

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tremfya 100 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Tremfya 100 mg injekční roztok v předplněném peru

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Tremfya 100 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 100 mg guselkumabu v 1 ml roztoku.

Tremfya 100 mg injekční roztok v předplněném peru

Jedno předplněné pero obsahuje 100 mg guselkumabu v 1 ml roztoku.

Guselkumab je plně humánní monoklonální protilátka (mAb) představovaná imunoglobulinem G1 lambda (IgG1λ), produkovaná v ovariálních buňkách křečička čínského s použitím technologie rekombinantní DNA.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce)

Roztok je čirý a bezbarvý až nažloutlý, s cílovým pH 5,8 a přibližnou osmolaritou 367,5 mosm/l.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Plaková psoriáza

Přípravek Tremfya je indikován k léčbě středně těžké až těžké plakové psoriázy u dospělých, kteří jsou kandidáty na systémovou léčbu.

Psoriatická artritida

Přípravek Tremfya, samotný nebo v kombinaci s methotrexátem (MTX), je indikován k léčbě aktivní psoriatické artritidy u dospělých pacientů, kteří nedostatečně odpovídali na předchozí terapii chorobu modifikujícím antirevmatikem (DMARD) nebo ji netolerovali (viz bod 5.1).

Ulcerózní kolitida

Přípravek Tremfya je indikován k léčbě dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou, kteří měli nedostatečnou odpověď, ztratili odpověď nebo netolerovali buď konvenční léčbu, nebo biologickou léčbu.

Crohnova choroba

Přípravek Tremfya je indikován k léčbě dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou, kteří měli nedostatečnou odpověď, ztratili odpověď nebo netolerovali buď konvenční léčbu, nebo biologickou léčbu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Tento léčivý přípravek je určen k použití pod vedením a dohledem lékaře se zkušenostmi v diagnostice a léčbě stavů, u kterých je indikován.

Dávkování

Plaková psoriáza

Doporučená dávka je 100 mg subkutánní injekcí v týdnu 0 a v týdnu 4, následovaná udržovací dávkou každých 8 týdnů (q8w).

U pacientů, kteří po 16 týdnech léčby nevykáží žádnou odpověď, je nutno zvážit ukončení léčby.

Psoriatická artritida

Doporučená dávka je 100 mg subkutánní injekcí v týdnu 0 a v týdnu 4, následovaná udržovací dávkou každých 8 týdnů. U pacientů, u nichž je na základě klinického posouzení vysoké riziko poškození kloubů, lze zvážit dávku 100 mg každé 4 týdny (q4w) (viz bod 5.1).

U pacientů, kteří po 24 týdnech léčby nevykazují žádnou odpověď, se má zvážit ukončení léčby.

Ulcerózní kolitida

Doporučená indukční dávka je 200 mg podávaná intravenózní infuzí v týdnu 0, v týdnu 4 a v týdnu 8. *Viz SmPC přípravku Tremfya 200 mg koncentrát pro infuzní roztok.*

Po dokončení indukčního dávkovacího režimu je doporučená udržovací dávka začínající v 16. týdnu 100 mg podávaná subkutánní injekcí každých 8 týdnů (q8w). Alternativně lze u pacientů, kteří podle klinického úsudku nevykazují odpovídající terapeutický přínos indukční léčby, zvážit udržovací dávku 200 mg podávanou subkutánní injekcí počínaje 12. týdnem a poté každé 4 týdny (q4w) (viz bod 5.1). *Ohledně dávky 200 mg, viz SmPC přípravku Tremfya 200 mg injekční roztok.*

Během léčby guselkumabem lze pokračovat v podávání imunomodulátorů a/nebo kortikosteroidů. U pacientů, kteří reagovali na léčbu guselkumabem, lze podávání kortikosteroidů snížit nebo ukončit v souladu se zásadami standardní péče.

U pacientů, u kterých se po 24 týdnech léčby neprokázal terapeutický přínos, se má zvážit ukončení léčby.

Crohnova choroba

Doporučen je jeden z těchto dvou indukčních dávkovacích režimů:

- 200 mg podávaných intravenózní infuzí v týdnu 0, týdnu 4 a v týdnu 8. *Viz SmPC přípravku Tremfya 200 mg koncentrát pro infuzní roztok.*
- nebo
- 400 mg podávaných subkutánní injekcí (podávaných jako dvě po sobě jdoucí 200mg injekce) v týdnu 0, týdnu 4 a v týdnu 8. *Viz SmPC přípravku Tremfya 200 mg injekční roztok.*

Po dokončení indukčního dávkovacího režimu je doporučená udržovací dávka začínající v 16. týdnu 100 mg podávaná subkutánní injekcí každých 8 týdnů (q8w). Alternativně lze u pacientů, kteří podle klinického úsudku nevykazují odpovídající terapeutický přínos indukční léčby, zvážit udržovací dávkovací režim dávky 200 mg podávané subkutánní injekcí počínaje 12. týdnem a poté každé 4 týdny (q4w) (viz bod 5.1). *Ohledně dávky 200 mg viz SmPC přípravku Tremfya 200 mg injekční roztok.*

Během léčby guselkumabem lze pokračovat v podávání imunomodulátorů a/nebo kortikosteroidů. U pacientů, kteří reagovali na léčbu guselkumabem, lze podávání kortikosteroidů snížit nebo ukončit v souladu se zásadami standardní péče.

U pacientů, u kterých se po 24 týdnech léčby neprokázal terapeutický přínos, se má zvážit ukončení léčby.

Vynechaná dávka

Pokud se dávka vynechá, má se podat co nejdříve. Poté se má podávání obnovit v pravidelných plánovaných časech.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Úprava dávkování není potřebná (viz bod 5.2).

Pro pacienty ve věku ≥ 65 let jsou k dispozici pouze omezené informace a u pacientů ve věku ≥ 75 let jen velmi omezené informace (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin nebo jater

Přípravek Tremfya nebyl v této skupině pacientů studován. U těchto stavů se obecně nepředpokládá, že by měly na farmakokinetiku monoklonálních protilátek významný vliv, a nepovažuje se za potřebné upravovat dávkování. Další informace o eliminaci guselkumabu viz bod 5.2.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Tremfya u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyly stanoveny. K dispozici nejsou žádné údaje.

Způsob podání

Pouze subkutánní podání. Místa podání injekce zahrnují břicho, stehno a zadní stranu horní části paže. Přípravek Tremfya se nesmí podávat injekcí do míst, kde je kůže citlivá, pohmožděná, zarudlá, tvrdá, ztlustěná nebo šupinatá. Pokud je to možné, je nutno jako místa injekce nepoužívat místa na kůži vykazující psoriázu.

Po řádném zaškolení v technice podávání subkutánních injekcí si mohou přípravek Tremfya aplikovat injekcí sami pacienti, pokud lékař rozhodne, že je to vhodné. Lékař však musí nad pacientem zajistit příslušný lékařský dohled. Pacienty je nutno poučit, že si musí aplikovat injekcí plné množství roztoku podle „Návodu k použití“, který je přiložen v krabici. Ohledně pokynů k přípravě léčivého přípravku před podáním viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Závažná hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Klinicky významné aktivní infekce (např. aktivní tuberkulóza, viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Infekce

Guselkumab může zvyšovat riziko infekce. U pacientů s jakoukoli klinicky významnou aktivní infekcí se léčba nesmí zahajovat, dokud infekce nevyjmizí nebo nebude odpovídajícím způsobem léčena.

Pacienti léčení guselkumabem musí být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc v případě, že se objeví známky nebo příznaky klinicky významné chronické nebo akutní infekce. Pokud se u pacienta objeví klinicky významná nebo závažná infekce, nebo nereaguje na standardní léčbu, je nutno pacienta pečlivě sledovat a léčba se má přerušit, dokud infekce není vyléčená.

Vyhodnocení tuberkulózy před léčbou

Před zahájením léčby je nutno pacienty vyšetřit s ohledem na infekci tuberkulózou. Pacienty léčené guselkumabem je nutno během léčby a po jejím ukončení sledovat na známky a příznaky aktivní tuberkulózy. U pacientů s latentní nebo aktivní tuberkulózou v anamnéze, u kterých není možné potvrdit odpovídající průběh léčby, je nutno před zahájením léčby zvážit protituberkulózní léčbu.

Hypersenzitivita

Po registraci přípravku byly hlášeny závažné hypersenzitivní reakce, včetně anafylaxe (viz bod 4.8). Některé závažné hypersenzitivní reakce se vyskytly několik dní po léčbě guselkumabem, včetně případů s kopřivkou a dušností. Pokud se objeví závažná hypersenzitivní reakce, podávání guselkumabu je nutno ihned ukončit a zahájit příslušnou léčbu.

Zvýšení jaterních aminotransferáz

V klinických studiích psoriatické artritidy byla u pacientů léčených guselkumabem každé 4 týdny v porovnání s pacienty léčenými guselkumabem každých 8 týdnů nebo placebem pozorována zvýšená incidence zvýšení jaterních enzymů (viz bod 4.8).

Při předepisování guselkumabu v režimu podávání každé 4 týdny při psoriatické artritidě se doporučuje vyhodnotit jaterní enzymy na začátku léčby a poté podle rutinních postupů léčby pacienta. Pokud se pozoruje zvýšení hladiny alaninaminotransferázy [ALT] nebo aspartátaminotransferázy [AST] a je podezření na poškození jater vyvolané léčivem, má se léčba dočasně přerušit, dokud se tato diagnóza nevyloučí.

Imunizace

Před zahájením léčby je nutno zvážit provedení všech příslušných imunizací podle platných imunizačních pokynů. U pacientů léčených guselkumabem se nemají současně podávat živé vakcíny. Ohledně odpovědi na živé nebo inaktivní vakcíny nejsou k dispozici žádné údaje.

Před vakcinací živými virovými nebo živými bakteriálními vakcínami musí být léčba přerušena po dobu alespoň 12 týdnů po poslední dávce a může být znovu zahájena alespoň 2 týdny po vakcinaci. Pro další informace a doporučení ohledně souběžného podání imunosupresivních přípravků po vakcinaci je nutné nahlédnout do Souhrnu údajů o přípravku pro danou vakcínu.

