

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tremfya 200 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 200 mg guselkumab σε 20 ml διαλύματος (10 mg/ml). Μετά την αραίωση, κάθε ml περιέχει 0,8 mg guselkumab

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

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 10 mg πολυσορβικού 80 (E433) σε κάθε φιαλίδιο, που ισοδυναμούν με 0,5 mg/ml.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Το διάλυμα είναι διαυγές και άχρωμο έως ανοικτό κίτρινο, με pH στόχο 5,8 και οσμωγραμμομοριακότητα κατ' όγκο κατά προσέγγιση 302,7 mOsm/l.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ελκώδης κολίτιδα

Το Tremfya ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων 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 ενήλικων 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.

Το guselkumab 200 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο για τη δόση επαγωγής.

Δοσολογία

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.

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). *Ανατρέξτε στην ΠΧΠ για το Tremfya 100 mg ενέσιμο διάλυμα και 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.

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). *Ανατρέξτε στην ΠΧΠ για το Tremfya 100 mg ενέσιμο διάλυμα και το 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 παιδιά και εφήβους με ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Tremfya 200 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση προορίζεται μόνο για ενδοφλέβια χρήση. Θα πρέπει να χορηγείται σε διάστημα τουλάχιστον μίας ώρας. Κάθε φιαλίδιο προορίζεται για μία μόνο χρήση. Για οδηγίες σχετικά με την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. 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 10 mg πολυσορβικού 80 (E433) σε κάθε φιαλίδιο, που ισοδυναμούν με 0,5 mg/ml. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις.

Περιεχόμενο σε νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

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 μεθοτρεξάτης (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, υπερτρανσαμινασαιμία) 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 q4w 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 $\geq 3x$ 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 $\geq 3x$ 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 σχετίζονταν 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.

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 Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040337, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>, <http://www.kitrinikarta.gr>.

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

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 \geq 1 και ES 2 (ορίζεται ως εκσεσημασμένο ερώτημα, 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 επιτρεπόταν 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 επιτρεπόταν.

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 3).

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 3: 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^h | | | |
| Συνολικός πληθυσμός | 28% (N=280) | 62% (N=421) | 34% (27%, 41%) ^c |
| 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%) |
| Ύφεση 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 ενδοσκόπηση 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 ενδοσκόπηση 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 αγωγή 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 4).

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 4: 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 ^a | 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^ο | | | | | |
|---|-------------|-------------|-------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Συνολικός πληθυσμός ^d | 29% (N=190) | 51% (N=188) | 43% (N=190) | 20% (11%, 29%) ^c | 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%) ^c | 26% (16%, 35%) ^c |
| 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 ενδοσκόπηση 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 ανταποκρίσεων 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 ενδοσκόπηση 0 ή 1 χωρίς καθόλου ευθρυπτότητα.

^k Συνδυασμός ιστολογικής επιούλωσης [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 επιούλωσης 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.

