5 % пациентов из числа тех, у кого отмечались антитела к препарату, антитела классифицировались как

нейтрализующие, что соответствует 0,76 % от общего числа пациентов, получавших терапию препаратом Тремфея.

Образование антител к препарату не было ассоциировано с более низкой его эффективностью или с развитием реакций в месте введения препарата.

#### Псориазический артрит

При объединенном анализе исследований III фазы (DISCOVER 1 and DISCOVER 2) образование антител к гуселькумабу было отмечено у 4,5 % (n=49) пациентов, получавших терапию препаратом Тремфея, в течение срока вплоть до 52-х недель терапии. Среди таких пациентов, 5 пациентов имели антитела, которые были классифицированы как нейтрализующие, и у 3-х пациентов развились реакции в месте введения препарата. В целом, небольшое количество пациентов, которые были положительными в отношении антител к гуселькумабу, ограничивает возможность сделать однозначный вывод о влиянии иммуногенности на фармакокинетику и эффективность гуселькумаба.

#### Клиническая эффективность и безопасность

##### *Бляшечный псориаз (взрослые пациенты)*

Эффективность и безопасность препарата Тремфея оценивали в четырех многоцентровых, рандомизированных, двойных слепых исследованиях III фазы с плацебо и/или активным контролем (VOYAGE 1, VOYAGE 2, NAVIGATE и ORION) у взрослых пациентов с хроническим бляшечным псориазом средней и тяжелой степени, которым показана системная терапия или фототерапия.

##### Исследования с использованием плацебо и адалимумаба в качестве контроля – VOYAGE 1 и VOYAGE 2

В исследовании VOYAGE 1 оценивались безопасность и эффективность препарата Тремфея по сравнению с плацебо и адалимумабом у 837 пациентов с бляшечным псориазом. Пациенты, рандомизированные в группу препарата Тремфея, получали препарат Тремфея в дозе 100 мг на неделях 0 и 4 и каждые 8 недель в дальнейшем. Пациенты, рандомизированные в группу адалимумаба, получали адалимумаб в дозе 80 мг на неделе 0 и 40 мг на неделе 1 подкожно с последующим применением в дозе 40 мг каждые 2 недели вплоть до недели 47. Все пациенты, включая рандомизированных в группу адалимумаба на неделе 0, получали препарат Тремфея в дозе 100 мг на неделе 52 и каждые 8 недель в дальнейшем. Пациенты, рандомизированные в группу плацебо, получали препарат Тремфея на неделях 16, 20 и каждые 8 недель в дальнейшем.

В исследовании VOYAGE 2 изучались безопасность и эффективность препарата Тремфея по сравнению с плацебо и адалимумабом у 992 пациентов с бляшечным псориазом. Пациенты, рандомизированные в группу препарата Тремфея, получали препарат Тремфея в дозе 100 мг на неделях 0, 4, 12 и 20. Пациенты, рандомизированные в группу адалимумаба, получали адалимумаб в дозе 80 мг на неделе 0 и в дозе 40 мг на неделе 1 подкожно с последующим получением дозы 40 мг каждые 2 недели вплоть до недели 23. Рандомизированные в группу плацебо пациенты получали препарат Тремфея в дозе 100 мг на неделях 16 и 20. Для оценки терапевтической пользы поддерживающей терапии препаратом Тремфея рандомизированные в группу препарата Тремфея на неделе 0 пациенты, достигшие ответа PASI 90 к неделе 28, были повторно рандомизированы с целью продолжения поддерживающей терапии препаратом Тремфея или отмены терапии. У пациентов после отмены терапии возобновлялась терапия препаратом Тремфея (в дозах на момент начала возобновления терапии, 4 недели спустя и каждые 8 недель в дальнейшем) при снижении поражения PASI по меньшей мере на 50% по сравнению с неделей 28. Пациенты, рандомизированные в группу адалимумаба на неделе 0, не достигшие ответа PASI 90, получали препарат Тремфея на неделе 28, 32 и каждые 8 недель в дальнейшем. На неделе 76 все участники начинали получать терапию препаратом Тремфея в открытом режиме каждые 8 недель.

Совместные первичные конечные точки в исследованиях VOYAGE 1 и VOYAGE 2 представляли собой доли участников, достигших показателя IGA 0 (чистая кожа) или 1 (минимальные изменения), и доли участников, достигших ответа PASI 90 к неделе 16, при сравнении группы препарата Тремфея и группы плацебо. В обоих исследованиях вторичные конечные точки, основанные на сравнении данных в группах препарата Тремфея и адалимумаба, включали долю участников, достигших показателя IGA 0 (чистая кожа) или 1 (минимальные изменения) и ответов PASI 90 и PASI 75 к неделе 16, а также доли участников, достигших показателя IGA 0 (чистая кожа), показателя IGA 0 или 1 (чистая кожа или минимальные изменения), ответов PASI 75, PASI 90 и PASI 100 к неделе 24 и к неделе 48 в исследовании VOYAGE 1.

В целом, исходные характеристики болезни были схожими во всех группах в исследованиях VOYAGE 1 и VOYAGE 2. Большинство участников составляли мужчины европеоидной расы. Средний возраст составил приблизительно 44 года, средняя масса тела составила приблизительно 90 кг.

Исходные характеристики болезни были похожими в исследуемых популяциях в исследованиях VOYAGE 1 и VOYAGE 2, при этом медиана площади поврежденной поверхности тела составляла 22% и 24%, медиана исходного показателя PASI составляла 19 в обоих исследованиях, исходная степень тяжести по IGA была отмечена у 25% и 23% пациентов, а псориатический артрит в анамнезе отмечался у 19% и 18% пациентов, соответственно.

Из всех участников, включенных в исследования VOYAGE 1 и 2, 32% и 29% пациентов ранее не получали традиционную системную терапию и терапию биологическими препаратами; 54% и 57% получали предшествующую фототерапию, а 62% и 64% получали предшествующую традиционную системную терапию, соответственно. В обоих исследованиях 21% пациентов получал предшествующую терапию биологическими системными препаратами, при этом 11% получили по меньшей мере один ингибитор фактора некроза опухоли альфа (ФНО $\alpha$ ), а приблизительно 10% получали терапию антагонистами IL-12/IL-23.

#### Обзор клинических результатов

##### Результаты PASI и IGA, VOYAGE 1 и VOYAGE 2

В исследованиях VOYAGE 1 и VOYAGE 2 ответ PASI 90 и показатель 0 или 1 по IGA (чистая кожа или минимальные изменения) были достигнуты у достоверно большей доли пациентов, рандомизированных в группу препарата Тремфея, по сравнению с группой плацебо к неделе 16 ( $p < 0,001$  для всех сравнений) (см. таблицу 3).

Для препарата Тремфея показано преимущество по сравнению с адалимумабом по конечным точкам эффективности в виде ответов PASI 75, PASI 90 и показателей 0 или 1 (чистая кожа или минимальные изменения) по IGA к неделе 16 в обоих исследованиях ( $p < 0,001$  для всех сравнений). Также было показано преимущество препарата Тремфея перед адалимумабом в отношении ответов PASI 75, PASI 90, PASI 100, по частоте достижения показателя 0 по IGA (чистая кожа) и 0 или 1 по IGA (чистая кожа или минимальные изменения) к неделе 24 в обоих исследованиях и к неделе 48 в исследовании VOYAGE 1 ( $p < 0,001$  для всех сравнений) (см. Таблицу 3).

Частота ответа на препарат Тремфея была схожа в разных подгруппах при разделении по возрасту, полу, расовой принадлежности, массе тела, локализации бляшек и исходному показателю PASI. Показатели частоты ответов у пациентов с одновременным наличием псориатического артрита были сходными с таковыми в общей популяции пациентов с

бляшечным псориазом. Подтверждена эффективность препарата Тремфея у пациентов, ранее не получавших системную терапию, ранее получавших системную терапию, ранее не получавших биологические препараты и ранее получавших биологические препараты.

**Таблица 3. Обзор клинических ответов в исследованиях VOYAGE 1 и VOYAGE 2 у пациентов с псориазом.**

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



NA = не применимо.

<sup>a</sup>  $p < 0,001$  для сравнения препарата Тремфея и плацебо.

<sup>b</sup>  $p < 0,001$  для сравнения препарата Тремфея и адалимумаба по основным вторичным конечным точкам.

<sup>c</sup>  $p < 0,001$  для сравнения препарата Тремфея и адалимумаба.

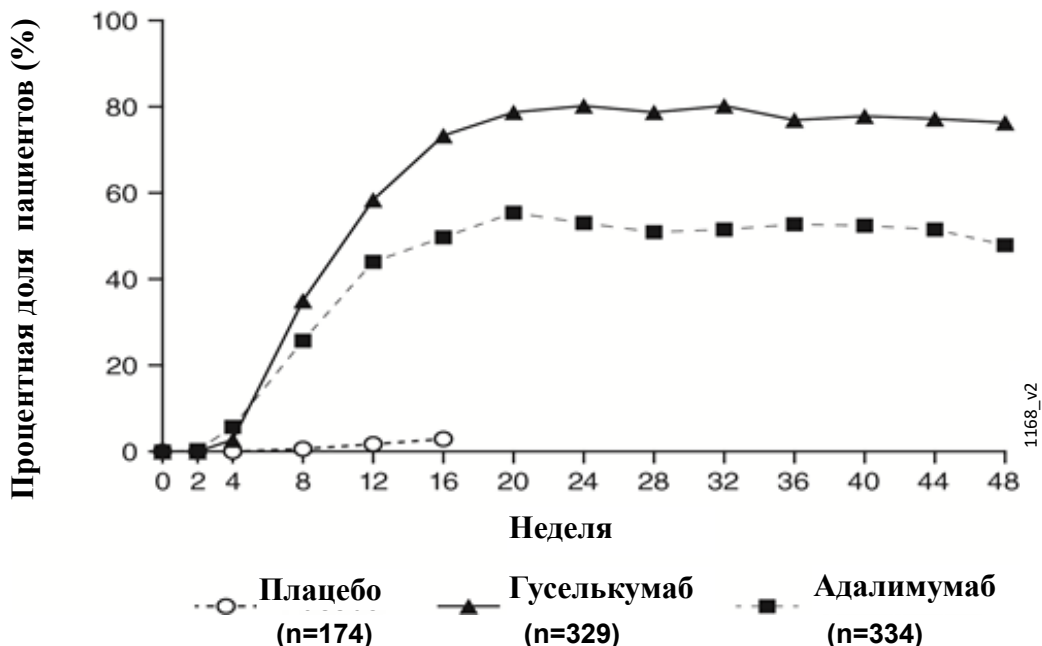
<sup>d</sup>  $p < 0,001$  для сравнения препарата Тремфея и плацебо по совместным первичным конечным точкам.