Pomocné látky se známým účinkem

Obsah polysorbátu 80

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,5 mg polysorbátu 80 (E 433) v jedné předplněné injekční stříkačce/předplněném peru, což odpovídá 0,5 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakce se substráty CYP450

Ve studii fáze I u pacientů se středně těžkou až těžkou plakovou psoriázou nebyly změny systémové expozice (C_{max} a AUC_{inf}) midazolamu, S-warfarinu, omeprazolu, dextromethorfanu a kofeinu po podání jednorázové dávky guselkumabu klinicky významné, což ukazuje, že interakce mezi guselkumabem a různými substráty CYP (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 a CYP1A2) jsou nepravděpodobné. Při souběžném podávání guselkumabu a substrátů CYP450 není úprava dávky potřebná.

Souběžně podávaná imunosupresivní léčba nebo fototerapie

Bezpečnost a účinnost guselkumabu v kombinaci s imunosupresivy, včetně biologických přípravků, nebo s fototerapií nebyla ve studiích psoriázy hodnocena. Ve studiích psoriatické artritidy nemělo souběžné podávání MTX vliv na bezpečnost nebo účinnost guselkumabu.

Ve studiích ulcerózní kolitidy a Crohnovy choroby nemělo souběžné používání imunomodulátorů (např. azathioprinu [AZA]) nebo kortikosteroidů vliv na bezpečnost nebo účinnost guselkumabu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby a nejméně 12 týdnů po jejím skončení používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

O používání guselkumabu u těhotných žen jsou k dispozici omezené údaje. Studie na zvířatech žádné přímé ani nepřímé účinky na březost, embryofetální vývoj, vrh ani postnatální vývoj neukazují (viz bod 5.3). Jako preventivní opatření se doporučuje vyhnout se používání přípravku Tremfya během těhotenství.

Kojení

Není známo, zda se guselkumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Je známo, že lidské IgG jsou vylučovány do mateřského mléka během prvních několika dnů po narození a brzy poté klesají na nízké koncentrace; v důsledku toho nelze vyloučit riziko pro kojené dítě během tohoto období. Je třeba rozhodnout, zda přerušit kojení nebo se zdržet léčby přípravkem Tremfya, se zřetelem na přínos kojení pro dítě a přínos léčby pro ženu. Ohledně informací o vylučování guselkumabu do mléka zvířat (makak

jávský) viz bod 5.3.

Fertilita

Vliv guselkumabu na lidskou fertilitu nebyl hodnocen. Studie na zvířatech žádné přímé ani nepřímé škodlivé účinky na fertilitu neukazují (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Tremfya nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějším nežádoucím účinkem byly infekce dýchacích cest (přibližně 8 % pacientů ve studiích ulcerózní kolitidy, 11 % pacientů ve studiích Crohnovy choroby a 15 % pacientů v klinických studiích psoriázy a psoriatické artritidy).

Celkový bezpečnostní profil u pacientů léčených přípravkem Tremfya je u pacientů s psoriázou, psoriatickou artritidou, ulcerózní kolitidou a Crohnovou chorobou podobný.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tabulka 1 uvádí seznam nežádoucích účinků z klinických studií psoriázy, psoriatické artritidy, ulcerózní kolitidy a Crohnovy choroby i nežádoucí účinky hlášené z období po registraci přípravku. Nežádoucí účinky jsou klasifikovány podle tříd orgánových systémů MedDRA a frekvencí podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky uvedeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Seznam nežádoucích účinků

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	velmi časté	infekce dýchacích cest
	méně časté	infekce virem Herpes simplex
	méně časté	kožní plísň
	méně časté	gastroenteritida
Poruchy imunitního systému	vzácné	hypersenzitivita
	vzácné	anafylaxe
Poruchy nervového systému	časté	bolest hlavy
Gastrointestinální poruchy	časté	průjem
Poruchy kůže a podkožní tkáň	časté	vyrážka
	méně časté	kopřivka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	časté	artralgie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	méně časté	reakce v místě injekce
Vyšetření	časté	zvýšení hladiny aminotransferáz
	méně časté	snížení počtu neutrofilů

Popis vybraných nežádoucích účinků

Zvýšení hladiny aminotransferáz

Ve dvou klinických studiích psoriatické artritidy fáze III byly v placebem kontrolovaném období nežádoucí účinky zvýšení hladiny aminotransferáz (což zahrnuje zvýšení ALT, zvýšení AST, zvýšení jaterních enzymů, zvýšení hladiny aminotransferáz, abnormální testy jaterních funkcí, hypertransaminazemii) hlášeny častěji ve skupinách léčených guselkumabem (8,6 % ve skupině léčené dávkou 100 mg subkutánně každé 4 týdny a 8,3 % ve skupině léčené dávkou 100 mg subkutánně každých 8 týdnů) než ve skupině léčené placebem (4,6 %). V průběhu 1 roku byly nežádoucí účinky zvýšení hladiny aminotransferáz (viz výše) hlášeny u 12,9 % pacientů ve skupině léčené každé 4 týdny a u 11,7 % pacientů ve skupině léčené každých 8 týdnů.

Na základě laboratorních vyšetření byla většina zvýšení hladiny aminotransferáz (ALT a AST) $\leq 3 \times$ horního limitu normálu (ULN - upper limit of normal). Zvýšení hladiny aminotransferáz od > 3 do $\leq 5 \times$ ULN a $> 5 \times$ ULN měla nízkou frekvenci, přičemž se vyskytovala častěji ve skupině léčené guselkumabem každé 4 týdny v porovnání se skupinou léčenou guselkumabem každých 8 týdnů (tabulka 2). Podobný vzor frekvence podle závažnosti a podle léčebné skupiny byl pozorován do ukončení 2leté klinické studie psoriatické artritidy fáze III.

Tabulka 2: Frekvence u pacientů se zvýšením hladiny aminotransferáz po zahájení léčby ve dvou klinických studiích psoriatické artritidy fáze III

	Do 24. týdne ^a			Během 1 roku ^b	
	Placebo n=370 ^c	guselkumab 100 mg každých 8 týdnů n=373 ^c	guselkumab 100 mg každé 4 týdny n=371 ^c	guselkumab 100 mg každých 8 týdnů n=373 ^c	guselkumab 100 mg každé 4 týdny n=371 ^c
ALT					
>1 až $\leq 3 \times$ ULN	30,0 %	28,2 %	35,0 %	33,5 %	41,2 %
>3 až $\leq 5 \times$ ULN	1,4 %	1,1 %	2,7 %	1,6 %	4,6 %
$>5 \times$ ULN	0,8 %	0,8 %	1,1 %	1,1 %	1,1 %
AST					
>1 až $\leq 3 \times$ ULN	20,0 %	18,8 %	21,6 %	22,8 %	27,8 %
>3 až $\leq 5 \times$ ULN	0,5 %	1,6 %	1,6 %	2,9 %	3,8 %
$>5 \times$ ULN	1,1 %	0,5 %	1,6 %	0,5 %	1,6 %

^a placebem kontrolované období.

^b pacienti randomizovaní při zahájení léčby do skupiny léčené placebem, kteří přešli na guselkumab, nejsou zahrnuti.

^c počet pacientů, u kterých bylo po zahájení léčby provedeno nejméně jedno vyhodnocení specifického laboratorního testu během daného období.

V klinických studiích psoriázy byla během 1 roku frekvence zvýšení hladiny aminotransferáz (ALT a AST) při podávání guselkumabu každých 8 týdnů podobná frekvenci pozorované při podávání guselkumabu každých 8 týdnů v klinických studiích psoriatické artritidy. Během 5 let se incidence zvýšení hladiny aminotransferáz podle let léčby guselkumabem nezvyšovala. Většina zvýšení hladiny aminotransferáz byla $\leq 3 \times$ ULN.

Ve většině případů bylo zvýšení hladiny aminotransferáz přechodné a nevedlo k vysazení léčby.

Ve sloučených klinických studiích Crohnovy choroby fáze II a fáze III byly během placebem kontrolovaného indukčního období (týdny 0 až 12) nežádoucí příhody zvýšení aminotransferáz (zahrnují zvýšení ALT, zvýšení AST, zvýšení jaterních enzymů, zvýšení aminotransferáz a zvýšení hodnot jaterních testů) hlášeny častěji ve skupinách léčených guselkumabem (1,7 % pacientů) než ve skupině léčené placebem (0,6 % pacientů). Ve sloučených klinických studiích Crohnovy choroby fáze II a fáze III byly během doby hlášení nežádoucích účinků trvající přibližně 1 rok nežádoucí příhody zvýšení aminotransferáz (zahrnují zvýšení ALT, zvýšení AST, zvýšení jaterních enzymů, zvýšení aminotransferáz, abnormální výsledky jaterních testů a zvýšení hodnot jaterních testů) hlášeny u 3,4 % pacientů ve skupině léčené guselkumabem 200 mg subkutánně q4w a u 4,1 % pacientů ve skupině léčené guselkumabem 100 mg subkutánně q8w v porovnání s 2,4 % ve skupině léčené placebem.

Na základě laboratorních vyšetření provedených ve sloučených klinických studiích Crohnovy choroby fáze II a fáze III byla četnost zvýšení ALT nebo AST nižší než četnost zvýšení ALT nebo AST pozorovaných v klinických studiích fáze III s psoriatickou artritidou. Ve sloučených klinických studiích Crohnovy choroby fáze II a fáze III byla během placebem kontrolovaného období (týden 12) u pacientů léčených guselkumabem hlášena zvýšení ALT (< 1 % pacientů) a AST (< 1 % pacientů) $\geq 3 \times$ ULN. Ve sloučených klinických studiích Crohnovy choroby fáze II a fáze III byla během doby hlášení nežádoucích účinků trvající přibližně 1 rok zvýšení ALT a/nebo AST $\geq 3 \times$ ULN hlášena u 2,7 % pacientů ve skupině léčené guselkumabem 200 mg subkutánně q4w a u 2,6 % pacientů ve skupině léčené guselkumabem 100 mg subkutánně q8w v porovnání s 1,9 % ve skupině léčené placebem. Ve většině případů byla zvýšení aminotransferáz přechodná a nevedla k vysazení léčby.

