

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tremfya 100 mg OnePress ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει 100 mg guselkumab σε 1 ml διαλύματος.

Το guselkumab είναι ένα πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα (mAb) ανοσοσφαιρίνης G1 λ (IgG1λ) που παρασκευάζεται σε κύτταρα ωοθήκης κινεζικού κρικητού (CHO) με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 0,5 mg πολυσορβικού 80 (E433) σε κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας, που ισοδυναμούν με 0,5 mg/ml.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα (ενέσιμο)

Το διάλυμα είναι διαυγές και άχρωμο έως ανοικτό κίτρινο και ενδέχεται να περιέχει λίγα μικρά λευκά ή διαφανή σωματίδια, με pH στόχο 5,8 και οσμωγραμμομοριακότητα κατ' όγκο κατά προσέγγιση 367,5 mOsm/l.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ψωρίαση κατά πλάκας ενηλίκων

Το Tremfya ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ψωρίασης κατά πλάκας σε ενήλικες, οι οποίοι είναι υποψήφιοι για συστηματική θεραπεία.

Ψωριασική αρθρίτιδα

Το Tremfya, μεμονωμένα ή σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη (MTX), ενδείκνυται για τη θεραπεία της ενεργής ψωριασικής αρθρίτιδας σε ενήλικες ασθενείς, οι οποίοι είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση ή παρουσίασαν δυσανεξία σε μία προηγούμενη θεραπεία με τροποποιητικό της νόσου αντιρρευματικό φάρμακο (DMARD) (βλ. παράγραφο 5.1).

Ελκώδης κολίτιδα

Το Tremfya ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με μετρίως έως σοβαρά ενεργή ελκώδη κολίτιδα, οι οποίοι εμφάνισαν ανεπαρκή ανταπόκριση, απώλεια ανταπόκρισης ή δυσανεξία σε συμβατική θεραπεία ή σε θεραπεία με βιολογικό παράγοντα.

Νόσος του Crohn

Το Tremfya ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με μετρίως έως σοβαρά ενεργή νόσο του Crohn, οι οποίοι εμφάνισαν ανεπαρκή ανταπόκριση, απώλεια ανταπόκρισης ή δυσανεξία σε συμβατική θεραπεία ή σε θεραπεία με βιολογικό παράγοντα.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το παρόν φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για χρήση υπό την καθοδήγηση και την επίβλεψη ιατρού με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία των παθήσεων για τις οποίες αυτό ενδείκνυται.

Δοσολογία

Ψωρίαση κατά πλάκας

Η συνιστώμενη δόση είναι 100 mg χορηγούμενα με υποδόρια ένεση τις Εβδομάδες 0 και 4, ακολουθούμενες από μια δόση συντήρησης κάθε 8 εβδομάδες (q8w).

Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας σε ασθενείς που δεν έχουν εμφανίσει ανταπόκριση μετά από 16 εβδομάδες θεραπείας.

Ψωριασική αρθρίτιδα

Η συνιστώμενη δόση είναι 100 mg χορηγούμενα με υποδόρια ένεση τις Εβδομάδες 0 και 4, ακολουθούμενες από μια δόση συντήρησης κάθε 8 εβδομάδες. Για τους ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο αρθρικής βλάβης σύμφωνα με την κλινική κρίση, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης δόσης 100 mg κάθε 4 εβδομάδες (q4w) (βλ. παράγραφο 5.1).

Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας σε ασθενείς που δεν έχουν εμφανίσει ανταπόκριση μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας.

Ελκώδης κολίτιδα

Συνιστάται οποιοδήποτε από τα δύο ακόλουθα δοσολογικά σχήματα επαγωγής:

- 200 mg χορηγούμενα με ενδοφλέβια έγχυση την Εβδομάδα 0, την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 8. Ανατρέξτε στην ΠΧΠ για το Tremfya 200 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

ή

- 400 mg χορηγούμενα με υποδόρια ένεση (χορηγούμενα ως δύο διαδοχικές ενέσεις των 200 mg η καθεμία) την Εβδομάδα 0, την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 8. Ανατρέξτε στην ΠΧΠ για το Tremfya 200 mg ενέσιμο διάλυμα.

Μετά την ολοκλήρωση του δοσολογικού σχήματος επαγωγής, η συνιστώμενη δόση συντήρησης ξεκινώντας την Εβδομάδα 16 είναι 100 mg χορηγούμενα με υποδόρια ένεση κάθε 8 εβδομάδες (q8w). Εναλλακτικά, για ασθενείς οι οποίοι, σύμφωνα με την κλινική εκτίμηση, δεν εμφανίζουν επαρκές θεραπευτικό όφελος με τη θεραπεία επαγωγής, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης μιας δόσης συντήρησης των 200 mg, χορηγούμενης με υποδόρια ένεση ξεκινώντας την Εβδομάδα 12 και στη συνέχεια κάθε 4 εβδομάδες (q4w) (βλ. παράγραφο 5.1). Για τη δόση των 200 mg, ανατρέξτε στην ΠΧΠ για το Tremfya 200 mg ενέσιμο διάλυμα.

Οι ανοσορρυθμιστικοί παράγοντες και/ή τα κορτικοστεροειδή μπορούν να συνεχιστούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το guselkumab. Στους ασθενείς που έχουν ανταποκριθεί στη θεραπεία με guselkumab, τα κορτικοστεροειδή μπορούν να μειωθούν ή να διακοπούν σύμφωνα με το πρότυπο φροντίδας.

Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας σε ασθενείς που δεν έχουν εμφανίσει ενδείξεις θεραπευτικού οφέλους μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας.

Νόσος του Crohn

Συνιστάται οποιοδήποτε από τα δύο ακόλουθα δοσολογικά σχήματα επαγωγής:

- 200 mg χορηγούμενα με ενδοφλέβια έγχυση την Εβδομάδα 0, την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 8. Ανατρέξτε στην ΠΧΠ για το Tremfya 200 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

ή

- 400 mg χορηγούμενα με υποδόρια ένεση (χορηγούμενα ως δύο διαδοχικές ενέσεις των 200 mg η καθεμία) την Εβδομάδα 0, την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 8. Ανατρέξτε στην ΠΧΠ για το Tremfya 200 mg ενέσιμο διάλυμα.

Μετά την ολοκλήρωση του δοσολογικού σχήματος επαγωγής, η συνιστώμενη δόση συντήρησης ξεκινώντας την Εβδομάδα 16 είναι 100 mg χορηγούμενα με υποδόρια ένεση κάθε 8 εβδομάδες (q8w). Εναλλακτικά, για ασθενείς οι οποίοι, σύμφωνα με την κλινική εκτίμηση, δεν εμφανίζουν επαρκές θεραπευτικό όφελος με τη θεραπεία επαγωγής, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης ενός δοσολογικού σχήματος συντήρησης των 200 mg, χορηγούμενο με υποδόρια ένεση ξεκινώντας την Εβδομάδα 12 και στη συνέχεια κάθε 4 εβδομάδες (q4w) (βλ. παράγραφο 5.1). Για τη δόση των 200 mg, ανατρέξτε στην ΠΧΠ για το Tremfya 200 mg ενέσιμο διάλυμα.

Οι ανοσορρυθμιστικοί παράγοντες και/ή τα κορτικοστεροειδή μπορούν να συνεχιστούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το guselkumab. Στους ασθενείς που έχουν ανταποκριθεί στη θεραπεία με guselkumab, τα κορτικοστεροειδή μπορούν να μειωθούν ή να διακοπούν σύμφωνα με το πρότυπο φροντίδας.

Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας σε ασθενείς που δεν έχουν εμφανίσει ενδείξεις θεραπευτικού οφέλους μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας.

Παραλειφθείσα δόση

Εάν παραλειφθεί μια δόση, η δόση θα πρέπει να χορηγηθεί το συντομότερο δυνατόν. Στη συνέχεια, η χορήγηση δόσεων θα πρέπει να ξεκινά εκ νέου στην κανονική προγραμματισμένη ώρα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

Υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες για ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών και πολύ περιορισμένες πληροφορίες για ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία

Το Tremfya δεν έχει μελετηθεί σε αυτούς τους πληθυσμούς ασθενών. Σε γενικές γραμμές, αυτές οι καταστάσεις δεν αναμένεται να έχουν σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική των μονοκλωνικών αντισωμάτων, και δεν θεωρούνται απαραίτητες προσαρμογές της δόσης. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την αποβολή του guselkumab, βλ. παράγραφο 5.2.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Tremfya σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών με ελκώδη κολίτιδα, νόσο του Crohn και ψωριασική αρθρίτιδα και σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 6 ετών με ψωρίαση δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Το Tremfya 100 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένες συσκευές τύπου πέννας δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών λόγω ανεπαρκών δεδομένων σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα. Τα επί του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα για τα άλλα σκευάσματα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2.

Τρόπος χορήγησης

Υποδόρια χρήση μόνο. Οι θέσεις της ένεσης περιλαμβάνουν την κοιλιακή χώρα, τον μηρό και το οπίσθιο μέρος των βραχιόνων. Το Tremfya δεν πρέπει να ενίεται σε περιοχές όπου το δέρμα είναι ευαίσθητο, εμφανίζει μώλωπες, είναι ερυθρό, σκληρό, παχυσμένο ή φολιδωτό. Εάν είναι δυνατό, οι περιοχές του δέρματος που εμφανίζουν ψωρίαση θα πρέπει να αποφεύγονται ως θέσεις ένεσης.

Μετά από κατάλληλη εκπαίδευση στην τεχνική των υποδόριων ενέσεων, οι ασθενείς μπορούν να αυτοχορηγήσουν το Tremfya εάν ο ιατρός το κρίνει σκόπιμο. Ωστόσο, ο ιατρός θα πρέπει να διασφαλίσει την κατάλληλη ιατρική παρακολούθηση των ασθενών. Θα πρέπει να δίδεται οδηγία

στους ασθενείς να χορηγούν την πλήρη ποσότητα του διαλύματος σύμφωνα με τις «Οδηγίες χρήσης» που παρέχονται στο κουτί.

Για οδηγίες σχετικά με την προετοιμασία του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, ανατρέξτε στην παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Σοβαρή υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Κλινικά σημαντικές ενεργές λοιμώξεις (π.χ., ενεργή φυματίωση, βλ. παράγραφο 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Λοιμώξεις

Το guselkumab μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο λοίμωξης. Η θεραπεία δεν θα πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς με οποιαδήποτε κλινικά σημαντική ενεργή λοίμωξη έως ότου η λοίμωξη αποδράμει ή αντιμετωπιστεί επαρκώς.

Στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με guselkumab θα πρέπει να δίδεται η οδηγία να αναζητούν ιατρική συμβουλή σε περίπτωση εμφάνισης σημείων ή συμπτωμάτων κλινικά σημαντικής χρόνιας ή οξείας λοίμωξης. Εάν ένας ασθενής αναπτύξει κλινικά σημαντική ή σοβαρή λοίμωξη ή δεν ανταποκρίνεται στην καθιερωμένη θεραπεία, θα πρέπει να παρακολουθείται στενά και η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται έως ότου αποδράμει η λοίμωξη.

Αξιολόγηση προ θεραπείας για φυματίωση

Πριν από την έναρξη της θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται για λοίμωξη φυματίωσης (TB). Οι ασθενείς που λαμβάνουν guselkumab θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα ενεργής TB κατά τη διάρκεια και μετά το τέλος της θεραπείας. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο θεραπείας κατά της TB πριν την έναρξη της θεραπείας σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό λανθάνουσας ή ενεργής TB, για τους οποίους δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί η χορήγηση ενός επαρκούς κύκλου θεραπείας.

Υπερευαισθησία

Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης αναφυλαξίας, έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία (βλ. παράγραφο 4.8). Ορισμένες σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας εμφανίστηκαν αρκετές ημέρες μετά τη θεραπεία με guselkumab, συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων με κνίδωση και δύσπνοια. Σε περίπτωση εμφάνισης σοβαρής αντίδρασης υπερευαισθησίας, η χορήγηση του guselkumab θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να ξεκινά κατάλληλη θεραπεία.

Αυξήσεις ηπατικών τρανσαμινασών

Σε κλινικές μελέτες ψωριασικής αρθρίτιδας, παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση αύξησης των ηπατικών ενζύμων σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με guselkumab q4w σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με guselkumab q8w ή εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.8).

Κατά τη συνταγογράφηση του guselkumab q4w στην ψωριασική αρθρίτιδα, συνιστάται η αξιολόγηση των ηπατικών ενζύμων κατά την έναρξη της θεραπείας και εφεξής, σύμφωνα με τη συνήθη διαχείριση των ασθενών. Εάν παρατηρηθούν αυξήσεις της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης [ALT] ή της

ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης [AST] και πιθανολογείται φαρμακοεπαγόμενη ηπατική βλάβη, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά έως ότου αποκλειστεί αυτή η διάγνωση.

Ανοσοποιήσεις

Πριν από την έναρξη της θεραπείας, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο ολοκλήρωσης όλων των απαραίτητων ανοσοποιήσεων σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες ανοσοποίησης. Στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με guselkumab δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την ανταπόκριση σε εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς ή αδρανοποιημένα εμβόλια.

Πριν τον εμβολιασμό με ζώντες ιούς ή ζώντα βακτήρια, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά για τουλάχιστον 12 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση και μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό. Οι συνταγογράφοι θα πρέπει να συμβουλευούνται την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του συγκεκριμένου εμβολίου για επιπλέον πληροφορίες και καθοδήγηση σχετικά με την ταυτόχρονη χρήση ανοσοκατασταλτικών παραγόντων μετά τον εμβολιασμό.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Περιεχόμενο σε πολυσορβικό 80

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 0,5 mg πολυσορβικού 80 (E433) σε κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας, που ισοδυναμούν με 0,5 mg/ml. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αλληλεπιδράσεις με υποστρώματα του CYP450

Σε μία μελέτη Φάσης I σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας, οι αλλαγές στις συστηματικές εκθέσεις (C_{max} και AUC_{inf}) της μιδαζολάμης, της S-βαρφαρίνης, της ομεπραζόλης, της δεξτρομεθορφάνης και της καφεΐνης μετά από εφάπαξ δόση guselkumab δεν ήταν κλινικά σχετικές, γεγονός που υποδεικνύει ότι οι αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στο guselkumab και τα υποστρώματα διαφόρων CYP ενζύμων (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 και CYP1A2) δεν είναι πιθανές. Δεν υπάρχει ανάγκη για προσαρμογή της δόσης κατά τη συγχορήγηση του guselkumab με υποστρώματα του CYP450.

Συγχορηγούμενη ανοσοκατασταλτική θεραπεία ή φωτοθεραπεία

Σε μελέτες ψωρίασης, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του guselkumab σε συνδυασμό με ανοσοκατασταλτικά, συμπεριλαμβανομένων των βιολογικών παραγόντων, ή φωτοθεραπεία, δεν έχουν αξιολογηθεί. Σε μελέτες ψωριασικής αρθρίτιδας, η ταυτόχρονη χρήση MTX δεν φάνηκε να επηρεάζει την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα του guselkumab.

Σε μελέτες ελκώδους κολίτιδας και νόσου του Crohn, η ταυτόχρονη χρήση ανοσορρυθμιστικών παραγόντων (π.χ. αζαθειοπρίνης [AZA], 6-μερκαπτοπουρίνης [6-MP]) ή κορτικοστεροειδών δεν φάνηκε να επηρεάζει την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα του guselkumab.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 12 εβδομάδες μετά τη θεραπεία.

Κύηση

Είναι περιορισμένα τα δεδομένα από τη χρήση του guselkumab σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις αναφορικά με την κύηση, την ανάπτυξη του εμβρύου/κνήματος, τον τοκετό ή τη μεταγεννητική ανάπτυξη (βλ. παράγραφο 5.3). Ως προληπτικό μέτρο, είναι προτιμότερο να αποφεύγεται η χρήση του Tremfya κατά τη διάρκεια της κύησης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το guselkumab απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Οι ανθρώπινες IgGs είναι γνωστό ότι απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα κατά τη διάρκεια των πρώτων λίγων ημερών μετά τη γέννηση και μειώνονται σε χαμηλές συγκεντρώσεις σε σύντομο χρονικό διάστημα. Συνεπώς, ο κίνδυνος για ένα βρέφος που θηλάζει κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου δεν μπορεί να αποκλειστεί. Θα πρέπει να αποφασίζεται εάν θα διακόπτεται ο θηλασμός ή θα αποφεύγεται η θεραπεία με το Tremfya, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα. Βλ. παράγραφο 5.3 για πληροφορίες σχετικά με την απέκκριση του guselkumab στο ζωικό γάλα (πιθήκους cynomolgus).

Γονιμότητα

Η επίδραση του guselkumab στην ανθρώπινη γονιμότητα δεν έχει αξιολογηθεί. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις αναφορικά με τη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Tremfya δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος (περίπου 8% των ασθενών σε μελέτες για την ελκώδη κολίτιδα, 11% των ασθενών σε μελέτες για τη νόσο του Crohn και 15% των ασθενών στις κλινικές μελέτες για την ψωρίαση και την ψωριασική αρθρίτιδα).

Το συνολικό προφίλ ασφάλειας σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το Tremfya είναι παρόμοιο για ασθενείς με ψωρίαση, ψωριασική αρθρίτιδα, ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Στον Πίνακα 1 παρέχεται ένας κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών από κλινικές μελέτες για την ψωρίαση, την ψωριασική αρθρίτιδα, την ελκώδη κολίτιδα και τη νόσο του Crohn, καθώς και των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται κατά κατηγορία οργανικού συστήματος του MedDRA και συχνότητα, χρησιμοποιώντας την παρακάτω συνθήκη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1: Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πολύ συχνές	Λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος

	Όχι συχνές	Λοιμώξεις από τον ιό του απλού έρπητα
	Όχι συχνές	Δερμοφυτιάσεις
	Όχι συχνές	Γαστρεντερίτιδα
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Σπάνιες	Υπερευαισθησία
	Σπάνιες	Αναφυλαξία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Κεφαλαλγία
Γαστρεντερικές διαταραχές	Συχνές	Διάρροια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Εξάνθημα
	Όχι συχνές	Κνίδωση
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Συχνές	Αρθραλγία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Συχνές	Αντιδράσεις στη θέση ένεσης
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές	Τρανσαμινάσες αυξημένες
	Όχι συχνές	Αριθμός ουδετερόφιλων μειωμένος

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Τρανσαμινάσες αυξημένες

Σε δύο Φάσης III κλινικές μελέτες της ψωριασικής αρθρίτιδας, κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου, ανεπιθύμητες ενέργειες αυξημένων τρανσαμινασών (περιλαμβάνεται ALT αυξημένη, AST αυξημένη, ηπατικά ένζυμα αυξημένα, τρανσαμινάσες αυξημένες, δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογική, υπερτρανσαμιναιμία) αναφέρθηκαν πιο συχνά στις ομάδες που έλαβαν θεραπεία με guselkumab (8,6% στην ομάδα που έλαβε 100 mg υποδορίως q4w και 8,3% στην ομάδα που έλαβε 100 mg υποδορίως q8w) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (4,6%). Μέχρι το 1 έτος, ανεπιθύμητες ενέργειες αυξημένων τρανσαμινασών (όπως παραπάνω) αναφέρθηκαν στο 12,9% των ασθενών στην ομάδα q4w και στο 11,7% των ασθενών στην ομάδα q8w.

Με βάση τις εργαστηριακές αξιολογήσεις, οι περισσότερες αυξήσεις των τρανσαμινασών (ALT και AST) ήταν ≤ 3 x το ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN). Οι αυξήσεις τρανσαμινασών από > 3 έως ≤ 5 x ULN και > 5 x ULN ήταν χαμηλές σε συχνότητα και εμφανίστηκαν πιο συχνά στην ομάδα του guselkumab q4w σε σύγκριση με την ομάδα του guselkumab q8w (Πίνακας 2). Παρόμοιο μοτίβο συχνότητας ανά επίπεδο βαρύτητας και ανά ομάδα θεραπείας παρατηρήθηκε μέχρι το τέλος της διάρκειας 2 ετών, Φάσης III κλινικής μελέτης για την ψωριασική αρθρίτιδα.

Πίνακας 2: Συχνότητα ασθενών με αυξήσεις των τρανσαμινασών μετά την έναρξη της μελέτης σε δύο Φάσης III κλινικές μελέτες της ψωριασικής αρθρίτιδας

	Μέχρι την Εβδομάδα 24 ^a			Μέχρι το 1 έτος ^b	
	Εικονικό φάρμακο N=370 ^c	guselkumab 100 mg q8w N=373 ^c	guselkumab 100 mg q4w N=371 ^c	guselkumab 100 mg q8w N=373 ^c	guselkumab 100 mg q4w N=371 ^c
ALT					
>1 έως ≤ 3 x ULN	30,0%	28,2%	35,0%	33,5%	41,2%
>3 έως ≤ 5 x ULN	1,4%	1,1%	2,7%	1,6%	4,6%
> 5 x ULN	0,8%	0,8%	1,1%	1,1%	1,1%

AST					
>1 έως ≤3 x ULN	20,0%	18,8%	21,6%	22,8%	27,8%
>3 έως ≤5 x ULN	0,5%	1,6%	1,6%	2,9%	3,8%
> 5 x ULN	1,1%	0,5%	1,6%	0,5%	1,6%

^a ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδος.

^b ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη εικονικού φαρμάκου κατά την έναρξη της μελέτης και μετατάχθηκαν σε guselkumab δεν συμπεριλαμβάνονται.

^c αριθμός ασθενών με τουλάχιστον μία αξιολόγηση μετά την έναρξη της μελέτης για τη συγκεκριμένη εργαστηριακή εξέταση εντός της χρονικής περιόδου.

Στις κλινικές μελέτες της ψωρίασης, μέχρι το 1 έτος, η συχνότητα των αυξήσεων των τρανσαμινασών (της ALT και της AST) για τη δόση του guselkumab q8w ήταν παρόμοια με εκείνη που παρατηρήθηκε για τη δόση του guselkumab q8w στις κλινικές μελέτες της ψωριασικής αρθρίτιδας. Μέχρι τα 5 έτη, η επίπτωση της αύξησης των τρανσαμινασών δεν αυξήθηκε ανά έτος θεραπείας με guselkumab. Οι περισσότερες αυξήσεις τρανσαμινασών ήταν ≤ 3 x ULN.

Στις περισσότερες περιπτώσεις, η αύξηση των τρανσαμινασών ήταν παροδική και δεν οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας.

Σε συγκεντρωτικές κλινικές μελέτες Φάσης II και Φάσης III για τη νόσο του Crohn, κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου επαγωγής (Εβδομάδα 0-12), ανεπιθύμητες ενέργειες αυξημένων τρανσαμινασών (περιλαμβάνεται ALT αυξημένη, AST αυξημένη, ηπατικά ένζυμα αυξημένα, τρανσαμινάσες αυξημένες και δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας αυξημένη) αναφέρθηκαν πιο συχνά στις ομάδες που έλαβαν θεραπεία με guselkumab (1,7% των ασθενών) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (0,6% των ασθενών). Σε συγκεντρωτικές κλινικές μελέτες Φάσης II και Φάσης III για τη νόσο του Crohn, κατά τη διάρκεια της περιόδου αναφοράς περίπου ενός έτους, ανεπιθύμητες ενέργειες αυξημένων τρανσαμινασών (περιλαμβάνεται ALT αυξημένη, AST αυξημένη, ηπατικά ένζυμα αυξημένα, τρανσαμινάσες αυξημένες, ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική και δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας αυξημένη) αναφέρθηκαν στο 3,4% των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με guselkumab 200 mg υποδορίως q4w και στο 4,1% των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με guselkumab 100 mg υποδορίως q8w σε σύγκριση με 2,4% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Με βάση τις εργαστηριακές αξιολογήσεις, σε συγκεντρωτικές κλινικές μελέτες Φάσης II και Φάσης III για τη νόσο του Crohn, η συχνότητα των αυξήσεων των ALT ή AST ήταν χαμηλότερη από αυτές που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες Φάσης III για την ψωριασική αρθρίτιδα. Σε συγκεντρωτικές κλινικές μελέτες Φάσης II και Φάσης III για τη νόσο του Crohn, κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου (Εβδομάδα 12), ALT (< 1% των ασθενών) και AST (< 1% των ασθενών) αυξήσεις ≥ 3x ULN αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με guselkumab. Σε συγκεντρωτικές κλινικές μελέτες Φάσης II και Φάσης III για τη νόσο του Crohn, κατά τη διάρκεια της περιόδου αναφοράς περίπου ενός έτους, ALT και/ή AST αυξήσεις ≥ 3x ULN αναφέρθηκαν στο 2,7% των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με guselkumab 200 mg υποδορίως q4w και στο 2,6% των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με guselkumab 100 mg υποδορίως q8w σε σύγκριση με 1,9% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η αύξηση των τρανσαμινασών ήταν παροδική και δεν οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας.

Μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων

Σε δύο Φάσης III κλινικές μελέτες της ψωριασικής αρθρίτιδας, κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου, η ανεπιθύμητη ενέργεια του μειωμένου αριθμού ουδετερόφιλων αναφέρθηκε πιο συχνά στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με guselkumab (0,9%) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (0%). Μέχρι το 1 έτος, η ανεπιθύμητη ενέργεια του μειωμένου αριθμού ουδετερόφιλων αναφέρθηκε στο 0,9% των ασθενών που έλαβαν guselkumab. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η μείωση του αριθμού των ουδετερόφιλων αίματος ήταν ήπια, παροδική, δεν σχετίστηκε με λοίμωξη και δεν οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας.