<sup>e</sup> Сравнения между препаратом Тремфея и адалимумабом не проводились.

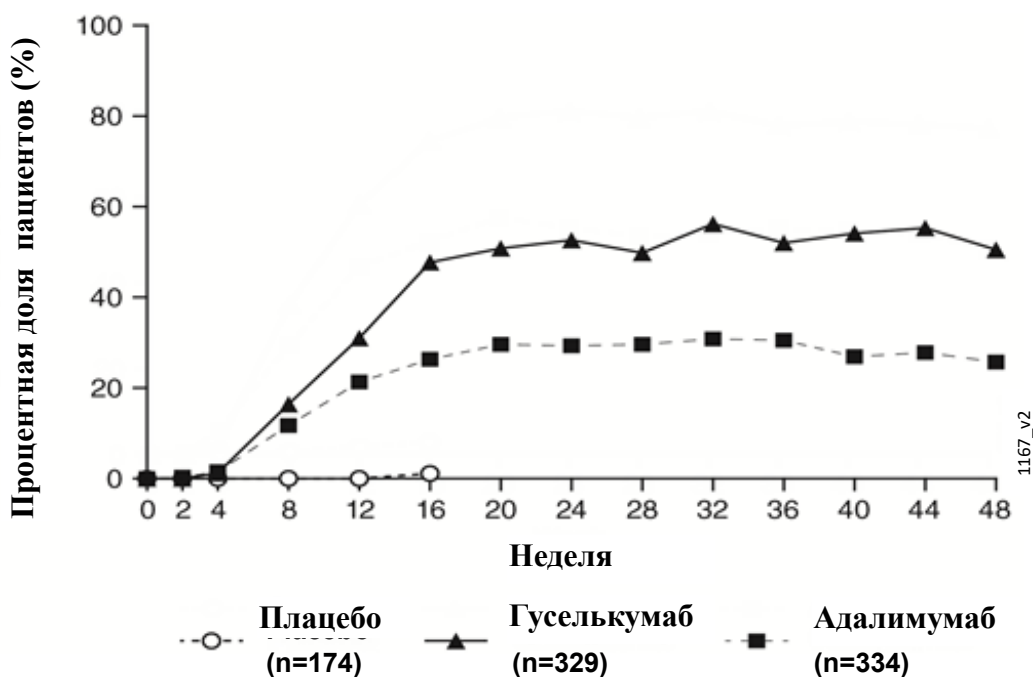
### Ответ с течением времени

Для препарата Тремфея показано быстрое наступление эффекта при достоверно более высоком процентном улучшении по PASI по сравнению с плацебо уже на неделе 2 ( $p < 0,001$ ). Доля пациентов, достигших ответа PASI 90, была количественно выше для препарата Тремфея по сравнению с адалимумабом, начиная с недели 8, при этом отличие достигло максимума приблизительно на неделе 20 (VOYAGE 1 и VOYAGE 2) и сохранялось вплоть до недели 48 (VOYAGE 1). В исследовании VOYAGE 1 у пациентов, получавших постоянную терапию препаратом Тремфея, ответ PASI 90 сохранялся с недели 52 до недели 252.

**Рисунок 1. Процентные доли пациентов, достигших ответа PASI 90 к неделе 48, по визитам (пациентов, рандомизированных на неделе 0) в ходе исследования VOYAGE 1.**



**Рисунок 1. Процентные доли пациентов, достигших показателя IGA 0 (чистая кожа) к неделе 48, по визитам (пациентов, рандомизированных на неделе 0) в ходе исследования VOYAGE 1.**



#### Поддерживающая терапия и стойкость ответа

Для оценки поддерживающей терапии и стойкости ответа пациенты, изначально рандомизированные в группу препарата Тремфея с ответом PASI 90 к неделе 28 в исследовании VOYAGE 2, были повторно рандомизированы для продолжения поддерживающей терапии препаратом Тремфея или отмены терапии (то есть, получения плацебо). На неделе 48, 88,6 % пациентов в группе постоянной поддерживающей терапии достигли ответа PASI 90 по сравнению с группой отмены, где доля таких пациентов составила 36,8% ( $p < 0,001$ ). Утрата ответа PASI 90 была отмечена уже через 4 недели после отмены терапии, при этом медиана времени до утраты PASI 90 составила приблизительно 15 недель.

Следовательно, рекомендуется применение режима поддерживающей терапии каждые 8 недель.

#### Эффективность повторного лечения

В исследовании VOYAGE 2 у 80% пациентов, которым была отменена терапия, а в дальнейшем возобновлено лечение препаратом Тремфея, сохранился ответ PASI 90 при оценке через 20 недель после начала повторного лечения.

#### Эффективность и безопасность у пациентов после перехода с адалимумаба на препарат Тремфея

В исследовании VOYAGE 2 среди 112 получавших адалимумаб пациентов, у которых не удалось достигнуть ответа PASI 90 к неделе 28, 66% и 76% достигли ответа PASI 90 спустя

20 и 44 недели лечения препаратом Тремфея, соответственно.

У пациентов после перехода с терапии адалимумабом на терапию гуселькумабом не отмечено новых проблем со стороны безопасности.

Анализы, связанные с регионарным псориазом

При псориазе с поражением волосистой части головы, кистей, стоп и ногтей, у пациентов, рандомизированных в группу препарата Тремфея, отмечены значительные улучшения по сравнению с группой плацебо к неделе 16. Показано превосходство препарата Тремфея по сравнению с адалимумабом при лечении псориаза с поражением волосистой части головы или кистей и стоп к неделе 24 (VOYAGE 1 и VOYAGE 2) и неделе 48 (VOYAGE 1) ( $p \leq 0,001$  для всех сравнений, за исключением  $p < 0,05$  для hf-PGA 0/1 и f-PGA 0/1 к неделе 48 в исследовании VOYAGE 1 и для hf-PGA 0/1 к неделе 24 в исследовании VOYAGE 2).

**Таблица 4. Обзор ответов при регионарном псориазе в исследованиях VOYAGE 1 и VOYAGE 2.**

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Плацебо	Тремфея	Адалимумаб	Плацебо	Тремфея	Адалимумаб
<b>Общая оценка исследователем состояния кожи головы (ss-IGA) (N) <sup>a</sup></b>	145	277	286	202	408	194
<b>ss-IGA 0 <sup>b, c</sup>, n (%)</b>						
Неделя 16	11 (7,6%)	191 (69,0%)	155 (54,2%)	18 (8,9%)	256 (62,7%)	102 (52,6%)
Неделя 24	NA	193 (69,7%)	161 (56,3%)	NA	286 (70,1%)	109 (56,2%)
Неделя 48	NA	181 (65,3%)	146 (51,0%)	NA	NA	NA
<b>ss-IGA 0/1 <sup>b</sup>, n (%)</b>						
Неделя 16	21 (14,5%)	231 (83,4%) <sup>d</sup>	201 (70,3%) <sup>e</sup>	22 (10,9%)	329 (80,6%) <sup>d</sup>	130 (67,0%) <sup>e</sup>
Неделя 24	NA	234 (84,5%)	198 (69,2%) <sup>g</sup>	NA	348 (85,3%)	131 (67,5%) <sup>g</sup>
Неделя 48	NA	217 (78,3%)	173 (60,5%) <sup>g</sup>	NA	NA	NA
<b>Общая оценка врачом состояния кистей и/или стоп (hf-PGA) (N) <sup>a</sup></b>	43	90	95	63	114	56
<b>hf-PGA 0 <sup>b, c</sup>, n (%)</b>						