Snížení počtu neutrofilů

Ve dvou klinických studiích psoriatické artritidy fáze III byl v placebem kontrolovaném období nežádoucí účinek snížení počtu neutrofilů hlášen častěji ve skupině léčené guselkumabem (0,9 %) než ve skupině léčené placebem (0 %). V průběhu 1 roku byl nežádoucí účinek snížení počtu neutrofilů hlášen u 0,9 % pacientů léčených guselkumabem. Ve většině případů byl pokles počtu neutrofilů v krvi mírný, přechodný, nebyl spojen s infekcí a nevedl k vysazení léčby.

Gastroenteritida

Ve dvou klinických studiích psoriázy fáze III se v období kontroly placebem gastroenteritida vyskytovala častěji ve skupině léčené guselkumabem (1,1 %) než ve skupině léčené placebem (0,7 %). Během 264 týdnů hlásilo gastroenteritidu 5,8 % všech pacientů léčených guselkumabem. Nežádoucí účinek gastroenteritida byl nezávažný a do 264. týdne nevedl k vysazení guselkumabu. Míry výskytu gastroenteritidy pozorované v klinických studiích psoriatické artritidy v průběhu placebem kontrolovaného období byly podobné mírám výskytu pozorovaným v klinických studiích psoriázy.

Reakce v místě injekce

Ve dvou klinických studiích psoriázy fáze III bylo do 48. týdne 0,7 % injekcí guselkumabu a 0,3 % injekcí placeba spojeno s reakcemi v místě injekce. Během 264 týdnů bylo 0,4 % injekcí guselkumabu spojeno s reakcemi v místě injekce. Reakce v místě injekce byly obecně mírné až středně závažné; žádná nebyla závažná a jedna vedla k vysazení guselkumabu.

Ve dvou klinických studiích psoriatické artritidy fáze III byl do 24. týdne počet pacientů, kteří udávali 1 nebo více reakcí v místě injekce, nízký, přičemž ve skupinách léčených guselkumabem byl mírně vyšší než ve skupině léčené placebem; 5 (1,3 %) pacientů ve skupině léčené guselkumabem každých 8 týdnů, 4 (1,1 %) pacienti ve skupině léčené guselkumabem každé 4 týdny a 1 (0,3 %) pacient ve skupině léčené placebem. Během placebem kontrolovaného období v klinických studiích psoriatické artritidy vysadil guselkumab v důsledku reakce v místě injekce jeden pacient. V průběhu 1 roku byl podíl pacientů hlásících 1 nebo více reakcí v místě injekce 1,6 % ve skupině léčené guselkumabem každých 8 týdnů a 2,4 % ve skupině léčené guselkumabem každé 4 týdny. Celkově byla míra injekcí spojených s reakcemi

v místě injekce pozorovaná v klinických studiích psoriatické artritidy během placebem kontrolovaného období podobná míram pozorovaným v klinických studiích psoriázy.

V klinické studii fáze III hodnotící udržovací léčbu ulcerózní kolitidy po dobu 44 týdnů byl podíl pacientů, kteří hlásili jednu nebo více reakcí na guselkumab v místě injekce, 7,9 % (2,5 % injekcí) ve skupině léčené guselkumabem v dávce 200 mg subkutánně každé 4 týdny (200 mg guselkumabu se podávalo jako dvě 100mg injekce v klinické studii fáze III hodnotící udržovací léčbu ulcerózní kolitidy) a žádné reakce v místě injekce ve skupině léčené guselkumabem v dávce 100 mg subkutánně každých 8 týdnů. Většina reakcí v místě injekce byla mírných a žádná nebyla závažná.

V klinických studiích Crohnovy choroby fáze II a fáze III do 48. týdne byl podíl pacientů, kteří hlásili 1 nebo více reakcí na guselkumab v místě injekce, 4,1 % (0,8 % injekcí) v léčebné skupině, která dostávala guselkumab v dávce 200 mg jako intravenózní indukční léčbu následovanou 200 mg subkutánně q4w, a 1,4 % (0,6 % injekcí) pacientů ve skupině léčené guselkumabem v dávce 200 mg jako intravenózní indukční léčbu následovanou 100 mg subkutánně q8w. Celkově byly reakce v místě injekce mírné; žádná nebyla závažná.

V klinické studii Crohnovy choroby fáze III byl do 48. týdne podíl pacientů, kteří hlásili 1 nebo více reakcí na guselkumab v místě injekce, 7 % (1,3 % injekcí) v léčebné skupině, která dostávala guselkumab v dávce 400 mg jako subkutánní indukční léčbu následovanou 200 mg subkutánně q4w, a 4,3 % (0,7 % injekcí) pacientů ve skupině léčené guselkumabem v dávce 400 mg jako subkutánní indukční léčbu následovanou 100 mg subkutánně q8w. Většina reakcí v místě injekce byla mírná; žádná nebyla závažná.

Imunogenita

Imunogenita guselkumabu byla hodnocena pomocí citlivé imunoanalýzy tolerující samotné léčivo.

V souhrnných analýzách studií fáze II a fáze III u pacientů s psoriázou a psoriatickou artritidou se u 5 % (n=145) pacientů léčených guselkumabem během až 52 týdnů léčby vyvinuly protilátky proti léku. Z těchto pacientů, u nichž se vyvinuly protilátky proti léku, mělo přibližně 8 % (n=12) protilátky, které byly klasifikovány jako neutralizující, což se rovná 0,4 % všech pacientů léčených guselkumabem. V souhrnných analýzách studií fáze III u pacientů s psoriázou se přibližně u 15 % pacientů léčených guselkumabem během až 264 týdnů léčby vyvinuly protilátky proti léku. Z pacientů, u kterých se vyvinuly protilátky proti léku, mělo přibližně 5 % protilátky, které byly klasifikovány jako neutralizující, což se rovná 0,76 % všech pacientů léčených guselkumabem. Protilátky proti léku nebyly spojeny s nižší účinností ani s rozvojem reakcí v místě injekce.

V souhrnných analýzách studií fáze II a fáze III u pacientů s ulcerózní kolitidou se u přibližně 12 % (n=58) pacientů léčených guselkumabem po dobu až 56 týdnů vyvinuly protilátky proti léku. Z těchto pacientů, u kterých došlo k rozvoji protilátek proti léku, mělo přibližně 16 % (n=9) protilátky, které byly klasifikovány jako neutralizující, což se rovná 2 % všech pacientů léčených guselkumabem. Protilátky proti léku nebyly spojeny s nižší účinností ani s rozvojem reakcí v místě injekce.

V analýzách sloučených klinických studií fáze II a fáze III u pacientů s Crohnovou chorobou do 48. týdne, kteří byli léčeni intravenózní indukční dávkou následovanou subkutánním udržovacím režimem, se u přibližně 5 % (n = 30) pacientů léčených guselkumabem vyvinuly protilátky proti léku. Z těchto pacientů, u kterých došlo k rozvoji protilátek proti léku, mělo přibližně 7 % (n = 2) protilátky, které byly klasifikovány jako protilátky neutralizující, což se rovná 0,3 % pacientů léčených guselkumabem. V analýze fáze III do 48. týdne u pacientů s Crohnovou chorobou, kteří byli léčeni subkutánní indukční dávkou následovanou subkutánním udržovacím režimem, došlo k rozvoji protilátek proti léku u přibližně 9 % (n = 24) pacientů léčených guselkumabem. Z těchto pacientů mělo 13 % (n = 3) protilátky, které byly klasifikovány jako protilátky neutralizující, což se rovná 1 % pacientů léčených

guselkumabem. Protilátky proti léku nebyly spojeny s nižší účinností ani s rozvojem reakcí v místě injekce.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře

sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

V klinických studiích byl guselkumab podáván při jedné aplikační návštěvě v intravenózních dávkách až 1 200 mg, stejně jako v subkutánních dávkách až 400 mg bez toxicity omezující dávku. Při předávkování musí být pacient sledován na známky nebo příznaky nežádoucích účinků a ihned se musí podat příslušná symptomatická léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresiva, inhibitory interleukinu, ATC kód: L04AC16.

Mechanismus účinku

Guselkumab je humánní monoklonální protilátka (mAb) IgG1 λ , která se s vysokou specificitou a afinitou prostřednictvím vazebného místa pro antigen selektivně váže na protein interleukin 23 (IL-23). IL-23 je cytokin, který se účastní zánětlivých a imunitních odpovědí. Bloádou vazby IL-23 na jeho receptor inhibuje guselkumab buněčnou signalizaci závislou na IL-23 a uvolňování prozánětlivých cytokinů.

Hladiny IL-23 jsou v kůži pacientů s plakovou psoriázou zvýšeny. U pacientů s ulcerózní kolitidou nebo Crohnovou chorobou jsou hladiny IL-23 zvýšeny ve tkáni tlustého střeva. V modelech *in vitro* bylo prokázáno, že guselkumab inhibuje biologickou aktivitu IL-23 blokováním jeho interakce s receptorem IL-23 na povrchu buňky, čímž narušuje signalizaci, aktivaci a cytokinové kaskády zprostředkované IL-23. Guselkumab při plakové psoriáze, psoriatické artritidě, ulcerózní kolitidě a Crohnově chorobě vykazuje klinické účinky bloádou cytokinové cesty IL-23.

Myeloidní buňky exprimující Fc-gamma receptor 1 (CD64) se ukázaly být převládajícím zdrojem IL-23 v zánětlivé tkáni u psoriázy, ulcerózní kolitidy a Crohnovy choroby. Guselkumab *in vitro* prokázal bloádu IL-23 a vazbu na CD64. Tyto výsledky ukazují, že guselkumab je schopen neutralizovat IL-23 na úrovni buněčného zdroje zánětu.

Farmakodynamické účinky

Ve studii fáze I vedla léčba guselkumabem ke snížené expresi genů cesty IL-23/Th17 a profilů exprese

genu souvisejícího s psoriázou, jak je prokázáno analýzami mRNA získané z biopsií kožních lézí u pacientů s plakovou psoriázou ve 12. týdnu v porovnání s výchozími hodnotami. Ve stejné studii fáze I vedla ve 12. týdnu léčba guselkumabem ke zlepšení histologických měřítek psoriázy, včetně snížení tloušťky epidermis a hustoty T-buněk. Navíc byly ve studiích plakové psoriázy fáze II a fáze III u pacientů léčených guselkumabem v porovnání s placebem pozorována snížení sérových hladin IL-17A, IL-17F a IL-22. Tyto výsledky jsou konzistentní s klinickým přínosem pozorovaným při léčbě plakové psoriázy guselkumabem.