Γαστρεντερίτιδα

Σε δύο Φάσης III κλινικές μελέτες της ψωρίασης κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου, γαστρεντερίτιδα εμφανίστηκε πιο συχνά στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με guselkumab (1,1%) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (0,7%). Έως την Εβδομάδα 264, το 5,8% όλων των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab ανέφεραν γαστρεντερίτιδα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες γαστρεντερίτιδας δεν ήταν σοβαρές και δεν οδήγησαν σε διακοπή του guselkumab έως την Εβδομάδα 264. Τα ποσοστά γαστρεντερίτιδας που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες της ψωριασικής αρθρίτιδας κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου ήταν παρόμοια με εκείνα που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες της ψωρίασης.

Αντιδράσεις στη θέση ένεσης

Σε δύο Φάσης III κλινικές μελέτες της ψωρίασης έως την Εβδομάδα 48, το 0,7% των ενέσεων με το guselkumab και το 0,3% των ενέσεων με εικονικό φάρμακο συσχετίστηκαν με αντιδράσεις στη θέση ένεσης. Έως την Εβδομάδα 264, το 0,4% των ενέσεων guselkumab σχετιζόταν με αντιδράσεις στη θέση ένεσης. Οι αντιδράσεις στη θέση ένεσης ήταν γενικά ήπιες έως μέτριας βαρύτητας. Καμία δεν ήταν σοβαρή και μία οδήγησε σε διακοπή του guselkumab.

Σε δύο Φάσης III κλινικές μελέτες της ψωριασικής αρθρίτιδας έως την Εβδομάδα 24, ο αριθμός των ασθενών που ανέφεραν 1 ή περισσότερες αντιδράσεις στη θέση ένεσης ήταν χαμηλός και ελαφρώς υψηλότερος στις ομάδες του guselkumab σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου: 5 (1,3%) ασθενείς στην ομάδα του guselkumab q8w, 4 (1,1%) ασθενείς στην ομάδα του guselkumab q4w και 1 (0,3%) ασθενής στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Ένας ασθενής διέκοψε το guselkumab λόγω αντίδρασης στη θέση ένεσης κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου των κλινικών μελετών της ψωριασικής αρθρίτιδας. Μέχρι το 1 έτος, το ποσοστό των ασθενών που ανέφεραν 1 ή περισσότερες αντιδράσεις στη θέση ένεσης ήταν 1,6% και 2,4% στις ομάδες του guselkumab q8w και q4w αντίστοιχα. Συνολικά, το ποσοστό των ενέσεων που σχετίζεται με αντιδράσεις στη θέση ένεσης που παρατηρήθηκε στις κλινικές μελέτες της ψωριασικής αρθρίτιδας κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου ήταν παρόμοιο με τα ποσοστά που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες της ψωρίασης.

Στη Φάσης III κλινική μελέτη συντήρησης για την ελκώδη κολίτιδα έως την Εβδομάδα 44, το ποσοστό των ασθενών που ανέφεραν 1 ή περισσότερες αντιδράσεις στη θέση ένεσης στο guselkumab ήταν 7,9% (2,5% των ενέσεων) στην ομάδα που έλαβε guselkumab 200 mg υποδορίως q4w (το guselkumab 200 mg χορηγήθηκε ως δύο ενέσεις των 100 mg στη Φάσης III κλινική μελέτη συντήρησης για την ελκώδη κολίτιδα) και καμία αντίδραση στη θέση ένεσης στην ομάδα που έλαβε guselkumab 100 mg υποδορίως q8w. Οι περισσότερες αντιδράσεις στη θέση ένεσης ήταν ήπιες και καμία δεν ήταν σοβαρή.

Σε Φάσης II και Φάσης III κλινικές μελέτες για τη νόσο του Crohn έως την Εβδομάδα 48, το ποσοστό των ασθενών που ανέφεραν 1 ή περισσότερες αντιδράσεις στη θέση ένεσης στο guselkumab ήταν 4,1% (0,8% των ενέσεων) στην ομάδα θεραπείας που έλαβε guselkumab 200 mg ως ενδοφλέβια επαγωγή ακολουθούμενα από 200 mg υποδορίως q4w και 1,4% (0,6% των ενέσεων) των ασθενών στην ομάδα που έλαβε guselkumab 200 mg ως ενδοφλέβια επαγωγή ακολουθούμενα από 100 mg υποδορίως q8w. Συνολικά οι αντιδράσεις στη θέση ένεσης ήταν ήπιες και καμία δεν ήταν σοβαρή.

Σε Φάσης III κλινική μελέτη για τη νόσο του Crohn έως την Εβδομάδα 48, το ποσοστό των ασθενών που ανέφεραν 1 ή περισσότερες αντιδράσεις στη θέση ένεσης στο guselkumab ήταν 7% (1,3% των ενέσεων) στην ομάδα θεραπείας που έλαβε 400 mg ως υποδόρια επαγωγή ακολουθούμενα από 200 mg υποδορίως q4w και 4,3% (0,7% των ενέσεων) των ασθενών στην ομάδα που έλαβε guselkumab 400 mg ως υποδόρια επαγωγή ακολουθούμενα από 100 mg υποδορίως q8w. Οι περισσότερες αντιδράσεις στη θέση ένεσης ήταν ήπιες και καμία δεν ήταν σοβαρή.

Ανοσογονικότητα

Η ανοσογονικότητα του guselkumab αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας μία ευαίσθητη και με ανοχή στο φάρμακο ανοσοδοκιμασία.

Σε συγκεντρωτικές αναλύσεις Φάσης II και Φάσης III σε ασθενείς με ψωρίαση και ψωριασική αρθρίτιδα, 5% (n=145) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με το guselkumab ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του φαρμάκου σε μια περίοδο θεραπείας έως 52 εβδομάδες. Από τους ασθενείς που ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του φαρμάκου, περίπου το 8% (n=12) είχαν αντισώματα που ταξινομήθηκαν ως εξουδετερωτικά, ποσοστό που ισούται με το 0,4% όλων των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab. Σε συγκεντρωτικές Φάσης III αναλύσεις σε ασθενείς με ψωρίαση, περίπου το 15% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του φαρμάκου σε έως 264 εβδομάδες θεραπείας. Από τους ασθενείς που ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του φαρμάκου, περίπου το 5% είχαν αντισώματα που ταξινομήθηκαν ως εξουδετερωτικά, ποσοστό που ισούται με το 0,76% όλων των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab. Τα αντισώματα έναντι του φαρμάκου δεν συσχετίστηκαν με χαμηλότερη αποτελεσματικότητα ή εμφάνιση αντιδράσεων στη θέση ένεσης.

Σε συγκεντρωτικές αναλύσεις Φάσης II και Φάσης III σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα που έλαβαν θεραπεία με ενδοφλέβια επαγωγή ακολουθούμενη από υποδόρια συντήρηση, περίπου το 12% (n=58) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab για διάστημα έως 56 εβδομάδων ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του φαρμάκου. Από τους ασθενείς που ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του φαρμάκου, περίπου το 16% (n=9) είχαν αντισώματα που ταξινομήθηκαν ως εξουδετερωτικά, ποσοστό που ισούται με το 2% όλων των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab. Σε μια ανάλυση Φάσης III έως και την Εβδομάδα 24 σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα που έλαβαν θεραπεία με υποδόρια επαγωγή ακολουθούμενη από υποδόρια συντήρηση, περίπου το 9% (n=24) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του φαρμάκου. Από τους ασθενείς που ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του φαρμάκου, το 13% (n=3) είχαν αντισώματα που ταξινομήθηκαν ως εξουδετερωτικά αντισώματα, ποσοστό που ισούται με το 1% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab. Τα αντισώματα έναντι του φαρμάκου δεν συσχετίστηκαν με χαμηλότερη αποτελεσματικότητα ή εμφάνιση αντιδράσεων στη θέση ένεσης.

Σε συγκεντρωτικές αναλύσεις Φάσης II και Φάσης III έως την Εβδομάδα 48 σε ασθενείς με νόσο του Crohn που έλαβαν θεραπεία με ενδοφλέβια επαγωγή ακολουθούμενη από υποδόριο δοσολογικό σχήμα συντήρησης, περίπου το 5% (n=30) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του φαρμάκου. Από τους ασθενείς που ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του φαρμάκου, περίπου το 7% (n=2) είχαν αντισώματα που ταξινομήθηκαν ως εξουδετερωτικά αντισώματα, ποσοστό που ισούται με το 0,3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab. Σε μία Φάσης III ανάλυση έως την Εβδομάδα 48 σε ασθενείς με νόσο του Crohn, που έλαβαν θεραπεία με υποδόρια επαγωγή ακολουθούμενη από υποδόριο δοσολογικό σχήμα συντήρησης, περίπου το 9% (n=24) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του φαρμάκου. Από αυτούς τους ασθενείς, το 13% (n=3) είχαν αντισώματα που ταξινομήθηκαν ως εξουδετερωτικά αντισώματα, ποσοστό που ισούται με το 1% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab. Τα αντισώματα έναντι του φαρμάκου δεν συσχετίστηκαν με χαμηλότερη αποτελεσματικότητα ή εμφάνιση αντιδράσεων στη θέση ένεσης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ψωρίαση κατά πλάκας

Η ασφάλεια του guselkumab αξιολογήθηκε σε μια Φάσης III, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο και ενεργό φάρμακο μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας. Αυτή η κλινική μελέτη αξιολόγησε την ασφάλεια για έως και 52 εβδομάδες σε 120 ασθενείς ηλικίας 6 έως 17 ετών. Το προφίλ ασφαλείας της υποδόριας ένεσης guselkumab με χρήση της προγεμισμένης συσκευής τύπου πέννας των 45 mg/0,45 ml ή της προγεμισμένης σύριγγας των 100 mg σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 έως 17 ετών ήταν σε συμφωνία με το προφίλ ασφαλείας που αναφέρθηκε στις μελέτες της ψωρίασης κατά πλάκας των ενηλίκων (βλ. παράγραφο 4.2).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργανισμού

4.9 Υπερδοσολογία

Ενδοφλέβιες δόσεις guselkumab έως και 1.200 mg καθώς και υποδόριες δόσεις έως και 400 mg ως εφάπαξ δοσολογία σε μια επίσκεψη έχουν χορηγηθεί σε κλινικές μελέτες χωρίς δοσοπεριοριστική τοξικότητα. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται για τυχόν σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και πρέπει να χορηγείται αμέσως κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικά, αναστολείς ιντερλευκίνης, κωδικός ATC: L04AC16.

Μηχανισμός δράσης

Το guselkumab είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα (mAb) IgG1λ που συνδέεται εκλεκτικά με την πρωτεΐνη ιντερλευκίνη 23 (IL-23) με υψηλή ειδικότητα και συγγένεια μέσω της περιοχής σύνδεσης αντιγόνου. Η IL-23 είναι μία κυτοκίνη, η οποία συμμετέχει στις φλεγμονώδεις και ανοσολογικές αποκρίσεις. Αποκλείοντας την πρόσδεση της IL-23 στον υποδοχέα της, το guselkumab αναστέλλει την εξαρτώμενη από την IL-23 κυτταρική σηματοδότηση και απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτοκινών.

Τα επίπεδα της IL-23 είναι αυξημένα στο δέρμα των ασθενών με ψωρίαση κατά πλάκας. Σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα ή νόσο του Crohn, τα επίπεδα της IL-23 είναι αυξημένα στον ιστό του παχέος εντέρου. Σε μοντέλα *in vitro*, το guselkumab έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλει τη βιολογική δράση της IL-23, παρεμποδίζοντας την αλληλεπίδρασή της με τον υποδοχέα της IL-23 στην κυτταρική επιφάνεια και διαταράσσοντας τη διαμεσολαβούμενη από την IL-23-σηματοδότηση, ενεργοποίηση και αλληλουχία κυτταροκινών. Το guselkumab ασκεί κλινικές επιδράσεις στην ψωρίαση κατά πλάκας, την ψωριασική αρθρίτιδα, την ελκώδη κολίτιδα και τη νόσο του Crohn μέσω αποκλεισμού της οδού της κυτταροκίνης IL-23.

Έχει διαπιστωθεί ότι τα μυελοειδή κύτταρα που εκφράζουν τον Fc-γ υποδοχέα 1 (CD64) είναι κυρίαρχη πηγή της IL-23 στον φλεγμονώδη ιστό, στην ψωρίαση, την ελκώδη κολίτιδα και τη νόσο του Crohn. Το guselkumab έχει επιδείξει *in vitro* παρεμπόδιση της IL-23 και πρόσδεση στο CD64. Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι το guselkumab είναι σε θέση να εξουδετερώσει την IL-23 στην κυτταρική πηγή της φλεγμονής.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε μία Φάσης I μελέτη, η θεραπεία με guselkumab οδήγησε σε μειωμένη έκφραση των γονιδίων της οδού IL-23/Th17 και των σχετιζόμενων με την ψωρίαση προφίλ γονιδιακής έκφρασης, όπως φαίνεται από τις αναλύσεις mRNA που ελήφθη από βιοψίες από πάσχουσες περιοχές του δέρματος ασθενών με ψωρίαση κατά πλάκας την Εβδομάδα 12 σε σύγκριση με την έναρξη της μελέτης. Στην ίδια μελέτη Φάσης I, η θεραπεία με guselkumab οδήγησε σε βελτίωση των ιστολογικών δεικτών της ψωρίασης την Εβδομάδα 12, συμπεριλαμβανομένης της μείωσης του επιδερμικού πάχους και της πυκνότητας των T-κυττάρων. Επιπλέον, παρατηρήθηκαν μειωμένα επίπεδα IL-17A, IL-17F και IL-22 ορού σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με guselkumab σε μελέτες Φάσης II και Φάσης III της ψωρίασης κατά πλάκας. Αυτά τα αποτελέσματα είναι σε συμφωνία με το κλινικό όφελος που έχει παρατηρηθεί με τη θεραπεία με guselkumab στην ψωρίαση κατά πλάκας.

Σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα σε Φάσης III μελέτες, τα επίπεδα ορού των πρωτεϊνών οξείας φάσης C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, αμυλοειδές A ορού και IL-6 καθώς και των Th17 εκτελεστικών κυτταροκινών IL-17A, IL-17F και IL-22 ήταν αυξημένα στην έναρξη της μελέτης. Το guselkumab μείωσε τα επίπεδα αυτών των πρωτεϊνών εντός 4 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας. Το guselkumab μείωσε ακόμη περισσότερο τα επίπεδα αυτών των πρωτεϊνών έως την Εβδομάδα 24 σε σύγκριση με την έναρξη της μελέτης και με το εικονικό φάρμακο.

Σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα ή νόσο του Crohn, η θεραπεία με guselkumab οδήγησε σε μειώσεις των δεικτών της φλεγμονής συμπεριλαμβανομένης της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) και της καλπροτεκτίνης κοπράνων έως την Εβδομάδα 12 της επαγωγής, οι οποίες διατηρήθηκαν επί ένα έτος θεραπείας συντήρησης. Τα επίπεδα στον ορό των πρωτεϊνών IL-17A, IL-22 και IFN γ ήταν μειωμένα ήδη από την Εβδομάδα 4 και συνέχισαν να μειώνονται έως την Εβδομάδα 12 της επαγωγής. Το guselkumab μείωσε επίσης τα επίπεδα RNA της IL-17A, της IL-22 και της IFN γ στη βιοψία του βλεννογόνου του παχέος εντέρου την Εβδομάδα 12.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Ψωρίαση κατά πλάκας

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του guselkumab αξιολογήθηκαν σε τρεις τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με ενεργό παράγοντα, Φάσης III μελέτες σε ενήλικες ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας, οι οποίοι ήταν υποψήφιοι για φωτοθεραπεία ή συστηματική θεραπεία.

VOYAGE 1 και VOYAGE 2

Δύο μελέτες (VOYAGE 1 και VOYAGE 2) αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του guselkumab έναντι εικονικού φαρμάκου και του adalimumab σε 1.829 ενήλικες ασθενείς. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με guselkumab (N=825) έλαβαν 100 mg τις Εβδομάδες 0 και 4, και εν συνεχεία κάθε 8 εβδομάδες (q8w) έως την Εβδομάδα 48 (VOYAGE 1) και την Εβδομάδα 20 (VOYAGE 2). Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με adalimumab (N=582) έλαβαν 80 mg την Εβδομάδα 0 και 40 mg την Εβδομάδα 1 και εν συνεχεία 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα (q2w) έως την Εβδομάδα 48 (VOYAGE 1) και την Εβδομάδα 23 (VOYAGE 2). Και στις δύο μελέτες οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο (N=422) έλαβαν guselkumab 100 mg τις Εβδομάδες 16, 20 και εν συνεχεία q8w. Στη μελέτη VOYAGE 1, όλοι οι ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με adalimumab την Εβδομάδα 0, ξεκίνησαν να λαμβάνουν ανοικτή θεραπεία με guselkumab q8w την Εβδομάδα 52. Στη μελέτη VOYAGE 2, οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με guselkumab την Εβδομάδα 0 και πέτυχαν ανταπόκριση του Δείκτη Έκτασης και Βαρύτητας της Ψωρίασης (PASI) 90 την Εβδομάδα 28, τυχαιοποιήθηκαν εκ νέου είτε σε συνέχιση της θεραπείας με guselkumab q8w (θεραπεία συντήρησης) ή σε λήψη εικονικού φαρμάκου (θεραπεία απόσυρσης). Οι ασθενείς υπό θεραπεία απόσυρσης ξεκίνησαν εκ νέου τη θεραπεία με guselkumab (χορήγηση τη στιγμή της επανέναρξης της θεραπείας, 4 εβδομάδες αργότερα και εν συνεχεία q8w) όταν εμφάνισαν τουλάχιστον 50% απώλεια της βελτίωσης του PASI που είχαν επιτύχει την Εβδομάδα 28. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με adalimumab την Εβδομάδα 0 και δεν πέτυχαν ανταπόκριση PASI 90 έλαβαν guselkumab τις Εβδομάδες 28 και 32 και εν συνεχεία q8w. Στη μελέτη VOYAGE 2, όλοι οι ασθενείς ξεκίνησαν να λαμβάνουν ανοικτή θεραπεία με guselkumab q8w την Εβδομάδα 76.

Τα αρχικά χαρακτηριστικά της νόσου ήταν παρόμοια μεταξύ των πληθυσμών των μελετών VOYAGE 1 και 2 με διάμεση επιφάνεια σώματος (BSA) 22% και 24%, διάμεση αρχική βαθμολογία PASI 19 και για τις δύο μελέτες, διάμεση αρχική βαθμολογία δερματολογικού δείκτη ποιότητας ζωής (DLQI) 14 και 14,5, αρχική βαθμολογία γενικής αξιολόγησης από τον ερευνητή (IGA) «σοβαρή νόσος» για το 25% και το 23% των ασθενών, και ιστορικό ψωριασικής αρθρίτιδας για το 19% και το 18% των ασθενών, αντίστοιχα.

Από το σύνολο των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στις μελέτες VOYAGE 1 και 2, το 32% και 29% δεν είχαν λάβει ούτε συμβατική συστηματική θεραπεία ούτε βιολογική θεραπεία, το 54% και 57% είχαν λάβει προηγουμένως φωτοθεραπεία και το 62% και 64% είχαν λάβει προηγουμένως συμβατική συστηματική θεραπεία, αντίστοιχα. Και στις δύο μελέτες, το 21% είχαν λάβει προηγουμένως

βιολογική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένων του 11% που είχαν λάβει τουλάχιστον έναν παράγοντα έναντι του παράγοντα νέκρωσης του όγκου α (TNFα) και περίπου του 10% που είχαν λάβει έναν παράγοντα αντι-IL-12/IL-23.

Η αποτελεσματικότητα του guselkumab αξιολογήθηκε ως προς την συνολική δερματοπάθεια, την περιοχική νόσο (τριχωτό της κεφαλής, παλάμες και πέλματα και όνυχες), και την ποιότητα ζωής και τις αναφερόμενες από τους ασθενείς εκβάσεις. Τα συμπρωτεύοντα καταληκτικά σημεία στις VOYAGE 1 και 2 ήταν το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν βαθμολογία IGA «χωρίς νόσο» ή «ελάχιστη νόσος» (IGA 0/1) και ανταπόκριση PASI 90 την Εβδομάδα 16 έναντι του εικονικού φαρμάκου (βλ. Πίνακα 3).

Συνολική δερματοπάθεια

Η θεραπεία με guselkumab οδήγησε σε σημαντική βελτίωση των δεικτών ενεργότητας της νόσου σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο και το adalimumab την Εβδομάδα 16 και σε σύγκριση με το adalimumab τις Εβδομάδες 24 και 48. Τα κύρια αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για το κύριο και τα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία της μελέτης παρουσιάζονται στον Πίνακα 3 παρακάτω.

Πίνακας 3: Σύνοψη των κλινικών ανταποκρίσεων στις μελέτες VOYAGE 1 και VOYAGE 2

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

^a p < 0,001 για τη σύγκριση μεταξύ guselkumab και εικονικού φαρμάκου.

^b p < 0,001 για τη σύγκριση μεταξύ guselkumab και adalimumab αναφορικά με τα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία.

^c p < 0,001 για τις συγκρίσεις μεταξύ guselkumab και εικονικού φαρμάκου αναφορικά με τα συμπρωτεύοντα καταληκτικά σημεία.

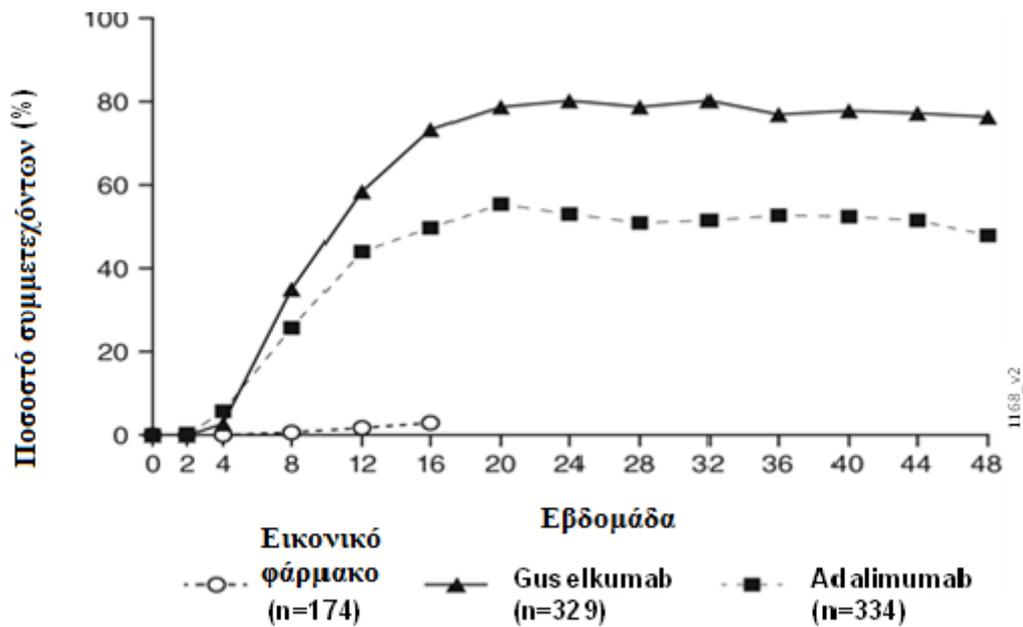
^d δεν διεξήχθησαν συγκρίσεις μεταξύ guselkumab και adalimumab.

^e p < 0,001 για τη σύγκριση μεταξύ guselkumab και adalimumab.

Ανταπόκριση με την πάροδο του χρόνου

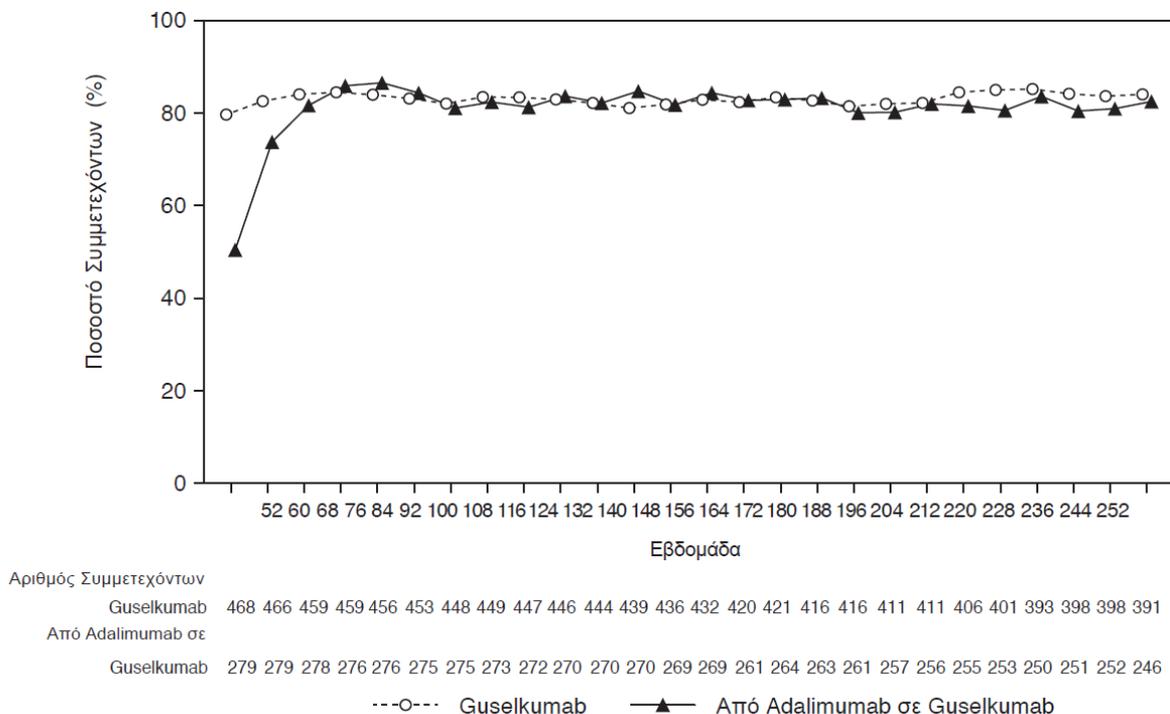
Το guselkumab επέδειξε ταχεία έναρξη της αποτελεσματικότητας, με σημαντικά υψηλότερη ποσοστιαία βελτίωση του PASI σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ήδη από την Εβδομάδα 2 (p < 0,001). Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση PASI 90 ήταν αριθμητικά υψηλότερο για το guselkumab σε σύγκριση με το adalimumab ξεκινώντας την Εβδομάδα 8, και η διαφορά έφθασε στη μέγιστη τιμή περίπου την Εβδομάδα 20 (VOYAGE 1 και 2) και διατηρήθηκε έως την Εβδομάδα 48 (VOYAGE 1) (βλέπε Εικόνα 1).