Неделя 16	4 (9,3%)	57 (63,3%)	41 (43,2%)	8 (12,7%)	74 (64,9%)	29 (51,8%)
Неделя 24	NA	67 (74,4%)	47 (49,5%)	NA	86 (75,4%)	29 (51,8%)
Неделя 48	NA	64 (71,1%)	51 (53,7%)	NA	NA	NA
<b>hf-PGA 0/1<sup>b</sup>, n (%)</b>						
Неделя 16	6 (14,0%)	66 (73,3%) <sup>f</sup>	53 (55,8%) <sup>e</sup>	9 (14,3%)	88 (77,2%) <sup>f</sup>	40 (71,4%) <sup>e</sup>
Неделя 24	NA	71 (78,9%)	54 (56,8%) <sup>g</sup>	NA	93 (81,6%)	37 (66,1%) <sup>h</sup>
Неделя 48	NA	68 (75,6%)	59 (62,1%) <sup>h</sup>	NA	NA	NA
<b>Общая оценка врачом состояния ногтей пальцев рук (f-PGA) (N)<sup>a</sup></b>	88	174	173	123	246	124
<b>f-PGA 0<sup>c</sup>, n (%)</b>						
Неделя 16	2 (2,3%)	16 (9,2%)	32 (18,5%)	6 (4,9%)	36 (14,6%)	24 (19,4%)
Неделя 24	NA	42 (24,1%)	45 (26,0%)	NA	73 (29,7%)	38 (30,6%)
Неделя 48	NA	74 (42,5%)	73 (42,2%)	NA	NA	NA
<b>f-PGA 0/1, n (%)</b>						
Неделя 16	14 (15,9%)	68 (39,1%) <sup>f</sup>	88 (50,9%) <sup>e</sup>	18 (14,6%)	128 (52,0%) <sup>f</sup>	74 (59,7%) <sup>e</sup>
Неделя 24	NA	98 (56,3%)	108 (62,4%) <sup>i</sup>	NA	154 (62,6%)	83 (66,9%) <sup>i</sup>
Неделя 48	NA	130 (74,7%)	107 (61,8%) <sup>h</sup>	NA	NA	NA
<b>Индекс тяжести псориаза ногтей (NAPSI)<sup>a</sup> (N)</b>	99	194	191	140	280	140
<b>Процент поражения, средний (CO)</b>						
Неделя 16	-0,9 (57,9)	34,4 (42,4) <sup>f</sup>	38,0 (53,9) <sup>e</sup>	1,8 (53,8)	39,6 (45,6) <sup>f</sup>	46,9 (48,1) <sup>e</sup>
Неделя 24	NA	49,8 (44,2)	49,4 (60,0) <sup>i</sup>	NA	55,0 (46,8)	53,7 (49,5) <sup>i</sup>
Неделя 48	NA	68,1 (43,0)	61,4 (49,2) <sup>i</sup>	NA	NA	NA

NA = не применимо.

<sup>a</sup> Включает только участников с показателями ss-IGA, f-PGA, hf-PGA  $\geq 2$  исходно или с исходным показателем NAPSI  $> 0$ .

<sup>b</sup> Включает только участников с улучшением на  $\geq 2$  степени от исходного уровня по показателям ss-IGA и/или hf-PGA.

<sup>c</sup> Для данной конечной точки не проводилось формального сравнения между любыми терапевтическими группами.

<sup>d</sup>  $p < 0,001$  для сравнения препарата Тремфея и плацебо по основной вторичной конечной точке.

---

<sup>e</sup> Сравнения между препаратом Трёмфёя и адалимумабом не проводились.

<sup>f</sup>  $p < 0,001$  для сравнения между препаратом Трёмфёя и плацебо.

<sup>g</sup>  $p \leq 0,001$  для сравнения между препаратом Трёмфёя и адалимумабом.

<sup>h</sup>  $p < 0,05$  для сравнения между препаратом Трёмфёя и адалимумабом.

<sup>i</sup>  $p =$  не существенно для сравнения между препаратом Трёмфёя и адалимумабом.

#### Параметры, регистрируемые самими пациентами

В исследованиях VOYAGE 1 и VOYAGE 2 с помощью PSSD оценивались параметры субъективных и объективных симптомов псориаза, регистрируемые самими пациентами; показатели специфического для конкретного заболевания качества жизни, связанного со здоровьем, оценивались на неделях 16, 24, 48, 76, 100, 124, 156, 172, 204, 228 и 252.

#### Дневник объективных и субъективных симптомов псориаза (PSSD)

В исследованиях VOYAGE 1 и VOYAGE 2 у пациентов, получавших препарат Трёмфёя, было показано существенное более выраженное улучшение объективных и субъективных симптомов по PSSD от исходного уровня по сравнению с плацебо к неделе 16 и по сравнению с адалимумабом к неделе 24 (VOYAGE 1 и VOYAGE 2) и неделе 48 (VOYAGE 1) (см. Таблицу 5). Показано более выраженное улучшение при применении препарата Трёмфёя по сравнению с плацебо уже на неделе 2.

У достоверно большей доли пациентов, получавших препарат Трёмфёя, было достигнуто клинически значимое улучшение (снижение на  $\geq 40$  пунктов) от исходного уровня по показателю субъективных симптомов и показателю объективных симптомов в PSSD по сравнению с плацебо к неделе 16 и по сравнению с адалимумабом к неделе 24 (VOYAGE 1 и VOYAGE 2) и к неделе 48 (VOYAGE 1) ( $p \leq 0,002$ , для всех сравнений). У достоверно большей доли пациентов, получавших препарат Трёмфёя, по сравнению с плацебо к неделе 16 и по сравнению с адалимумабом к неделе 24 (VOYAGE 1 и VOYAGE 2) и неделе 48 (VOYAGE 1), был достигнут показатель 0 по PSSD для субъективных и объективных симптомов (субъективные и объективные симптомы отсутствуют) ( $p < 0,001$ , для всех сравнений, за исключением  $p = 0,003$  для значения 0 для объективных симптомов к неделе 24 в исследовании VOYAGE 2) (см. Таблицу 5).

Достоверно более выраженное улучшение по каждому из отдельных пунктов по шкале субъективных симптомов PSSD (зуд, боль, жжение, покалывание и чувство стягивания кожи) и по шкале объективных симптомов PSSD (сухость кожи, потрескивание, образование чешуек, шелушение, покраснение и кровотечение) было отмечено у пациентов, получавших препарат Трёмфёя, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо к неделе

16, и по сравнению с участниками, получавшими адалимумаб к неделе 24 (VOYAGE 1 и VOYAGE 2) и неделе 48 (VOYAGE 1).

В исследовании VOYAGE 1 у пациентов, получавших постоянную терапию препаратом Тремфея, сохранялось улучшение показателя PSSD вплоть до недели 252.

Дерматологический индекс качества жизни (DLQI)

Достоверно более значимое улучшение показателя DLQI от исходного уровня наблюдалось у пациентов, получавших препарат Тремфея, по сравнению с плацебо к неделе 16 (для всех сравнений,  $p < 0,001$ ). У достоверно большей доли пациентов, получавших препарат Тремфея, был достигнут показатель DLQI 0 или 1 (отсутствие влияния псориаза на качество жизни, связанное со здоровьем) по сравнению с плацебо к неделе 16 и по сравнению с адалимумабом к неделе 24 (VOYAGE 1 и VOYAGE 2) и неделе 48 (VOYAGE 1) (для всех сравнений,  $p < 0,001$ ) (см. Таблицу 5).

В исследовании VOYAGE 1 у пациентов, получавших постоянную терапию препаратом Тремфея, сохранялось улучшение показателей DLQI вплоть до недели 252.

**Таблица 5. Обзор параметров, регистрируемых самими пациентами, в исследованиях VOYAGE 1 и VOYAGE 2 при псориазе.**

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Плацебо	Тремфея	Адалимумаб	Плацебо	Тремфея	Адалимумаб
<b>Изменения по шкале PSSD по субъективным симптомам от исходного уровня</b>						
Участники с имеющимися исходными значениями	129	249	274	198	411	201
Среднее (CO)						
К неделе 16	-3,0 (19,6)	-41,9 (24,6) <sup>a</sup>	-35,4 (28,5) <sup>b</sup>	-8,3 (23,7)	-40,4 (26,5) <sup>a</sup>	-32,8 (24,9) <sup>b</sup>
К неделе 24	NA	-44,0 (24,6)	-36,0 (28,4) <sup>d</sup>	NA	-42,1 (26,8)	-31,9 (27,0) <sup>d</sup>
К неделе 48	NA	-45,3 (25,5)	-32,5 (31,1) <sup>d</sup>	NA	NA	NA
<b>Достигнуто клинически значимое изменение по шкале PSSD для субъективных симптомов от исходного уровня (составляющее <math>\geq 40</math> пунктов)</b>						
Участники с исходным показателем $>40$	78	174	188	154	280	138
n (%)						
К неделе 16	6 (7,7%)	128 (73,6%) <sup>c</sup>	124 (66,0%) <sup>b</sup>	19 (12,3%)	203 (72,5%) <sup>c</sup>	72 (52,2%) <sup>b</sup>
К неделе 24	NA	139 (79,9%)	120 (63,8%) <sup>d</sup>	NA	213 (76,1%)	73 (52,9%) <sup>d</sup>