Ve studiích fáze III u pacientů s psoriatickou artritidou byly ve výchozím stavu sérové hladiny proteinů akutní fáze C-reaktivního proteinu, sérového amyloidu A a IL-6 a Th17 efektorových cytokinů IL-17A, IL-17F a IL-22 zvýšeny. Guselkumab během 4 týdnů po zahájení léčby hladiny těchto proteinů snižoval. Guselkumab dále snižoval hladiny těchto proteinů do 24. týdne v porovnání s hodnotami na počátku léčby a také s placebem.

U pacientů s ulcerózní kolitidou nebo Crohnovou chorobou vedla léčba guselkumabem k poklesům zánětlivých markerů včetně C-reaktivního proteinu (CRP) a fekálního kalprotektinu během indukce do 12. týdne, přičemž tento pokles byl udržován po celý rok udržovací léčby. Sérové hladiny proteinů IL-17A, IL-22 a IFN γ poklesly již ve 4. týdnu a pokračovaly v poklesu až do 12. týdne indukce. Guselkumab také snížil RNA hladiny IL-17A, IL-22 a IFN γ v biopsiích sliznic tlustého střeva ve 12. týdnu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Plaková psoriáza

Účinnost a bezpečnost guselkumabu byla hodnocena ve třech randomizovaných, dvojitě zaslepených, aktivním komparátorem kontrolovaných studiích fáze III u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou plakovou psoriázou, kteří byli kandidáty na fototerapii nebo systémovou léčbu.

VOYAGE 1 a VOYAGE 2

Bezpečnost a účinnost guselkumabu v porovnání s placebem a adalimumabem hodnotily u 1 829 dospělých pacientů dvě studie (VOYAGE 1 a VOYAGE 2). Pacienti randomizovaní do skupiny léčené guselkumabem (n = 825) dostávali 100 mg v nultém a 4. týdnu a poté každých 8 týdnů až do 48. týdne (VOYAGE 1) a do 20. týdne (VOYAGE 2). Pacienti randomizovaní do skupiny léčené adalimumabem (n = 582) dostávali 80 mg v nultém týdnu a 40 mg v 1. týdnu, následovalo 40 mg každý druhý týden do 48. týdne (VOYAGE 1) a do 23. týdne (VOYAGE 2). V obou studiích pacienti randomizovaní do skupiny léčené placebem (n = 422) dostávali guselkumab v dávce 100 mg v 16. a 20. týdnu a poté každých 8 týdnů. Ve studii VOYAGE 1 začali všichni pacienti, včetně pacientů randomizovaných do skupiny léčené od nultého týdne adalimumabem, od 52. týdne dostávat v otevřeném uspořádání guselkumab každých 8 týdnů. Ve studii VOYAGE 2 pacienti v nultém týdnu randomizovaní do skupiny léčené guselkumabem, kteří ve 28. týdnu byli respondéry podle Psoriasis Area and Severity Index (PASI) na úrovni 90, byli znovu randomizováni buď do skupiny pokračující v léčbě guselkumabem každých 8 týdnů (udržovací léčba) nebo do skupiny léčené placebem (vysazení léčby). Pacienti léčení placebem začali znovu dostávat guselkumab (podaný v době opakovaného zahájení léčby, o 4 týdny později a poté každých 8 týdnů), pokud u nich došlo k nejméně 50% ztrátě zlepšení PASI, které měli ve 28. týdnu. Pacienti randomizovaní do skupiny léčené adalimumabem v nultém týdnu, kteří byli z hlediska PASI 90 nerespondéry, dostali guselkumab ve 28. a 32. týdnu a pak každých 8 týdnů. Ve studii VOYAGE 2 začali všichni pacienti v 76. týdnu dostávat guselkumab v otevřeném uspořádání každých 8 týdnů.

Výchozí charakteristiky nemoci byly u hodnocených populací studií VOYAGE 1 a 2 konzistentní, s mediánem plochy povrchu těla (BSA) 22 % a 24 %, s mediánem výchozího skóre PASI 19 v obou studiích, s mediánem výchozího skóre dermatologického indexu kvality života (DLQI) 14 a 14,5,

s výchozím skóre celkového hodnocení stavu pacienta zkoušejícím lékařem (IGA) jako závažná choroba u 25 % a 23 % pacientů a s anamnézou psoriatické artritidy u 19 % a 18 % pacientů, v uvedeném pořadí.

Ze všech pacientů zařazených do studií VOYAGE 1 a 2, 32 % a 29 % nebylo dosud léčeno ani konvenční, ani biologickou léčbou, 54 % a 57 % bylo léčeno fototerapií a 62 % a 64 % bylo léčeno konvenční systémovou léčbou, v uvedeném pořadí. V obou studiích 21 % dostávalo předtím biologickou léčbu, včetně 11 %, kteří dostávali nejméně jednu látku proti faktoru nekrózy tumoru alfa (TNF α), a přibližně 10 %, kteří dostávali látku proti IL-12/IL-23.

Účinnost guselkumabu byla hodnocena s ohledem na celkové postižení kůže, regionální postižení (křtice, ruce a nohy a nehty) a kvalitu života a výsledky hlášené pacientem. Koprímárními cílovými parametry ve studiích VOYAGE 1 a 2 byl podíl pacientů, kteří v 16. týdnu v porovnání s placebem dosáhli skóre IGA vyléčeno nebo minimální (IGA 0/1) a odpovědi PASI 90 (viz tabulka 3).

Celkové postižení kůže

Léčba guselkumabem vedla v porovnání s placebem v 16. týdnu a v porovnání s adalimumabem ve 24. a 48. týdnu k významným zlepšením měřítek aktivity nemoci. Hlavní výsledky účinnosti primárních a hlavních sekundárních cílových parametrů použitých ve studii jsou uvedeny v tabulce 3 níže.

Tabulka 3: Souhrn klinických odpovědí ve studiích VOYAGE 1 a VOYAGE 2

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

^a p < 0,001 pro srovnání guselkumabu a placeba.

^b p < 0,001 pro srovnání guselkumabu a adalimumabu ohledně hlavních sekundárních cílových parametrů.

^c p < 0,001 pro srovnání guselkumabu a placeba ohledně koprímárních cílových parametrů.

^d srovnání guselkumabu a adalimumabu nebylo provedeno.

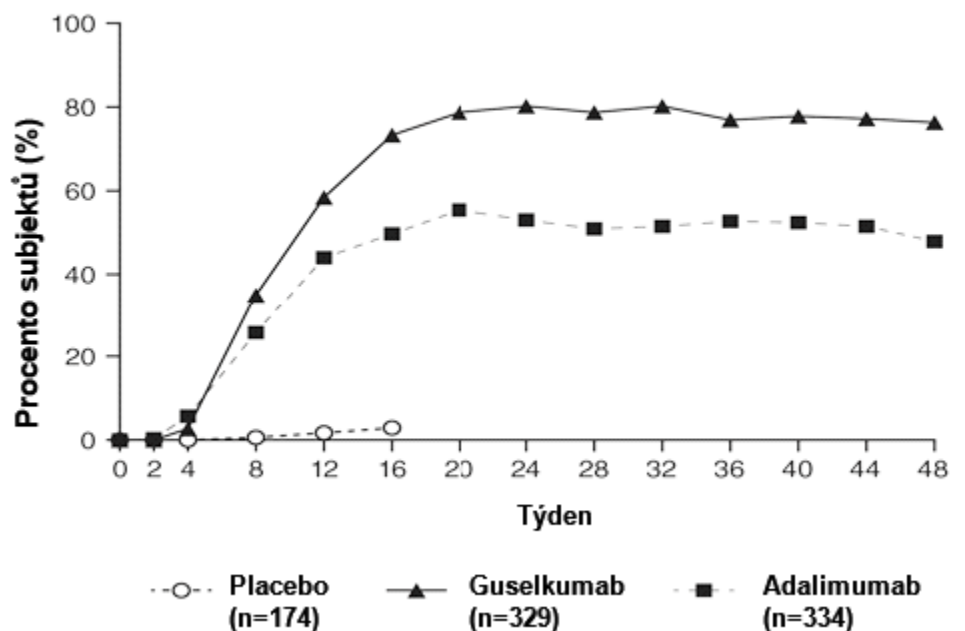
^e p < 0,001 pro srovnání guselkumabu a adalimumabu.