Εικόνα 1: Ποσοστό ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση PASI 90 έως την εβδομάδα 48 ανά επίσκεψη (ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν την Εβδομάδα 0) στη μελέτη VOYAGE 1



Στη μελέτη VOYAGE 1, το ποσοστό ανταπόκρισης PASI 90 στους ασθενείς που έλαβαν συνεχή θεραπεία με guselkumab διατηρήθηκε από την Εβδομάδα 52 έως την Εβδομάδα 252. Για ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε adalimumab την Εβδομάδα 0 οι οποίοι μετατάχθηκαν σε guselkumab την Εβδομάδα 52, το ποσοστό ανταπόκρισης PASI 90 αυξήθηκε από την Εβδομάδα 52 έως την Εβδομάδα 76 και στη συνέχεια διατηρήθηκε έως την Εβδομάδα 252 (βλέπε Εικόνα 2).

Εικόνα 2: Ποσοστό ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση PASI 90 ανά επίσκεψη στη φάση ανοιχτής επισήμανσης στη μελέτη VOYAGE 1



Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του guselkumab καταδείχθηκαν ανεξάρτητα από την ηλικία, το φύλο, τη φυλή, το σωματικό βάρος, τις περιοχές σχηματισμού των πλακών, την αρχική βαρύτητα κατά PASI, τη συνυπάρχουσα ψωριασική αρθρίτιδα και την προηγούμενη θεραπεία με βιολογικό

παράγοντα. Το guselkumab ήταν αποτελεσματικό σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως συμβατική συστηματική θεραπεία και θεραπεία με βιολογικό παράγοντα, καθώς και σε ασθενείς που είχαν εκτεθεί σε θεραπεία με βιολογικό παράγοντα.

Στη μελέτη VOYAGE 2, το 88,6% των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία συντήρησης με guselkumab την Εβδομάδα 48 πέτυχαν ανταπόκριση PASI 90 σε σύγκριση με το 36,8% των ασθενών που αποσύρθηκαν από τη θεραπεία την Εβδομάδα 28 ($p < 0,001$). Σημειώθηκε απώλεια της ανταπόκρισης PASI 90 ήδη από τις 4 εβδομάδες μετά την απόσυρση από τη θεραπεία με guselkumab, με διάμεσο χρονικό διάστημα έως την απώλεια της ανταπόκρισης PASI 90 περίπου 15 εβδομάδων. Από τους ασθενείς που αποσύρθηκαν από τη θεραπεία και στη συνέχεια ξεκίνησαν εκ νέου το guselkumab, το 80% είχε ανακτήσει ανταπόκριση PASI 90 όταν αξιολογήθηκε 20 εβδομάδες μετά την επανέναρξη της θεραπείας.

Στη μελέτη VOYAGE 2, από τους 112 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε adalimumab και δεν πέτυχαν ανταπόκριση PASI 90 την Εβδομάδα 28, το 66% και το 76% πέτυχαν ανταπόκριση PASI 90 μετά από 20 και 44 εβδομάδες θεραπείας με guselkumab, αντίστοιχα. Επιπλέον, μεταξύ των 95 ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν σε guselkumab οι οποίοι απέτυχαν να επιτύχουν ανταπόκριση PASI 90 την Εβδομάδα 28, το 36% και το 41% πέτυχαν ανταπόκριση PASI 90 με επιπλέον 20 και 44 εβδομάδες συνεχιζόμενης θεραπείας με guselkumab, αντίστοιχα. Δεν παρατηρήθηκαν νέα ευρήματα σχετικά με την ασφάλεια σε ασθενείς που μετατάχθηκαν από adalimumab σε guselkumab.

Περιοχική νόσος

Στις μελέτες VOYAGE 1 και 2 παρατηρήθηκαν σημαντικές βελτιώσεις της ψωρίασης του τριχωτού της κεφαλής, των παλαμών και πελμάτων και των ονύχων (όπως μετρήθηκε με την Ειδική για το Τριχωτό της Κεφαλής Γενική Αξιολόγηση από τον Ερευνητή [ss-IGA], τη Γενική Αξιολόγηση των Παλαμών και/ή Πελμάτων από τον Ιατρό [hf-PGA], τη Γενική Αξιολόγηση των Ονύχων από τον Ιατρό [f-PGA] και το Δείκτη Βαρύτητας της Ψωρίασης των Ονύχων [NAPSI], αντίστοιχα) στους ασθενείς που έλαβαν guselkumab σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο την Εβδομάδα 16 ($p < 0,001$, Πίνακας 4). Το guselkumab επέδειξε ανωτερότητα σε σύγκριση με το adalimumab ως προς την ψωρίαση του τριχωτού της κεφαλής και των παλαμών και πελμάτων την Εβδομάδα 24 (VOYAGE 1 και 2) και την Εβδομάδα 48 (VOYAGE 1) ($p \leq 0,001$, εκτός από την ψωρίαση παλαμών και πελμάτων την Εβδομάδα 24 [VOYAGE 2] και την Εβδομάδα 48 [VOYAGE 1], $p < 0,05$).

Πίνακας 4: Σύνοψη των ανταποκρίσεων της περιοχικής νόσου στις μελέτες VOYAGE 1 και VOYAGE 2

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Εικονικό φάρμακο	guselkumab	adalimumab	Εικονικό φάρμακο	guselkumab	adalimumab
ss-IGA (N)^a	145	277	286	202	408	194
ss-IGA 0/1 ^b , n (%)						
Εβδομάδα 16	21 (14,5)	231 (83,4) ^c	201 (70,3) ^d	22 (10,9)	329 (80,6) ^c	130 (67,0) ^d
hf-PGA (N)^a	43	90	95	63	114	56
hf-PGA 0/1 ^b , n (%)						
Εβδομάδα 16	6 (14,0)	66 (73,3) ^c	53 (55,8) ^d	9 (14,3)	88 (77,2) ^c	40 (71,4) ^d
f-PGA (N)^a	88	174	173	123	246	124
f-PGA 0/1, n (%)						
Εβδομάδα 16	14 (15,9)	68 (39,1) ^c	88 (50,9) ^d	18 (14,6)	128 (52,0) ^c	74 (59,7) ^d
NAPSI (N)^a	99	194	191	140	280	140
Ποσοστιαία βελτίωση, μέση τιμή (SD)						
Εβδομάδα 16	-0,9 (57,9)	34,4 (42,4) ^c	38,0 (53,9) ^d	1,8 (53,8)	39,6 (45,6) ^c	46,9 (48,1) ^d

- ^a Περιλαμβάνει μόνο ασθενείς με αρχική βαθμολογία ss-IGA, f-PGA, hf-PGA ≥ 2 ή αρχική βαθμολογία NAPSI > 0 .
- ^b Περιλαμβάνει μόνο ασθενείς που πέτυχαν βελτίωση ≥ 2 της βαθμολογίας ss-IGA και/ή hf-PGA σε σχέση με την έναρξη της μελέτης.
- ^c $p < 0,001$ για τη σύγκριση μεταξύ guselkumab και εικονικού φαρμάκου αναφορικά με τα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία.
- ^d δεν διεξήχθησαν συγκρίσεις μεταξύ guselkumab και adalimumab.
- ^e $p < 0,001$ για τη σύγκριση μεταξύ guselkumab και εικονικού φαρμάκου.

Σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής / Αναφερόμενες από τους ασθενείς εκβάσεις

Στις μελέτες VOYAGE 1 και 2 παρατηρήθηκαν σημαντικά μεγαλύτερες βελτιώσεις στη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής με βάση τον Δερματολογικό Δείκτη Ποιότητας Ζωής (DLQI) και στα αναφερόμενα από τους ασθενείς συμπτώματα (κνησμός, άλγος, αίσθημα καύσου, αίσθημα νυγμού και τάση δέρματος) και σημεία (ξηρότητα δέρματος, σκασμένο δέρμα, αποφολίδωση, απολέπιση, ερυθρότητα και αιμορραγία) της ψωρίασης με βάση το Ημερολόγιο Συμπτωμάτων και Σημείων Ψωρίασης (PSSD) στους ασθενείς που έλαβαν guselkumab σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο την Εβδομάδα 16 (Πίνακας 5). Τα σημεία βελτίωσης στις αναφερόμενες από τους ασθενείς εκβάσεις διατηρήθηκαν έως την Εβδομάδα 24 (VOYAGE 1 και 2) και την Εβδομάδα 48 (VOYAGE 1). Στη μελέτη VOYAGE 1, αυτές οι βελτιώσεις στους ασθενείς που έλαβαν συνεχή θεραπεία με guselkumab διατηρήθηκαν στη φάση της ανοιχτής επισήμανσης έως την Εβδομάδα 252 (Πίνακας 6).

Πίνακας 5: Σύνοψη των αναφερόμενων από τους ασθενείς εκβάσεων την εβδομάδα 16 στις μελέτες VOYAGE 1 και VOYAGE 2

	Εικονικό φάρμακο	VOYAGE 1		Εικονικό φάρμακο	VOYAGE 2	
		guselkumab	adalimumab		guselkumab	adalimumab
DLQI , ασθενείς με αρχική βαθμολογία	170	322	328	248	495	247
Μεταβολή από την έναρξη της μελέτης, μέση τιμή (τυπική απόκλιση)						
Εβδομάδα 16	-0,6 (6,4)	-11,2 (7,2) ^c	-9,3 (7,8) ^b	-2,6 (6,9)	-11,3 (6,8) ^c	-9,7 (6,8) ^b
PSSD Βαθμολογία συμπτωμάτων , ασθενείς με αρχική βαθμολογία > 0	129	248	273	198	410	200
Βαθμολογία συμπτωμάτων = 0, n (%)						
Εβδομάδα 16	1 (0,8)	67 (27,0) ^a	45 (16,5) ^b	0	112 (27,3) ^a	30 (15,0) ^b
PSSD Βαθμολογία σημείων , ασθενείς με αρχική βαθμολογία > 0	129	248	274	198	411	201
Βαθμολογία σημείων = 0, n (%)						
Εβδομάδα 16	0	50 (20,2) ^a	32 (11,7) ^b	0	86 (20,9) ^a	21 (10,4) ^b

^a $p < 0,001$ για τη σύγκριση μεταξύ guselkumab και εικονικού φαρμάκου.

^b δεν διεξήχθησαν συγκρίσεις μεταξύ guselkumab και adalimumab.

^c $p < 0,001$ για τη σύγκριση μεταξύ guselkumab και εικονικού φαρμάκου αναφορικά με τα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία.

Πίνακας 6: Σύνοψη των αναφερόμενων από τους ασθενείς εκβάσεων κατά τη φάση της ανοιχτής επισήμανσης στη μελέτη VOYAGE 1

	Εβδομάδα 76	guselkumab		adalimumab-guselkumab		
		Εβδομάδα 156	Εβδομάδα 252	Εβδομάδα 76	Εβδομάδα 156	Εβδομάδα 252
DLQI βαθμολογία > 1 κατά την έναρξη, n	445	420	374	264	255	235
Ασθενείς με DLQI 0/1	337 (75,7%)	308 (73,3%)	272 (72,7%)	198 (75,0%)	190 (74,5%)	174 (74,0%)

PSSD Βαθμολογία Συμπτωμάτων , ασθενείς με βαθμολογία κατά την έναρξη > 0	347	327	297	227	218	200
Βαθμολογία συμπτωμάτων = 0, n (%)	136 (39,2%)	130 (39,8%)	126 (42,4%)	99 (43,6%)	96 (44,0%)	96 (48,0%)
PSSD Βαθμολογία Σημείων , ασθενείς με βαθμολογία κατά την έναρξη > 0	347	327	297	228	219	201
Βαθμολογία σημείων = 0, n (%)	102 (29,4%)	94 (28,7%)	98 (33,0%)	71 (31,1%)	69 (31,5%)	76 (37,8%)

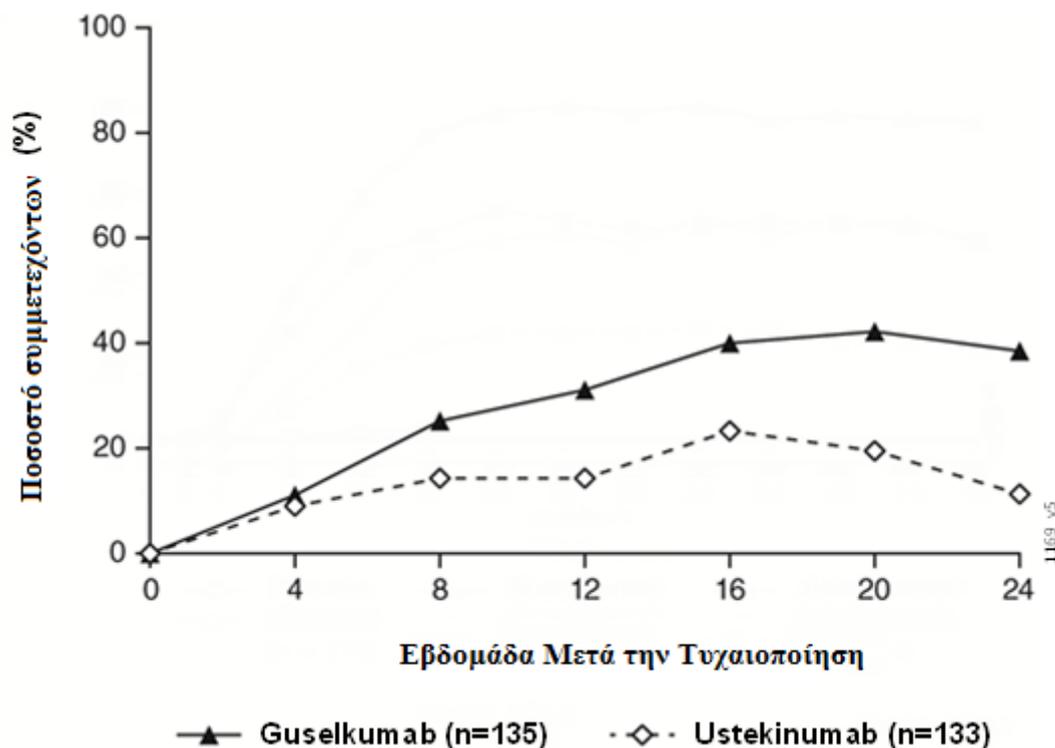
Στη μελέτη VOYAGE 2, οι ασθενείς που έλαβαν guselkumab είχαν σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής, του άγχους, της κατάθλιψης και των δεικτών εργασιακών περιορισμών την Εβδομάδα 16 σε σχέση με την έναρξη της μελέτης σύμφωνα με το Συνοπτικό Ερωτηματολόγιο έρευνας της υγείας 36 στοιχείων (SF-36), την Νοσοκομειακή Κλίμακα Άγχους και Κατάθλιψης (HADS) και το Ερωτηματολόγιο Εργασιακών Περιορισμών (WLQ), αντίστοιχα. Όλες οι βελτιώσεις στα SF-36, HADS και WLQ διατηρήθηκαν έως την Εβδομάδα 48 και κατά τη φάση της ανοιχτής επισήμανσης έως την Εβδομάδα 252 στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία συντήρησης την Εβδομάδα 28.

NAVIGATE

Η μελέτη NAVIGATE εξέτασε την αποτελεσματικότητα του guselkumab σε ασθενείς που είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση (δηλ., που δεν πέτυχαν ανταπόκριση «χωρίς νόσο» ή «ελάχιστη νόσος» που ορίζεται ως βαθμολογία IGA ≥ 2) στο ustekinumab την Εβδομάδα 16. Όλοι οι ασθενείς (N=871) έλαβαν ανοικτή θεραπεία με ustekinumab (45 mg ≤ 100 kg και 90 mg > 100 kg) τις Εβδομάδες 0 και 4. Την Εβδομάδα 16, 268 ασθενείς με βαθμολογία IGA ≥ 2 τυχαιοποιήθηκαν σε συνέχιση της θεραπείας με ustekinumab (N=133) q12w ή σε έναρξη θεραπείας με guselkumab (N=135) τις Εβδομάδες 16, 20 και εν συνεχεία q8w. Τα χαρακτηριστικά αναφοράς για τους τυχαιοποιημένους ασθενείς ήταν παρόμοια με εκείνα που παρατηρήθηκαν στις μελέτες VOYAGE 1 και 2.

Μετά την τυχαιοποίηση, το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν ο αριθμός των επισκέψεων μετά την τυχαιοποίηση μεταξύ των Εβδομάδων 12 και 24, στις οποίες οι ασθενείς πέτυχαν βαθμολογία IGA 0/1 και εμφάνισαν βελτίωση ≥ 2 βαθμών. Οι ασθενείς εξετάστηκαν σε διαστήματα των τεσσάρων εβδομάδων για συνολικά τέσσερις επισκέψεις. Από τους ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στο ustekinumab κατά την τυχαιοποίηση, παρατηρήθηκε σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση της αποτελεσματικότητας σε εκείνους που μετέβησαν σε θεραπεία με guselkumab σε σύγκριση με τους ασθενείς που συνέχισαν τη θεραπεία με ustekinumab. Από τις 12 έως τις 24 εβδομάδες μετά την τυχαιοποίηση, οι ασθενείς που έλαβαν guselkumab πέτυχαν βαθμολογία IGA 0/1 με βελτίωση ≥ 2 βαθμών δύο φορές συχνότερα σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν ustekinumab (μέση τιμή 1,5 έναντι 0,7 επισκέψεων, αντίστοιχα, $p < 0,001$). Επιπλέον, στις 12 εβδομάδες μετά την τυχαιοποίηση, μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν guselkumab, σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν ustekinumab, πέτυχαν βαθμολογία IGA 0/1 και βελτίωση ≥ 2 βαθμών (31,1% έναντι 14,3%, αντίστοιχα, $p = 0,001$) και ανταπόκριση PASI 90 (48% έναντι 23%, αντίστοιχα, $p < 0,001$). Διαφορές στα ποσοστά ανταπόκρισης μεταξύ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab και ustekinumab σημειώθηκαν ήδη από τις 4 εβδομάδες μετά την τυχαιοποίηση (11,1% και 9,0%, αντίστοιχα), και έφθασαν στη μέγιστη τιμή 24 εβδομάδες μετά την τυχαιοποίηση (βλ. Εικόνα 3). Δεν παρατηρήθηκαν νέα ευρήματα σχετικά με την ασφάλεια σε ασθενείς που μετέβησαν από ustekinumab σε guselkumab.

Εικόνα 3: Ποσοστό ασθενών που πέτυχαν βαθμολογία IGA «χωρίς νόσο» (0)» ή «ελάχιστη νόσος» (1) και βελτίωση τουλάχιστον 2 βαθμών στην IGA από την εβδομάδα 0 έως την εβδομάδα 24 ανά επίσκεψη μετά την τυχαιοποίηση, στη μελέτη NAVIGATE



ECLIPSE

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του guselkumab διερευνήθηκαν επίσης σε μία διπλά τυφλή μελέτη έναντι του secukinumab. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη guselkumab (N = 534, 100 mg την Εβδομάδα 0, 4 και q8w μετέπειτα) ή secukinumab (N = 514, 300 mg την Εβδομάδα 0, 1, 2, 3, 4 και q4w μετέπειτα). Η τελευταία δόση χορηγήθηκε την εβδομάδα 44 και στις δύο ομάδες θεραπείας.

Τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη ήταν σε συμφωνία με αυτά ενός πληθυσμού με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας με ένα διάμεσο BSA 20%, μία διάμεση βαθμολογία PASI 18 και μία βαθμολογία IGA σοβαρή για το 24% των ασθενών.

Το guselkumab ήταν ανώτερο του secukinumab όπως εκτιμήθηκε με βάση το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της ανταπόκρισης PASI 90 την Εβδομάδα 48 (84,5% έναντι 70,0%, $p < 0,001$). Τα συγκριτικά ποσοστά για την ανταπόκριση PASI παρουσιάζονται στον Πίνακα 7.

Πίνακας 7: Ποσοστά ανταπόκρισης PASI στη μελέτη ECLIPSE

	Αριθμός ασθενών (%)	
	guselkumab (N = 534)	secukinumab (N = 514)
Πρωτεύον Καταληκτικό Σημείο		
Ανταπόκριση PASI 90 την Εβδομάδα 48	451 (84,5%) ^a	360 (70,0%)
Μείζονα Δευτερεύοντα Καταληκτικά Σημεία		
Ανταπόκριση PASI 75 την Εβδομάδα 12 και την Εβδομάδα 48	452 (84,6%) ^b	412 (80,2%)
Ανταπόκριση PASI 75 την Εβδομάδα 12	477 (89,3%) ^c	471 (91,6%)
Ανταπόκριση PASI 90 την Εβδομάδα 12	369 (69,1%) ^c	391 (76,1%)

Ανταπόκριση PASI 100 την Εβδομάδα 48	311 (58,2%) ^c	249 (48,4%)
--------------------------------------	--------------------------	-------------

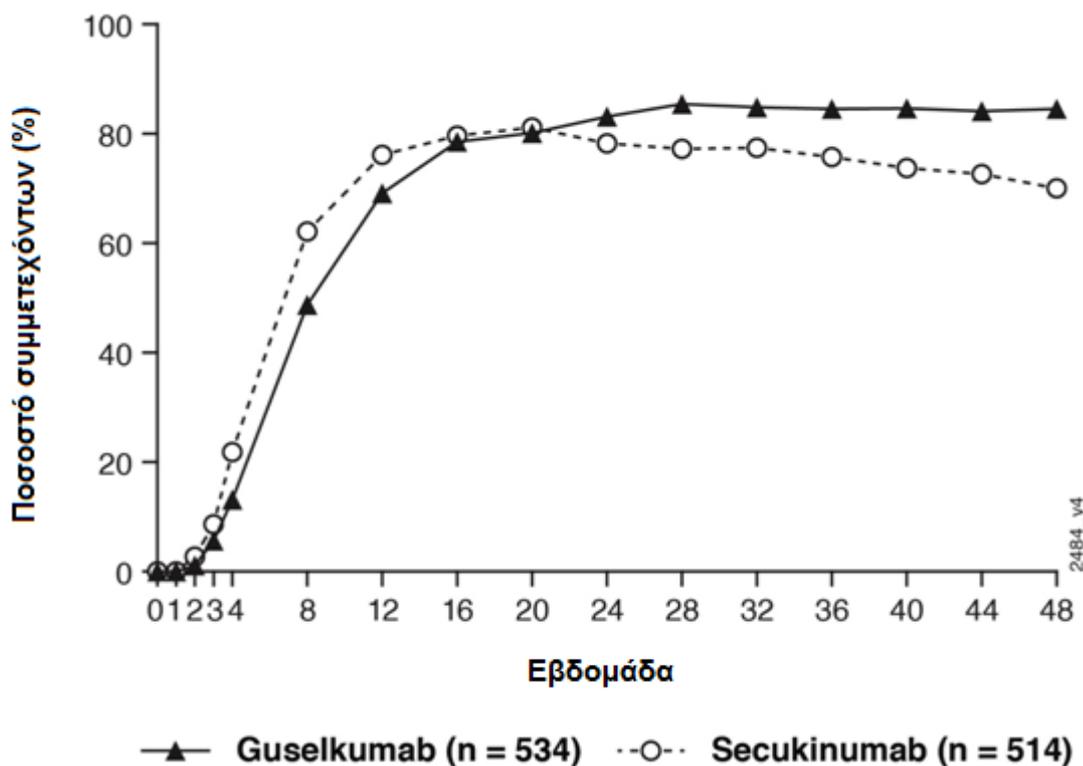
^a $p < 0,001$ για ανωτερότητα

^b $p < 0,001$ για μη κατώτεροτητα, $p = 0,062$ για ανωτερότητα

^c δεν πραγματοποιήθηκε επίσημος στατιστικός έλεγχος

Τα ποσοστά ανταπόκρισης PASI 90 που επιτεύχθηκαν με guselkumab και secukinumab έως την Εβδομάδα 48 παρουσιάζονται στην Εικόνα 4.

Εικόνα 4: Ποσοστό ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση PASI 90 έως την εβδομάδα 48 ανά επίσκεψη (Ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν την Εβδομάδα 0) στη μελέτη ECLIPSE



Ψωριασική αρθρίτιδα (ΨΑ)

Το guselkumab έχει καταδειχθεί ότι βελτιώνει τα σημεία και τα συμπτώματα, τη σωματική λειτουργικότητα και τη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής και μειώνει το ποσοστό εξέλιξης της βλάβης των περιφερικών αρθρώσεων σε ενήλικες ασθενείς με ενεργή ΨΑ.