К неделе 48	NA	141 (81,0%)	113 (60,1%) <sup>d</sup>	NA	NA	NA
<b>Достигнуто значение 0 по шкале PSSD для субъективных симптомов среди участников, у которых изначально этот показатель превышал 0</b>						
Участники с исходным показателем >0	129	248	273	198	410	200
n (%)						
К неделе 16	1 (0,8%)	67 (27,0%) <sup>c</sup>	45 (16,5%) <sup>b</sup>	0	112 (27,3%) <sup>c</sup>	30 (15,0%) <sup>b</sup>
К неделе 24	NA	90 (36,3%)	59 (21,6%) <sup>e</sup>	NA	144 (35,1%)	45 (22,5%) <sup>e</sup>
К неделе 48	NA	104 (41,9%)	63 (23,1%) <sup>d</sup>	NA	NA	NA
<b>Изменения по шкале PSSD по объективным симптомам от исходного уровня</b>						
Участники с имеющимся исходным значением	129	249	274	198	411	201
Среднее (CO)						
К неделе 16	-4,1 (17,9)	-44,6 (22,0) <sup>c</sup>	-39,7 (26,4) <sup>b</sup>	-9,8 (22,8)	-42,9 (23,7) <sup>c</sup>	-34,6 (23,5) <sup>b</sup>
К неделе 24	NA	-47,2 (22,2)	-40,1 (26,5) <sup>d</sup>	NA	-44,5 (24,1)	-33,6 (25,3) <sup>d</sup>
К неделе 48	NA	-47,9 (23,1)	-36,6 (29,3) <sup>d</sup>	NA	NA	NA
<b>Достигнуто клинически значимое изменение по шкале PSSD для объективных симптомов от исходного уровня (составляющее ≥ 40 пунктов)</b>						
Участники с исходным показателем >40	95	197	221	166	305	153
n (%)						
К неделе 16	4 (4,2%)	144 (73,1%) <sup>c</sup>	149 (67,4%) <sup>b</sup>	24 (14,5%)	223 (73,1%) <sup>c</sup>	80 (52,3%) <sup>b</sup>
К неделе 24	NA	155 (78,7%)	144 (65,2%) <sup>f</sup>	NA	233 (76,4%)	79 (51,6%) <sup>d</sup>
К неделе 48	NA	162 (82,2%)	140 (63,3%) <sup>d</sup>	NA	NA	NA
<b>Достигнуто значение 0 по шкале PSSD для объективных симптомов среди участников, у которых изначально этот показатель превышал 0</b>						
Участники с исходным показателем >0	129	248	274	198	411	201
n (%)						
К неделе 16	0	50 (20,2%) <sup>c</sup>	32 (11,7%) <sup>b</sup>	0	86 (20,9%) <sup>c</sup>	21 (10,4%) <sup>b</sup>
К неделе 24	NA	73 (29,4%)	40 (14,6%) <sup>d</sup>	NA	114 (27,7%)	34 (16,9%) <sup>g</sup>
К неделе 48	NA	89 (35,9%)	51 (18,6%) <sup>d</sup>	NA	NA	NA
<b>Изменение от исходного уровня по DLQI</b>						

Участники с имеющимся исходным значением	170	322	328	248	495	247
Среднее (CO)						
К неделе 16	-0,6 (6,4)	-11,2 (7,2) <sup>a</sup>	-9,3 (7,8) <sup>b</sup>	-2,6 (6,9)	-11,3 (6,8) <sup>a</sup>	-9,7 (6,8) <sup>b</sup>
К неделе 24	NA	-11,6 (7,6)	-9,5 (7,9) <sup>b</sup>	NA	-11,9 (7,0)	-9,9 (7,4) <sup>b</sup>
К неделе 48	NA	-11,8 (7,8)	-9,2 (8,3) <sup>b</sup>	NA	NA	NA
<b>Достигнут показатель DLQI 0/1</b>						
Участники с исходным показателем >1	168	320	319	246	491	246
n (%)						
К неделе 16	7 (4,2%)	180 (56,3%) <sup>c</sup>	123 (38,6%) <sup>b</sup>	8 (3,3%)	254 (51,7%) <sup>c</sup>	96 (39,0%) <sup>b</sup>
К неделе 24	NA	195 (60,9%)	126 (39,5%) <sup>d</sup>	NA	283 (57,6%)	101 (41,1%) <sup>d</sup>
К неделе 48		200 (62,5%)	124 (38,9%) <sup>d</sup>	NA	NA	NA

<sup>a</sup> p < 0,001 для сравнения между препаратом Тремфея и плацебо для основных вторичных конечных точек.

<sup>b</sup> Сравнения между препаратом Тремфея и адалимумабом не проводились.

<sup>c</sup> p < 0,001 для сравнения между препаратом Тремфея и плацебо.

<sup>d</sup> p < 0,001 для сравнения между препаратом Тремфея и адалимумабом.

<sup>e</sup> p < 0,001 для сравнения между препаратом Тремфея и адалимумабом для основных вторичных конечных точек.

<sup>f</sup> p = 0,002 для сравнения между препаратом Тремфея и адалимумабом.

<sup>g</sup> p = 0,003 для сравнения между препаратом Тремфея и адалимумабом.

### Исследование с активным контролем у пациентов с недостаточным ответом на устекинумаб – NAVIGATE

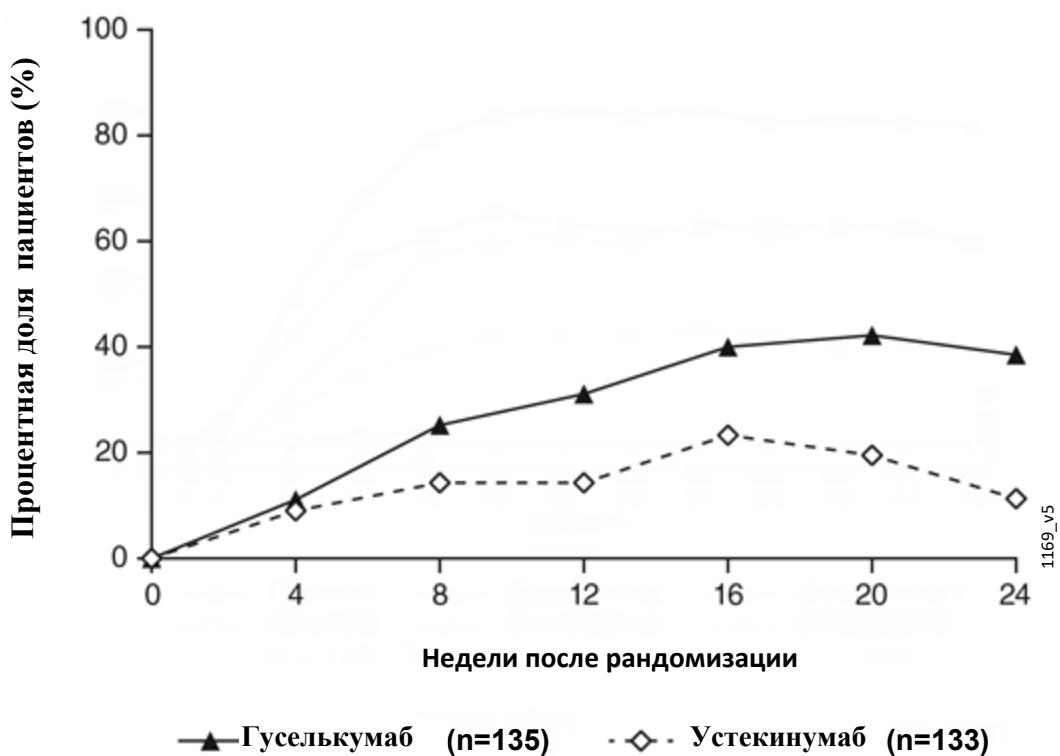
В исследовании NAVIGATE изучались эффективность и безопасность перехода на препарат Тремфея у 268 пациентов, не достигших достаточного ответа (IGA  $\geq$  2) на устекинумаб на неделе 16, после исходной терапии устекинумабом (получение препарата на неделях 0 и 4). Пациенты были рандомизированы в группы, где либо продолжали терапию устекинумабом каждые 12 недель, либо получали терапию препаратом Тремфея в дозе 100 мг на неделях 16, 20 и каждые 8 недель в дальнейшем. Первичная конечная точка - число визитов после рандомизации в период между неделями 12 и 24, когда пациенты достигли IGA 0 или 1 (чистая кожа или минимальные изменения) и характеризовались улучшением по меньшей мере на 2 степени. Вторичные конечные точки включали число визитов после рандомизации в период между неделями 12 и 24, на которых пациенты достигли ответа PASI 90, число пациентов после рандомизации в период между неделями 12 и 24, на которых пациенты



достигли IGA 0, и долю пациентов, достигших IGA 0 или 1 (чистая кожа или минимальные изменения), и улучшение по меньшей мере на 2 степени через 12 недель после рандомизации. Исходные характеристики для рандомизированных пациентов были похожи на отмеченные в исследованиях VOYAGE 1 и VOYAGE 2.

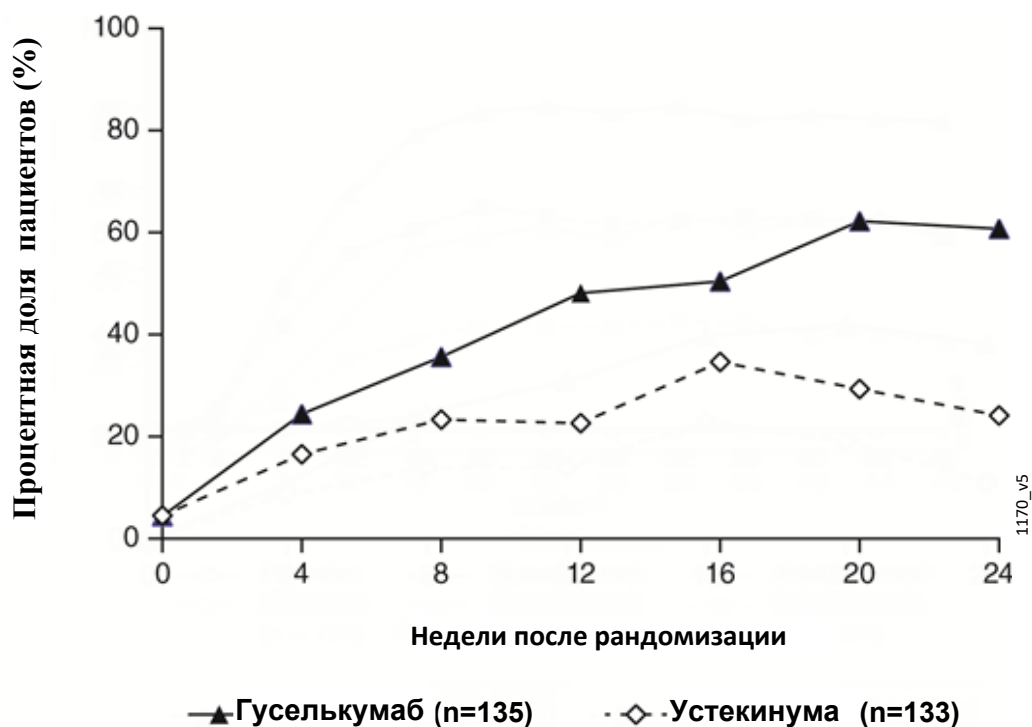
Среди пациентов с недостаточным ответом на устекинумаб достоверно более выраженное улучшение эффективности наблюдалось у пациентов, перешедших на терапию препаратом Тремфея, по сравнению с пациентами, продолжившими лечение устекинумабом. В период между 12 и 24 неделями после рандомизации у получавших препарат Тремфея пациентов в два раза чаще достигался показатель IGA 0 или 1 (чистая кожа или минимальные изменения) при улучшении по меньшей мере на 2 степени, по сравнению с пациентами, получавшими устекинумаб (в среднем этот исход наблюдался на 1,5 и 0,7 визитах, соответственно,  $p < 0,001$ ). Похожие исходы наблюдались в отношении числа визитов, на которых пациенты достигли ответа PASI 90 или показателя IGA 0 (чистая кожа). Через 12 недель после рандомизации показатель IGA 0 или 1 (чистая кожа или минимальные изменения) и улучшение по меньшей мере на 2 степени также были достигнуты у большей доли пациентов в группе препарата Тремфея по сравнению с группой устекинумаба (31,1% и 14,3%, соответственно;  $p = 0,001$ ), такая же закономерность отмечена для ответа PASI 90 (48% и 23%, соответственно;  $p < 0,001$ ). Отличия по частоте ответов между пациентами, получавшими препарат Тремфея и устекинумаб, были отмечены уже через 4 недели после рандомизации и достигли максимальной выраженности через 24 недели после рандомизации (см. Рисунок 3).