^ο 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

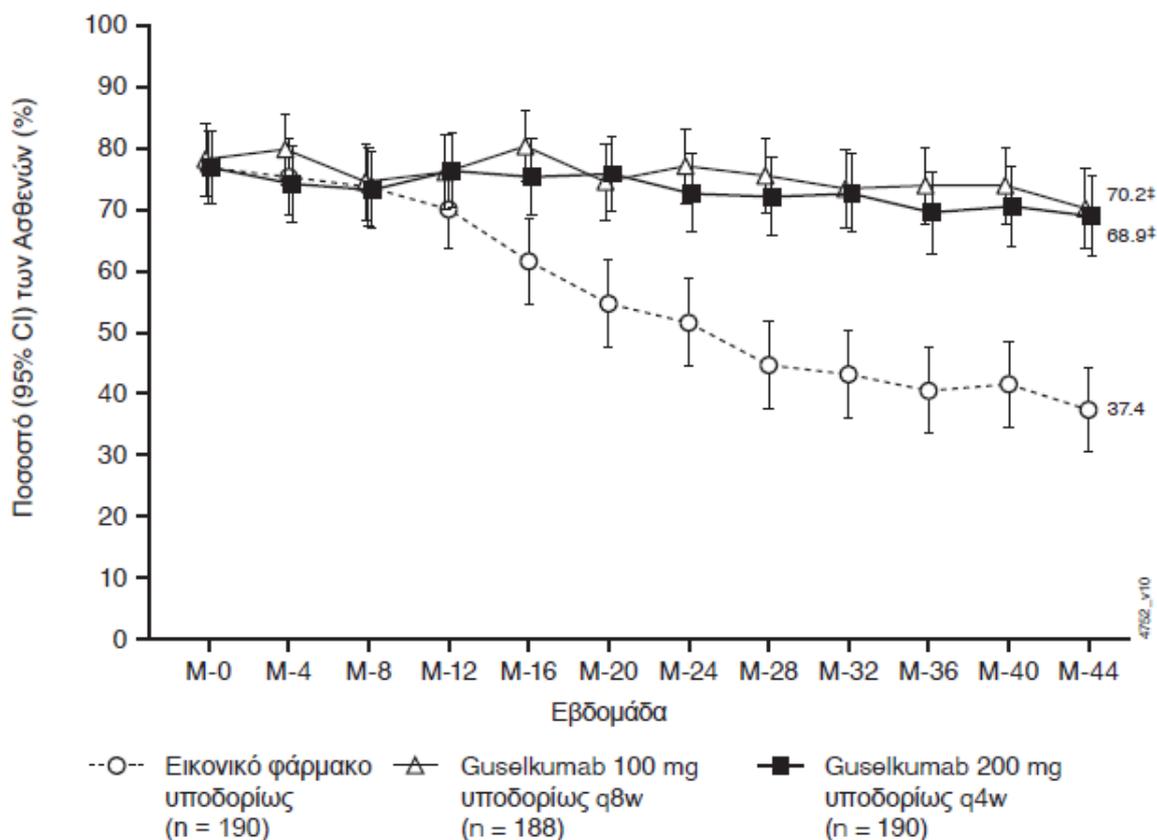
σημαντικές αριθμητικές διαφορές > 15% παρατηρήθηκαν ανάμεσα στις δύο δοσολογικές ομάδες του guselkumab μεταξύ των ασθενών με επίπεδα CRP >3 mg/l μετά την ολοκλήρωση της χορήγησης των δόσεων επαγωγής για τα ακόλουθα καταληκτικά σημεία την Εβδομάδα 44: κλινική ύφεση (48% 200 mg q4w έναντι 30% 100 mg q8w), 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 \geq 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 θεραπειών με guselkumab, ενώ παρατηρήθηκε μείωση στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (Εικόνα 1):

Εικόνα 1: Ποσοστό ασθενών σε συμπτωματική ύφεση έως την Εβδομάδα 44 στη μελέτη QUASAR MS



[‡]p<0.001

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 \leq 2 B.0 (απουσία ουδετερόφιλων από τους βλεννογόνους [τόσο χόριο όσο και επιθήλιο], μη καταστροφή των κρυπτών και απουσία διαβρώσεων, εξελκώσεων ή κοκκιδώδους 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 \leq 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 5). Στα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία την Εβδομάδα 24 συμπεριλαμβάνονταν συμπτωματική ύφεση και ενδοσκοπική επούλωση (βλ. Πίνακα 6).

Πίνακας 5: 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 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]).

^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 βαθμίων 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 κοκκιάδους ιστού)

Πίνακας 6: 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 | 18% (N=79) | 54% (N=81) | 52% (N=83) | 37% (23%, 51%) | 34% (21%, 48%) |

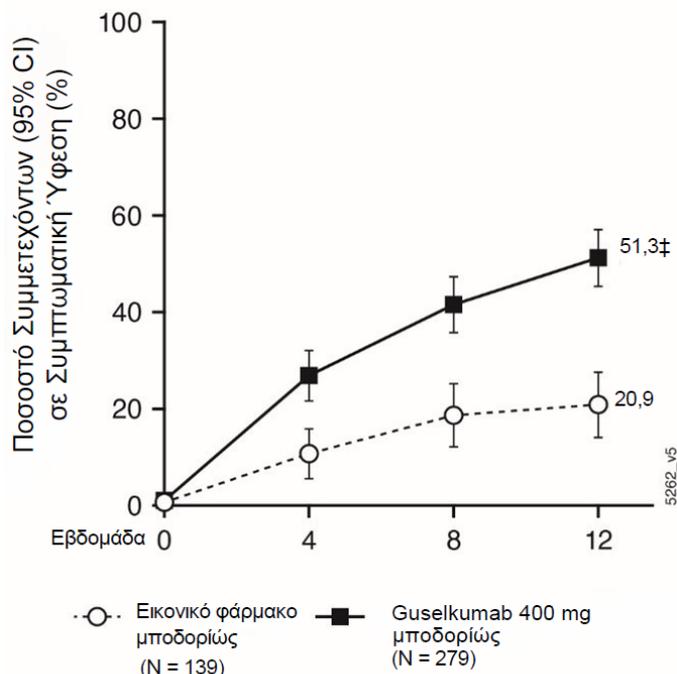
| | | | | | |
|---|-----------|------------|------------|---------------|----------------|
| παράγοντα, αναστολέα JAK και S1PRM ^f | | | | | |
| Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα, αναστολέα JAK και/ή S1PRM ^g | 5% (N=56) | 19% (N=57) | 36% (N=55) | 13% (1%, 25%) | 30% (17%, 44%) |

- ^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, βεδολιζουμάμπη), 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 2):

Εικόνα 2: 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 7 (Εβδομάδα 12) και 8 (Εβδομάδα 48). Τα αποτελέσματα από τα μείζονα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία την Εβδομάδα 48 σε σύγκριση με το ustekinumab παρουσιάζονται στους Πίνακες 9 και 10.