DISCOVER 1 και DISCOVER 2

Δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο Φάσης III μελέτες (DISCOVER 1 και DISCOVER 2) αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του guselkumab έναντι εικονικού φαρμάκου σε ενήλικες ασθενείς με ενεργή ΨΑ (≥ 3 οίδηματώδεις και ≥ 3 ευαίσθητες αρθρώσεις και επίπεδο C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) $\geq 0,3$ mg/dl στη μελέτη DISCOVER 1 και ≥ 5 οίδηματώδεις και ≥ 5 ευαίσθητες αρθρώσεις και επίπεδο CRP $\geq 0,6$ mg/dl στη μελέτη DISCOVER 2), παρά τη συμβατική θεραπεία με συνθετικά (cs)DMARD, απρεμιλάστη ή μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ). Οι ασθενείς σε αυτές τις μελέτες είχαν διάγνωση ΨΑ με βάση τα Κριτήρια Ταξινόμησης της Ψωριασικής Αρθρίτιδας [CASPAR]) για διάμεσο διάστημα 4 ετών. Και στις δύο μελέτες εντάχθηκαν ασθενείς με διαφορετικούς υποτύπους ΨΑ, συμπεριλαμβανομένων πολυαρθρικής αρθρίτιδας χωρίς ρευματοειδή οζίδια (40%), σπονδυλίτιδας με περιφερική αρθρίτιδα (30%), ασύμμετρη περιφερικής αρθρίτιδας, (23%), συμμετοχή των άπω μεσοφαλαγγικών αρθρώσεων (7%) και ακρωτηριαστική αρθρίτιδα (1%). Πάνω από το 65% και το 42% των ασθενών είχαν ενθεσίτιδα και δακτυλίτιδα στην έναρξη της μελέτης, αντίστοιχα, και πάνω από το 75% των ασθενών είχαν δερματική συμμετοχή στην ψωρίαση με BSA $\geq 3\%$. Στις μελέτες DISCOVER 1 και DISCOVER 2 αξιολογήθηκαν 381 και 739 ασθενείς, αντίστοιχα, που έλαβαν

θεραπεία με guselkumab 100 mg χορηγούμενο τις Εβδομάδες 0 και 4 και ακολούθως κάθε 8 εβδομάδες (q8w) ή guselkumab 100 mg q4w ή εικονικό φάρμακο. Την Εβδομάδα 24, οι ασθενείς με εικονικό φάρμακο και στις δύο μελέτες μετατάχθηκαν για να λάβουν guselkumab 100 mg q4w. Περίπου το 58% των ασθενών και στις δύο μελέτες συνέχισαν να λαμβάνουν σταθερές δόσεις MTX (≤ 25 mg/εβδομάδα).

Και στις δύο μελέτες πάνω από το 90% των ασθενών είχαν χρησιμοποιήσει προηγουμένως csDMARD. Στη μελέτη DISCOVER 1, το 31% των ασθενών είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με αντι-TNF α . Στη μελέτη DISCOVER 2, κανένας ασθενής δεν είχε λάβει προηγουμένως βιολογική θεραπεία.

Σημεία και συμπτώματα

Η θεραπεία με guselkumab είχε ως αποτέλεσμα σημαντικές βελτιώσεις στους δείκτες ενεργότητας της νόσου σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο την Εβδομάδα 24. Το κύριο καταληκτικό σημείο και στις δύο μελέτες ήταν το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση κατά το Αμερικανικό Κολλέγιο Ρευματολογίας (ACR) 20 την Εβδομάδα 24. Τα κύρια αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα παρουσιάζονται στον Πίνακα 8.

Πίνακας 8: Κλινικές ανταποκρίσεις στις μελέτες DISCOVER 1 και DISCOVER 2

	DISCOVER 1			DISCOVER 2		
	Εικονικό φάρμακο (N=126)	guselkumab 100 mg q8w (N=127)	guselkumab 100 mg q4w (N=128)	Εικονικό φάρμακο (N=246)	guselkumab 100 mg q8w (N=248)	guselkumab 100 mg q4w (n=28)
Ανταπόκριση ACR 20						
Εβδομάδα 16	25,4%	52,0% ^b	60,2% ^b	33,7%	55,2% ^g	55,9% ^c
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (95% CI)	-	26,7 (15,3, 38,1)	34,8 (23,5, 46,0)	-	21,5 (13,1, 30,0)	22,2 (13,7, 30,7)
Εβδομάδα 24	22,2%	52,0% ^a	59,4% ^a	32,9%	64,1% ^a	63,7% ^a
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (95% CI)	-	29,8 (18,6, 41,1)	37,1 (26,1, 48,2)	-	31,2 (22,9, 39,5)	30,8 (22,4, 39,1)
Ανταπόκριση ACR 50						
Εβδομάδα 16	12,7%	22,8% ^d	26,6% ^c	9,3%	28,6% ^g	20,8% ^c
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (95% CI)	-	10,2 (1,0, 19,3)	13,9 (4,4, 23,4)	-	19,3 (12,6, 25,9)	11,5 (5,2, 17,7)
Εβδομάδα 24	8,7%	29,9% ^b	35,9% ^b	14,2%	31,5% ^g	33,1% ^c
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (95% CI)	-	21,4 (12,1, 30,7)	27,2 (17,6, 36,8)	-	17,2 (10,0, 24,4)	18,8 (11,5, 26,1)
Ανταπόκριση ACR 70						
Εβδομάδα 24	5,6%	11,8% ^d	20,3% ^b	4,1%	18,5% ^g	13,1% ^c
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (95% CI)	-	6,4 (-0,3, 13,1)	14,8 (6,9, 22,7)	-	14,5 (9,1, 19,9)	9,0 (4,1, 13,8)
Μέση Μεταβολή LSⁱ στην DAS 28 (CRP) από την έναρξη της μελέτης						
Εβδομάδα 24 ^c	-0,70	-1,43 ^b	-1,61 ^b	-0,97	-1,59 ^b	-1,62 ^b
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (95% CI)	-	-0,73 (-0,98, -0,48)	-0,91 (-1,16, -0,66)	-	-0,61 (-0,80, -0,43)	-0,65 (-0,83, -0,47)
Ελάχιστη Ενεργότητα της Νόσου (MDA)						
Εβδομάδα 24	11,1%	22,8% ^f	30,5% ^e	6,1%	25,0% ^e	18,8% ^e
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (95% CI)	-	11,9 (2,9, 20,9)	19,3 (9,7, 28,9)	-	18,9 (12,8, 25,0)	12,7 (7,0, 18,4)

Ασθενείς με BSA ≥ 3% και IGA ≥ 2						
	n=78	n=82	n=89	n=183	n=176	n=184
Ανταπόκριση IGA^h						
Εβδομάδα 24	15,4%	57,3% ^b	75,3% ^b	19,1%	70,5% ^b	68,5% ^b
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (95% CI)	-	42,0 (28,9, 55,1)	60,0 (48,3, 71,8)	-	50,9 (42,2, 59,7)	49,8 (41,2, 58,4)
Ανταπόκριση PASI 90						
Εβδομάδα 16	10,3%	45,1% ^e	52,8% ^e	8,2%	55,1% ^e	53,8% ^e
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (95% CI)	-	34,9 (22,2, 47,6)	42,6 (30,5, 54,8)	-	46,6 (38,4, 54,8)	45,6 (37,6, 53,6)
Εβδομάδα 24	11,5%	50,0% ^e	62,9% ^e	9,8%	68,8% ^e	60,9% ^e
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (95% CI)	-	38,6 (25,8, 51,4)	51,7 (39,7, 63,7)	-	58,6 (50,6, 66,6)	51,3 (43,2, 59,3)

^a p < 0,001 (κύριο καταληκτικό σημείο)

^b p < 0,001 (βασικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο)

^c p = 0,006 (βασικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο)

^d μη στατιστικά σημαντική p=0,086 (βασικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο)

^e ονομαστική τιμή p < 0,001

^f ονομαστική τιμή p = 0,012

^g δεν ελέγχθηκε επίσημα κατά τη διαδικασία ιεραρχικού ελέγχου, ονομαστική τιμή p < 0,001 (βασικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο)

^h ορίζεται ως ανταπόκριση IGA 0 (χωρίς νόσο) ή 1 (ελάχιστη νόσος) και μείωση ≥ 2 βαθμούς στη βαθμολογία IGA της ψωρίασης από την έναρξη της μελέτης

ⁱ μέση μεταβολή LS = μέση μεταβολή ελάχιστων τετραγώνων

Η κλινική ανταπόκριση διατηρήθηκε μέχρι και την Εβδομάδα 52 όπως αξιολογήθηκε από τα ποσοστά ανταπόκρισης ACR 20/50/70, DAS 28 (CRP), MDA, IGA και PASI 90 στις μελέτες DISCOVER 1 και DISCOVER 2 (βλ. Πίνακα 9).

Πίνακας 9: Κλινικές ανταποκρίσεις στις μελέτες DISCOVER 1 και DISCOVER 2 την εβδομάδα 52^a

	<u>DISCOVER 1</u>		<u>DISCOVER 2</u>	
	guselkumab 100 mg q8w	guselkumab 100 mg q4w	guselkumab 100 mg q8w	guselkumab 100 mg q4w
ACR 20				
N ^b	112	124	234	228
% Ανταπόκριση	67,9%	75,8%	79,1%	75,9%
ACR 50				
N ^b	113	124	234	228
% Ανταπόκριση	43,4%	55,6%	51,3%	49,1%
ACR 70				
N ^b	114	124	234	228
% Ανταπόκριση	28,9%	29,8%	29,5%	28,1%
Μεταβολή στην DAS 28 (CRP) από την έναρξη της μελέτης				
N ^c	112	123	234	227
Μέση (SD)	-2,03 (1,250)	-1,99 (1,062)	-2,08 (1,121)	-2,11 (1,128)
MDA				
N ^b	112	124	234	228
% Ανταπόκριση	33,9%	40,3%	32,9%	36,8%
Ασθενείς με BSA ≥ 3% και IGA ≥ 2 στην έναρξη της μελέτης				
Ανταπόκριση IGA				
N ^b	75	88	170	173
% Ανταπόκριση	69,3%	83,0%	77,1%	84,4%

PASI 90				
N ^b	75	88	170	173
% Ανταπόκριση	66,7%	76,1%	77,1%	81,5%

^a Δεν υπήρχε σκέλος εικονικού φαρμάκου πέρα από την Εβδομάδα 24.

^b Αξιολογήσιμοι ασθενείς με παρατηρούμενο καθεστώς ανταπόκρισης.

^c Οι ασθενείς έχουν παρατηρούμενη αλλαγή από την έναρξη της μελέτης.

Η κλινική ανταπόκριση διατηρήθηκε μέχρι και την Εβδομάδα 100 όπως αξιολογήθηκε από τα ποσοστά ανταπόκρισης ACR 20/50/70, DAS 28 (CRP), MDA, IGA και PASI 90 στη μελέτη DISCOVER 2 (βλ. Πίνακα 10).

Πίνακας 10: Κλινικές ανταποκρίσεις στη μελέτη DISCOVER 2 την εβδομάδα 100^a

	guselkumab 100 mg q8w	guselkumab 100 mg q4w
ACR 20		
N ^b	223	219
% Ανταπόκριση	82,1%	84,9%
ACR 50		
N ^b	224	220
% Ανταπόκριση	60,7%	62,3%
ACR 70		
N ^b	224	220
% Ανταπόκριση	39,3%	38,6%
Μεταβολή στην DAS 28 (CRP) από την έναρξη της μελέτης		
N ^c	223	219
Μέση (SD)	-2,37 (1,215)	-2,36 (1,120)
MDA		
N ^b	224	220
% Ανταπόκριση	44,6%	42,7%
Ασθενείς με $\geq 3\%$ BSA και IGA ≥ 2 στην έναρξη της μελέτης		
Ανταπόκριση IGA		
N ^b	165	170
% Ανταπόκριση	76,4%	82,4%
PASI 90		
N ^b	164	170
% Ανταπόκριση	75,0%	80,0%

^a Δεν υπήρχε σκέλος εικονικού φαρμάκου πέρα από την Εβδομάδα 24.

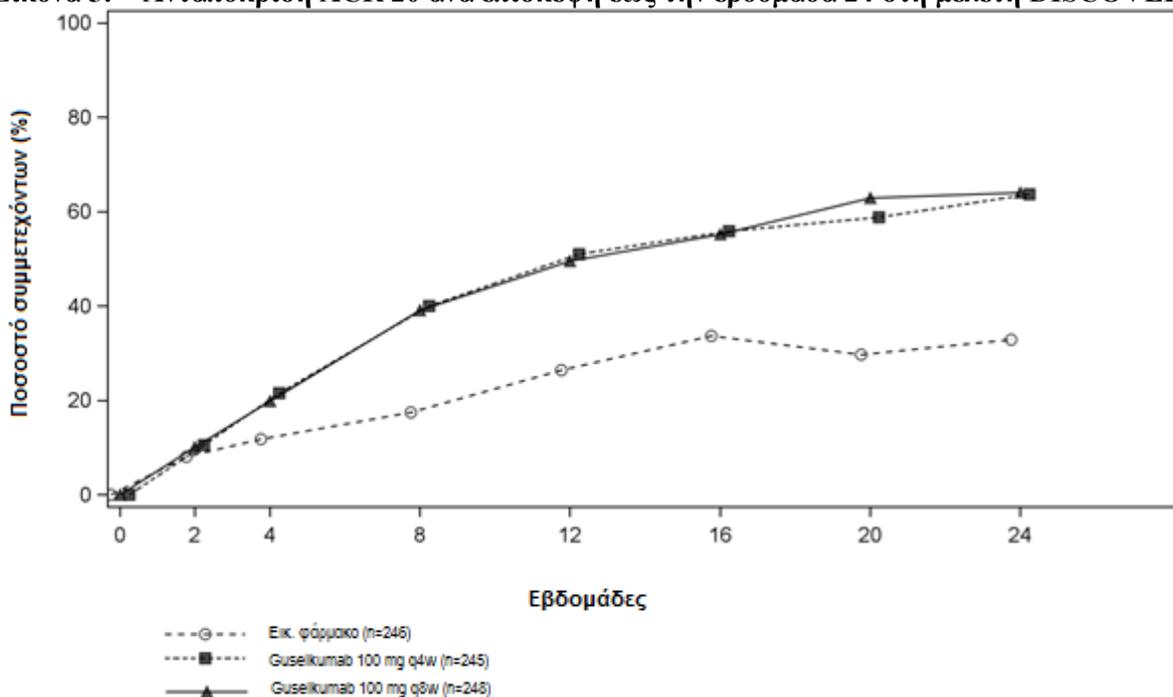
^b Αξιολογήσιμοι ασθενείς με παρατηρούμενο καθεστώς ανταπόκρισης.

^c Οι ασθενείς έχουν παρατηρούμενη αλλαγή από την έναρξη της μελέτης.

Ανταπόκριση με την πάροδο του χρόνου

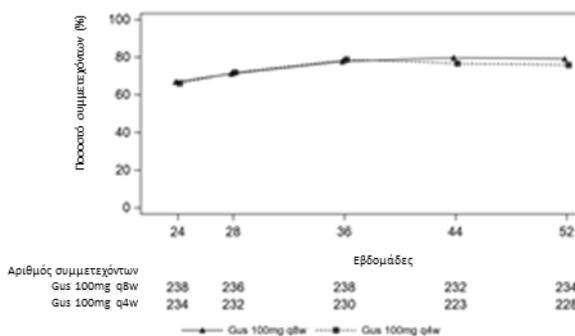
Στη μελέτη DISCOVER 2, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη ανταπόκριση ACR 20 και στις δύο ομάδες του guselkumab σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ήδη από την Εβδομάδα 4 και η θεραπευτική διαφορά συνέχισε να αυξάνεται με την πάροδο του χρόνου έως την Εβδομάδα 24 (Εικόνα 5).

Εικόνα 5: Ανταπόκριση ACR 20 ανά επίσκεψη έως την εβδομάδα 24 στη μελέτη DISCOVER 2

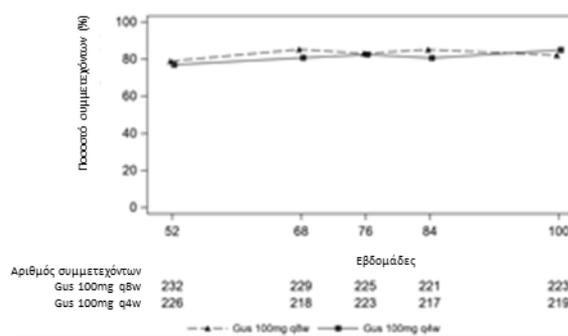


Στη μελέτη DISCOVER 2, για ασθενείς που λαμβάνουν συνεχή θεραπεία με guselkumab την Εβδομάδα 24, η ανταπόκριση ACR 20 διατηρήθηκε από την Εβδομάδα 24 έως την Εβδομάδα 52 (βλ. Εικόνα 6). Για ασθενείς που λαμβάνουν συνεχή θεραπεία με guselkumab την Εβδομάδα 52, η ανταπόκριση ACR 20 διατηρήθηκε από την Εβδομάδα 52 έως την Εβδομάδα 100 (βλ. Εικόνα 7).

Εικόνα 6: Ανταπόκριση ACR 20 ανά επίσκεψη από την εβδομάδα 24 έως την εβδομάδα 52 στη μελέτη DISCOVER 2



Εικόνα 7: Ανταπόκριση ACR 20 ανά επίσκεψη από την εβδομάδα 52 έως την εβδομάδα 100 στη μελέτη DISCOVER 2



Οι ανταποκρίσεις που παρατηρήθηκαν στις ομάδες του guselkumab ήταν παρόμοιες ανεξάρτητα από την ταυτόχρονη χρήση csDMARD, συμπεριλαμβανομένης της MTX (DISCOVER 1 και 2). Επιπλέον, η εξέταση της ηλικίας, του φύλου, της φυλής, του σωματικού βάρους, της προηγούμενης χρήσης csDMARD (DISCOVER 1 και 2) και της προηγούμενης χρήσης anti-TNFα (DISCOVER 1), δεν εντόπισε διαφορές στην ανταπόκριση στο guselkumab μεταξύ αυτών των υποομάδων.

Στις μελέτες DISCOVER 1 και 2, παρατηρήθηκαν βελτιώσεις σε όλες τις συνιστώσες των βαθμολογιών ACR, συμπεριλαμβανομένης της αξιολόγησης του άλγους από τον ασθενή. Την Εβδομάδα 24 και στις δύο μελέτες, το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση σύμφωνα με τα τροποποιημένα κριτήρια ανταπόκρισης για την ΨΑ (PsARC) ήταν μεγαλύτερο στις ομάδες του guselkumab σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Οι ανταποκρίσεις PsARC διατηρήθηκαν από την Εβδομάδα 24 έως την Εβδομάδα 52 στη μελέτη DISCOVER 1 και την Εβδομάδα 100 στη μελέτη DISCOVER 2.

Η δακτυλίτιδα και η ενθεσίτιδα αξιολογήθηκαν με βάση τα συγκεντρωτικά δεδομένα από τις μελέτες DISCOVER 1 και 2. Την Εβδομάδα 24, μεταξύ των ασθενών με δακτυλίτιδα στην έναρξη της μελέτης, το ποσοστό των ασθενών με αποδρομή της δακτυλίτιδας ήταν μεγαλύτερο στην ομάδα του guselkumab q8w (59,4%, ονομαστική τιμή $p < 0,001$) και στην ομάδα του guselkumab q4w (63,5%, $p = 0,006$) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (42,2%). Την Εβδομάδα 24, μεταξύ των ασθενών με ενθεσίτιδα στην έναρξη της μελέτης, το ποσοστό των ασθενών με αποδρομή της ενθεσίτιδας ήταν μεγαλύτερο στην ομάδα του guselkumab q8w (49,6%, ονομαστική τιμή $p < 0,001$) και στην ομάδα του guselkumab q4w (44,9%, $p = 0,006$) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (29,4%). Την Εβδομάδα 52, τα ποσοστά των ασθενών με αποδρομή δακτυλίτιδας (81,2% στην ομάδα q8w και 80,4% στην ομάδα q4w) και αποδρομή ενθεσίτιδας (62,7% στην ομάδα q8w και 60,9% στην ομάδα q4w) διατηρήθηκαν. Στη μελέτη DISCOVER 2, μεταξύ των ασθενών με δακτυλίτιδα και ενθεσίτιδα κατά την έναρξη της μελέτης, τα ποσοστά ασθενών με αποδρομή της δακτυλίτιδας (91,1% στην ομάδα q8w και 82,9% στην ομάδα q4w) και αποδρομή της ενθεσίτιδας (77,5% στην ομάδα q8w και 67,7% στην ομάδα q4w) διατηρήθηκαν την Εβδομάδα 100.

Στις μελέτες DISCOVER 1 και 2, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με guselkumab οι οποίοι είχαν σπονδυλίτιδα με περιφερική αρθρίτιδα ως κύρια εμφάνιση, επέδειξαν μεγαλύτερη βελτίωση στον Δείκτη Ενεργότητας Αγκυλοποιητικής Σπονδυλίτιδας (BASDAI) σε σχέση με την έναρξη της μελέτης, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο την Εβδομάδα 24. Η βελτίωση στον BASDAI διατηρήθηκε από την Εβδομάδα 24 έως την Εβδομάδα 52 στη μελέτη DISCOVER 1 και την Εβδομάδα 100 στη μελέτη DISCOVER 2.

Ακτινογραφική ανταπόκριση

Στη μελέτη DISCOVER 2, η αναστολή της εξέλιξης της δομικής βλάβης μετρήθηκε ακτινογραφικά και εκφράστηκε ως μέση μεταβολή στη συνολική τροποποιημένη βαθμολογία van der Heijde-Sharp (vdH-S) από την έναρξη της μελέτης. Την Εβδομάδα 24, η ομάδα του guselkumab q4w επέδειξε στατιστικά σημαντικά μικρότερη ακτινογραφική εξέλιξη και η ομάδα του guselkumab q8w επέδειξε αριθμητικά μικρότερη εξέλιξη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (Πίνακας 11). Το όφελος που παρατηρήθηκε με το δοσολογικό σχήμα guselkumab q4w στην αναστολή της ακτινογραφικής εξέλιξης (δηλ., μικρότερη μέση μεταβολή σε σχέση με την έναρξη της μελέτης στη συνολική τροποποιημένη βαθμολογία vdH-S στην ομάδα q4w έναντι του εικονικού φαρμάκου) ήταν πιο έντονο στους ασθενείς που είχαν ταυτόχρονα υψηλή τιμή C-αντιδρώσας πρωτεΐνης και υψηλό αριθμό αρθρώσεων με διαβρώσεις στην έναρξη της μελέτης.

Πίνακας 11: Μεταβολή στη συνολική τροποποιημένη βαθμολογία vdH-S την εβδομάδα 24 σε σχέση με την έναρξη της μελέτης στη μελέτη DISCOVER 2

	N	Μέση μεταβολή LS ^c (95% CI ^d) στην τροποποιημένη βαθμολογία vdH-S την Εβδομάδα 24 σε σχέση με την έναρξη της μελέτης
Εικονικό φάρμακο	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 μη στατιστικά σημαντική τιμή $p = 0,068$ (βασικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο).

^b $p = 0,006$ (βασικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο).

^c μέση μεταβολή LS = μέση μεταβολή ελάχιστων τετραγώνων.

^d CI = διάστημα εμπιστοσύνης.

Την Εβδομάδα 52 και την Εβδομάδα 100, η μέση μεταβολή στη συνολική τροποποιημένη βαθμολογία vdH-S από την έναρξη της μελέτης ήταν παρόμοια στις ομάδες guselkumab q8w και q4w (Πίνακας 12).

Πίνακας 12: Μεταβολή στη συνολική τροποποιημένη βαθμολογία vdH-S την εβδομάδα 52 και την εβδομάδα 100 σε σχέση με την έναρξη της μελέτης στη μελέτη DISCOVER 2

	N ^a	Μέση μεταβολή (SD ^b) στη συνολική τροποποιημένη βαθμολογία vdH-S σε σχέση με την έναρξη της μελέτης
Εβδομάδα 52		
guselkumab 100 mg q8w	235	0,97 (3,623)
guselkumab 100 mg q4w	229	1,07 (3,843)
Εβδομάδα 100		
guselkumab 100 mg q8w	216	1,50 (4,393)
guselkumab 100 mg q4w	211	1,68 (7,018)

^a Οι αξιολογήσιμοι ασθενείς παρατήρησαν αλλαγή για την καθορισμένη χρονική περίοδο

^b SD= τυπική απόκλιση

Σημείωση: χωρίς ομάδα εικονικού φαρμάκου πέραν της Εβδομάδας 24

Σωματική λειτουργικότητα και σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής

Στις μελέτες DISCOVER 1 και 2, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με guselkumab παρουσίασαν σημαντική βελτίωση ($p < 0,001$) στη σωματική λειτουργικότητα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, σύμφωνα με την αξιολόγηση με το Ερωτηματολόγιο για την Εκτίμηση της Υγείας-Δείκτης Αναπηρίας (HAQ-DI) την Εβδομάδα 24. Οι βελτιώσεις στον HAQ-DI διατηρήθηκαν από την Εβδομάδα 24 έως την Εβδομάδα 52 στη μελέτη DISCOVER 1 και την Εβδομάδα 100 στη μελέτη DISCOVER 2.

Σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση από την έναρξη της μελέτης στη βαθμολογία της Σύνοψης της Σωματικής Συνιστώσας (PCS) του SF-36 παρατηρήθηκε στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με guselkumab σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο την Εβδομάδα 24 στη μελέτη DISCOVER 1 ($p < 0,001$ και για τις δύο δοσολογικές ομάδες) και στη μελέτη DISCOVER 2 ($p = 0,006$ για την ομάδα q4w). Την Εβδομάδα 24, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη αύξηση σε σχέση με την έναρξη της μελέτης στη βαθμολογία της Λειτουργικής Αξιολόγησης Θεραπείας Χρόνιας Ασθένειας-Κόπωση (FACIT-F) στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με guselkumab σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο και στις δύο μελέτες. Στη μελέτη DISCOVER 2, παρατηρήθηκαν μεγαλύτερες βελτιώσεις στη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής, σύμφωνα με τον Δερματολογικό Δείκτη Ποιότητας Ζωής (DLQI), στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με guselkumab σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο την Εβδομάδα 24. Οι βελτιώσεις στις βαθμολογίες SF-36 PCS, FACIT-F και DLQI διατηρήθηκαν από την Εβδομάδα 24 έως την Εβδομάδα 52 στη μελέτη DISCOVER 1 και την Εβδομάδα 100 στη μελέτη DISCOVER 2.