Odpověď v čase

Guselkumab prokázal rychlý nástup účinku s významně vyšším procentem zlepšení PASI v porovnání

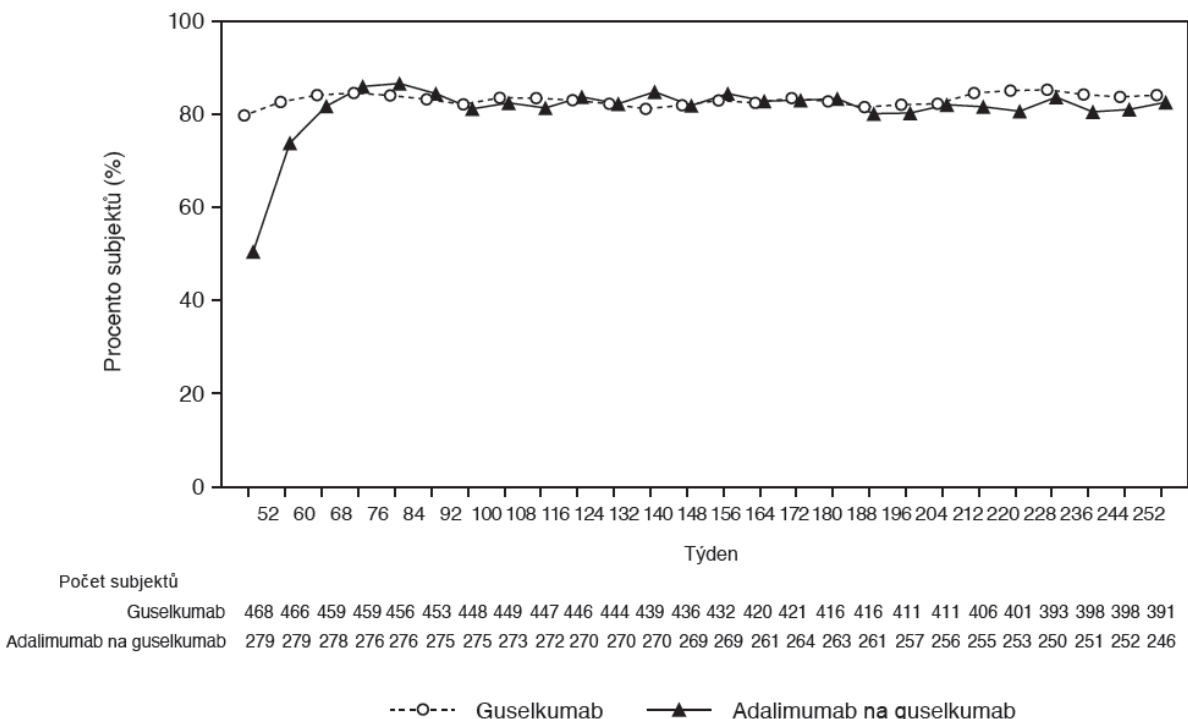
s placebem již ve 2. týdnu ($p < 0,001$). Procento pacientů, kteří dosáhli odpovědi PASI 90, bylo od 8. týdne číselně vyšší u guselkumabu než u adalimumabu, přičemž rozdíl dosáhl maxima kolem 20. týdne (VOYAGE 1 a 2) a do 48. týdne se udržel (VOYAGE 1) (viz Obrázek 1).

Obrázek 1: Procento pacientů, kteří do 48. týdne dosáhli odpovědi PASI 90 podle návštěv (pacienti randomizovaní v nultém týdnu) ve studii VOYAGE 1



Ve studii VOYAGE 1 byla u pacientů léčených guselkumabem míra odpovědi PASI 90 zachována od 52. do 252. týdne. U pacientů randomizovaných do skupiny léčené adalimumabem v nultém týdnu, kteří přešli na guselkumab v 52. týdnu byla míra odpovědi PASI 90 zvýšena od 52. týdne do 76. týdne a byla poté zachována až do 252. týdne (viz obrázek 2).

Obrázek 2: Procento pacientů, kteří dosáhli odpovědi PASI 90 podle návštěv v otevřené fázi studie VOYAGE 1



Účinnost a bezpečnost guselkumabu byla prokázána bez ohledu na věk, pohlaví, rasu, tělesnou hmotnost, umístění plaku, výchozí závažnost PASI, současnou psoriatickou artritidu a předchozí biologickou léčbu. Guselkumab byl účinný u pacientů, kteří dosud nebyli léčeni konvenční systémovou léčbou, biologickou léčbou a u pacientů, kteří byli léčeni biologickou léčbou.

Ve studii VOYAGE 2 bylo 88,6 % pacientů léčených udržovací léčbou guselkumabem ve 48. týdnu respondéry dle PASI 90, v porovnání s 36,8 % pacientů, u kterých byla léčba ve 28. týdnu vysazena ($p < 0,001$). Ztráta odpovědi PASI na úrovni 90 byla zaznamenána již 4 týdny po vysazení léčby guselkumabem s mediánem doby do ztráty odpovědi PASI na úrovni 90 přibližně 15 týdnů. Z pacientů, u kterých byla léčba vysazena a u kterých byl následně guselkumab nasazen znovu, při hodnocení po 20 týdnech po opětovném zahájení léčby 80 % znovu dosáhlo odpovědi PASI 90.

Ve studii VOYAGE 2 ze 112 pacientů randomizovaných k léčbě adalimumabem, kteří ve 28. týdnu nedosáhli odpovědi PASI 90, dosáhlo odpovědi PASI 90 po 20 týdnech léčby guselkumabem 66 % a po 44 týdnech 76 %. Dále ve studii VOYAGE 2 z 95 pacientů randomizovaných na guselkumab, kteří ve 28. týdnu nedosáhli odpovědi PASI 90, dosáhlo odpovědi PASI 90 po dodatečných 20 a 44 týdnech pokračující léčby guselkumabem 36 % a 41 %. Žádná nová bezpečnostní zjištění nebyla u pacientů, kteří přešli z adalimumabu na guselkumab, nalezena.

Lokální onemocnění

Ve studiích VOYAGE 1 a 2 byla v 16. týdnu u pacientů léčených guselkumabem v porovnání s pacienty léčenými placebem pozorována významná zlepšení psoriázy ve kštici, na ruce a nohou a na nehtech (měřeno pomocí Scalp-specific Investigator Global Assessment [ss-IGA], Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet [hf-PGA], Fingernail Physician's Global Assessment [f-PGA] a Nail Psoriasis Severity Index [NAPSI], v uvedeném pořadí) ($p < 0,001$, tabulka 4). U guselkumabu bylo prokázáno, že

je ve 24. týdnu (VOYAGE 1 a 2) a ve 48. týdnu (VOYAGE 1) lepší než adalimumab u psoriázy kůže a rukou a nohou ($p \leq 0,001$, s výjimkou psoriázy rukou a nohou ve 24. týdnu [VOYAGE 2] a ve 48. týdnu [VOYAGE 1], $p < 0,05$).

Tabulka 4: Souhrn lokálních odpovědí nemoci ve studiích VOYAGE 1 a VOYAGE 2

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

^a Zahrnuje pouze pacienty s výchozími hodnotami skóre ss-IGA, f-PGA, hf-PGA ≥ 2 nebo s výchozí hodnotou skóre NAPSI > 0 .

^b Zahrnuje pouze pacienty, kteří u ss-IGA a/nebo hf-PGA dosáhli zlepšení výchozích hodnot ≥ 2 stupně.

^c $p < 0,001$ pro srovnání guselkumabu a placeba ohledně hlavního sekundárního cílového parametru.

^d srovnání guselkumabu a adalimumabu nebyla provedena.

^e $p < 0,001$ pro srovnání guselkumabu a placeba.

Kvalita života související se zdravím / Výsledky hlášené pacienty

Ve studiích VOYAGE 1 a 2 byla v 16. týdnu u pacientů léčených guselkumabem v porovnání s placebem pozorována významně větší zlepšení kvality života související se zdravím měřené pomocí Dermatology Life Quality Index (DLQI) a zlepšení pacientem hlášených příznaků psoriázy (svědění, bolest, pálení, píchání a tuhost kůže) a známek psoriázy (suchá, popraskaná, šupinatějící, opadávající nebo olupující se, zarudlá nebo krvácející kůže) měřeno pomocí Psoriasis Symptoms and Signs Diary (PSSD) (tabulka 5). Znamky zlepšení pacientem hlášených výsledků se udržely do 24. (VOYAGE 1 a 2) a 48. týdne (VOYAGE 1). Ve studii VOYAGE 1 byla u pacientů na pokračující léčbě guselkumabem tato zlepšení zachována v otevřené fázi studie do 252. týdne (tabulka 6).

Tabulka 5: Souhrn pacientem hlášených výsledků v 16. týdnu ve studiích VOYAGE 1 a VOYAGE 2

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Placebo	guselkumab	adalimumab	Placebo	guselkumab	adalimumab
DLQI, pacienti s výchozím skóre	170	322	328	248	495	247
Změna oproti výchozím hodnotám, průměrná hodnota (standardní odchylka)						
16. týden	-0,6 (6,4)	-11,2 (7,2) ^c	-9,3 (7,8) ^b	-2,6 (6,9)	-11,3 (6,8) ^c	-9,7 (6,8) ^b
PSSD skóre příznaků, pacienti s výchozím skóre > 0	129	248	273	198	410	200
Skóre příznaků = 0, n (%)						
16. týden	1 (0,8)	67 (27,0) ^a	45 (16,5) ^b	0	112 (27,3) ^a	30 (15,0) ^b

PSSD skóre známek, pacienti s výchozím skóre > 0 Skóre známek = 0, n (%)	129	248	274	198	411	201
16. týden	0	50 (20,2) ^a	32 (11,7) ^b	0	86 (20,9) ^a	21 (10,4) ^b

^a p < 0,001 pro srovnání guselkumabu a placeba.

^b srovnání guselkumabu a adalimumabu nebyla provedena.

^c p < 0,001 pro srovnání guselkumabu a placeba ohledně hlavních sekundárních cílových parametrů

Tabulka 6: Souhrn pacientem hlášených výsledků v otevřené fázi studie VOYAGE 1

	guselkumab			adalimumab-guselkumab		
	76. týden	156. týden	252. týden	76. týden	156. týden	252. týden
DLQI výchozí skóre > 1, n pacientů s DLQI 0/1	445	420	374	264	255	235
	337 (75,7 %)	308 (73,3 %)	272 (72,7 %)	198 (75,0 %)	190 (74,5 %)	174 (74,0 %)
PSSD skóre příznaků, pacienti s výchozím skóre > 0 Skóre příznaků = 0, n (%)	347	327	297	227	218	200
	136 (39,2 %)	130 (39,8 %)	126 (4,4 %)	99 (43,6 %)	96 (44,0 %)	96 (48,0 %)
PSSD skóre známek, pacienti s výchozím skóre > 0 Skóre známek = 0, n (%)	347	327	297	228	219	201
	102 (29,4 %)	94 (28,7 %)	98 (33,0 %)	71 (31,1 %)	69 (31,5 %)	76 (37,8 %)

Ve studii VOYAGE 2 došlo v 16. týdnu v porovnání s placebem u pacientů léčených guselkumabem k významně většímu zlepšení výchozích hodnot kvality života související se zdravím, úzkostí a depresí a měřítek pracovního omezení, měřeno pomocí 36 položkového zkráceného zdravotního dotazníku (Short Form - SF-36), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), respektive pomocí Work Limitations Questionnaire (WLQ). Zlepšení SF-36, HADS a WLQ se do 48. týdne a v otevřené fázi do 252. týdne u pacientů randomizovaných ve 28. týdnu do skupiny s udržovací léčbou udržela.