**Рисунок 3. Процентные доли пациентов, достигших показателя IGA 0 (чистая кожа) или 1 (минимальные изменения) и улучшения по меньшей мере на 2 степени с недели 0 до недели 24 по визитам после рандомизации (число рандомизированных участников) в исследовании NAVIGATE.**



Новых сигналов со стороны безопасности у пациентов, перешедших с устекинумаба на препарат Тремфея, отмечено не было.

**Рисунок 4. Процентные доли пациентов, достигших ответа PASI 90 с недели 0 до недели 24, по визитам после рандомизации (число рандомизированных пациентов) в исследовании NAVIGATE.**



### Плацебо-контролируемое исследование с использованием шприц-ручки – ORION

В исследовании ORION изучались эффективность, безопасность, фармакокинетика, иммуногенность, удобство в использовании и приемлемость введения препарата Тремфея с помощью шприц-ручки. В этом исследовании было рандомизировано 78 пациентов и они получали препарат Тремфея (100 мг на неделях 0 и 4 и каждые 8 недель в дальнейшем) или плацебо. Исходные характеристики рандомизированных пациентов были сопоставимы с отмеченными в исследованиях VOYAGE 1 и VOYAGE 2. Совместные первичные конечные точки включали долю пациентов, достигших IGA 0 или 1 к неделе 16, и долю пациентов, достигших ответа PASI 90 к неделе 16. Вторичные конечные точки включали долю пациентов, достигших IGA 0 к неделе 16, и долю пациентов, достигших ответа PASI 100 к неделе 16.

У достоверно большей доли пациентов в группе препарата Тремфея был достигнут показатель IGA 0 или 1 или ответ PASI 90 к неделе 16 (80,6% и 75,8%, соответственно,  $p < 0,001$  для обеих конечных точек) по сравнению с группой плацебо (0% для обеих конечных точек). Доля пациентов, достигших IGA 0 к неделе 16, была достоверно выше в группе препарата Тремфея по сравнению с группой плацебо (56,5% и 0%;  $p < 0,001$ ). Доля пациентов, достигших ответа PASI 100 к неделе 16, была достоверно выше в группе препарата Тремфея по сравнению с группой плацебо (50,0% и 0%;  $p < 0,001$ ).

### Опыт применения пациентами

Опыт применения шприц-ручки оценивался по шкале от 0 (наихудший) до 10 (наилучший) при помощи валидированного опросника по самостоятельному введению препарата (SIAQ) при учете ответов, относящихся к 6 доменам (ощущения при проведении инъекций, самовосприятие, уверенность в себе, боль и кожные реакции во время и после проведения инъекции, простота использования устройства для самостоятельного введения препарата и удовлетворенность самостоятельным введением препарата), на неделях 0, 4 и 12. К неделе 12 средний показатель «удовлетворенности самостоятельным введением препарата» составил 9,18 (при этом 10 означает «очень удовлетворен»), а средний показатель «простоты использования» составил 9,24 (при этом 10 означает «очень простой»). Средние показатели для других доменов к неделе 12 составили от 8,43 до 9,84.

### Исследование с использованием секукинумаба в качестве активного контроля – ECLIPSE

Эффективность и безопасность препарата Тремфея также изучались в двойном слепом

исследовании в сравнении с секукинумабом. Пациенты были рандомизированы и получали препарат Тремфея (N=534; 100 мг на неделях 0, 4 и каждые 8 недель в дальнейшем) или секукинумаб (N=514; 300 мг на неделях 0, 1, 2, 3, 4 и каждые 4 недели в дальнейшем). Последняя доза в обеих терапевтических группах вводилась на неделе 44. Демографические характеристики и характеристики болезни были сходными в двух терапевтических группах и соответствовали таковым у участников, включенных в ключевые исследования псориаза III фазы с применением препарата Тремфея и секукинумаба. Первичная конечная точка – доля участников, достигших ответа PASI 90 к неделе 48. Основные вторичные конечные точки включали доли участников, достигших ответа PASI 75 к неделям 12 и 48, ответа PASI 90 к неделе 12, ответа PASI 75 к неделе 12, ответа PASI 100 к неделе 48, показателя IGA 0 (чистая кожа) к неделе 48 и показателя IGA 0 (чистая кожа) или 1 (минимальные изменения) к неделе 48.

Препарат Тремфея превзошел секукинумаб по первичной конечной точке в виде ответа PASI 90 к неделе 48 (84,5% и 70,0%,  $p < 0,001$ ). Сопоставимые показатели частоты клинических ответов представлены в Таблице 6.

**Таблица 6. Обзор показателей частоты клинических ответов в исследовании ECLIPSE.**

	Число пациентов (%)	
	Тремфея (N=534)	Секукинумаб (N=514)
<b>Первичная конечная точка</b>		
Ответ PASI 90 к неделе 48	451 (84,5%) <sup>a</sup>	360 (70,0%)
<b>Основные вторичные конечные точки</b>		
Ответ PASI 75 к неделям 12 и 48	452 (84,6%) <sup>b</sup>	412 (80,2%)
Ответ PASI 75 к неделе 12	477 (89,3%) <sup>c</sup>	471 (91,6%)
Ответ PASI 90 к неделе 12	369 (69,1%) <sup>c</sup>	391 (76,1%)
Ответ PASI 100 к неделе 48	311 (58,2%) <sup>c</sup>	249 (48,4%)
IGA 0 (чистая кожа) к неделе 48	332 (62,2%) <sup>c</sup>	259 (50,4%)
IGA 0 (чистая кожа) или 1 (минимальные изменения) к неделе 48	454 (85,0%) <sup>c</sup>	385 (74,9%)

<sup>a</sup>  $p < 0,001$  для не меньшей эффективности и превосходства.

<sup>b</sup>  $p < 0,001$  для не меньшей эффективности,  $p = 0,062$  для превосходства.

<sup>c</sup> Формальная статистическая проверка не проводилась.

Ответ PASI 90 впервые отмечен в период между неделями 2 и 3 в группах препарата Тремфея и секукинумаба. Более высокая частота ответа PASI 90 в группе секукинумаба наблюдалась в период между неделями 4 и 12. Показатели частоты ответов были сходными между двумя группами на неделях 16 и 20. Частота ответа на препарат Тремфея была выше в период с недели 24 до недели 48.

### *Псориатический артрит*

Безопасность и эффективность препарата Тремфея оценивались у 1120 пациентов в двух рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях (DISCOVER 1 и DISCOVER 2) у взрослых пациентов с активным псориатическим артритом ( $\geq 3$  припухших суставов,  $\geq 3$  болезненных суставов и уровень СРБ (С-реактивный белок)  $\geq 0,3$  мг/дл в исследовании DISCOVER 1 и  $\geq 5$  припухших суставов,  $\geq 5$  болезненных суставов и уровень СРБ  $\geq 0,6$  мг/дл в исследовании DISCOVER 2) с недостаточным ответом на стандартную терапию (например, на традиционные синтетические БМАРП (болезнь-модифицирующие антиревматические препараты), апремиласт или нестероидные противовоспалительные препараты [НПВП]). У пациентов в этих исследованиях был установлен диагноз псориатического артрита по меньшей мере в течение 6 месяцев на основе классификационных критериев псориатического артрита (CASPAR), а медиана продолжительности псориатического артрита исходно составляла 4 года.

В исследовании DISCOVER 1 приблизительно 30% пациентов ранее получали до 2-х антагонистов фактора некроза опухоли (анти-ФНО $\alpha$ ), в то время как в исследовании DISCOVER 2 ни один пациент ранее не получал биологических препаратов. Приблизительно у 58% пациентов из обоих исследований одновременно применялся метотрексат. В оба исследования были включены пациенты с различными подтипами псориатического артрита, включая полиартикулярный артрит без ревматоидных узелков (40%), спондилит с периферическим артритом (30%), ассиметричный периферический артрит (23%), поражение дистальных межфаланговых суставов (7%) и мутилирующий артрит (<1%). Исходно более чем у 65% пациентов выявлялся энтезит и более чем у 42% – дактилит, при этом у более 75% пациентов отмечалось поражение псориазом  $\geq 3\%$  площади поверхности тела (ППТ).