Πίνακας 7: 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 8: 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 9: 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 b 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 b 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^f | | | | | | |
| 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^e 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^b την Εβδομάδα 48^f | | | | | | |
| 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 10: 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 .

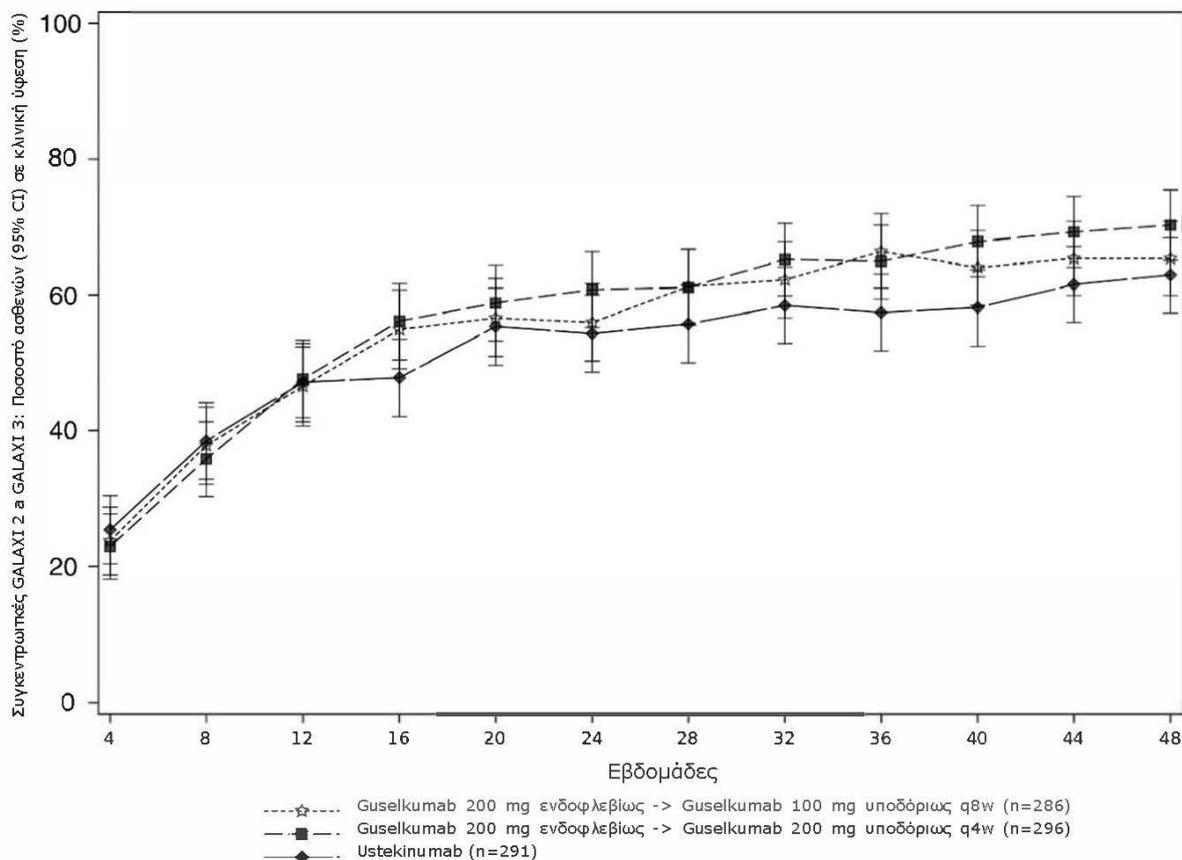
Στις GALAXI 2 και GALAXI 3, η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του guselkumab επιδείχθηκε σταθερά, ανεξάρτητα από ηλικία, φύλο, φυλή και σωματικό βάρος.

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 3.

Εικόνα 3: 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 11.

Πίνακας 11: 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 ελκώδη κολίτιδα και τη νόσο του Crohn (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

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

Η φαρμακοκινητική του guselkumab σε παιδιατρικούς ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn δεν έχει τεκμηριωθεί.