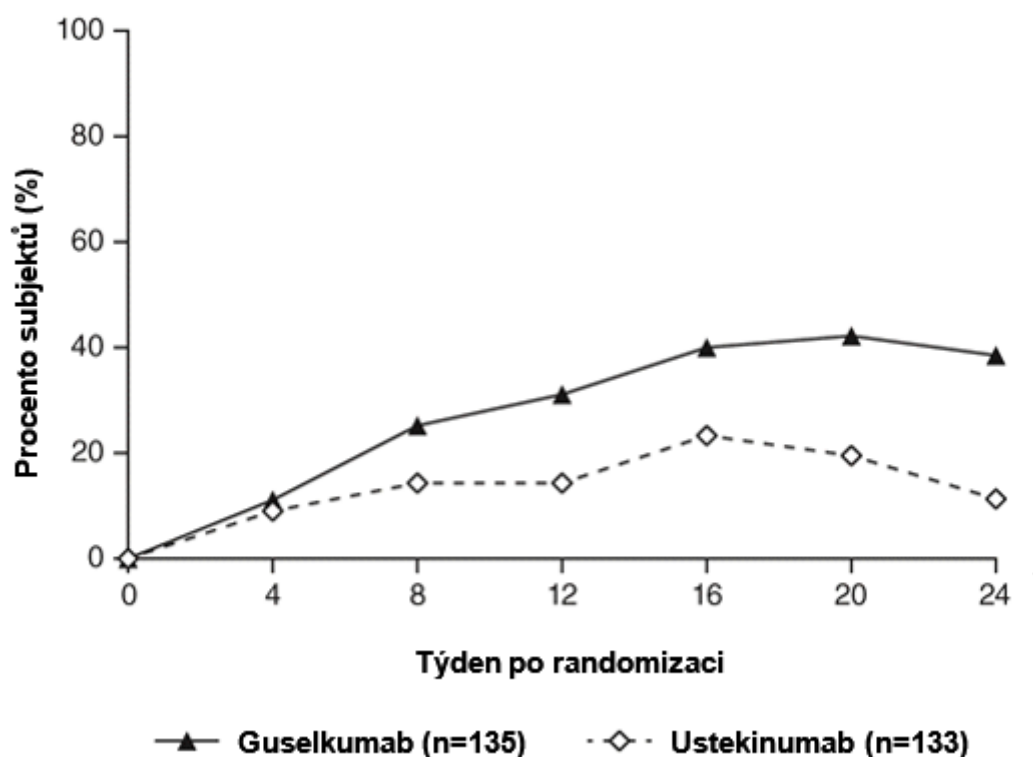
NAVIGATE

Studie NAVIGATE hodnotila účinnost guselkumabu u pacientů, kteří měli v 16. týdnu nedostatečnou odpověď (tj. u pacientů, kteří nedosáhli odpovědi „vyléčeno“ nebo „minimální“ definované jako IGA ≥ 2) na ustekinumab. Všichni pacienti (n = 871) dostali v nultém a 4. týdnu v otevřeném uspořádání ustekinumab (45 mg $\leq$ 100 kg a 90 mg $>$ 100 kg). V 16. týdnu bylo 268 pacientů se skóre IGA ≥ 2 randomizováno buď do skupiny nadále léčené ustekinumabem (n = 133) každých 12 týdnů nebo do skupiny, u které byla zahájena léčba guselkumabem (n = 135) v 16. týdnu, 20. týdnu a poté každých 8 týdnů. Výchozí charakteristiky byly u randomizovaných pacientů podobné výchozím charakteristikám pozorovaným ve studiích VOYAGE 1 a 2.

Po randomizaci byl primární cílový parametr počet návštěv po randomizaci mezi 12. a 24. týdnem, při kterých pacienti dosáhli skóre IGA 0/1 a došlo u nich ke zlepšení ≥ 2 stupně. Pacienti byli vyšetřováni ve čtyřtýdenních intervalech při celkem 4 návštěvách. Z pacientů, kteří v době randomizace nedostatečně

odpovídali na ustekinumab, bylo významně větší zlepšení účinnosti pozorováno u pacientů, kteří přešli na léčbu guselkumabem v porovnání s pacienty, kteří pokračovali v léčbě ustekinumabem. V období mezi 12. a 14. týdnem po randomizaci bylo u pacientů léčených guselkumabem dosaženo skóre IGA 0/1 se zlepšením ≥ 2 stupně dvakrát častěji, než u pacientů léčených ustekinumabem (průměrná hodnota 1,5 vs 0,7 návštěvy, v uvedeném pořadí, $p < 0,001$). Navíc 12 týdnů po randomizaci větší podíl pacientů léčených guselkumabem v porovnání s pacienty léčenými ustekinumabem dosáhl skóre IGA 0/1 a zlepšení ≥ 2 stupně (31,1 % vs. 14,3 %, v uvedeném pořadí; $p = 0,001$) a odpovědi PASI 90 (48 % vs 23 %, v uvedeném pořadí, $p < 0,001$). Rozdíly v míře odpovědi mezi pacienty léčenými guselkumabem a ustekinumabem byly zaznamenány již 4 týdny po randomizaci (11,1 % a 9,0 %, v uvedeném pořadí) a maxima dosáhly 24 týdny po randomizaci (viz Obrázek 3). U pacientů, kteří přešli z ustekinumabu na guselkumab nebyla učiněna žádná nová bezpečnostní zjištění.

Obrázek 3: Procento pacientů, kteří po randomizaci ve studii NAVIGATE od nultého do 24. týdne dosáhli skóre IGA vyléčeno (0) nebo minimální (1) a zlepšení IGA o nejméně 2 stupně podle návštěv



ECLIPSE

Účinnost a bezpečnost guselkumabu byla také hodnocena ve dvojité zaslepené studii v porovnání se sekukinumabem. Pacienti byli randomizováni do skupiny léčené guselkumabem ($n = 534$; 100 mg nultý a 4. týden a pak každých 8 týdnů) nebo sekukinumabem ($n = 514$; 300 mg, nultý, 1., 2., 3., 4. týden a pak každé 4 týdny). V obou léčebných skupinách byla poslední dávka podána ve 44. týdnu.

Základní charakteristiky onemocnění byly konzistentní s populací středně těžké až těžké plakové psoriázy s mediánem BSA 20 %, mediánem PASI skóre 18 a IGA skóre „těžké“ u 24 % pacientů.

Guselkumab byl na základě primárního cílového parametru spočívajícího v odpovědi PASI 90 ve 48. týdnu superiorní vůči sekukinumabu (84,5 % versus 70,0 %, $p < 0,001$). Komparativní míry odpovědi PASI jsou uvedeny v tabulce 7.

Tabulka 7: Míra odpovědi PASI ve studii ECLIPSE

	Počet pacientů (%)	
	guselkumab (n = 534)	sekukinumab (n = 514)
Primární cílový parametr		
Odpověď PASI 90 ve 48. týdnu	451 (84,5 %) ^a	360 (70,0 %)
Hlavní sekundární cílový parametr		
Odpověď PASI 75 jak ve 12., tak ve 48. týdnu	452 (84,6 %) ^b	412 (80,2 %)
Odpověď PASI 75 ve 12. týdnu	477 (89,3 %) ^c	471 (91,6 %)
Odpověď PASI 90 ve 12. týdnu	369 (69,1 %) ^c	391 (76,1 %)
Odpověď PASI 100 ve 48. týdnu	311 (58,2 %) ^c	249 (48,4 %)

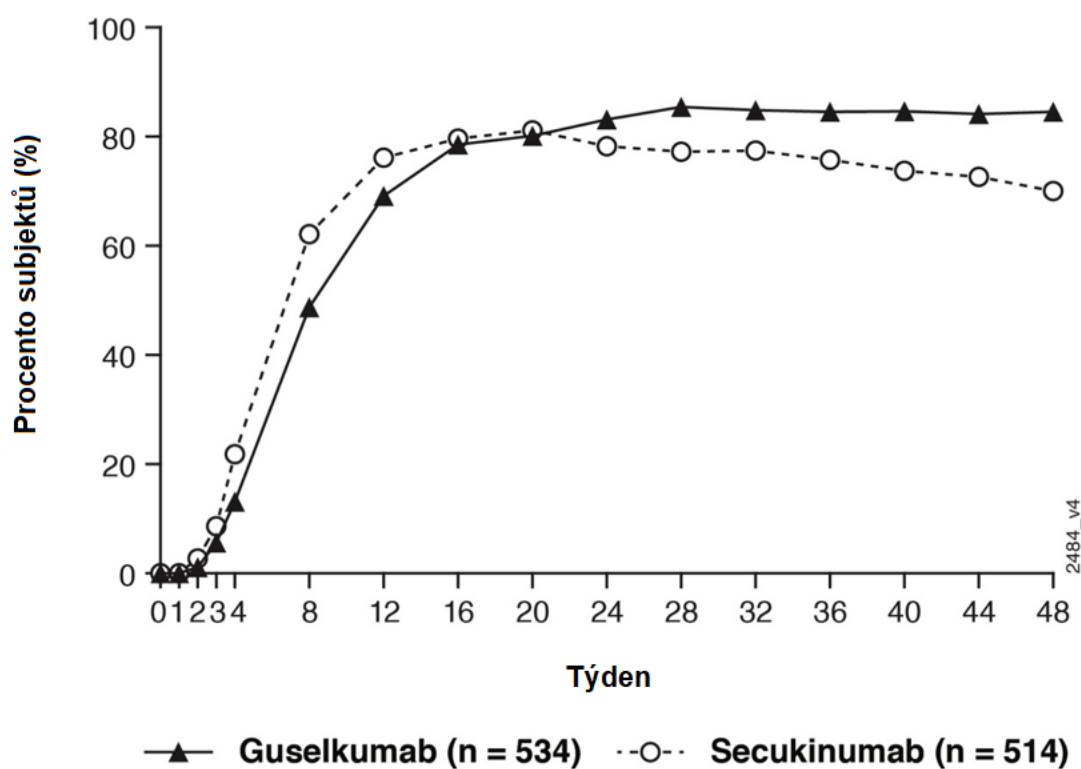
^a $p < 0,001$ pro superioritu

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

^c formální statistické testování nebylo provedeno

Míry odpovědi PASI 90 u guselkumabu a sekukinumabu do 48. týdne jsou uvedeny na obrázku 4.