В исследовании DISCOVER 1 изучался 381 пациент, получавший плацебо подкожно, препарат Тремфея 100 мг подкожно на неделях 0, 4 и каждые 8 недель в дальнейшем или препарат Тремфея 100 мг подкожно каждые 4 недели. В исследовании DISCOVER 2

изучалось 739 пациентов, получавших плацебо подкожно, препарат Тремфея 100 мг подкожно на неделях 0, 4 и каждые 8 недель в дальнейшем или препарат Тремфея 100 мг подкожно каждые 4 недели. На неделе 24 получавшие плацебо пациенты в обоих исследованиях переводились на препарат Тремфея в дозе 100 мг подкожно каждые 4 недели. В обоих исследованиях первичной конечной точкой была процентная доля пациентов, достигших ответа ACR20 к неделе 24. Вторичные конечные точки включали изменение от исходного уровня по опроснику оценки состояния здоровья с индексом инвалидизации (HAQ-DI), IGA, ACR 50, ACR 70, SF-36 PCS, SF-36 MCS и изменения общего модифицированного показателя Шарпа/ван дер Хайде (DISCOVER 2) от исходного уровня к неделе 24. Кроме этого, в качестве вторичной конечной точки в исследовании DISCOVER 2 использовался показатель разрешения клинических проявлений энтезита и дактилита на основе объединенных данных из исследований DISCOVER 1 и DISCOVER 2.

#### Признаки и симптомы

По данным обоих исследований у пациентов, получавших препарат Тремфея в дозе 100 мг каждые 8 недель и в дозе 100 мг каждые 4 недели, был показан более выраженный клинический ответ в виде ACR20, ACR50 и ACR70 по сравнению с плацебо к неделе 24 (Таблица 7). Эти ответы сохранялись на протяжении периода с недели 24 до недели 52 в исследовании DISCOVER 1 и до недели 100 в исследовании DISCOVER 2. Наличие ответов не зависело от предшествующего применения ингибиторов ФНО $\alpha$  (DISCOVER 1) и сопутствующего применения традиционных синтетических БМАРП (исследования DISCOVER 1 и DISCOVER 2). Кроме этого, в обоих исследованиях при оценке влияния возраста, пола, расовой принадлежности, массы тела и предшествующего применения традиционных синтетических БМАРП не было выявлено отличий в отношении ответа на препарат Тремфея в соответствующих подгруппах.

**Таблица 7. Клинические ответы в исследованиях DISCOVER 1 и DISCOVER 2.**

	DISCOVER 1			DISCOVER 2		
	Плацебо (N=126)	Тремфея 100 мг каждые 8 недель (N=127)	Тремфея 100 мг каждые 4 недели (N=128)	Плацебо (N=246)	Тремфея 100 мг каждые 8 недель (N=248)	Тремфея 100 мг каждые 4 недели (N=245)
<b>Ответ ACR 20</b>						
Неделя 16	25,4%	52,0% <sup>b</sup>	60,2% <sup>b</sup>	33,7%	55,2% <sup>g</sup>	55,9% <sup>c</sup>

Week 24	22,2%	52,0% <sup>a</sup>	59,4% <sup>a</sup>	32,9%	64,1% <sup>a</sup>	63,7% <sup>a</sup>
<b>Ответ ACR 50</b>						
Неделя 16	12,7%	22,8% <sup>d</sup>	26,6% <sup>c</sup>	9,3%	28,6% <sup>g</sup>	20,8% <sup>c</sup>
Неделя 24	8,7%	29,9% <sup>b</sup>	35,9% <sup>b</sup>	14,2%	31,5% <sup>g</sup>	33,1% <sup>c</sup>
<b>Ответ ACR 70</b>						
Неделя 24	5,6%	11,8% <sup>d</sup>	20,3% <sup>b</sup>	4,1%	18,5% <sup>g</sup>	13,1% <sup>c</sup>
<b><u>DAS 28 (СРБ) – среднее изменение по методу наименьших квадратов от исходного уровня</u></b> <b><u>(скорректированное среднее)</u></b>						
Неделя 24	-0,70	-1,43 <sup>b</sup>	-1,61 <sup>b</sup>	-0,97	-1,59 <sup>b</sup>	-1,62 <sup>b</sup>
<b>Минимальная активность болезни (MDA)</b>						
Неделя 24	11,1%	22,8% <sup>f</sup>	30,5% <sup>e</sup>	6,1%	25,0% <sup>e</sup>	18,8% <sup>e</sup>
<b>Модифицированные критерии ответа со стороны псориатического артрита (PsARC)</b>						
Неделя 24	31,0%	59,8% <sup>e</sup>	72,7% <sup>e</sup>	44,7%	72,6% <sup>e</sup>	68,6% <sup>e</sup>

<sup>a</sup> p<0,001 (первичная конечная точка).

<sup>b</sup> p<0,001 (основная вторичная конечная точка).

<sup>c</sup> p=0,006 (основная вторичная конечная точка).

<sup>d</sup> Статистически не значимое различие, p=0,086 (основная вторичная конечная точка).

<sup>e</sup> Номинальное p<0,001.

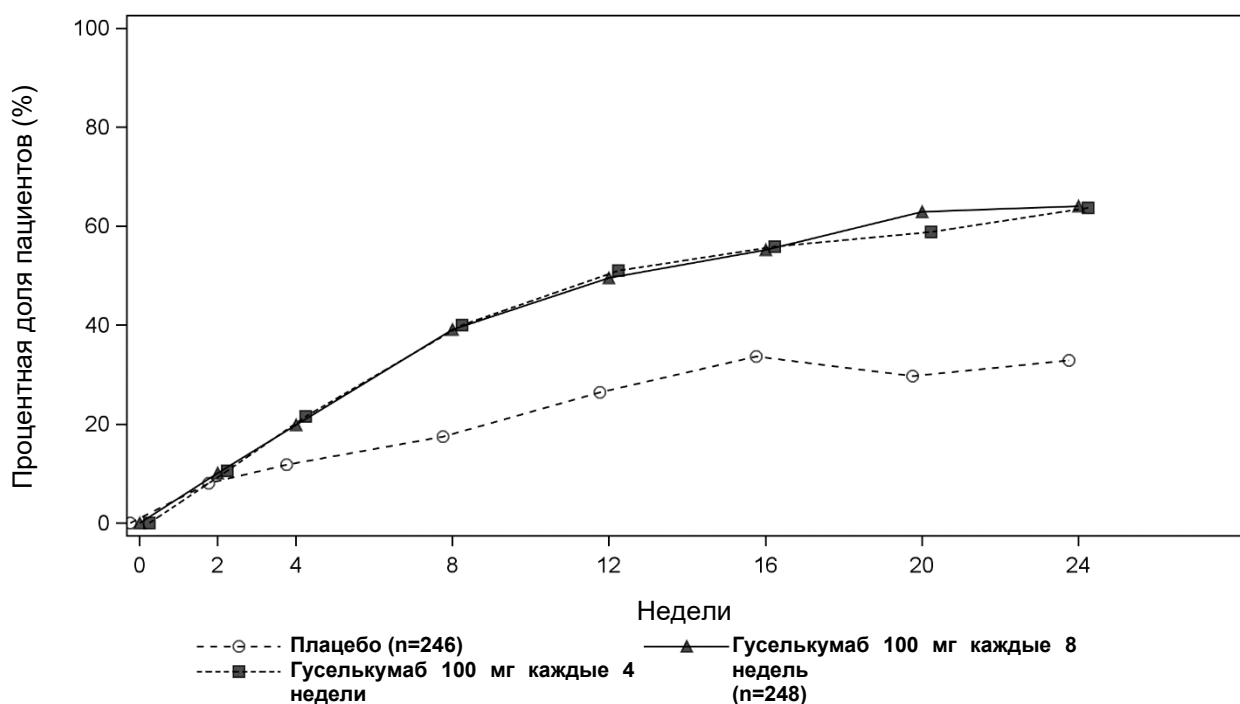
<sup>f</sup> Номинальное p=0,012.

<sup>g</sup> Формального тестирования на основе иерархической последовательности процедуры тестирования не проводилось: номинальное p < 0,001 (основная вторичная конечная точка).

В исследованиях DISCOVER 1 и 2 у получавших препарат Тремфея пациентов, у которых основная клиническая картина включала спондилит с периферическим артритом, было показано более выраженное улучшение по сравнению с исходным уровнем по Батскому индексу активности заболевания при анкилозирующем спондилите (BASDAI) по сравнению с плацебо к неделе 24. Улучшение по BASDAI сохранялось с недели 24 до недели 52 в исследовании DISCOVER 1 и до недели 100 в исследовании DISCOVER 2.

В исследовании DISCOVER 2 в обеих группах применения препарата Тремфея отмечен более выраженный ответ ACR 20 по сравнению с группой плацебо уже на неделе 4, и различие продолжало возрастать с течением времени вплоть до недели 24 (Рисунок 5).

**Рисунок 5. Пациенты, достигшие ответа ACR 20, по визитам вплоть до недели 24 в исследовании DISCOVER 2.**



Ответ ACR 20 в исследовании DISCOVER 2 сохранялся в период с недели 24 до недели 100. В исследованиях DISCOVER 1 и DISCOVER 2 процентное улучшение медианного значения по сравнению с исходным уровнем наблюдалось для всех компонентов критериев ответа по ACR (см. Таблицу 8). Медиана процентного улучшения сохранялась в период с недели 24 до недели 52 в исследовании DISCOVER 1 и до недели 100 в исследовании DISCOVER 2.