Ελκώδης κολίτιδα

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του guselkumab αξιολογήθηκαν σε τρεις Φάσης III, πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες (μελέτη ενδοφλέβιας επαγωγής QUASAR, μελέτη συντήρησης QUASAR και μελέτη υποδόριας επαγωγής ASTRO) σε ενήλικες ασθενείς με μετρίως έως σοβαρά ενεργή ελκώδη κολίτιδα, οι οποίοι εμφάνισαν ανεπαρκή ανταπόκριση, απώλεια ανταπόκρισης ή δυσανεξία σε κορτικοστεροειδή, συμβατικούς ανοσορρυθμιστικούς παράγοντες (AZA, 6-MP), βιολογική θεραπεία (αποκλειστές TNF, βεδολιζουμάμπη), έναν αναστολέα κινάσης Janus (JAK) και/ή τροποποιητές υποδοχέων της 1-φωσφορικής σφιγγοσίνης (S1PRM), που ισχύει μόνο για τη μελέτη ASTRO. Επιπλέον, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του guselkumab αξιολογήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, Φάσης IIb μελέτη καθορισμού δόσης επαγωγής (μελέτη καθορισμού εύρους δόσης επαγωγής QUASAR) στην οποία εντάχθηκε παρόμοιος πληθυσμός ασθενών με ελκώδη κολίτιδα όπως στη μελέτη επαγωγής Φάσης III.

Η ενεργότητα της νόσου αξιολογήθηκε με την τροποποιημένη βαθμολογία Mayo (mMS), μια βαθμολογία Mayo 3 συνιστωσών (0-9), η οποία αποτελείται από το άθροισμα των ακόλουθων επιμέρους βαθμολογιών (0 έως 3 για κάθε επιμέρους βαθμολογία): συχνότητα κενώσεων (SFS), αιμορραγία από το ορθό (RBS) και ευρήματα στην κεντρικά εξεταζόμενη ενδοσκόπηση (ES). Η μετρίως έως σοβαρά ενεργή ελκώδης κολίτιδα ορίστηκε ως mMS μεταξύ 5 και 9, RBS ≥ 1 και ES 2

(ορίζεται ως εκσεσημασμένο ερύθημα, εξάλειψη αγγείωσης, ευθρυπτότητα και/ή διαβρώσεις) ή ES 3 (ορίζεται από αυτόματη αιμορραγία και εξέλκωση).

Μελέτη επαγωγής: QUASAR IS

Στη μελέτη επαγωγής QUASAR IS, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 3:2 για να λάβουν είτε guselkumab 200 mg είτε εικονικό φάρμακο με ενδοφλέβια έγχυση την Εβδομάδα 0, την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 8. Συνολικά αξιολογήθηκαν 701 ασθενείς. Κατά την έναρξη, η διάμεση mMS ήταν 7, με το 35,5% των ασθενών να έχουν mMS έναρξης 5 έως 6 και το 64,5% να έχουν mMS 7 έως 9, ενώ το 67,9% των ασθενών είχαν ES 3 κατά την έναρξη. Η διάμεση ηλικία ήταν 39 έτη (με εύρος από 18 έως 79 έτη): το 43,1% ήταν γυναίκες: και το 72,5% προσδιορίζονταν ως Λευκοί, το 21,4% ως Ασιάτες και το 1% ως Μαύροι.

Οι ενταχθέντες ασθενείς επιτρέπεται να χρησιμοποιούν σταθερές δόσεις από στόματος αμινοσαλικυλικών, MTX, 6-MP, AZA και/ή από στόματος κορτικοστεροειδών. Κατά την έναρξη, το 72,5% των ασθενών λάμβαναν αμινοσαλικυλικά, το 20,8% των ασθενών λάμβαναν ανοσορρυθμιστικούς παράγοντες (MTX, 6-MP ή AZA) και το 43,1% των ασθενών λάμβαναν κορτικοστεροειδή. Η ταυτόχρονη χρήση βιολογικών θεραπειών ή αναστολέων JAK δεν επιτρέπεται.

Συνολικά, 49,1% των ασθενών είχαν αποτύχει προηγουμένως με τουλάχιστον μία βιολογική θεραπεία και/ή αναστολέα JAK. Από αυτούς τους ασθενείς, το 87,5%, το 54,1% και το 18% είχαν αποτύχει προηγουμένως με έναν αποκλειστή TNF, βεδολιζουμάμπη ή έναν αναστολέα JAK, αντίστοιχα, και το 47,4% είχαν αποτύχει σε 2 ή περισσότερες από αυτές τις θεραπείες. Συνολικά, το 48,4% των ασθενών δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK και το 2,6% είχαν λάβει στο παρελθόν αλλά δεν είχαν αποτύχει με έναν βιολογικό παράγοντα ή αναστολέα JAK.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η κλινική ύφεση όπως ορίζεται με βάση την mMS την Εβδομάδα 12. Στα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία την Εβδομάδα 12 συμπεριλαμβάνονταν συμπτωματική ύφεση, ενδοσκοπική επούλωση, κλινική ανταπόκριση, ιστολογική-ενδοσκοπική βλεννογονική επούλωση, ανταπόκριση κόπωσης και ύφεση κατά IBDQ (Πίνακας 13).

Σημαντικά μεγαλύτερα ποσοστά ασθενών ήταν σε κλινική ύφεση την Εβδομάδα 12 στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με guselkumab σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο.

Πίνακας 13: Ποσοστό ασθενών που πληρούσαν τα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας την Εβδομάδα 12 στη μελέτη QUASAR IS

Καταληκτικό σημείο	Εικονικό φάρμακο %	Guselkumab 200 mg ενδοφλέβια επαγωγή ^a %	Θεραπευτική Διαφορά (95% CI)
Κλινική ύφεση^b			
Συνολικός πληθυσμός	8% (N=280)	23% (N=421)	15% (10%, 20%) ^c
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK ^d	12% (N=137)	32% (N=202)	20% (12%, 28%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα και/ή αναστολέα JAK ^e	4% (N=136)	13% (N=208)	9% (3%, 14%)
Συμπτωματική ύφεση^f			
Συνολικός πληθυσμός	21% (N=280)	50% (N=421)	29% (23%, 36%) ^c
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK ^d	26% (N=137)	60% (N=202)	34% (24%, 44%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα και/ή αναστολέα JAK ^e	14% (N=136)	38% (N=208)	24% (16%, 33%)
Ενδοσκοπική επούλωση^g			
Συνολικός πληθυσμός	11% (N=280)	27% (N=421)	16% (10%, 21%) ^c

Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK ^d	17% (N=137)	38% (N=202)	21% (12%, 30%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα και/ή αναστολέα JAK ^e	5% (N=136)	15% (N=208)	10% (4%, 16%)
Κλινική ανταπόκριση^b			
Συνολικός πληθυσμός	28% (N=280)	62% (N=421)	34% (27%, 41%) ^e
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK ^d	35% (N=137)	71% (N=202)	36% (26%, 46%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα και/ή αναστολέα JAK ^e	20% (N=136)	51% (N=208)	32% (22%, 41%)
Ιστολογική-ενδοσκοπική βλεννογονική επούλωσηⁱ			
Συνολικός πληθυσμός	8% (N=280)	24% (N=421)	16% (11%, 21%) ^e
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK ^d	11% (N=137)	33% (N=202)	22% (13%, 30%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα και/ή αναστολέα JAK ^e	4% (N=136)	13% (N=208)	9% (3%, 15%)
Ανταπόκριση κόπωσης^j			
Συνολικός πληθυσμός	21% (N=280)	41% (N=421)	20% (13%, 26%) ^e
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK ^d	29% (N=137)	42% (N=202)	12% (2%, 23%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα και/ή αναστολέα JAK ^e	13% (N=136)	38% (N=208)	25% (17%, 34%)
Υφεση κατά IBDQ^k			
Συνολικός πληθυσμός	30% (N=280)	51% (N=421)	22% (15%, 29%) ^e
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK ^d	34% (N=137)	62% (N=202)	28% (18%, 38%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα και/ή αναστολέα JAK ^e	24% (N=136)	39% (N=208)	15% (5%, 25%)

- ^a Guselkumab 200 mg ως ενδοφλέβια επαγωγή την Εβδομάδα 0, την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 8.
- ^b Επιμέρους βαθμολογία για τη συχνότητα κενώσεων 0 ή 1 χωρίς αύξηση σε σχέση με την έναρξη της μελέτης, επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό 0 και επιμέρους βαθμολογία για την ενδοσκοπική 0 ή 1 χωρίς καθόλου ευθρυπτότητα.
- ^c $p < 0,001$, προσαρμοσμένη θεραπευτική διαφορά (95% CI) με βάση τη μέθοδο Cochran-Mantel-Haenszel (με προσαρμογή ως προς παράγοντες διαστρωμάτωσης: κατάσταση αποτυχίας σε βιολογικό παράγοντα και/ή αναστολέα JAK και ταυτόχρονη χρήση κορτικοστεροειδών κατά την έναρξη).
- ^d 7 επιπλέον ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και 11 ασθενείς στην ομάδα του guselkumab είχαν εκτεθεί προηγουμένως σε βιολογικό παράγοντα ή αναστολέα JAK αλλά δεν είχαν αποτύχει με αυτόν.
- ^e Περιλαμβάνει ανεπαρκή ανταπόκριση, απώλεια ανταπόκρισης ή δυσανεξία σε θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες (αποκλειστές TNF, βεδολιζουμάμπη) και/ή έναν αναστολέα κινάσης Janus (JAK) για την ελκώδη κολίτιδα.
- ^f Επιμέρους βαθμολογία για τη συχνότητα κενώσεων 0 ή 1 χωρίς αύξηση σε σχέση με την έναρξη της επαγωγής και επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό 0.
- ^g Επιμέρους βαθμολογία για την ενδοσκοπική 0 ή 1 χωρίς καθόλου ευθρυπτότητα.
- ^h Μείωση, σε σχέση με την έναρξη της επαγωγής, στην τροποποιημένη βαθμολογία Mayo κατά $\geq 30\%$ και ≥ 2 βαθμούς, είτε με μείωση, σε σχέση με την έναρξη της μελέτης, στην επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό ≥ 1 βαθμών είτε με επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό 0 ή 1.
- ⁱ Συνδυασμός ιστολογικής επούλωσης [διήθηση ουδετερόφιλων σε $< 5\%$ των κρυπτών, μη καταστροφή των κρυπτών και απουσία διαβρώσεων, εξελκώσεων ή κοκκιώδους ιστού, σύμφωνα με το σύστημα βαθμολόγησης Geboes] και ενδοσκοπικής επούλωσης όπως ορίζεται παραπάνω.
- ^j Η κόπωση αξιολογήθηκε με τη συνοπτική μορφή του ερωτηματολογίου PROMIS-Fatigue 7a. Η ανταπόκριση κόπωσης ορίστηκε ως βελτίωση ≥ 7 βαθμών σε σχέση με την έναρξη της μελέτης, η οποία θεωρείται κλινικά σημαντική.
- ^k Συνολική βαθμολογία στο Ερωτηματολόγιο για τη Φλεγμονώδη Νόσο του Εντέρου ≥ 170 .

Στη μελέτη QUASAR IS στη μελέτη καθορισμού εύρους δόσης επαγωγής QUASAR εντάχθηκαν επίσης 48 ασθενείς με mMS κατά την έναρξη της μελέτης 4, που περιελάμβανε ES 2 ή 3 και RBS ≥ 1 . Σε ασθενείς με mMS κατά την έναρξη της μελέτης 4, η αποτελεσματικότητα του guselkumab σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, όπως μετρήθηκε με την κλινική ύφεση, την κλινική ανταπόκριση και την ενδοσκοπική επούλωση την Εβδομάδα 12, ήταν συμβατή με εκείνη στον συνολικό πληθυσμό με μετρίως έως σοβαρά ενεργή ελκώδη κολίτιδα.

Επιμέρους βαθμολογίες για την αιμορραγία από το ορθό και τη συχνότητα κενώσεων

Μειώσεις στις επιμέρους βαθμολογίες για την αιμορραγία από το ορθό και τη συχνότητα κενώσεων παρατηρήθηκαν ήδη από την Εβδομάδα 2 σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με guselkumab και οι τιμές συνέχισαν να μειώνονται έως την Εβδομάδα 12.

Μελέτη συντήρησης: QUASAR MS

Στη μελέτη QUASAR MS αξιολογήθηκαν 568 ασθενείς οι οποίοι πέτυχαν κλινική ανταπόκριση στις 12 εβδομάδες μετά την ενδοφλέβια χορήγηση του guselkumab, είτε στη μελέτη QUASAR IS είτε από τη μελέτη καθορισμού εύρους δόσης επαγωγής QUASAR. Στη μελέτη QUASAR MS, οι ασθενείς αυτοί τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν υποδόρια επαγωγή συντήρησης με guselkumab 100 mg κάθε 8 εβδομάδες, guselkumab 200 mg κάθε 4 εβδομάδες ή εικονικό φάρμακο για 44 εβδομάδες.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η κλινική ύφεση όπως ορίζεται με βάση την mMS την Εβδομάδα 44. Στα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία την Εβδομάδα 44 συμπεριλαμβάνονταν, μεταξύ άλλων, συμπτωματική ύφεση, ενδοσκοπική επούλωση, κλινική ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή, ιστολογική-ενδοσκοπική βλεννογονική επούλωση, ανταπόκριση κόπωσης και ύφεση κατά IBDQ (Πίνακας 14).

Σημαντικά μεγαλύτερα ποσοστά ασθενών ήταν σε κλινική ύφεση την Εβδομάδα 44 και στις δύο ομάδες που έλαβαν θεραπεία με guselkumab σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο.

Πίνακας 14: Ποσοστό ασθενών που πληρούσαν τα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας την Εβδομάδα 44 στη μελέτη QUASAR MS

Καταληκτικό σημείο	Εικονικό φάρμακο %	Guselkumab 100 mg q8w υποδόρια ένεση ^a %	Guselkumab 200 mg q4w υποδόρια ένεση ^b %	Θεραπευτική Διαφορά (95% CI)	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Κλινική ύφεση^c					
Συνολικός πληθυσμός ^d	19% (N=190)	45% (N=188)	50% (N=190)	25% (16%, 34%) ^e	30% (21%, 38%) ^e

Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK ^f	26% (N=108)	50% (N=105)	58% (N=96)	24% (12%, 36%)	29% (17%, 41%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα και/ή αναστολέα JAK ^g	8% (N=75)	40% (N=77)	40% (N=88)	30% (19%, 42%)	32% (21%, 44%)
Συμπτωματική ύφεση^h					
Συνολικός πληθυσμός ^d	37% (N=190)	70% (N=188)	69% (N=190)	32% (23%, 41%) ^e	31% (21%, 40%) ^e
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK ^f	46% (N=108)	74% (N=105)	76% (N=96)	28% (15%, 40%)	28% (15%, 41%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα και/ή αναστολέα JAK ^g	24% (N=75)	65% (N=77)	60% (N=88)	39% (26%, 52%)	37% (23%, 50%)
Κλινική ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδήⁱ					
Συνολικός πληθυσμός ^d	18% (N=190)	45% (N=188)	49% (N=190)	26% (17%, 34%) ^e	29% (20%, 38%) ^e
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK ^f	26% (N=108)	50% (N=105)	56% (N=96)	24% (12%, 36%)	27% (14%, 39%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα και/ή αναστολέα JAK ^g	7% (N=75)	40% (N=77)	40% (N=88)	32% (21%, 43%)	34% (23%, 45%)
Ενδοσκοπική επούλωση^j					
Συνολικός πληθυσμός ^d	19% (N=190)	49% (N=188)	52% (N=190)	30% (21%, 38%) ^e	31% (22%, 40%) ^e
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK ^f	26% (N=108)	53% (N=105)	59% (N=96)	27% (15%, 40%)	30% (18%, 42%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα και/ή αναστολέα JAK ^g	8% (N=75)	45% (N=77)	42% (N=88)	36% (24%, 48%)	35% (23%, 46%)
Ιστολογική-ενδοσκοπική βλεννογονική επούλωση^k					
Συνολικός πληθυσμός ^d	17% (N=190)	44% (N=188)	48% (N=190)	26% (17%, 34%) ^e	30% (21%, 38%) ^e
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK ^f	23% (N=108)	50% (N=105)	56% (N=96)	26% (14%, 38%)	30% (17%, 42%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα και/ή αναστολέα JAK ^g	8% (N=75)	38% (N=77)	39% (N=88)	28% (16%, 39%)	31% (20%, 43%)
Κλινική ανταπόκριση^l					
Συνολικός πληθυσμός ^d	43% (N=190)	78% (N=188)	75% (N=190)	34% (25%, 43%) ^e	31% (21%, 40%) ^e
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK ^f	54% (N=108)	83% (N=105)	81% (N=96)	29% (17%, 41%)	26% (14%, 39%)

Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα και/ή αναστολέα JAK ^g	28% (N=75)	70% (N=77)	67% (N=88)	41% (27%, 54%)	39% (26%, 53%)
Διατήρηση της κλινικής ύφεσης την Εβδομάδα 44 σε ασθενείς που πέτυχαν κλινική ύφεση 12 εβδομάδες μετά την επαγωγή					
Συνολικός πληθυσμός ^d	34% (N=59)	61% (N=66)	72% (N=69)	26% (9%, 43%) ^m	38% (23%, 54%) ^e
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK ^f	34% (N=41)	65% (N=43)	79% (N=48)	31% (9%, 51%)	45% (25%, 62%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα και/ή αναστολέα JAK ^g	27% (N=15)	60% (N=20)	56% (N=18)	33% (-1%, 62%)	29% (-6%, 59%)
Ενδοσκοπική ομαλοποίησηⁿ					
Συνολικός πληθυσμός ^d	15% (N=190)	35% (N=188)	34% (N=190)	18% (10%, 27%) ^e	17% (9%, 25%) ^e
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK ^f	20% (N=108)	38% (N=105)	42% (N=96)	17% (6%, 29%)	17% (6%, 29%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα και/ή αναστολέα JAK ^g	8% (N=75)	31% (N=77)	24% (N=88)	21% (10%, 33%)	16% (6%, 26%)
Ανταπόκριση κόπωσης^o					
Συνολικός πληθυσμός ^d	29% (N=190)	51% (N=188)	43% (N=190)	20% (11%, 29%) ^e	13% (3%, 22%) ^m
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK ^f	36% (N=108)	51% (N=105)	53% (N=96)	15% (2%, 28%)	16% (3%, 29%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα και/ή αναστολέα JAK ^g	19% (N=75)	47% (N=77)	32% (N=88)	27% (13%, 40%)	13% (1%, 26%)
Ύφεση κατά IBDQ^p					
Συνολικός πληθυσμός ^d	37% (N=190)	64% (N=188)	64% (N=190)	26% (17%, 36%) ^e	26% (16%, 35%) ^e
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK ^f	49% (N=108)	68% (N=105)	74% (N=96)	19% (6%, 32%)	24% (11%, 37%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα και/ή αναστολέα JAK ^g	19% (N=75)	58% (N=77)	53% (N=88)	38% (26%, 50%)	35% (23%, 48%)

- ^a Guselkumab 100 mg ως υποδόρια ένεση κάθε 8 εβδομάδες μετά το σχήμα επαγωγής.
- ^b Guselkumab 200 mg ως υποδόρια ένεση κάθε 4 εβδομάδες μετά το σχήμα επαγωγής.
- ^c Επιμέρους βαθμολογία για τη συχνότητα κενώσεων 0 ή 1 και χωρίς αύξηση σε σχέση με την έναρξη της μελέτης, επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό 0 και επιμέρους βαθμολογία για την ενδοσκοπική 0 ή 1 χωρίς καθόλου ευθρυπτότητα.
- ^d Ασθενείς που πέτυχαν κλινική ανταπόκριση 12 εβδομάδες μετά την ενδοφλέβια χορήγηση του guselkumab, είτε στη μελέτη επαγωγής QUASAR είτε στη μελέτη καθορισμού εύρους δόσης επαγωγής QUASAR.
- ^e $p < 0,001$, προσαρμοσμένη θεραπευτική διαφορά (95% CI) με βάση τη μέθοδο Cochran-Mantel-Haenszel, με προσαρμογή ως προς παράγοντες διαστρωμάτωσης.
- ^f 7 επιπλέον ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, 6 ασθενείς στην ομάδα του guselkumab 100 mg και 6 ασθενείς στην ομάδα του guselkumab 200 mg είχαν εκτεθεί προηγουμένως σε βιολογικό παράγοντα ή αναστολέα JAK αλλά δεν είχαν αποτύχει με αυτόν.
- ^g Περιλαμβάνει ανεπαρκή ανταπόκριση, απώλεια ανταπόκρισης ή δυσανεξία σε θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες (αποκλειστές TNF, βεδολιζουμάμπη) και/ή έναν αναστολέα κινάσης Janus [JAK] για την ελκώδη κολίτιδα.
- ^h Επιμέρους βαθμολογία για τη συχνότητα κενώσεων 0 ή 1 χωρίς αύξηση σε σχέση με την έναρξη της επαγωγής και επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό 0.
- ⁱ Δεν χρειάστηκαν καμία θεραπεία με κορτικοστεροειδή για τουλάχιστον 8 εβδομάδες πριν από την Εβδομάδα 44 και επίσης πληρούσαν τα κριτήρια της κλινικής ύφεσης την Εβδομάδα 44.
- ^j Επιμέρους βαθμολογία για την ενδοσκοπική 0 ή 1 χωρίς καθόλου ευθρυπτότητα.
- ^k Συνδυασμός ιστολογικής επούλωσης [διήθηση ουδετερόφιλων σε $< 5\%$ των κρυπτών, μη καταστροφή των κρυπτών και απουσία διαβρώσεων, εξελκώσεων ή κοκκιώδους ιστού, σύμφωνα με το σύστημα βαθμολόγησης Geboes] και ενδοσκοπικής επούλωσης όπως ορίζεται παραπάνω.
- ^l Μείωση, σε σχέση με την έναρξη της επαγωγής, στην τροποποιημένη βαθμολογία Mayo κατά $\geq 30\%$ και ≥ 2 βαθμούς, είτε με μείωση, σε σχέση με την έναρξη της μελέτης, στην επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό ≥ 1 βαθμών είτε με επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό 0 ή 1.
- ^m $p < 0,01$, προσαρμοσμένη θεραπευτική διαφορά (95% CI) με βάση τη μέθοδο Cochran-Mantel-Haenszel, με προσαρμογή ως προς παράγοντες διαστρωμάτωσης.
- ⁿ Επιμέρους βαθμολογία για την ευθρυπτότητα 0.
- ^o Η κόπωση αξιολογήθηκε με τη συνοπτική μορφή του ερωτηματολογίου PROMIS-Fatigue 7a. Η ανταπόκριση κόπωσης ορίστηκε ως βελτίωση ≥ 7 βαθμών σε σχέση με την έναρξη της επαγωγής, η οποία θεωρείται κλινικά σημαντική.
- ^p Συνολική βαθμολογία στο Ερωτηματολόγιο για τη Φλεγμονώδη Νόσο του Εντέρου ≥ 170 .
- ^q Συμμετέχοντες που πέτυχαν κλινική ύφεση 12 εβδομάδες μετά την ενδοφλέβια χορήγηση του guselkumab είτε στη μελέτη επαγωγής QUASAR είτε στη μελέτη καθορισμού εύρους δόσης επαγωγής QUASAR.
- ^r 3 επιπλέον ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, 3 ασθενείς στην ομάδα του guselkumab 100 mg και 3 ασθενείς στην ομάδα του guselkumab 200 mg είχαν εκτεθεί προηγουμένως σε βιολογικό παράγοντα ή αναστολέα JAK αλλά δεν είχαν αποτύχει με αυτόν.

Στις μελέτες QUASAR IS και QUASAR MS, η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του guselkumab επιδείχθηκε σταθερά, ανεξάρτητα από ηλικία, φύλο, φυλή, σωματικό βάρος και προηγούμενη θεραπεία με βιολογικό παράγοντα ή αναστολέα JAK.

Στη μελέτη QUASAR MS, οι ασθενείς με υψηλό φορτίο φλεγμονής μετά την ολοκλήρωση της χορήγησης των δόσεων επαγωγής αποκόμισαν πρόσθετο όφελος από τη χορήγηση guselkumab 200 mg υποδορίως q4w σε σύγκριση με τη χορήγηση δοσολογίας 100 mg υποδορίως q8w. Κλινικά σημαντικές αριθμητικές διαφορές $> 15\%$ παρατηρήθηκαν ανάμεσα στις δύο δοσολογικές ομάδες του guselkumab μεταξύ των ασθενών με επίπεδα CRP > 3 mg/l μετά την ολοκλήρωση της χορήγησης των δόσεων επαγωγής για τα ακόλουθα καταληκτικά σημεία την Εβδομάδα 44: κλινική ύφεση (48% 200 mg q4w έναντι 30% 100 mg q8w), διατήρηση της κλινικής ύφεσης (88% 200 mg q4w έναντι 50% 100 mg q8w), κλινική ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή (46% 200 mg q4w έναντι 30% 100 mg q8w), ενδοσκοπική επούλωση (52% 200 mg q4w έναντι 35% 100 mg q8w) και ιστολογική-ενδοσκοπική βλεννογονική επούλωση (46% 200 mg q4w έναντι 29% 100 mg q8w).