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 ενδοκυττάρου 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

Διυδρικό δινατριούχο άλας του EDTA
Ιστιδίνη
Ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική
Μεθειονίνη
Πολυσορβικό 80 (E433)
Σακχαρόζη
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να

αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6. Το Tremfya θα πρέπει να αραιώνεται μόνο με διάλυμα 0,9% χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%). Το Tremfya δεν θα πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα στην ίδια ενδοφλέβια γραμμή με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

Αραιωμένο διάλυμα προς έγχυση

Το αραιωμένο διάλυμα προς έγχυση μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου έως 25°C για έως 10 ώρες. Ο χρόνος φύλαξης σε θερμοκρασία δωματίου ξεκινά μετά την προετοιμασία του αραιωμένου διαλύματος. Η έγχυση θα πρέπει να ολοκληρωθεί εντός 10 ωρών μετά την αραιώση στον ασκό έγχυσης.

Μην καταψύχετε.

Απορρίψτε κάθε αχρησιμοποίητη ποσότητα του διαλύματος προς έγχυση.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

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

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες φύλαξης μετά την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

200 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση σε διαφανές γυάλινο φιαλίδιο τύπου I κλεισμένο με ελαστικό πώμα από βρωμοβουτύλιο, σφράγισμα από αλουμίνιο και κάλυμμα για εύκολο άνοιγμα από πολυπροπυλένιο.

Το Tremfya διατίθεται σε συσκευασία του 1 φιαλιδίου.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το Tremfya διάλυμα προς ενδοφλέβια έγχυση πρέπει να αραιώνεται, να προετοιμάζεται και να εγχέεται από επαγγελματία υγείας με χρήση άσηπτης τεχνικής. Κάθε φιαλίδιο προορίζεται για μία μόνο χρήση.

Πριν από τη χορήγηση, εξετάστε οπτικά το Tremfya για αιωρούμενη σωματιδιακή ύλη και αποχρωματισμό. Το Tremfya είναι διαυγές και άχρωμο έως ανοικτό κίτρινο διάλυμα που ενδέχεται να περιέχει μικρά, ημιδιαφανή σωματίδια. Μην το χρησιμοποιήσετε εάν το υγρό περιέχει μεγάλα σωματίδια, είναι αποχρωματισμένο ή θολό.

Οδηγίες Αραίωσης και Χορήγησης

Προσθέστε το Tremfya σε ασκό ενδοφλέβιας έγχυσης των 250 ml Ενέσιμου Χλωριούχου Νατρίου 0,9%, ως εξής:

1. Από τον ασκό έγχυσης των 250 ml, αφαιρέστε και στη συνέχεια απορρίψτε όγκο 20 ml Ενέσιμου Χλωριούχου Νατρίου 0,9%, που είναι ίσος με τον όγκο του Tremfya που θα προστεθεί.
2. Από το φιαλίδιο αφαιρέστε 20 ml Tremfya και προσθέστε το στον ασκό ενδοφλέβιας έγχυσης των 250 ml Ενέσιμου Χλωριούχου Νατρίου 0,9%, για τελική συγκέντρωση 0,8 mg/ml. Αναμίξτε απαλά το αραιωμένο διάλυμα. Απορρίψτε το φιαλίδιο με το τυχόν υπολειπόμενο διάλυμα.

3. Πριν από τη χορήγηση, ελέγξτε οπτικά το αραιωμένο διάλυμα για σωματιδιακή ύλη και αποχρωματισμό. Εγχύστε το αραιωμένο διάλυμα για μια περίοδο τουλάχιστον μίας ώρας.
4. Χρησιμοποιείτε μόνο σετ έγχυσης με ενσωματωμένο, στείρο, μη πυρετογόνο, χαμηλής πρωτεϊνικής σύνδεσης φίλτρο (μέγεθος πόρων 0,2 μικρόμετρα).
5. Μην εγχέετε το Tremfya ταυτόχρονα στην ίδια ενδοφλέβια γραμμή με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.
6. Απορρίψτε κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1234/005

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

Με περιορισμένη ιατρική συνταγή: Μόνο για νοσοκομειακή χρήση από γιατρό με κατάλληλη ειδίκευση και εμπειρία.

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ / ΤΙΜΗ

| Περιεκτικότητα | Μέγεθος συσκευασίας | Νοσοκομειακή τιμή | Λιανική τιμή |
|--|----------------------------|-------------------|--------------|
| TREMFYA C/S.SOL.IN 200MG/20ML (10MG/ML) | BT X 1 ΦΙΑΛΙΔΙΟ X 20 ML | 1.746,69 € | 2.126,16 € |