Obrázek 4: Procento pacientů, kteří ve studii ECLIPSE dosáhli odpovědi PASI 90 do 48. týdne (pacienti randomizovaní v nultém týdnu) podle návštěv



Psoriatická artritida (PsA)

Bylo prokázáno, že guselkumab u dospělých pacientů s aktivní PsA zlepšuje známky a příznaky, fyzické funkce a kvalitu života související se zdravím a snižuje míru progresu poškození periferních kloubů.

DISCOVER 1 a DISCOVER 2

Dvě randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studie fáze III (DISCOVER 1 a DISCOVER 2) hodnotily účinnost a bezpečnost guselkumabu v porovnání s placebem u dospělých pacientů s aktivní PsA (≥ 3 oteklé a ≥ 3 citlivé klouby a hladina C-reaktivního proteinu (CRP) $\geq 0,3$ mg/dl ve studii DISCOVER 1, a ≥ 5 oteklých a ≥ 5 citlivých kloubů a hladina CRP $\geq 0,6$ mg/dl ve studii DISCOVER 2) navzdory terapii konvenčními syntetickými (cs)DMARD léky, apremilastem nebo nesteroidními protizánětlivými léky (NSAID). Pacienti v těchto studiích měli diagnózu PsA na základě Classification criteria for Psoriatic arthritis [CASPAR] s mediánem trvání 4 roky. Do obou studií byli zařazováni pacienti s různými podtypy PsA, včetně polyartikulární artritidy s absencí revmatoidních uzlíků (40 %), spondylitidy s periferní artritidou (30 %), asymetrické periferní artritidy (23 %), postižení distálního interfalangeálního kloubu (7 %) a mutilující artritida (1 %). Přes 65 %, respektive 42 % pacientů mělo na počátku léčby entesitidu a daktylitidu a přes 75 % pacientů mělo psoriatické postižení kůže ≥ 3 % povrchu těla. Studie DISCOVER 1 a DISCOVER 2 hodnotily 381, respektive 739 pacientů, kteří byli léčeni 100 mg guselkumabu podávaných v nultém a 4. týdnu, následně každých 8 týdnů, nebo 100 mg guselkumabu každé 4 týdny nebo placebem. Ve 24. týdnu přešli v obou studiích pacienti léčení placebem na guselkumab 100 mg každé 4 týdny. Přibližně 58 % pacientů v obou studiích nadále užívalo stabilní dávky methotrexátu (≤ 25 mg/týden).

V obou studiích více než 90 % pacientů předtím užívalo csDMARD. Ve studii DISCOVER 1 bylo 31 % pacientů předtím léčeno anti-TNF α . Ve studii DISCOVER 2 byli všichni pacienti naivní k biologické terapii.

Známky a příznaky

Léčba guselkumabem vedla k významným zlepšením měřítek aktivity nemoci v porovnání s placebem ve 24. týdnu. Primárním cílovým parametrem v obou studiích bylo procento pacientů, kteří ve 24. týdnu dosáhli odpovědi ACR 20 dle American College of Rheumatology (ACR). Klíčové výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 8.

Tabulka 8: Klinické odpovědi ve studiích DISCOVER 1 a DISCOVER 2

		DISCOVER 1		DISCOVER 2		
	Placebo (n=126)	guselkumab 100 mg každých 8 týdnů (n=127)	guselkumab 100 mg každé 4 týdny (n=128)	Placebo (n=246)	guselkumab 100 mg každých 8 týdnů (n=248)	guselkumab 100 mg každé 4 týdny (n=245)
Odpověď ACR 20						
16. týden	25,4 %	52,0 % ^b	60,2 % ^b	33,7 %	55,2 % ^g	55,9 % ^c
Rozdíl od placeba (95% CI)	-	26,7 (15,3; 38,1)	34,8 (23,5; 46,0)	-	21,5 (13,1; 30,0)	22,2 (13,7; 30,7)
24. týden	22,2 %	52,0 % ^a	59,4 % ^a	32,9 %	64,1 % ^a	63,7 % ^a
Rozdíl od placeba (95% CI)	-	29,8 (18,6; 41,1)	37,1 (26,1; 48,2)	-	31,2 (22,9; 39,5)	30,8 (22,4; 39,1)
Odpověď ACR 50						
16. týden	12,7 %	22,8 % ^d	26,6 % ^c	9,3 %	28,6 % ^g	20,8 % ^c
Rozdíl od placeba (95% CI)	-	10,2 (1,0; 19,3)	13,9 (4,4; 23,4)	-	19,3 (12,6; 25,9)	11,5 (5,2; 17,7)
24. týden	8,7 %	29,9 % ^b	35,9 % ^b	14,2 %	31,5 % ^g	33,1 % ^c

Rozdíl od placebo (95 % CI)	-	21,4 (12,1; 30,7)	27,2 (17,6; 36,8)	-	17,2 (10,0; 24,4)	18,8 (11,5; 26,1)
Odpověď ACR 70						
24. týden	5,6 %	11,8 % ^d	20,3 % ^b	4,1 %	18,5 % ^g	13,1 % ^c
Rozdíl od placebo (95% CI)	-	6,4 (-0,3; 13,1)	14,8 (6,9; 22,7)	-	14,5 (9,1; 19,9)	9,0 (4,1; 13,8)
LSMean changeⁱ hodnot DAS 28 (CRP) od počátku léčby						
24. týden ^c	-0,70	-1,43 ^b	-1,61 ^b	-0,97	-1,59 ^b	-1,62 ^b
Rozdíl od placebo (95% CI)	-	-0,73 (-0,98; -0,48)	-0,91 (-1,16; -0,66)	-	-0,61 (-0,80; -0,43)	-0,65 (-0,83; -0,47)
Minimální aktivita nemoci (MDA)						
24. týden	11,1 %	22,8 % ^f	30,5 % ^e	6,1 %	25,0 % ^e	18,8 % ^e
Rozdíl od placebo (95% CI)	-	11,9 (2,9; 20,9)	19,3 (9,7; 28,9)	-	18,9 (12,8; 25,0)	12,7 (7,0; 18,4)
Pacienti s ≥ 3 % BSA a IGA ≥ 2						
	n=78	n=82	n=89	n=183	n=176	n=184
Odpověď IGA^h						
24. týden	15,4 %	57,3 % ^b	75,3 % ^b	19,1 %	70,5 % ^b	68,5 % ^b
Rozdíl od placebo (95% CI)	-	42,0 (28,9; 55,1)	60,0 (48,3; 71,8)	-	50,9 (42,2; 59,7)	49,8 (41,2; 58,4)
Odpověď PASI 90						
16. týden	10,3 %	45,1 % ^e	52,8 % ^e	8,2 %	55,1 % ^e	53,8 % ^e
Rozdíl od placebo (95% CI)	-	34,9 (22,2; 47,6)	42,6 (30,5; 54,8)	-	46,6 (38,4; 54,8)	45,6 (37,6; 53,6)
24. týden	11,5 %	50,0 % ^e	62,9 % ^e	9,8 %	68,8 % ^e	60,9 % ^e
Rozdíl od placebo (95% CI)	-	38,6 (25,8; 51,4)	51,7 (39,7; 63,7)	-	58,6 (50,6; 66,6)	51,3 (43,2; 59,3)

^a p < 0,001 (primární cílový parametr)

^b p < 0,001 (hlavní sekundární cílový parametr)

^c p = 0,006 (hlavní sekundární cílový parametr)

^d statisticky nevýznamné p=0,086 (hlavní sekundární cílový parametr)

^e nominální p < 0,001

^f nominální p = 0,012

^g nebylo formálně testováno hierarchickou testovací procedurou, nominální p < 0,001 (hlavní sekundární cílový parametr)

^h definováno jako odpověď IGA 0 (čistá) nebo 1 (minimální) a snížení výchozího skóre IGA u psoriázy o ≥ 2 stupně.

ⁱ LSMean change = změna průměrné hodnoty vypočítané metodou nejmenších čtverců

Ve studiích DISCOVER 1 a DISCOVER 2 se klinická odpověď podle hodnocení míry odpovědi ACR 20/50/70, DAS 28 (CRP), MDA, IGA a PASI 90 udržela do 52. týdne (viz tabulka 9).

Tabulka 9: Klinické odpovědi ve studiích DISCOVER 1 a DISCOVER 2 v 52. týdnu^a

	DISCOVER 1		DISCOVER 2	
	guselkumab 100 mg každých 8 týdnů	guselkumab 100 mg každé 4 týdny	guselkumab 100 mg každých 8 týdnů	guselkumab 100 mg každé 4 týdny
ACR 20				
N ^b	112	124	234	228
% odpovědi	67,9 %	75,8 %	79,1 %	75,9 %

ACR 50				
N ^b	113	124	234	228
% odpovědi	43,4 %	55,6 %	51,3 %	49,1 %
ACR 70				
N ^b	114	124	234	228
% odpovědi	28,9 %	29,8 %	29,5 %	28,1 %
Změna DAS 28 (CRP) od výchozích hodnot				
N ^c	112	123	234	227
Průměrná hodnota (SD)	-2,03 (1,250)	-1,99 (1,062)	-2,08 (1,121)	-2,11 (1,128)
MDA				
N ^b	112	124	234	228
% odpovědi	33,9 %	40,3 %	32,9 %	36,8 %
Pacienti s ≥ 3 % BSA a IGA ≥ 2 na počátku léčby				
Odpověď IGA				
N ^b	75	88	170	173
% odpovědi	69,3 %	83,0 %	77,1 %	84,4 %
PASI 90				
N ^b	75	88	170	173
% odpovědi	66,7 %	76,1 %	77,1 %	81,5 %

^a Po 24. týdnu nebyla žádná skupina léčena placebem.

^b Vyhodnotitelní pacienti s pozorovaným stavem odpovědi.

^c Pacienti mají pozorovanou změnu od výchozích hodnot.