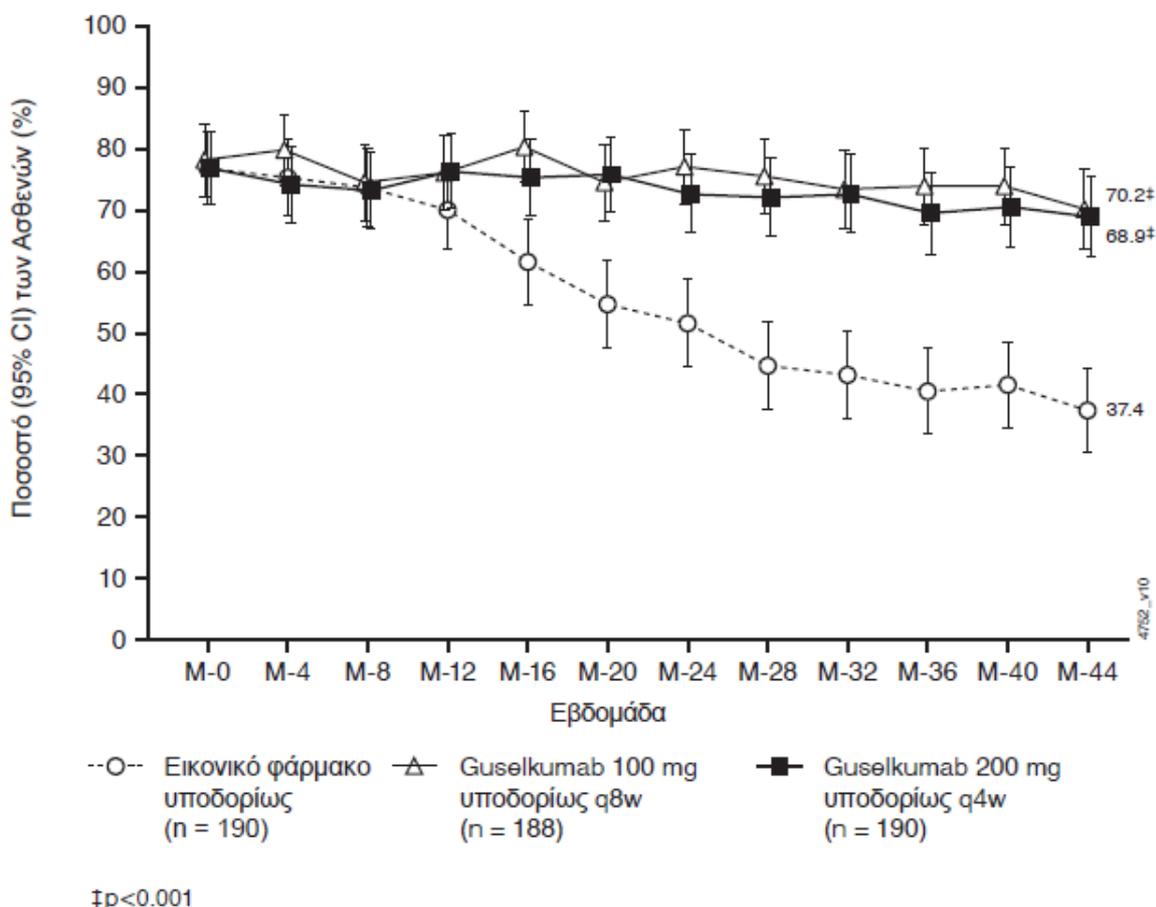
Στη μελέτη QUASAR MS εντάχθηκαν 31 ασθενείς με mMS κατά την έναρξη της επαγωγής 4, που περιελάμβανε ES 2 ή 3 και RBS ≥ 1 , οι οποίοι πέτυχαν κλινική ανταπόκριση 12 εβδομάδες μετά την ενδοφλέβια χορήγηση του guselkumab στη μελέτη QUASAR IS ή τη μελέτη καθορισμού εύρους δόσης επαγωγής QUASAR. Σε αυτούς τους ασθενείς, η αποτελεσματικότητα του guselkumab σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, όπως μετρήθηκε με την κλινική ύφεση, την κλινική ανταπόκριση και την ενδοσκοπική επούλωση την Εβδομάδα 44, ήταν συμβατή με εκείνη στον συνολικό πληθυσμό.

Συμπτωματική ύφεση με την πάροδο του χρόνου

Στη μελέτη QUASAR MS, η συμπτωματική ύφεση ορίστηκε ως επιμέρους βαθμολογία για τη συχνότητα κενώσεων 0 ή 1 χωρίς αύξηση σε σχέση με την έναρξη της επαγωγής, και η επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό 0 διατηρήθηκε έως την Εβδομάδα 44 και στις δύο ομάδες

θεραπείας με guselkumab, ενώ παρατηρήθηκε μείωση στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (Εικόνα 8):

Εικόνα 8: Ποσοστό ασθενών σε συμπτωματική ύφεση έως την Εβδομάδα 44 στη μελέτη QUASAR MS



Ανταποκριθέντες σε παρατεταμένη θεραπεία με guselkumab την Εβδομάδα 24

Στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με guselkumab και δεν ήταν σε κλινική ανταπόκριση την Εβδομάδα 12 της επαγωγής, χορηγήθηκε guselkumab 200 mg υποδορίως τις Εβδομάδες 12, 16 και 20. Στη μελέτη QUASAR IS, 66/120 (55%) ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με guselkumab και δεν ήταν σε κλινική ανταπόκριση την Εβδομάδα 12 της επαγωγής πέτυχαν κλινική ανταπόκριση την Εβδομάδα 24. Οι ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στο guselkumab την Εβδομάδα 24 εντάχθηκαν στη μελέτη QUASAR MS και έλαβαν guselkumab 200 mg υποδορίως κάθε 4 εβδομάδες. Την Εβδομάδα 44 της μελέτης QUASAR MS, 83/123 (67%) από αυτούς τους ασθενείς διατηρούσαν την κλινική ανταπόκριση και 37/123 (30%) πέτυχαν κλινική ύφεση.

Ανάκτηση της αποτελεσματικότητας μετά από απώλεια της ανταπόκρισης στο guselkumab

Δεκαεννέα ασθενείς που έλαβαν guselkumab 100 mg υποδορίως q8w και εμφάνισαν μια πρώτη απώλεια της ανταπόκρισης (10%) μεταξύ των Εβδομάδων 8 και 32 της μελέτης QUASAR MS έλαβαν τυφλοποιημένα δοσολογία guselkumab 200 mg υποδορίως q4w και 11 από αυτούς τους ασθενείς (58%) πέτυχαν συμπτωματική ανταπόκριση και 5 ασθενείς (26%) πέτυχαν συμπτωματική ύφεση μετά από 12 εβδομάδες.

Ιστολογική και ενδοσκοπική αξιολόγηση

Η ιστολογική ύφεση ορίστηκε ως ιστολογική βαθμολογία Geboes ≤ 2 B.0 (απουσία ουδετερόφιλων από τους βλεννογόνους [τόσο χόριο όσο και επιθήλιο], μη καταστροφή των κρυπών και απουσία διαβρώσεων, εξελκώσεων ή κοκκιώδους ιστού σύμφωνα με το σύστημα βαθμολόγησης Geboes). Στη μελέτη QUASAR IS, ιστολογική ύφεση την Εβδομάδα 12 επιτεύχθηκε στο 40% των ασθενών που

έλαβαν θεραπεία με guselkumab και στο 19% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Στη μελέτη QUASAR MS, ιστολογική ύφεση την Εβδομάδα 44 επιτεύχθηκε στο 59% και το 61% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab 100 mg υποδορίως q8w και guselkumab 200 mg υποδορίως q4w και στο 27% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Η ομαλοποίηση της ενδοσκοπικής εμφάνισης του βλεννογόνου ορίστηκε ως ES 0. Στη μελέτη QUASAR IS, ενδοσκοπική ομαλοποίηση την Εβδομάδα 12 επιτεύχθηκε στο 15% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab και στο 5% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Σύνθετες ιστολογικές-ενδοσκοπικές βλεννογονικές εκβάσεις

Συνδυασμένη συμπτωματική ύφεση, ενδοσκοπική ομαλοποίηση, ιστολογική ύφεση και καλπροτεκτίνη κοπράνων ≤ 250 mg/kg την Εβδομάδα 44 επιτεύχθηκε από μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab 100 mg υποδορίως q8w ή 200 mg υποδορίως q4w σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο (22% και 28% έναντι 9%, αντίστοιχα).

Σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής

Την Εβδομάδα 12 της μελέτης QUASAR IS, οι ασθενείς που έλαβαν guselkumab έδειξαν μεγαλύτερες και κλινικά σημαντικές βελτιώσεις σε σχέση με την έναρξη της μελέτης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο όσον αφορά την ειδική για τη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (IBD) ποιότητα ζωής που αξιολογείται με τη συνολική βαθμολογία IBDQ και με όλες τις βαθμολογίες των επιμέρους πεδίων του IBDQ (εντερικά συμπτώματα που περιλαμβάνουν κοιλιακό άλγος και επιτακτική ανάγκη για κένωση, συστηματική λειτουργικότητα, συναισθηματική λειτουργικότητα και κοινωνική λειτουργικότητα). Αυτές οι βελτιώσεις διατηρήθηκαν στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με guselkumab στη μελέτη QUASAR MS έως την Εβδομάδα 44.

Νοσηλείες σχετιζόμενες με την ελκώδη κολίτιδα

Έως την Εβδομάδα 12 της μελέτης QUASAR IS, χαμηλότερα ποσοστά των ασθενών στην ομάδα του guselkumab σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου είχαν νοσηλείες σχετιζόμενες με την ελκώδη κολίτιδα (1,9%, 8/421 έναντι 5,4%, 15/280).

ASTRO

Στη μελέτη ASTRO, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1:1 για να λάβουν guselkumab 400 mg ως υποδόρια επαγωγή τις Εβδομάδες 0, 4 και 8, ακολουθούμενα από guselkumab 100 mg ως υποδόρια συντήρηση κάθε 8 εβδομάδες ή guselkumab 400 mg ως υποδόρια επαγωγή τις Εβδομάδες 0, 4 και 8, ακολουθούμενα από guselkumab 200 mg ως υποδόρια συντήρηση κάθε 4 εβδομάδες ή εικονικό φάρμακο.

Συνολικά αξιολογήθηκαν 418 ασθενείς. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 40 έτη (με εύρος από 18 έως 80 έτη), το 38,8% ήταν γυναίκες και το 64,6% προσδιορίζονταν ως Λευκοί, το 28,9% ως Ασιάτες και το 3,1% ως Μαύροι.

Οι ενταχθέντες ασθενείς επιτρεπόταν να χρησιμοποιούν σταθερές δόσεις από στόματος αμινοσαλικυλικών, ανοσορρυθμιστικών παραγόντων (AZA, 6-MP, MTX) και/ή από στόματος κορτικοστεροειδών (έως 20 mg/ημέρα πρεδνιζόνη ή ισοδύναμο). Κατά την έναρξη, το 77,3% των ασθενών λάμβαναν αμινοσαλικυλικά, το 20,1% των ασθενών λάμβαναν ανοσορρυθμιστικούς παράγοντες και το 32,8% των ασθενών λάμβαναν κορτικοστεροειδή. Η ταυτόχρονη χρήση βιολογικών θεραπειών, αναστολέων JAK ή S1PRM δεν επιτρεπόταν. Συνολικά, 40,2% των ασθενών είχαν αποτύχει προηγουμένως με τουλάχιστον μία βιολογική θεραπεία, αναστολέα JAK και/ή S1PRM, το 58,1% δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα, αναστολέα JAK και S1PRM και το 1,7% είχαν λάβει στο παρελθόν αλλά δεν είχαν αποτύχει με έναν βιολογικό παράγοντα, αναστολέα JAK ή S1PRM.

Στην ASTRO, το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η κλινική ύφεση την Εβδομάδα 12, όπως ορίζεται με βάση την mMS. Στα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία την Εβδομάδα 12 συμπεριλαμβάνονταν συμπτωματική ύφεση, ενδοσκοπική επούλωση, κλινική ανταπόκριση και ιστολογική-ενδοσκοπική βλεννογονική επούλωση (βλ. Πίνακα 15). Στα δευτερεύοντα καταληκτικά

σημεία την Εβδομάδα 24 συμπεριλαμβάνονταν συμπτωματική ύφεση και ενδοσκοπική επούλωση (βλ. Πίνακα 16).

Πίνακας 15: Ποσοστό ασθενών που πληρούσαν τα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας την Εβδομάδα 12 στη μελέτη ASTRO

Καταληκτικό σημείο	Εικονικό φάρμακο %	Guselkumab 400 mg Υποδόρια Επαγωγή ^a %	Θεραπευτική Διαφορά έναντι Εικονικού φαρμάκου (95% CI) ^b
Κλινική ύφεση^c			
Συνολικός πληθυσμός	6% (N=139)	28% (N=279)	21% (15%, 28%) ^e
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα, αναστολέα JAK και S1PRM ^f	9% (N=79)	36% (N=164)	27% (18%, 37%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα, αναστολέα JAK και/ή S1PRM ^g	4% (N=56)	16% (N=112)	12% (3%, 20%)
Συμπτωματική ύφεση^d			
Συνολικός πληθυσμός	21% (N=139)	51% (N=279)	30% (22%, 39%) ^e
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα, αναστολέα JAK και S1PRM ^f	25% (N=79)	59% (N=164)	34% (22%, 46%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα, αναστολέα JAK και/ή S1PRM ^g	14% (N=56)	41% (N=112)	26% (13%, 39%)
Ενδοσκοπική επούλωση^h			
Συνολικός πληθυσμός	13% (N=139)	37% (N=279)	24% (17%, 32%) ^e
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα, αναστολέα JAK και S1PRM ^f	18% (N=79)	46% (N=164)	28% (17%, 40%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα, αναστολέα JAK και/ή S1PRM ^g	7% (N=56)	24% (N=112)	16% (6%, 26%)
Κλινική ανταπόκρισηⁱ			
Συνολικός πληθυσμός	35% (N=139)	66% (N=279)	31% (22%, 40%) ^e
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα, αναστολέα JAK και S1PRM ^f	42% (N=79)	71% (N=164)	30% (17%, 43%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα, αναστολέα JAK και/ή S1PRM ^g	25% (N=56)	57% (N=112)	31% (17%, 45%)
Ιστολογική-ενδοσκοπική βλεννογονική επούλωση^j			
Συνολικός πληθυσμός	11% (N=139)	30% (N=279)	20% (12%, 27%) ^e
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα, αναστολέα JAK και S1PRM ^f	14% (N=79)	38% (N=164)	25% (14%, 35%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα, αναστολέα JAK και/ή S1PRM ^g	7% (N=56)	19% (N=112)	11% (1%, 20%)

^a Guselkumab 400 mg ως υποδόρια επαγωγή την Εβδομάδα 0, την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 8

^b Η προσαρμοσμένη θεραπευτική διαφορά και τα CIs βασίστηκαν στην κοινή διαφορά κινδύνου με χρήση των τιμών στάθμησης ανά στρώματα Mantel-Haenszel και του εκτιμητή διακύμανσης Sato. Οι μεταβλητές διαστρωμάτωσης ήταν κατάσταση αποτυχίας σε προηγούμενο βιολογικό παράγοντα, αναστολέα JAK και/ή S1PRM (Ναι ή Όχι) και επιμέρους βαθμολογία Mayo για την ενδοσκόπηση κατά την έναρξη της μελέτης (μέτρια [2] ή σοβαρή [3]).

^c Επιμέρους βαθμολογία για τη συχνότητα κενώσεων 0 ή 1 χωρίς αύξηση σε σχέση με την έναρξη της μελέτης, επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό 0 και επιμέρους βαθμολογία για την ενδοσκόπηση 0 ή 1 χωρίς καθόλου ευθρυπτότητα

^d Επιμέρους βαθμολογία για τη συχνότητα κενώσεων 0 ή 1 χωρίς αύξηση σε σχέση με την έναρξη της επαγωγής και επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό 0

^e p < 0,001

^f 4 επιπλέον ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και 3 ασθενείς στην ομάδα του guselkumab είχαν εκτεθεί προηγουμένως σε βιολογικό παράγοντα, αναστολέα JAK ή S1PRM αλλά δεν είχαν αποτύχει με αυτόν

- ^g Περιλαμβάνει ανεπαρκή ανταπόκριση, απώλεια ανταπόκρισης ή δυσανεξία σε θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες (αποκλειστές TNF, βεδολιζουμάμπη), αναστολέα JAK και/ή S1PRM για την ελκώδη κολίτιδα
- ^h Επιμέρους βαθμολογία για την ενδοσκόπηση 0 ή 1 χωρίς καθόλου ευθρυπτότητα
- ⁱ Μείωση, σε σχέση με την έναρξη της μελέτης, στην τροποποιημένη βαθμολογία Mayo κατά $\geq 30\%$ και ≥ 2 βαθμούς, είτε με μείωση, σε σχέση με την έναρξη της μελέτης, στην επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό ≥ 1 βαθμών είτε με επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό 0 ή 1
- ^j Επιμέρους βαθμολογία για την ενδοσκόπηση 0 ή 1 χωρίς καθόλου ευθρυπτότητα και βαθμολογία Geboes $\leq 3,1$ (που υποδεικνύει διήθηση ουδετερόφιλων σε $< 5\%$ των κρυπτών, μη καταστροφή των κρυπτών και απουσία διαβρώσεων, εξελκώσεων ή κοκκιώδους ιστού)

Πίνακας 16: Ποσοστό ασθενών που πληρούσαν τα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας την Εβδομάδα 24 στη μελέτη ASTRO

Καταληκτικό σημείο	Εικονικό φάρμακο %	Guselkumab 400 mg υποδόρια επαγωγή → 100 mg q8w Υποδόρια Ένεση ^a %	Guselkumab 400 mg υποδόρια επαγωγή → 200 mg q4w Υποδόρια Ένεση ^b %	Θεραπευτική Διαφορά έναντι Εικονικού φαρμάκου (95% CI) ^c	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Κλινική ύφεση^d					
Συνολικός πληθυσμός	9% (N=139)	35% (N=139)	36% (N=140)	26% (17%, 35%) ^e	27% (18%, 36%) ^e
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα, αναστολέα JAK και S1PRM ^f	13% (N=79)	49% (N=81)	43% (N=83)	37% (24%, 50%)	31% (18%, 44%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα, αναστολέα JAK και/ή S1PRM ^g	5% (N=56)	16% (N=57)	27% (N=55)	10% (-1%, 21%)	21% (9%, 34%)
Ενδοσκοπική επούλωση^h					
Συνολικός πληθυσμός	12% (N=139)	40% (N=139)	45% (N=140)	28% (18%, 38%) ^e	33% (23%, 42%) ^e
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα, αναστολέα JAK και S1PRM ^f	18% (N=79)	54% (N=81)	52% (N=83)	37% (23%, 51%)	34% (21%, 48%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα, αναστολέα JAK και/ή S1PRM ^g	5% (N=56)	19% (N=57)	36% (N=55)	13% (1%, 25%)	30% (17%, 44%)

^a Guselkumab 400 mg ως υποδόρια επαγωγή τις Εβδομάδες 0, 4 και 8 ακολουθούμενα από guselkumab 100 mg ως υποδόρια συντήρηση κάθε 8 εβδομάδες

^b Guselkumab 400 mg ως υποδόρια επαγωγή τις Εβδομάδες 0, 4 και 8 ακολουθούμενα από guselkumab 200 mg ως υποδόρια συντήρηση κάθε 4 εβδομάδες

^c Η προσαρμοσμένη θεραπευτική διαφορά και τα CIs βασίστηκαν στην κοινή διαφορά κινδύνου με χρήση των τιμών στάθμισης ανά στρώματα Mantel-Haenszel και του εκτιμητή διακύμανσης Sato. Οι μεταβλητές διαστρωμάτωσης ήταν κατάσταση αποτυχίας σε προηγούμενο βιολογικό παράγοντα, αναστολέα JAK και/ή S1PRM (Ναι ή Όχι) και επιμέρους βαθμολογία Mayo για την ενδοσκόπηση κατά την έναρξη της μελέτης (μέτρια [2] ή σοβαρή [3]).

^d Επιμέρους βαθμολογία για τη συχνότητα κενώσεων 0 ή 1 χωρίς αύξηση σε σχέση με την έναρξη της μελέτης, επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό 0 και επιμέρους βαθμολογία για την ενδοσκόπηση 0 ή 1 χωρίς καθόλου ευθρυπτότητα

^e $p < 0,001$

^f 4 επιπλέον ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, 1 ασθενής στην ομάδα του guselkumab 100 mg και 2 ασθενείς στην ομάδα του guselkumab 200 mg είχαν εκτεθεί προηγουμένως σε βιολογικό παράγοντα, αναστολέα JAK ή S1PRM αλλά δεν είχαν αποτύχει με αυτόν.

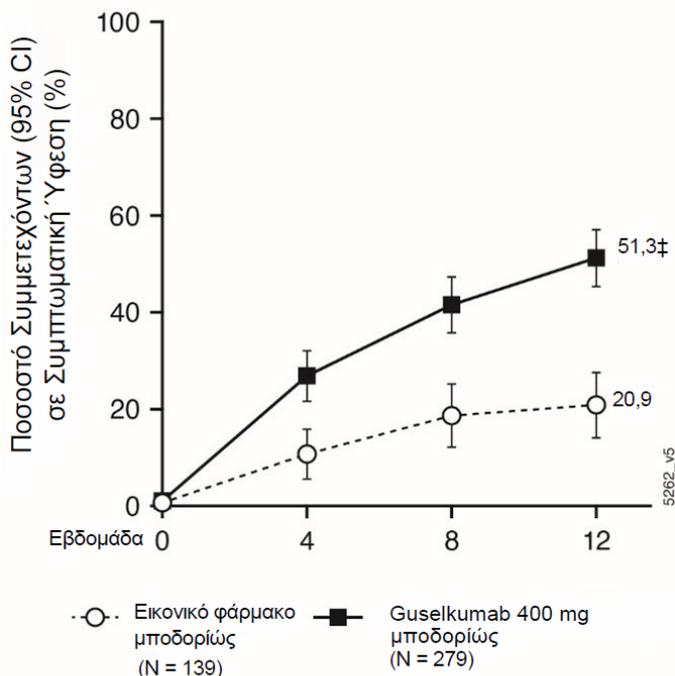
^g Περιλαμβάνει ανεπαρκή ανταπόκριση, απώλεια ανταπόκρισης ή δυσανεξία σε θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες (αποκλειστές TNF, βεδολιζουμάπη), αναστολέα JAK και/ή S1PRM για την ελκώδη κολίτιδα

^h Επιμέρους βαθμολογία για την ενδοσκόπηση 0 ή 1 χωρίς καθόλου ευθρυπτότητα

Συμπτωματική ύφεση με την πάροδο του χρόνου

Στη μελέτη ASTRO, συμπτωματική ύφεση που ορίστηκε ως επιμέρους βαθμολογία για τη συχνότητα κενώσεων 0 ή 1 χωρίς αύξηση σε σχέση με την έναρξη της μελέτης και επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό 0 που παρατηρήθηκε έως και την Εβδομάδα 12, ένα μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών στις ομάδες θεραπείας με guselkumab πέτυχαν συμπτωματική ύφεση σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (Εικόνα 9):

Εικόνα 9: Ποσοστό ασθενών σε συμπτωματική ύφεση έως την Εβδομάδα 12 στη μελέτη ASTRO



‡p<0,001

Επιμέρους βαθμολογίες για την αιμορραγία από το ορθό και τη συχνότητα κενώσεων

Μειώσεις στις επιμέρους βαθμολογίες για την αιμορραγία από το ορθό και τη συχνότητα κενώσεων παρατηρήθηκαν ήδη από την Εβδομάδα 2 σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με guselkumab σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο.

Ιστολογική και ενδοσκοπική αξιολόγηση

Ιστολογική ύφεση την Εβδομάδα 12 επιτεύχθηκε στο 44% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab 400 mg ως υποδόρια επαγωγή σε σύγκριση με το 20% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Ενδοσκοπική ομαλοποίηση την Εβδομάδα 24 επιτεύχθηκε στο 21% και στο 26% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab 400 mg ως υποδόρια επαγωγή, ακολουθούμενα από 100 mg χορηγούμενα με υποδόρια ένεση την Εβδομάδα 16 και στη συνέχεια κάθε 8 εβδομάδες, ή guselkumab 200 mg χορηγούμενα ως υποδόρια ένεση την Εβδομάδα 12 και στη συνέχεια κάθε 4 εβδομάδες, αντίστοιχα, σε σύγκριση με το 4% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Κοιλιακό άλγος και επιτακτική ανάγκη για κένωση

Μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab 400 mg ως υποδόρια επαγωγή σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο δεν εμφάνισαν κοιλιακό άλγος (56% έναντι 31%) και δεν εμφάνισαν επιτακτική ανάγκη για κένωση (49% έναντι 24%) την Εβδομάδα 12.

Σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής

Η ειδική για τη νόσο σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής αξιολογήθηκε με το IBDQ. Μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών στη συνδυασμένη ομάδα που έλαβε guselkumab 400 mg υποδορίως (61%) πέτυχε ύφεση κατά IBDQ την Εβδομάδα 12 σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (34%).

Νόσος του Crohn

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του guselkumab αξιολογήθηκαν σε τρεις Φάσης III κλινικές μελέτες σε ενήλικες ασθενείς με μετρίως έως σοβαρά ενεργή νόσο του Crohn, οι οποίοι εμφάνισαν ανεπαρκή ανταπόκριση, απώλεια ανταπόκρισης ή δυσανεξία σε είτε από στόματος κορτικοστεροειδή, συμβατικούς ανοσορρυθμιστικούς παράγοντες (AZA, 6-MP, MTX), και/ή σε βιολογική θεραπεία (αποκλειστές TNF ή βεδολιζουμάμπη): δύο πανομοιότυπα σχεδιασμένες 48 Εβδομάδων πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο και ενεργό φάρμακο (ustekinumab), παράλληλων ομάδων μελέτες (GALAXI 2 και GALAXI 3) και μία 24 Εβδομάδων πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο παράλληλων ομάδων μελέτη (GRAVITI). Και οι τρεις μελέτες είχαν ως σχεδιασμό τη λήψη ίδιας θεραπείας με τη φάση επαγωγής καθόλη τη διάρκεια της μελέτης: ασθενείς τυχαιοποιημένοι στο guselkumab (ή στο ustekinumab για τις GALAXI 2 και GALAXI 3) διατήρησαν αυτήν την ανάθεση θεραπείας για όλη τη διάρκεια της μελέτης.