**Таблица 8. Медиана процентного улучшения от исходного уровня по компонентам ACR к неделе 24<sup>a</sup>.**

	DISCOVER 1			DISCOVER 2		
	Плацебо (N=126)	Тремфея		Плацебо N=246	Тремфея	
100 мг каждые 8 недель (N=127)		100 мг каждые 4 недели (N=128)	100 мг каждые 8 недель (N=248)		100 мг каждые 4 недели (N=245)	
Число припухших суставов	60,0%	83,3%	87,5%	65,5%	85,7%	81,5%
Число болезненных суставов	37,8%	66,7%	66,7%	33,3%	60,0%	66,7%
Оценка боли пациентом	8,2%	37,5%	39,3%	11,6%	37,2%	38,5%



Общая оценка пациентом	10,2%	42,9%	44,0%	13,3%	34,0%	37,1%
Общая оценка врачом	32,4%	58,3%	70,2%	34,6%	62,9%	63,9%
Индекс инвалидизации (HAQ-DI)	6,9%	25,0%	33,3%	8,3%	27,3%	33,3%
СРБ	21,2%	24,4%	37,4%	17,5%	53,2%	48,2%

<sup>a</sup> на основе наблюдаемых данных.

### Ответ со стороны пораженной псориазом кожи

В исследованиях DISCOVER 1 и DISCOVER 2 среди пациентов с псориазом от легкой до тяжелой степени (ППТ  $\geq 3\%$  и IGA  $\geq 2$ ) исходно у большей доли пациентов в обеих группах с применением препарата Тремфея был достигнут ответ со стороны псориаза, определяемый как IGA 0 (чистая кожа) или 1 (минимальные изменения) и снижение на  $\geq 2$  степени от исходного уровня по сравнению с группой плацебо к неделе 24. Результаты по конечным точкам ответа со стороны пораженной псориазом кожи в исследованиях DISCOVER 1 и DISCOVER 2 представлены в Таблице 9. Ответы со стороны конечных точек по IGA и PASI сохранялись с недели 24 до недели 52 в исследовании DISCOVER 1 и до недели 100 в исследовании DISCOVER 2.

**Таблица 9. Ответы со стороны псориаза кожи у участников с исходным поражением  $\geq 3\%$  площади поверхности тела и показателем IGA  $\geq 2$ .**

	DISCOVER 1			DISCOVER 2		
	Плацебо (n=78)	Тремфея		Плацебо (n=183)	Тремфея	
		100 мг каждые 8 недель (n=82)	100 мг каждые 4 недели (n=89)		100 мг каждые 8 недель (n=176)	100 мг каждые 4 недели (n=184)
<b>Ответ по IGA</b>						
<i>IGA 0/1 и улучшение на <math>\geq 2</math> степени</i>						
Неделя 24	15,4%	57,3% <sup>a</sup>	75,3% <sup>a</sup>	19,1%	70,5% <sup>a</sup>	68,5% <sup>a</sup>
<b>Ответ PASI 90</b>						
Неделя 16	10,3%	45,1% <sup>b</sup>	52,8% <sup>b</sup>	8,2%	55,1% <sup>b</sup>	53,8% <sup>b</sup>
Неделя 24	11,5%	50,0% <sup>b</sup>	62,9% <sup>b</sup>	9,8%	68,8% <sup>b</sup>	60,9% <sup>b</sup>
<b>Ответ PASI 100</b>						
Неделя 16	7,7%	23,2% <sup>c</sup>	32,6% <sup>b</sup>	3,8%	27,3% <sup>b</sup>	33,2% <sup>b</sup>

Неделя 24	6,4%	25,6% <sup>b</sup>	44,9% <sup>b</sup>	2,7%	45,5% <sup>b</sup>	44,6% <sup>b</sup>
-----------	------	--------------------	--------------------	------	--------------------	--------------------

<sup>a</sup>  $p < 0,001$  (основная вторичная конечная точка).

<sup>b</sup> Номинальное  $p < 0,001$ .

<sup>c</sup> Номинальное  $p=0,006$ .

### Энтезит и дактилит

Течение энтезита и дактилита изучалось на основе объединенных данных исследований DISCOVER 1 и DISCOVER 2. Среди пациентов с исходным наличием дактилита разрешение его клинических проявлений наблюдалось у большей доли пациентов в группах препарата Тремфея 100 мг каждые 8 недель и препарата Тремфея 100 мг каждые 4 недели к неделе 24 по сравнению с группой плацебо (Таблица 10). Среди участников с исходным наличием энтезита разрешение его клинических проявлений отмечалось у большей доли пациентов в группах препарата Тремфея 100 мг с применением препарата каждые 8 недель и каждые 4 недели к неделе 24 по сравнению с плацебо (Таблица 10). На основе комбинированных данных исследований DISCOVER 1 и DISCOVER 2 разрешение клинических проявлений дактилита и энтезита сохранялось с недели 24 до недели 52. В исследовании DISCOVER 2 у пациентов с исходным наличием дактилита и энтезита разрешение их клинических проявлений сохранялось до недели 100.

**Таблица 10. Разрешение клинических проявлений дактилита и энтезита к неделе 24; объединенные данные исследований DISCOVER 1 и DISCOVER 2.**

	Плацебо	Тремфея	
		100 мг каждые 8 недель	100 мг каждые 4 недели
<b>Дактилит</b>			
Пациентов с исходным наличием дактилита (n)	154	160	159
Разрешение дактилита к неделе 24	42,2%	59,4% <sup>b</sup>	63,5% <sup>a</sup>
<b>Энтезит</b>			
Пациентов с исходным наличием энтезита (n)	255	230	243
Разрешение энтезита к неделе 24	29,4%	49,6% <sup>c</sup>	44,9% <sup>a</sup>

<sup>a</sup>  $p=0,006$  (основная вторичная конечная точка)

<sup>b</sup> Не проводилось формального тестирования на основе иерархического порядка процедуры тестирования, номинальное  $p=0,001$  (основная вторичная конечная точка)

<sup>c</sup> Не проводилось формального тестирования на основе иерархического порядка процедуры тестирования, номинальное  $p<0,001$  (основная вторичная конечная точка)

### Рентгенологический ответ

В исследовании DISCOVER 2 проводилось рентгенологическое измерение выраженности ингибирования прогрессии структурных повреждений; это ингибирование было выражено как среднее изменение от исходного уровня по общему модифицированному показателю Шарпа/ван дер Хайде (vdH-S) к неделе 24.

Применение препарата Тремфея каждые 4 недели обеспечивало ингибирование прогрессии структурного повреждения по сравнению с применением плацебо к неделе 24. Для применения препарата Тремфея каждые 8 недель не показано статистически значимого ингибирования структурного повреждения по сравнению с плацебо к неделе 24. Эти результаты представлены в Таблице 11.

**Таблица 11. Изменение показателя vdH-S от исходного уровня к неделе 24 в исследовании DISCOVER 2.**

	N	Среднее изменение по методу наименьших квадратов показателя vdH-S от исходного уровня к неделе 24
Плацебо	246	0,95
Тремфея 100 мг каждые 4 недели	245	0,29 <sup>a</sup>
Тремфея 100 мг каждые 8 недель	248	0,52 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> p=0,006 (основная вторичная конечная точка)

<sup>b</sup> Статистически не значимое p=0,068 (основная вторичная конечная точка)

Среднее изменение общего модифицированного vdH-S от исходного уровня было схожим в группах применения гуселькумаба каждые 8 недель и каждые 4 недели к неделе 52 (0,97 и 1,07, соответственно) и к неделе 100 (1,50 и 1,68, соответственно).

### Физическое функционирование и качество жизни, связанное со здоровьем

У пациентов, получавших препарат Тремфея в дозах 100 мг каждые 8 недель и 100 мг каждые 4 недели в исследованиях DISCOVER 1 и DISCOVER 2, показано более выраженное среднее улучшение физического функционирования от исходного уровня по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, при оценке с помощью HAQ-DI к неделям 16 и 24. Улучшение по HAQ-DI сохранялось с недели 24 к неделе 52. В обоих исследованиях доли пациентов с ответом по HAQ-DI (улучшение на  $\geq 0,35$  по показателю HAQ-DI) были выше в обеих терапевтических группах с применением препарата Тремфея по сравнению с плацебо к неделям 16 и 24. Доля лиц, ответивших по HAQ-DI, сохранялась в период с недели 24 до недели 52 в исследовании DISCOVER 1 и до недели 100 в исследовании DISCOVER 2.

К неделе 24 у пациентов в группах с применением препарата Тремфея в дозе 100 мг каждые

8 недель и каждые 4 недели в исследованиях DISCOVER 1 и DISCOVER 2 показано более выраженное улучшение от исходного уровня по физическому компоненту шкалы SF-36 при отсутствии ухудшения по психическому компоненту шкалы SF-36 по сравнению с плацебо. К неделе 24 отмечен стойкий эффект в отношении физического функционирования, ролевого физического функционирования, интенсивности боли, общего здоровья, социального функционирования и жизненной активности, но не со стороны ролевого эмоционального функционирования и психического здоровья. У пациентов в терапевтических группах с применением препарат Тремфея в дозах 100 мг каждые 8 недель и каждые 4 недели в исследованиях DISCOVER 1 и DISCOVER 2 отмечено более выраженное уменьшение утомляемости по сравнению с плацебо при использовании шкалы FACIT-утомляемость к неделе 24. В исследовании DISCOVER 2 отмечено более выраженное улучшение качества жизни, связанного со здоровьем, по дерматологическому индексу качества жизни (DLQI) у получавших гуселькумаб пациентов по сравнению с плацебо к неделе 24. В исследовании DISCOVER 2 также наблюдалось более выраженное уменьшение нарушения трудоспособности и снижения активности согласно опроснику для оценки влияния болезни на производительность труда и повседневную активность (WPAI)-ПсА по сравнению с плацебо к неделе 24. Улучшение показателей SF-36 PCS, SF-36 MCS, FACIT-F, DLQI и WPAI-ПсА сохранялось с недели 24 до недели 52 в исследовании DISCOVER 1 и до недели 100 в исследовании DISCOVER 2.