GALAXI 2 και GALAXI 3

Στις Φάσης III μελέτες GALAXI 2 και GALAXI 3, μετρίως έως σοβαρά ενεργή νόσο του Crohn ορίστηκε ως μια βαθμολογία στο Δείκτη Ενεργότητας της Νόσου του Crohn [CDAI] ≥ 220 και ≤ 450 και ως μια βαθμολογία στην Απλοποιημένη Κλίμακα Ενδοσκοπική Εκτίμησης για τη νόσο του Crohn (SES-CD) ≥ 6 (ή ≥ 4 για ασθενείς με μεμονωμένη ειλεικτική νόσο). Πρόσθετα κριτήρια για τις GALAXI 2/3 περιελάμβαναν μια μέση ημερήσια συχνότητα κενώσεων (SF) > 3 ή μέση ημερήσια βαθμολογία κοιλιακού άλγους (AP) > 1 .

Στις μελέτες GALAXI 2 και GALAXI 3, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:2:2:1 για να λάβουν guselkumab 200 mg ως ενδοφλέβια επαγωγή τις Εβδομάδες 0, 4 και 8 ακολουθούμενα από guselkumab 200 mg υποδορίως q4w ως συντήρηση· ή guselkumab 200 mg ως ενδοφλέβια επαγωγή τις Εβδομάδες 0, 4 και 8, ακολουθούμενα από guselkumab 100 mg υποδορίως q8w ως συντήρηση· ή ustekinumab περίπου 6 mg/kg ως ενδοφλέβια επαγωγή την Εβδομάδα 0 ακολουθούμενα από ustekinumab 90 mg υποδορίως q8w ως συντήρηση· ή εικονικό φάρμακο. Τα άτομα που δεν πέτυχαν ανταπόκριση με εικονικό φάρμακο έλαβαν ustekinumab ξεκινώντας από την Εβδομάδα 12.

Συνολικά αξιολογήθηκαν 1.021 ασθενείς στη GALAXI 2 (n=508) και στη GALAXI 3 (n=513). Η διάμεση ηλικία ήταν 34 έτη (με εύρος από 18 έως 83 έτη), το 57,6% ήταν άνδρες· και το 74,3% προσδιορίζονταν ως Λευκοί, το 21,3% ως Ασιάτες και το 1,5% ως Μαύροι.

Στη GALAXI 2, το 52,8% των ασθενών είχαν αποτύχει προηγουμένως με τουλάχιστον μία βιολογική θεραπεία (το 50,6% εμφάνισαν δυσανεξία ή απέτυχαν σε τουλάχιστον 1 προηγούμενη θεραπεία anti-TNFα, το 7,5% εμφάνισαν δυσανεξία ή απέτυχαν σε προηγούμενη θεραπεία με βεδολιζουμάμπη), το 41,9% δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και το 5,3% είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα αλλά δεν είχαν αποτύχει. Κατά την έναρξη, το 37,4% των ασθενών λάμβαναν από στόματος κορτικοστεροειδή και το 29,9% των ασθενών λάμβαναν συμβατικούς ανοσορρυθμιστικούς παράγοντες.

Στη GALAXI 3, το 51,9% των ασθενών είχαν αποτύχει προηγουμένως με τουλάχιστον μία βιολογική θεραπεία (το 50,3% εμφάνισαν δυσανεξία ή απέτυχαν σε τουλάχιστον 1 προηγούμενη θεραπεία anti-TNFα, το 9,6% εμφάνισαν δυσανεξία ή απέτυχαν σε προηγούμενη θεραπεία με βεδολιζουμάμπη), το 41,5% δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και το 6,6% είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα αλλά δεν είχαν αποτύχει. Κατά την έναρξη, το 36,1% των ασθενών λάμβαναν από στόματος κορτικοστεροειδή και το 30,2% των ασθενών λάμβαναν συμβατικούς ανοσορρυθμιστικούς παράγοντες.

Τα αποτελέσματα από τα συμπρωτεύοντα καταληκτικά σημεία και τα μείζονα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο στη GALAXI 2 και στη GALAXI 3 παρουσιάζονται στον Πίνακα 17 (Εβδομάδα 12) και 18 (Εβδομάδα 48). Τα αποτελέσματα από τα μείζονα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία την Εβδομάδα 48 σε σύγκριση με το ustekinumab παρουσιάζονται στους Πίνακες 19 και 20.

Πίνακας 17: Ποσοστό ασθενών που πληρούσαν τα συμπρωτεύοντα και τα μείζονα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας με guselkumab έναντι εικονικού φαρμάκου την Εβδομάδα 12 στις μελέτες GALAXI 2 και GALAXI 3

	GALAXI 2		GALAXI 3	
	Εικονικό φάρμακο %	Guselkumab ενδοφλέβια επαγωγή ^a %	Εικονικό φάρμακο %	Guselkumab ενδοφλέβια επαγωγή ^a %
Συμπρωτεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας				
Κλινική ύφεση^b την Εβδομάδα 12				
Συνολικός πληθυσμός	22% (N=76)	47% ⁱ (N=289)	15% (N=72)	47% ⁱ (N=293)
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα ^c	18% (N=34)	50% (N=121)	15% (N=27)	50% (N=123)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα ^d	23% (N=39)	45% (N=150)	15% (N=39)	47% (N=150)
Ενδοσκοπική ανταπόκριση^e την Εβδομάδα 12				
Συνολικός πληθυσμός	11% (N=76)	38% ⁱ (N=289)	14% (N=72)	36% ⁱ (N=293)
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα ^c	15% (N=34)	51% (N=121)	22% (N=27)	41% (N=123)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα ^d	5% (N=39)	27% (N=150)	8% (N=39)	31% (N=150)
Μείζονα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας				
PRO-2 ύφεση^f την Εβδομάδα 12				
Συνολικός πληθυσμός	21% (N=76)	43% ⁱ (N=289)	14% (N=72)	42% ⁱ (N=293)
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα ^c	24% (N=34)	43% (N=121)	15% (N=27)	47% (N=123)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα ^d	13% (N=39)	41% (N=150)	13% (N=39)	39% (N=150)
Ανταπόκριση κόπωσης^g την Εβδομάδα 12				
Συνολικός πληθυσμός	29% (N=76)	45% ⁱ (N=289)	18% (N=72)	43% ⁱ (N=293)
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα ^c	32% (N=34)	48% (N=121)	19% (N=27)	46% (N=123)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα ^d	26% (N=39)	41% (N=150)	18% (N=39)	43% (N=150)
Ενδοσκοπική ύφεση^h την Εβδομάδα 12				
Συνολικός πληθυσμός	1% (N=76)	15% (N=289)	8% (N=72)	16% (N=293)
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα ^c	3% (N=34)	22% (N=121)	19% (N=27)	25% (N=123)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα ^d	0% (N=39)	9% (N=150)	0% (N=39)	9% (N=150)

- ^a Guselkumab 200 mg ως ενδοφλέβια επαγωγή την Εβδομάδα 0, την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 8 – Δύο ομάδες θεραπείας με guselkumab συνδυάστηκαν για αυτήν τη στήλη, καθώς οι ασθενείς έλαβαν το ίδιο δοσολογικό σχήμα ενδοφλέβιας επαγωγής πριν από την Εβδομάδα 12.
- ^b Κλινική ύφεση ορίζεται ως βαθμολογία CDAI < 150.
- ^c 9 επιπλέον ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και 38 ασθενείς στην ομάδα του ενδοφλέβιου guselkumab 200 mg είχαν εκτεθεί προηγουμένως σε βιολογικό παράγοντα αλλά δεν είχαν αποτύχει.
- ^d Περιλαμβάνει ανεπαρκή ανταπόκριση, απώλεια ανταπόκρισης ή δυσανεξία σε θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες (αποκλειστές TNF ή βεδολιζουμάμπη) για τη νόσο του Crohn.
- ^e Ενδοσκοπική ανταπόκριση ορίζεται ως βελτίωση $\geq 50\%$ στη βαθμολογία SES-CD από την έναρξη ή βαθμολογία SES-CD ≤ 2 .
- ^f PRO-2 ύφεση ορίζεται ως μέση ημερήσια βαθμολογία AP στο ή κάτω από το 1 και μέση ημερήσια βαθμολογία SF στο ή κάτω από το 3 και καμία επιδείνωση του AP ή της SF από την έναρξη.
- ^g Ανταπόκριση κόπωσης ορίζεται ως βελτίωση ≥ 7 βαθμών στο ερωτηματολόγιο PROMIS-Fatigue 7a.
- ^h Ενδοσκοπική ύφεση ορίζεται ως βαθμολογία SES-CD ≤ 2 .
- ⁱ $p < 0.001$
- ^j $p < 0.05$

Πίνακας 18: Ποσοστό ασθενών που πληρούσαν τα μείζονα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας με guselkumab έναντι εικονικού φαρμάκου την Εβδομάδα 48 στις μελέτες GALAXI 2 και GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Εικονικό φάρμακο	Guselkumab ενδοφλέβια επαγωγή → 100 mg q8w υποδόρια ένεση ^a	Guselkumab ενδοφλέβια επαγωγή → 200 mg q4w υποδόρια ένεση ^b	Εικονικό φάρμακο (N=72)	Guselkumab ενδοφλέβια επαγωγή → 100 mg q8w υποδόρια ένεση ^a	Guselkumab ενδοφλέβια επαγωγή → 200 mg q4w υποδόρια ένεση ^b
Κλινική ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή^c την Εβδομάδα 48^f						
Συνολικός πληθυσμός	12% (N=76)	45% ^e (N=143)	51% ^e (N=146)	14% (N=72)	44% ^e (N=143)	48% ^e (N=150)
Ενδοσκοπική ανταπόκριση^d την Εβδομάδα 48^f						
Συνολικός πληθυσμός	7% (N=76)	38% ^e (N=143)	38% ^e (N=146)	6% (N=72)	33% ^e (N=143)	36% ^e (N=150)

- ^a Guselkumab 200 mg ως ενδοφλέβια επαγωγή την Εβδομάδα 0, την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 8 ακολουθούμενα εν συνεχεία από guselkumab 100 mg υποδορίως q8w για έως και 48 εβδομάδες.
- ^b Guselkumab 200 mg ως ενδοφλέβια επαγωγή την Εβδομάδα 0, την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 8 ακολουθούμενα εν συνεχεία από guselkumab 200 mg υποδορίως q4w για έως και 48 εβδομάδες.
- ^c Κλινική ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή ορίζεται ως βαθμολογία CDAI < 150 την Εβδομάδα 48 και μη λήψη κορτικοστεροειδών την Εβδομάδα 48.
- ^d Ενδοσκοπική ανταπόκριση ορίζεται ως βελτίωση $\geq 50\%$ στη βαθμολογία SES-CD από την έναρξη ή βαθμολογία SES-CD ≤ 2 .
- ^e $p < 0.001$
- ^f Συμμετέχοντες που εμφάνισαν ανεπαρκή ανταπόκριση την Εβδομάδα 12 θεωρήθηκε ότι δεν πέτυχαν ανταπόκριση την Εβδομάδα 48, ανεξάρτητα από το σκέλος θεραπείας.

Πίνακας 19: Ποσοστό ασθενών που πληρούσαν τα μείζονα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας με guselkumab έναντι ustekinumab την Εβδομάδα 48 στις μελέτες GALAXI 2 και GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Ustekinumab 6 mg/kg ενδοφλέβια επαγωγή → 90 mg q8w υποδόρια ένεση ^a	Guselkumab ενδοφλέβια επαγωγή → 100 mg q8w υποδόρια ένεση ^b	Guselkumab ενδοφλέβια επαγωγή → 200 mg q4w υποδόρια ένεση ^c	Ustekinumab 6 mg/kg ενδοφλέβια επαγωγή → 90 mg q8w υποδόρια ένεση ^a	Guselkumab ενδοφλέβια επαγωγή → 100 mg q8w υποδόρια ένεση ^b	Guselkumab ενδοφλέβια επαγωγή → 200 mg q4w υποδόρια ένεση ^c
Κλινική ύφεση την Εβδομάδα 48 και ενδοσκοπική ανταπόκριση^d την Εβδομάδα 48						
Συνολικός πληθυσμός	39% (N=143)	42% (N=143)	49% (N=146)	28% (N=148)	41% ^k (N=143)	45% ^k (N=150)

Ενδοσκοπική ανταπόκριση^e την Εβδομάδα 48^l						
Συνολικός πληθυσμός	42% (N=143)	49% (N=143)	56% (N=146)	32% (N=148)	47% (N=143)	49% (N=150)
Ενδοσκοπική ύφεση^f την Εβδομάδα 48						
Συνολικός πληθυσμός	20% (N=143)	27% (N=143)	24% (N=146)	13% (N=148)	24% ^k (N=143)	19% (N=150)
Κλινική ύφεση^g την Εβδομάδα 48						
Συνολικός πληθυσμός	65% (N=143)	64% (N=143)	75% (N=146)	61% (N=148)	66% (N=143)	66% (N=150)
Κλινική ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή^h την Εβδομάδα 48^l						
Συνολικός πληθυσμός	61% (N=143)	63% (N=143)	71% (N=146)	59% (N=148)	64% (N=143)	64% (N=150)
Διαρκής κλινική ύφεσηⁱ την Εβδομάδα 48						
Συνολικός πληθυσμός	45% (N=143)	46% (N=143)	52% (N=146)	39% (N=148)	50% (N=143)	49% (N=150)
PRO-2 ύφεση^j την Εβδομάδα 48						
Συνολικός πληθυσμός	59% (N=143)	60% (N=143)	69% (N=146)	53% (N=148)	58% (N=143)	56% (N=150)

- ^a Ustekinumab 6 mg/kg ως ενδοφλέβια επαγωγή την Εβδομάδα 0 ακολουθούμενα εν συνεχεία από ustekinumab 90 mg υποδορίως q8w για έως και 48 εβδομάδες.
- ^b Guselkumab 200 mg ως ενδοφλέβια επαγωγή την Εβδομάδα 0, την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 8 ακολουθούμενα εν συνεχεία από guselkumab 100 mg υποδορίως q8w για έως και 48 εβδομάδες.
- ^c Guselkumab 200 mg ως ενδοφλέβια επαγωγή την Εβδομάδα 0, την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 8 ακολουθούμενα εν συνεχεία από guselkumab 200 mg υποδορίως q4w για έως και 48 εβδομάδες.
- ^d Ένας συνδυασμός κλινικής ύφεσης και ενδοσκοπικής ανταπόκρισης όπως ορίζεται παρακάτω.
- ^e Ενδοσκοπική ανταπόκριση ορίζεται ως βελτίωση $\geq 50\%$ στη βαθμολογία SES-CD από την έναρξη ή βαθμολογία SES-CD ≤ 2 .
- ^f Ενδοσκοπική ύφεση ορίζεται ως βαθμολογία SES-CD ≤ 2 .
- ^g Κλινική ύφεση ορίζεται ως βαθμολογία CDAI < 150 .
- ^h Κλινική ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή ορίζεται ως βαθμολογία CDAI < 150 την Εβδομάδα 48 και μη λήψη κορτικοστεροειδών την Εβδομάδα 48.
- ⁱ Διαρκής κλινική ύφεση ορίζεται ως βαθμολογία CDAI < 150 για το 80% όλων των επισκέψεων μεταξύ της Εβδομάδας 12 και της Εβδομάδας 48 (τουλάχιστον 8 έως 10 επισκέψεις), που πρέπει να περιλαμβάνουν την Εβδομάδα 48.
- ^j PRO-2 ύφεση ορίζεται ως μέση ημερήσια βαθμολογία AP στο ή κάτω από το 1 και μέση ημερήσια βαθμολογία SF στο ή κάτω από το 3 και καμία επιδείνωση του AP ή της SF από την έναρξη.
- ^k $p < 0.05$
- ^l Οι ανταποκρίσεις την Εβδομάδα 48 αξιολογήθηκαν ανεξάρτητα από την κλινική ανταπόκριση την Εβδομάδα 12.

Πίνακας 20: Ποσοστό ασθενών που πληρούσαν τα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας με guselkumab έναντι ustekinumab την Εβδομάδα 48 στις συγκεντρωτικές μελέτες GALAXI 2 και GALAXI 3

	Ustekinumab 6 mg/kg ενδοφλέβια επαγωγή → 90 mg q8w υποδόρια ένεση^a	Guselkumab ενδοφλέβια επαγωγή → 100 mg q8w υποδόρια ένεση^b	Guselkumab ενδοφλέβια επαγωγή → 200 mg q4w υποδόρια ένεση^c
Κλινική ύφεση την Εβδομάδα 48 και ενδοσκοπική ανταπόκριση^d την Εβδομάδα 48			
Συνολικός πληθυσμός	34% (N=291)	42% (N=286)	47% (N=296)
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα ^e	43% (N=121)	51% (N=116)	55% (N=128)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα ^f	26% (N=156)	37% (N=153)	41% (N=147)

Ενδοσκοπική ανταπόκριση^g την Εβδομάδα 48			
Συνολικός πληθυσμός	37% (N=291)	48% (N=286)	53% (N=296)
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα ^e	43% (N=121)	59% (N=116)	59% (N=128)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα ^f	31% (N=156)	43% (N=153)	47% (N=147)
Ενδοσκοπική ύφεση^h την Εβδομάδα 48			
Συνολικός πληθυσμός	16% (N=291)	25% (N=286)	21% (N=296)
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα ^e	19% (N=121)	34% (N=116)	27% (N=128)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα ^f	13% (N=156)	21% (N=153)	14% (N=147)
Κλινική ύφεσηⁱ την Εβδομάδα 48			
Συνολικός πληθυσμός	63% (N=291)	65% (N=286)	70% (N=296)
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα ^e	75% (N=121)	73% (N=116)	77% (N=128)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα ^f	53% (N=156)	61% (N=153)	64% (N=147)

^a Ustekinumab 6 mg/kg ως ενδοφλέβια επαγωγή την Εβδομάδα 0 ακολουθούμενα εν συνεχεία από ustekinumab 90 mg υποδορίως q8w για έως και 48 εβδομάδες.

^b Guselkumab 200 mg ως ενδοφλέβια επαγωγή την Εβδομάδα 0, την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 8 ακολουθούμενα εν συνεχεία από guselkumab 100 mg υποδορίως q8w για έως και 48 εβδομάδες.

^c Guselkumab 200 mg ως ενδοφλέβια επαγωγή την Εβδομάδα 0, την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 8 ακολουθούμενα εν συνεχεία από guselkumab 200 mg υποδορίως q4w για έως και 48 εβδομάδες.

^d Ένας συνδυασμός κλινικής ύφεσης και ενδοσκοπικής ανταπόκρισης όπως ορίζεται παρακάτω.

^e 14 επιπλέον ασθενείς στην ομάδα του ustekinumab, 21 ασθενείς στην ομάδα του guselkumab 200 mg υποδορίως q4w και 17 ασθενείς στην ομάδα του guselkumab 100 mg υποδορίως q8w είχαν εκτεθεί προηγουμένως σε βιολογικό παράγοντα αλλά δεν είχαν αποτύχει.

^f Περιλαμβάνει ανεπαρκή ανταπόκριση, απώλεια ανταπόκρισης ή δυσανεξία σε θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες (αποκλειστές TNF, βεδολιζουμάμπη) για τη νόσο του Crohn.

^g Ενδοσκοπική ανταπόκριση ορίζεται ως βελτίωση $\geq 50\%$ στη βαθμολογία SES-CD από την έναρξη ή βαθμολογία SES-CD ≤ 2 .

^h Ενδοσκοπική ύφεση ορίζεται ως βαθμολογία SES-CD ≤ 2 .

ⁱ Κλινική ύφεση ορίζεται ως βαθμολογία CDAI < 150.

Στις GALAXI 2 και GALAXI 3, η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του guselkumab επιδείχθηκε σταθερά, ανεξάρτητα από ηλικία, φύλο, φυλή και σωματικό βάρος.

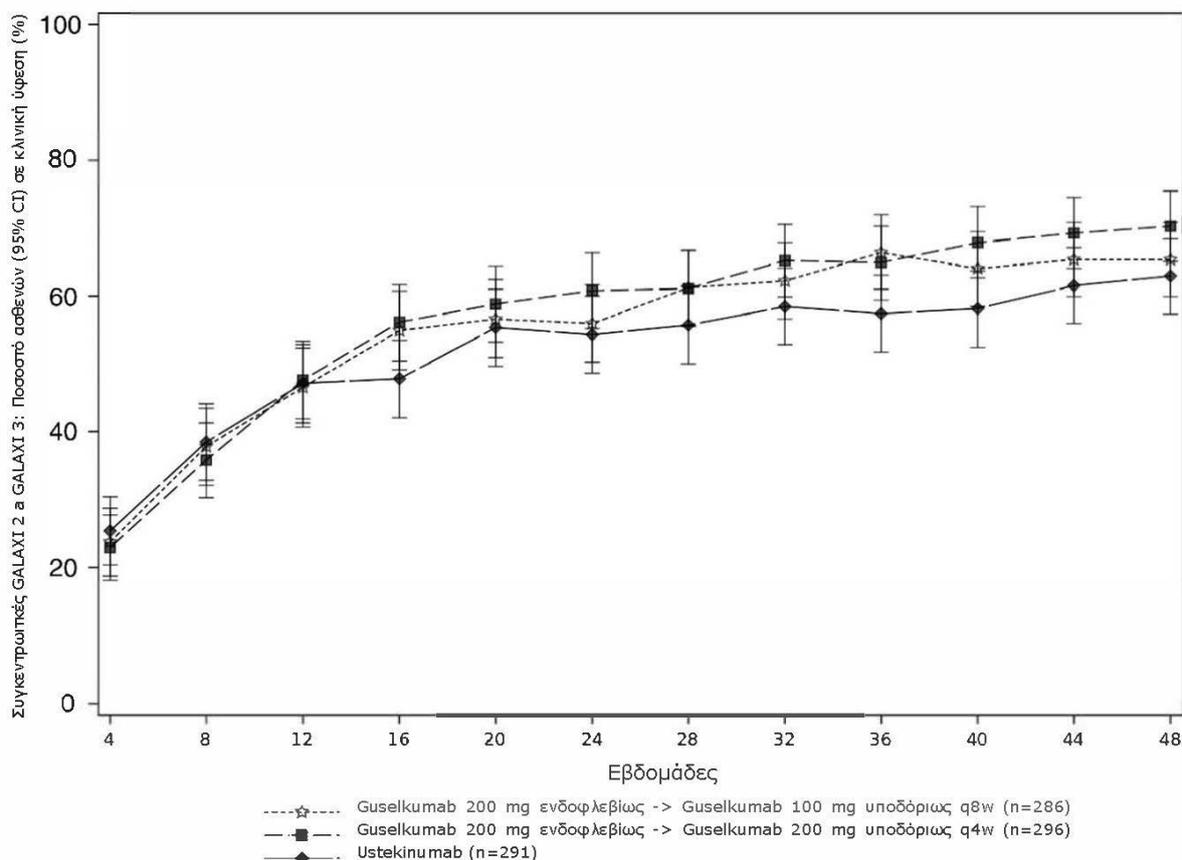
Στην ανάλυση του υποπληθυσμού στις συγκεντρωτικές μελέτες GALAXI Φάσης III, οι ασθενείς με υψηλό φορτίο φλεγμονής μετά την ολοκλήρωση της χορήγησης των δόσεων επαγωγής αποκόμισαν πρόσθετο όφελος από τη χορήγηση guselkumab 200 mg υποδορίως q4w σε σύγκριση με τη χορήγηση δοσολογικού σχήματος συντήρησης 100 mg υποδορίως q8w. Μια κλινικά σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε ανάμεσα στις δύο δοσολογικές ομάδες του guselkumab μεταξύ των ασθενών με

επίπεδα CRP > 5 mg/l μετά την ολοκλήρωση της επαγωγής, για τα καταληκτικά σημεία της κλινικής ύφεσης την Εβδομάδα 48 (100 mg υποδορίως q8w: 54,1% έναντι 200 mg υποδορίως q4w: 71,0%), της ενδοσκοπικής ανταπόκρισης την Εβδομάδα 48 (100 mg υποδορίως q8w: 36,5% έναντι 200 mg υποδορίως q4w: 50,5%) και της PRO-2 ύφεσης την Εβδομάδα 48 (100 mg υποδορίως q8w: 51,8% έναντι 200 mg υποδορίως q4w: 61,7%)

Κλινική ύφεση με την πάροδο του χρόνου

Οι βαθμολογίες CDAI καταγράφηκαν σε κάθε επίσκεψη ασθενή. Το ποσοστό των ασθενών σε κλινική ύφεση έως την Εβδομάδα 48 παρουσιάζεται στην Εικόνα 10.

Εικόνα 10: Ποσοστό ασθενών σε κλινική ύφεση έως την Εβδομάδα 48 στις συγκεντρωτικές μελέτες GALAXI 2 και GALAXI 3



Σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής

Την Εβδομάδα 12, παρατηρήθηκαν μεγαλύτερες βελτιώσεις σε σχέση με την έναρξη της μελέτης στην ομάδα θεραπείας του guselkumab σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο όσον αφορά στην ειδική για τη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (IBD) ποιότητα ζωής που αξιολογείται με τη συνολική βαθμολογία IBDQ. Αυτές οι βελτιώσεις διατηρήθηκαν και στις δύο μελέτες έως την Εβδομάδα 48.

GRAVITI

Στη μελέτη Φάσης III GRAVITI, μετρίως έως σοβαρά ενεργή νόσο του Crohn, ορίστηκε ως μια βαθμολογία CDAI ≥ 220 και ≤ 450 και CD (SES-CD) ≥ 6 (ή ≥ 4 για ασθενείς με μεμονωμένη ειλεϊκή νόσο) και μια μέση ημερήσια SF > 4 ή μέση ημερήσια βαθμολογία AP ≥ 2 .

Στη GRAVITI, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1:1 για να λάβουν guselkumab 400 mg ως υποδόρια επαγωγή τις Εβδομάδες 0, 4 και 8 ακολουθούμενα από guselkumab 100 mg q8w ως υποδόρια συντήρηση ή guselkumab 400 mg ως υποδόρια επαγωγή τις Εβδομάδες 0, 4 και 8, ακολουθούμενα από guselkumab 200 mg q4w ως υποδόρια συντήρηση ή εικονικό φάρμακο. Όλοι οι ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου που πληρούσαν τα κριτήρια διάσωσης έλαβαν τη δοσολογία επαγωγής με guselkumab 400 mg υποδορίως τις Εβδομάδες 16, 20 και 24, ακολουθούμενα από guselkumab 100 mg υποδορίως q8w.

Συνολικά αξιολογήθηκαν 347 ασθενείς. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 36 έτη (με εύρος από 18 έως 83 έτη), το 58,5% ήταν άνδρες και το 66% προσδιορίζονταν ως Λευκοί, το 21,9% ως Ασιάτες και το 2,6% ως Μαύροι.

Στη GRAVITI, το 46,4% των ασθενών είχαν αποτύχει προηγουμένως με τουλάχιστον μία βιολογική θεραπεία, το 46,4% δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και το 7,2% είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα αλλά δεν είχαν αποτύχει. Κατά την έναρξη, το 29,7% των ασθενών λάμβαναν από στόματος κορτικοστεροειδή και το 28,5% των ασθενών λάμβαναν συμβατικούς ανοσορρυθμιστικούς παράγοντες

Τα αποτελέσματα από τα συμπρωτεύοντα καταληκτικά σημεία και τα μείζονα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο παρουσιάζονται στον Πίνακα 21.

Πίνακας 21: Ποσοστό ασθενών που πληρούσαν τα συμπρωτεύοντα και τα μείζονα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας με guselkumab έναντι εικονικού φαρμάκου την Εβδομάδα 12 στη μελέτη GRAVITI

	Εικονικό φάρμακο	Guselkumab 400 mg υποδόρια ένεση ^a
Συμπρωτεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας		
Κλινική ύφεση^b την Εβδομάδα 12		
Συνολικός πληθυσμός	21% (N=117)	56% ^c (N=230)
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα ^d	25% (N=56)	50% (N=105)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα ^e	17% (N=53)	60% (N=108)
Ενδοσκοπική ανταπόκριση^f την Εβδομάδα 12		
Συνολικός πληθυσμός	21% (N=117)	41% ^c (N=230)
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα ^d	27% (N=56)	49% (N=105)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα ^e	17% (N=53)	33% (N=108)
Μείζονα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας		
Κλινική ανταπόκριση^g την Εβδομάδα 12		
Συνολικός πληθυσμός	33% (N=117)	73% ^c (N=230)
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα ^d	38% (N=56)	68% (N=105)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα ^e	28% (N=53)	78% (N=108)
PRO-2 ύφεση^h την Εβδομάδα 12		
Συνολικός πληθυσμός	17% (N=117)	49% ^c (N=230)
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα ^d	18% (N=56)	44% (N=105)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα ^e	17% (N=53)	52% (N=108)

^a Guselkumab 400 mg υποδορίως την Εβδομάδα 0, την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 8 at Week 0, Week 4

^b Κλινική ύφεση: βαθμολογία CDAI < 150

^c p < 0.001

^d 8 επιπλέον ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και 17 ασθενείς στην ομάδα του υποδόριου guselkumab 400 mg είχαν εκτεθεί προηγουμένως σε βιολογικό παράγοντα αλλά δεν είχαν αποτύχει.

^e Περιλαμβάνει ανεπαρκή ανταπόκριση, απώλεια ανταπόκρισης ή δυσανεξία σε θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες (αποκλειστές TNF, βεδολιζουμάμπη) για τη νόσο του Crohn.

^f Ενδοσκοπική ανταπόκριση: βελτίωση \geq 50% στη βαθμολογία SES-CD από την έναρξη.

^g Κλινική ανταπόκριση: μείωση \geq 100 βαθμών στη βαθμολογία CDAI από την έναρξη ή βαθμολογία CDAI < 150.

^h PRO-2 ύφεση: μέση ημερήσια βαθμολογία AP στο ή κάτω από το 1 και μέση ημερήσια βαθμολογία SF στο ή κάτω από το 3 και καμία επιδείνωση του AP ή της SF από την έναρξη.

Κλινική ύφεση την Εβδομάδα 24 επιτεύχθηκε από ένα σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab 400 mg ως υποδόρια επαγωγή ακολουθούμενα από guselkumab 100 mg υποδορίως q8w ή 200 mg υποδορίως q4w σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (60,9% και 58,3% έναντι 21,4% αντίστοιχα, και για τα δύο p-τιμές < 0,001). Κλινική ύφεση την Εβδομάδα 48 επιτεύχθηκε από το 60% και το 66,1% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab 400 mg ως υποδόρια επαγωγή ακολουθούμενα από guselkumab 100 mg υποδορίως q8w ή 200 mg υποδορίως q4w, αντίστοιχα (και για τα δύο p-τιμές < 0,001 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο).

Ενδοσκοπική ανταπόκριση την Εβδομάδα 48 επιτεύχθηκε από το 44,3% και το 51,3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab 400 mg ως υποδόρια επαγωγή ακολουθούμενα από guselkumab 100 mg υποδορίως q8w ή 200 mg υποδορίως q4w, αντίστοιχα (και για τα δύο p-τιμές < 0,001 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο).

Ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία

Στη GRAVITI, παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές βελτιώσεις στην ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την IBD, όπως αξιολογήθηκε με τη συνολική βαθμολογία IBDQ την Εβδομάδα 12 και την Εβδομάδα 24 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το guselkumab σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην ψωριασική αρθρίτιδα, την ελκώδη κολίτιδα και τη νόσο του Crohn. Οι προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας των 100 mg (PushPen και OnePress) δεν έχουν μελετηθεί στον παιδιατρικό πληθυσμό και δεν συνιστώνται για χρήση σε παιδιατρικούς ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Παιδιατρική ψωρίαση κατά πλάκας

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του guselkumab αξιολογήθηκαν σε μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο και ενεργό βιολογικό συγκριτικό παράγοντα μελέτη (PROTOSTAR) σε 120 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 έως 17 ετών με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας, οι οποίοι ήταν υποψήφιοι για φωτοθεραπεία ή συστηματική θεραπεία και δεν ελέγχονταν επαρκώς με φωτοθεραπεία και/ή τοπικές θεραπείες. Η μελέτη PROTOSTAR διεξήχθη σε δύο μέρη. Το Μέρος 1 αποτελείται από μια 16 εβδομάδων, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο και ενεργό συγκριτικό παράγοντα περίοδο ακολουθούμενη από μια μη ελεγχόμενη περίοδο απόσυρσης και επαναθεραπείας ή έναρξης θεραπείας με guselkumab έως και την Εβδομάδα 52. Το Μέρος 2 αποτελείται από ένα σκέλος ανοιχτής επισημάνσης με guselkumab έως και την Εβδομάδα 52.

Οι ενταχθέντες ασθενείς είχαν βαθμολογία IGA ≥ 3 σε κλίμακα 5 σημείων για τη συνολική βαρύτητα της νόσου, PASI ≥ 12 και ελάχιστη προσβεβλημένη BSA $\geq 10\%$, καθώς και τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα: 1) πολύ παχιές βλάβες, 2) κλινικά σχετική προσβολή του προσώπου, της γεννητικής χώρας ή των παλαμών/πελμάτων, 3) PASI ≥ 20 , 4) BSA $> 20\%$ ή 5) IGA=4. Άτομα με σταγονοειδή, ερυθροδερμική ή φλυκταινώδη ψωρίαση αποκλείστηκαν.

Στο Μέρος 1, 92 ασθενείς ηλικίας 6 έως 17 ετών τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν υποδόρια ένεση είτε guselkumab (n=41) είτε εικονικού φαρμάκου (n=25) τις Εβδομάδες 0, 4 και 12, ή έναν ενεργό βιολογικό συγκριτικό παράγοντα (n=26) εβδομαδιαίως. Στο Μέρος 2, 28 επιπλέον έφηβοι ασθενείς ηλικίας 12 έως 17 ετών εντάχθηκαν για να λάβουν υποδόρια ένεση guselkumab την Εβδομάδα 0, 4, και στη συνέχεια κάθε 8 εβδομάδες. Στην ομάδα του guselkumab, οι ασθενείς με σωματικό βάρος μικρότερο από 70 kg έλαβαν 1,3 mg/kg που χορηγήθηκαν με την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας των 45 mg/0,45 ml, και οι ασθενείς με σωματικό βάρος 70 kg και άνω έλαβαν 100 mg που χορηγήθηκαν με την προγεμισμένη σύριγγα.

Τα συμπρωτεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση PASI 75 και το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν βαθμολογία IGA 0 («χωρίς νόσο») ή 1 («ελάχιστη νόσος») την Εβδομάδα 16. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν, μεταξύ άλλων, το

ποσοστό ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση PASI 90, βαθμολογία IGA 0 («χωρίς νόσο») ή ανταπόκριση PASI 100 την Εβδομάδα 16.

Από τους 92 ασθενείς στο ελεγχόμενο μέρος της μελέτης, τα δημογραφικά χαρακτηριστικά κατά την έναρξη ήταν γενικά συγκρίσιμα σε όλες τις ομάδες θεραπείας. Συνολικά, πάνω από το 55% ήταν άνδρες, το 85% ήταν λευκοί, το μέσο σωματικό βάρος ήταν περίπου 57,3 kg και η μέση ηλικία ήταν 12,9 έτη, με το 33% των ασθενών ηλικίας κάτω των 12 ετών.

Τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη ήταν γενικά συγκρίσιμα μεταξύ των ομάδων θεραπείας, με διάμεσο BSA κατά την έναρξη 20%, διάμεση βαθμολογία PASI κατά την έναρξη περίπου 17 και βαθμολογία IGA κατά την έναρξη «σοβαρή» για το 20% (εικονικό φάρμακο) και το 24% (guselkumab) των ασθενών και ιστορικό ψωριασικής αρθρίτιδας για το 3,3% των ασθενών.

Συνολική δερματοπάθεια

Η θεραπεία με guselkumab οδήγησε σε σημαντικές βελτιώσεις στις μετρήσεις των εκβάσεων για την ενεργότητα της νόσου σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο την Εβδομάδα 16. Τα κύρια αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για τα καταληκτικά σημεία της μελέτης παρουσιάζονται στον Πίνακα 22 παρακάτω.

Πίνακας 22: Σύνοψη των καταληκτικών σημείων την εβδομάδα 16 στη μελέτη PROTOSTAR

	Εικονικό φάρμακο (N=25)	Guselkumab (N=41)	Τιμή p
Βαθμολογίες IGA «χωρίς νόσο» (0) ή «ελάχιστη νόσος» (1), n (%)	4 (16,0%)	27 (65,9%)	<0,001
Βαθμολογίες IGA «χωρίς νόσο» (0), n (%)	1 (4,0%)	16 (39,0%)	0,004
Ανταποκριθέντες PASI 75, n (%)	5 (20,0%)	31 (75,6%)	<0,001
Ανταποκριθέντες PASI 90, n (%)	4 (16,0%)	23 (56,1%)	0,003
Ανταποκριθέντες PASI 100, n (%)	0	14 (34,1%)	0,002
Μεταβολή στον CDLQI από την έναρξη της μελέτης, μέση μεταβολή LS (95% CI) ^a	-1,88 (-3,81, 0,05)	-7,28 (-8,87, -5,68)	<0,001

CDLQI = Παιδιατρικός Δερματολογικός Δείκτης Ποιότητας Ζωής

^a μέση μεταβολή LS = μέση μεταβολή ελάχιστων τετραγώνων

Πέρα από την ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο 16 εβδομάδων στο Μέρος 1 της μελέτης PROTOSTAR, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με guselkumab και πέτυχαν PASI 90 την Εβδομάδα 16 αποσύρθηκαν από τη θεραπεία. Απώλεια της ανταπόκρισης PASI 90 σημειώθηκε ήδη από τις 12 εβδομάδες μετά την απόσυρση από τη θεραπεία με guselkumab με διάμεσο χρόνο έως την απώλεια της ανταπόκρισης PASI 90 περίπου 24 εβδομάδων. Από τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με guselkumab οι οποίοι δεν πέτυχαν ανταπόκριση PASI 90 την Εβδομάδα 16, το 72,2% των ασθενών που έλαβαν επιπλέον 32 εβδομάδες συνεχιζόμενης θεραπείας με guselkumab πέτυχαν ανταπόκριση PASI 75 την Εβδομάδα 52 και το 61,1% πέτυχαν ανταπόκριση PASI 90 την Εβδομάδα 52.

Σε ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη εικονικού φαρμάκου την Εβδομάδα 0 οι οποίοι δεν πέτυχαν ανταπόκριση PASI 90 την Εβδομάδα 16 και μετατάχθηκαν για να λάβουν guselkumab, το 95,0% και το 65,0% πέτυχαν ανταπόκριση PASI 75 και PASI 90, αντίστοιχα, την Εβδομάδα 52.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά από εφάπαξ υποδόρια ένεση 100 mg σε υγιή άτομα, το guselkumab πέτυχε μέση (\pm SD) μέγιστη συγκέντρωση στον ορό (C_{max}) $8,09 \pm 3,68$ mcg/ml σε περίπου 5,5 ημέρες μετά τη δόση. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του guselkumab μετά από εφάπαξ υποδόρια ένεση 100 mg εκτιμήθηκε ότι είναι περίπου 49% σε υγιή άτομα.

Σε ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας, μετά από υποδόριες χορηγήσεις guselkumab 100 mg τις Εβδομάδες 0 και 4 και στη συνέχεια κάθε 8 εβδομάδες, οι συγκεντρώσεις του guselkumab στον ορό σε σταθερή κατάσταση επιτεύχθηκαν έως την Εβδομάδα 20. Η μέση (\pm SD) κατώτατη συγκέντρωση του guselkumab στον ορό σε σταθερή κατάσταση σε δύο μελέτες Φάσης III σε ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας ήταν $1,15 \pm 0,73$ mcg/ml και $1,23 \pm 0,84$ mcg/ml. Η φαρμακοκινητική του guselkumab σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα ήταν παρόμοια με εκείνη σε ασθενείς με ψωρίαση. Μετά από υποδόρια χορήγηση guselkumab 100 mg τις Εβδομάδες 0, 4 και στη συνέχεια κάθε 8 εβδομάδες, η μέση κατώτατη συγκέντρωση του guselkumab στον ορό σε σταθερή κατάσταση ήταν επίσης περίπου 1,2 mcg/ml. Μετά από υποδόρια χορήγηση guselkumab 100 mg κάθε 4 εβδομάδες, η μέση κατώτατη συγκέντρωση του guselkumab στον ορό σε σταθερή κατάσταση ήταν περίπου 3,8 mcg/ml.

Η φαρμακοκινητική του guselkumab ήταν παρόμοια σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn. Μετά το συνιστώμενο ενδοφλέβιο δοσολογικό σχήμα επαγωγής με guselkumab 200 mg τις Εβδομάδες 0, 4 και 8, η μέση ανώτατη συγκέντρωση του guselkumab στον ορό την Εβδομάδα 8 ήταν 68,27 mcg/ml σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και 70,5 mcg/ml σε ασθενείς με νόσο του Crohn.

Μετά το συνιστώμενο υποδόριο δοσολογικό σχήμα επαγωγής με guselkumab 400 mg τις Εβδομάδες 0, 4 και 8, η μέση ανώτατη συγκέντρωση του guselkumab στον ορό την Εβδομάδα 8 εκτιμήθηκε ότι είναι 28,8 mcg/ml σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και 27,7 mcg/ml σε ασθενείς με νόσο του Crohn. Η συνολική συστηματική έκθεση (AUC) μετά το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα επαγωγής ήταν παρόμοια μετά από υποδόρια και ενδοφλέβια επαγωγή.

Μετά την υποδόρια χορήγηση δόσεων συντήρησης με guselkumab 100 mg κάθε 8 εβδομάδες ή guselkumab 200 mg κάθε 4 εβδομάδες σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, οι μέσες κατώτατες συγκεντρώσεις του guselkumab σε σταθερή κατάσταση ήταν περίπου 1,4 mcg/ml and 10,7 mcg/ml, αντίστοιχα.

Μετά την υποδόρια χορήγηση δόσεων συντήρησης με guselkumab 100 mg κάθε 8 εβδομάδες ή guselkumab 200 mg κάθε 4 εβδομάδες σε ασθενείς με νόσο του Crohn, οι μέσες κατώτατες συγκεντρώσεις του guselkumab σε σταθερή κατάσταση ήταν περίπου 1,2 mcg/ml και 10,1 mcg/ml, αντίστοιχα.

Κατανομή

Ο μέσος όγκος κατανομής κατά τη διάρκεια της τελικής φάσης (V_z) μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση σε υγιή άτομα κυμαινόταν από περίπου 7 έως 10 l σε όλες τις μελέτες.

Βιομετασχηματισμός

Η ακριβής οδός μέσω της οποίας μεταβολίζεται το guselkumab δεν έχει προσδιοριστεί. Δεδομένου ότι το guselkumab είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG, αναμένεται η διάσπασή του σε μικρά πεπτίδια και αμινοξέα μέσω καταβολικών οδών κατά τρόπο παρόμοιο με αυτόν της ενδογενούς IgG.

Αποβολή

Η μέση συστηματική κάθαρση (CL) έπειτα από εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση σε υγιή άτομα κυμάνθηκε από 0,288 έως 0,479 l/ημέρα σε όλες τις μελέτες. Η μέση ημίσεια ζωή ($T_{1/2}$) του

guselkumab ήταν περίπου 17 ημέρες σε υγιή άτομα και περίπου 15 έως 18 ημέρες σε ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας σε όλες τις μελέτες και περίπου 17 ημέρες σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα ή νόσο του Crohn.

Οι αναλύσεις φαρμακοκινητικής πληθυσμού έδειξαν ότι η ταυτόχρονη χρήση ΜΣΑΦ, AZA, 6-MP, από στόματος χορηγούμενων κορτικοστεροειδών και csDMARD, όπως MTX, δεν επηρέασε την κάθαρση του guselkumab.

Γραμμικότητα/μη-γραμμικότητα

Η συστηματική έκθεση του guselkumab (C_{max} και AUC) αυξήθηκε κατά τρόπο σχεδόν ανάλογο της δόσης έπειτα από εφάπαξ υποδόρια ένεση σε δόσεις που κυμάνθηκαν από 10 mg έως 300 mg σε υγιή άτομα ή σε ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας. Οι συγκεντρώσεις του guselkumab στον ορό είχαν περίπου αναλογική σχέση με τη δόση μετά από ενδοφλέβια χορήγηση σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα ή νόσο του Crohn.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι κατώτατες συγκεντρώσεις του guselkumab στον ορό σε σταθερή κατάσταση επιτεύχθηκαν έως την Εβδομάδα 20 σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 έως 17 ετών με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας που έλαβαν θεραπεία με υποδόρια ένεση guselkumab με χρήση της προγεμισμένης συσκευής τύπου πένα των 45 mg/0,45 ml ή της προγεμισμένης σύριγγας των 100 mg (βλ. παράγραφο 4.2) και βρίσκονταν εντός του εύρους εκείνων που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες.

Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα οδηγεί σε παρόμοια προβλεπόμενη έκθεση του ορού στο guselkumab σε παιδιατρικούς ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας σε σύγκριση με τους ενήλικες σε όλο το εύρος σωματικού βάρους.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες σε ηλικιωμένους ασθενείς. Από τους 1.384 ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας που εκτέθηκαν σε guselkumab σε κλινικές μελέτες Φάσης III και συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού, 70 ασθενείς ήταν ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτεροι, συμπεριλαμβανομένων 4 ασθενών ηλικίας 75 ετών ή μεγαλύτεροι. Από τους 746 ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα που εκτέθηκαν σε guselkumab σε κλινικές μελέτες Φάσης III, 38 ασθενείς συνολικά ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω και κανένας ασθενής δεν ήταν ηλικίας 75 ετών και άνω. Από τους 859 ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα που εκτέθηκαν σε guselkumab σε κλινικές μελέτες Φάσης II/III και συμπεριλήφθηκαν στη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, συνολικά 52 ασθενείς ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω και 9 ασθενείς ήταν ηλικίας 75 ετών και άνω. Από τους 1.009 ασθενείς με νόσο του Crohn που εκτέθηκαν σε guselkumab σε κλινικές μελέτες Φάσης III και συμπεριλήφθηκαν στη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, συνολικά 39 ασθενείς ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω και 5 ασθενείς ήταν ηλικίας 75 ετών και άνω.

Οι αναλύσεις φαρμακοκινητικής πληθυσμού σε ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας, ψωριασική αρθρίτιδα, ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn δεν έδειξαν εμφανή μεταβολή στην εκτίμηση CL/F σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών σε σύγκριση με τους ασθενείς ηλικίας < 65 ετών, γεγονός που δείχνει ότι δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τους ηλικιωμένους ασθενείς.

Ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχει πραγματοποιηθεί ειδική μελέτη για τον προσδιορισμό της επίδρασης της νεφρικής ή της ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική του guselkumab. Η νεφρική απέκκριση του αμετάβλητου guselkumab, ενός μονοκλωνικού αντισώματος IgG, αναμένεται να είναι χαμηλή και ήσσονος σημασίας. Ομοίως, η ηπατική δυσλειτουργία δεν αναμένεται να επηρεάσει την κάθαρση του guselkumab, δεδομένου ότι τα μονοκλωνικά αντισώματα IgG αποβάλλονται κυρίως μέσω ενδοκυττάριου καταβολισμού. Με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, η κάθαρση της κρεατινίνης ή η ηπατική λειτουργία δεν είχαν σημαντική επίδραση στην κάθαρση του guselkumab.

Σωματικό βάρος

Η κάθαρση και ο όγκος κατανομής του guselkumab αυξάνονται με την αύξηση του σωματικού βάρους. Ωστόσο, δεδομένα που παρατηρήθηκαν σε κλινικές δοκιμές δείχνουν ότι δεν αιτιολογείται προσαρμογή της δόσης με βάση το σωματικό βάρος.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και στην προγεννητική και μεταγεννητική ανάπτυξη.

Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε πιθήκους cynomolgus, το guselkumab ήταν καλά ανεκτό μέσω της ενδοφλέβιας και της υποδόριας οδού χορήγησης. Μία εβδομαδιαία υποδόρια δόση των 50 mg/kg σε πιθήκους οδήγησε σε τιμές έκθεσης (AUC) που ήταν τουλάχιστον 23 φορές υψηλότερες από τις μέγιστες τιμές κλινικής έκθεσης μετά από δόση των 200 mg χορηγούμενη ενδοφλεβίως. Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ανοσοτοξικές επιδράσεις ή φαρμακολογικές επιδράσεις στην καρδιαγγειακή ασφάλεια κατά τη διάρκεια της διεξαγωγής των μελετών τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων ή σε μια στοχευμένη φαρμακολογική μελέτη της καρδιαγγειακής ασφάλειας σε πιθήκους cynomolgus.

Δεν παρατηρήθηκαν προνεοπλασματικές μεταβολές στις ιστοπαθολογικές αξιολογήσεις ζώων που έλαβαν θεραπεία για έως 24 εβδομάδες, ή μετά την 12 εβδομάδων περίοδο αποκατάστασης κατά τη διάρκεια της οποίας η δραστική ουσία ήταν ανιχνεύσιμη στον ορό.

Δεν διεξήχθησαν μελέτες μεταλλαξιογένεσης ή καρκινογένεσης με το guselkumab.

Το guselkumab δεν ανιχνεύτηκε στο γάλα των πιθήκων cynomolgus σε μετρήσεις την ημέρα 28 μετά τη γέννηση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ιστιδίνη
Ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική
Πολυσορβικό 80 (E433)
Σακχαρόζη
Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C). Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας στην εξωτερική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

1 ml διαλύματος σε προγεμισμένη γυάλινη σύριγγα με ελαστικό πώμα από βρωμοβουτύλιο, εντός προγεμισμένης συσκευής τύπου πέναας, με αυτόματο προστατευτικό βελόνας.

Το Tremfya διατίθεται σε συσκευασία που περιέχει μία προγεμισμένη συσκευή τύπου πέναας και σε μία πολυσυσκευασία που περιέχει 2 (2 συσκευασίες της 1) προγεμισμένες συσκευές τύπου πέναας.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Μετά την απομάκρυνση της προγεμισμένης συσκευής τύπου πέναας OnePress από το ψυγείο, διατηρήστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέναας μέσα στη συσκευασία και αφήστε τη να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου για 30 λεπτά πριν από τη χορήγηση της ένεσης του Tremfya. Οι προγεμισμένες συσκευές τύπου πέναας δεν θα πρέπει να ανακινούνται.

Πριν από τη χρήση, συνιστάται η οπτική επιθεώρηση των προγεμισμένων συσκευών τύπου πέναας. Το διάλυμα θα πρέπει να είναι διαγνές, άχρωμο έως ανοιχτό κίτρινο και ενδέχεται να περιέχει λίγα μικρά λευκά ή διαφανή σωματίδια. Το Tremfya δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται εάν το διάλυμα είναι θολό ή αποχρωματισμένο ή περιέχει μεγάλα σωματίδια.

Σε κάθε συσκευασία παρέχεται ένα φυλλάδιο «Οδηγίες χρήσης», το οποίο περιγράφει πλήρως την προετοιμασία και χορήγηση των προγεμισμένων συσκευών τύπου πέναας.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1234/002 1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πέναας

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 10 Νοεμβρίου 2017
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 15 Ιουλίου 2022

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

18 Δεκεμβρίου 2025

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <https://www.ema.europa.eu>

ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ

Περιορισμένη ιατρική συνταγή από ειδικό ιατρό λόγω ανάγκης καθοδήγησης & επίβλεψης των πρώτων χορηγήσεων & παρακολούθησης κατά τη διάρκεια της αγωγής.

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ/ΤΙΜΗ

Περιεκτικότητα	Μέγεθος συσκευασίας	Νοσοκομειακή Τιμή	Λιανική Τιμή
TREMFYA INJ.SOL 100MG/1ML	BT x 1 PF. PEN x 1ML	1.449,21 €	1.772,59 €