## **5.2. Фармакокинетические свойства**

### Абсорбция

У здоровых добровольцев после однократной подкожной инъекции в дозе 100 мг средняя максимальная концентрация гуселькумаба в плазме крови ( $C_{max}$ ) составляла  $8,09 \pm 3,68$  мкг/мл и достигалась примерно через 5,5 дней от момента введения.

Равновесная плазменная концентрация гуселькумаба достигалась к 20-ой неделе после подкожного введения 100 мг гуселькумаба на 0-ой и 4-ой неделях с последующими введениями каждые 8 недель. В ходе 2 клинических исследований III фазы псориатического артрита среднее значение ( $\pm$  стандартное отклонение) остаточной равновесной плазменной концентрации гуселькумаба составило соответственно  $1,15 \pm 0,73$  мкг/мл и  $1,23 \pm 0,84$  мкг/мл.

Фармакокинетика гуселькумаба у пациентов с псориатическим артритом была схожей с фармакокинетикой у пациентов с бляшечным псориазом. После подкожного введения 100

мг гуселькумаба на 0-ой и 4-ой неделях с последующими введениями каждые 8 недель, средняя равновесная остаточная концентрация гуселькумаба в сыворотке составляла приблизительно 1,2 мкг/мл. После подкожного введения 100 мг гуселькумаба каждые 4 недели средняя равновесная остаточная концентрация гуселькумаба в сыворотке составляла приблизительно 3,8 мкг/мл.

Абсолютная биодоступность гуселькумаба после одной подкожной инъекции в дозе 100 мг у здоровых добровольцев составляла около 49%.

#### Распределение

В ходе различных исследований средний объем распределения в конечной фазе ( $V_z$ ) после однократного внутривенного введения препарата здоровым добровольцам составлял от 7 до 10 л.

#### Биотрансформация

Точный путь метаболизма гуселькумаба не определен. Предполагается, что гуселькумаб, как человеческое моноклональное антитело класса IgG, должен разрушаться до небольших пептидов и аминокислот через различные катаболические пути так же, как и другие эндогенные антитела класса IgG.

#### Элиминация

Средний системный клиренс (CL) после однократного внутривенного введения у здоровых добровольцев составлял в различных исследованиях от 0,288 до 0,479 л/сутки.

Средний период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) гуселькумаба составлял в различных исследованиях около 17 суток у здоровых добровольцев и от 15 до 18 суток у пациентов с бляшечным псориазом.

#### Линейность

Системная экспозиция гуселькумаба ( $C_{max}$  и площадь под кривой «концентрация-время» (AUC)) после однократного подкожного введения в дозах от 10 мг до 300 мг здоровым добровольцам и пациентам с бляшечным псориазом увеличивалась примерно пропорционально дозе.

#### Особые группы пациентов

##### *Дети (в возрасте до 18 лет)*

Безопасность и эффективность применения гуселькумаба у детей в возрасте до 18 лет не установлены.

##### *Пожилые пациенты (в возрасте от 65 лет и старше)*

Не проводилось специальных исследований у пожилых пациентов. Среди 1384 пациентов с бляшечным псориазом, получавших терапию препаратом Тремфея в клинических исследованиях III фазы и включенных в популяционный фармакокинетический анализ, 70 пациентов были в возрасте от 65 лет и старше, включая 4-х участников в возрасте от 75 лет и старше. Популяционный фармакокинетический анализ показал отсутствие существенных изменений параметров CL/F среди пациентов в возрасте от 65 лет и старше в сравнении с пациентами в возрасте младше 65 лет, что предполагает отсутствие необходимости коррекции дозы у пациентов пожилого возраста. Среди 746 пациентов с псориатическим артритом, получавших терапию препаратом Тремфея, в клинических исследованиях III фазы и включенных в популяционный фармакокинетический анализ, в общей сложности 38 пациентов были в возрасте 65 лет или старше, и ни одного пациента в возрасте 75 лет и старше.

#### *Пациенты с нарушением функции почек*

Не проводилось специальных исследований для оценки влияния нарушения функции почек на фармакокинетику гуселькумаба.

#### *Пациенты с нарушением функции печени*

Не проводилось специальных исследований для оценки влияния нарушения функции печени на фармакокинетику гуселькумаба.

### **5.3. Данные доклинической безопасности**

В исследованиях токсичности повторных доз у яванских макак гуселькумаб хорошо переносился в дозах до 50 мг/кг внутривенно каждую неделю на протяжении 5 недель или 50 мг/кг подкожно на протяжении до 24 недель. Влияния на сердечно-сосудистую, дыхательную функцию и функцию нервной системы, а также на клинические и патологоанатомические показатели отмечено не было. Пороговые коэффициенты безопасности для дозы без наблюдавшихся побочных эффектов (50 мг/кг 1 раз в неделю) составили приблизительно 206 раз и 50 раз для  $AUC_{last}$  и  $C_{max}$ , соответственно, при сравнении с таковыми после однократного применения дозы 100 мг подкожно у пациентов с псориазом.

#### Канцерогенность и мутагенность

Рутинные исследования генотоксичности и канцерогенности не проводились, поскольку крупные белки не могут проникать в клетки и взаимодействовать с ДНК или хромосомным материалом.

### Репродуктивная токсичность

В исследовании токсикологического действия на пренатальное и постнатальное развитие (ePPND), в котором беременным яванским макакам вводился гуселькумаб подкожно в дозах до 50 мг/кг/нед со дня беременности 20 до естественных родов, не наблюдалось влияния на репродуктивную функцию или развитие плода. Пиковые сывороточные концентрации у беременных обезьян были в 152 раза и 36 раз выше для  $C_{max}$  и AUC по сравнению с наблюдаемыми у пациентов с псориазом после однократного применения дозы 100 мг подкожно. Выявление гуселькумаба в образцах сыворотки новорожденных яванских макак указывало на трансплацентарное проникновение препарата. Гуселькумаб не выявлялся в грудном молоке спустя 4 недели после родов. В терапевтических группах с применением гуселькумаба (10 или 50 мг/кг/нед подкожно) отмечалось некоторое повышение частоты выкидышей по сравнению с контрольными группами, при этом явной зависимости от дозы не наблюдалось. Клиническая значимость этих явлений неизвестна.

При иммунизации новорожденных обезьян гемоцианином фиссуреллы в возрасте от 4 до 6 месяцев не отмечалось нарушений способности детенышей обеспечивать Т-клеточно-зависимый антительный ответ на иммунизацию гемоцианином фиссуреллы.

### Фертильность

В исследованиях фертильности на самцах и самках морских свинок не было отмечено влияния на параметры фертильности. Согласно результатам исследований, не отмечено влияния на репродуктивные параметры самцов и самок, в том числе, гуселькумаб не выявлялся при иммуногистохимическом анализе ни в каких тканях репродуктивной системы самок при проведении трех анализов в разные моменты времени после спаривания в ходе одного исследования механизма действия. Пороговые коэффициенты безопасности для  $C_{max}$  и  $AUC_{last}$  при применении дозы 100 мг/кг 2 раза в неделю без наблюдавшихся побочных эффектов составили по меньшей мере 106 и 12 раз по сравнению с наблюдаемыми после однократного применения дозы 100 мг подкожно у пациентов с псориазом.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

Сахароза

L-гистидин

L-гистидина гидрохлорида моногидрат

Полисорбат 80

Вода для инъекций

## **6.2. Несовместимость**

В связи с отсутствием исследований совместимости, данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

## **6.3. Срок годности**

2 года.

## **6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

При температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света месте.

Не замораживать. Не встряхивать.

## **6.5. Характер и содержание первичной упаковки**

По 1 мл раствора в шприце из стекла I типа с устройством защиты иглы. По 1 шприцу в лотке или без лотка вместе с листком-вкладышем и инструкцией по применению в пачке картонной с контролем первого вскрытия.

По 1 мл раствора в шприце из стекла I типа, помещенном в шприц-ручку для одноразового использования. По 1 шприц-ручке в лотке или без лотка вместе с листком-вкладышем и инструкцией по применению в пачке картонной с контролем первого вскрытия.

## **6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и работы с ним**

Весь неиспользованный лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

## **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

ООО «Джонсон & Джонсон»

Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2

Тел.: +7 (495) 755 83 57

Факс: +7 (495) 755 83 58

Эл. почта: DrugSafetyRU@its.jnj.com

### **7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения**

Претензии потребителей направлять по адресу:

*Российская Федерация*



ООО «Джонсон & Джонсон»

Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2

Тел.: +7 (495) 755 83 57

Факс: +7 (495) 755 83 58

Эл. почта: DrugSafetyRU@its.jnj.com

*Республика Казахстан*

Филиал ООО «Джонсон & Джонсон» в Республике Казахстан

050040, Казахстан, г. Алматы, ул. Тимирязева, 42, павильон 23 «А»

Тел.: +7 (727) 356 88 11

Факс: +7 (727) 356 88 13

Эл. почта: DrugSafetyKZ@its.jnj.com

## **8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

ЛП-№(001697)-(РГ-RU)

## **9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первичной регистрации: 20.01.2023

## **10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

20.01.2023

Общая характеристика лекарственного препарата Тремфея доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>