Ve studii DISCOVER 2 se klinická odpověď podle míry odpovědi ACR 20/50/70, DAS 28 (CRP), MDA, IGA a PASI 90 udržela až do 100. týdne (viz tabulka 10).

Tabulka 10: Klinické odpovědi ve studii DISCOVER 2 ve 100. týdnu^a

	guselkumab 100 mg každých 8 týdnů	guselkumab 100 mg každé 4 týdny
ACR 20		
N ^b	223	219
% odpovědi	82,1 %	84,9 %
ACR 50		
N ^b	224	220
% odpovědi	60,7 %	62,3 %
ACR 70		
N ^b	224	220
% odpovědi	39,3 %	38,6 %
Změna DAS 28 (CRP) od výchozích hodnot		
N ^c	223	219
Průměrná hodnota (SD)	-2,37 (1,215)	-2,36 (1,120)
MDA		
N ^b	224	220
% odpovědi	44,6 %	42,7 %
Pacienti s ≥ 3 % BSA a IGA ≥ 2 na počátku léčby		
Odpověď IGA		
N ^b	165	170
% odpovědi	76,4 %	82,4 %

PASI 90		
N ^b	164	170
% odpovědi	75,0 %	80,0 %

^a Po 24. týdnu nebyla žádná skupina léčena placebem.

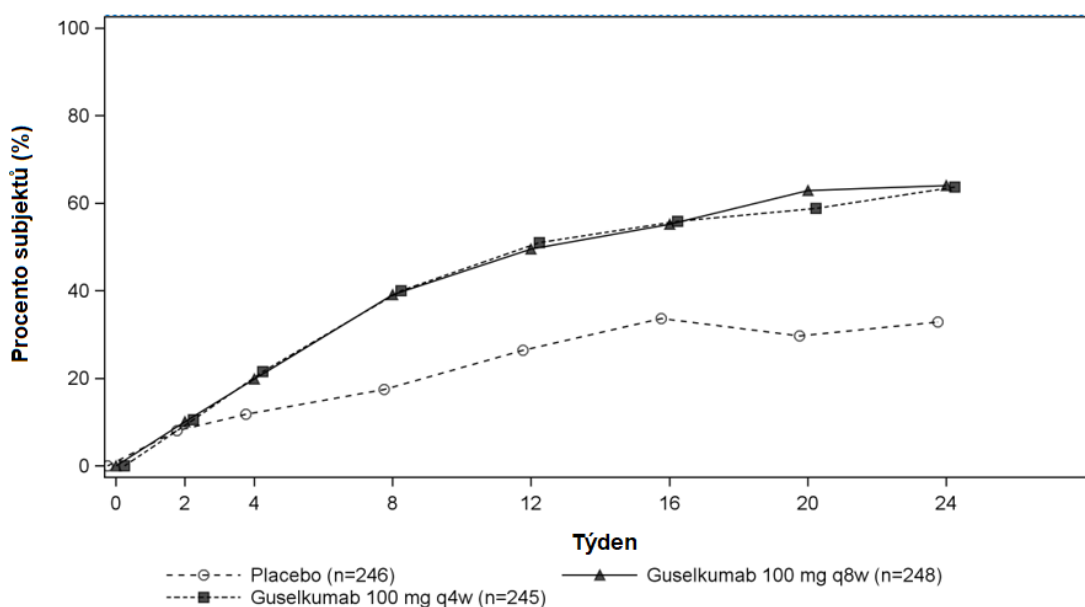
^b Vyhodnotitelní pacienti s pozorovaným stavem odpovědi.

^c Pacienti mají pozorovanou změnu od výchozích hodnot.

Odpověď v čase

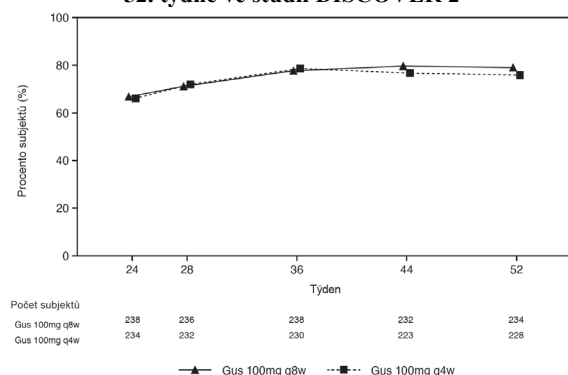
Ve studii DISCOVER 2 byla v porovnání s placebem již ve 4. týdnu v obou skupinách léčených guselkumabem pozorována vyšší míra odpovědi ACR 20, přičemž rozdíl ve výsledcích léčby v čase do 24. týdne nadále rostl (obrázek 5).

Obrázek 5: Odpověď ACR 20 podle návštěv do 24. týdne ve studii DISCOVER 2

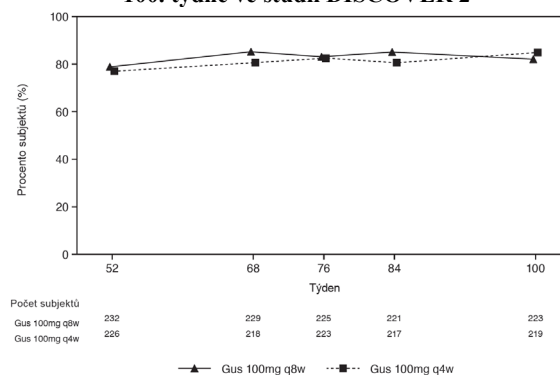


Ve studii DISCOVER 2 byla u pacientů ve 24. týdnu kontinuálně léčených guselkumabem zachována odpověď ACR 20 od 24. do 52. týdne (viz obrázek 6). U pacientů v 52. týdnu kontinuálně léčených guselkumabem byla odpověď ACR 20 zachována od 52. do 100. týdne (viz obrázek 7).

Obrázek 6: Odpověď ACR 20 podle návštěv od 24. do 52. týdne ve studii DISCOVER 2



Obrázek 7: Odpověď ACR 20 podle návštěv od 52. do 100. týdne ve studii DISCOVER 2



Odpovědi pozorované ve skupinách léčených guselkumabem byly podobné bez ohledu na souběžné podávání csDMARD, včetně methotrexátu (DISCOVER 1 a 2). Navíc zkoumání dle věku, pohlaví, rasy, tělesné hmotnosti a předchozího užívání csDMARD (DISCOVER 1 a 2) a předchozího užívání anti-TNFα (DISCOVER 1) nezjistilo rozdíly v odpovědi na guselkumab u těchto podskupin.

Ve studiích DISCOVER 1 a 2 byla zlepšení prokázána u všech složek ACR skóre, včetně hodnocení bolesti pacientem. V obou studiích byl ve 24. týdnu podíl pacientů, kteří dosáhli odpovědi dle modifikovaných kritérií odpovědi PsA (PsARC), vyšší ve skupinách léčených guselkumabem v porovnání s placebem. Odpovědi PsARC byly ve studii DISCOVER 1 zachovány od 24. do 52. týdne a ve studii DISCOVER 2 do 100. týdne.

Daktylitida a entesitida byly hodnoceny na základě souhrnných údajů ze studií DISCOVER 1 a 2. Ve 24. týdnu byl mezi pacienty, kteří měli na začátku léčby daktylitidu, podíl pacientů s vyléčenou daktylitidou vyšší ve skupině léčené guselkumabem každých 8 týdnů (59,4 %, nominální $p < 0,001$) a skupině léčené každé 4 týdny (63,5 %, $p = 0,006$) v porovnání se skupinou léčenou placebem (42,2 %). Ve 24. týdnu byl mezi pacienty, kteří měli na začátku léčby entesitidu, podíl pacientů s vyléčenou entesitidou vyšší ve skupině léčené guselkumabem každých 8 týdnů (49,6 %, nominální $p < 0,001$) a ve skupině léčené každé 4 týdny (44,9 %, $p = 0,006$) v porovnání se skupinou léčenou placebem (29,4 %). V 52. týdnu byly podíly pacientů s vyléčenou daktylitidou (81,2 % ve skupině léčené každých 8 týdnů a 80,4 % ve skupině léčené každé 4 týdny) a vyléčenou entesitidou (62,7 % ve skupině léčené každých 8 týdnů a 60,9 % ve skupině léčené každé 4 týdny) zachovány. Ve studii DISCOVER 2 byl mezi pacienty, kteří měli při zahájení daktylitidu a entesitidu, podíl pacientů s vyléčenou daktylitidou (91,1 % ve skupině léčené každých 8 týdnů a 82,9 % ve skupině léčené každé 4 týdny) a s vyléčenou entesitidou (77,5 % ve skupině léčené každých 8 týdnů a 67,7 % ve skupině léčené každé 4 týdny) ve 100. týdnu zachován.

Ve studiích DISCOVER 1 a 2 vykazovali pacienti léčení guselkumabem, kteří měli jako primární projev spondylitidu s periferní artritidou výraznější zlepšení výchozích hodnot Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) v porovnání s placebem ve 24. týdnu. Zlepšení BASDAI bylo ve studii DISCOVER 1 zachováno od 24. do 52. týdne a ve studii DISCOVER 2 do 100. týdne.

Radiografická odpověď

V studii DISCOVER 2 byla inhibice progresu strukturálního poškození měřena radiograficky a vyjádřena jako průměrná změna od hodnoty na počátku léčby v celkovém modifikovaném skóre van der Heijdeov-Sharpa (vdH-S). Ve 24. týdnu vykazala skupina léčená guselkumabem každé 4 týdny statisticky významně nižší radiografickou progresi a skupina léčená guselkumabem každých 8 týdnů vykazala numericky nižší progresi než placebo (tabulka 11). Pozorovaný přínos guselkumabu v dávkovacím

režimu každé 4 týdny na inhibici radiografické progresu (tj. menší změna oproti výchozím hodnotám skóre vdH-S ve skupině léčené každé 4 týdny versus placebo) byl výraznější u pacientů s vysokou hodnotou C-reaktivního proteinu a vysokým počtem kloubů s erozí na počátku léčby.

Tabulka 11: Změna celkového modifikovaného skóre vdH-S od hodnot na počátku léčby ve 24. týdnu ve studii DISCOVER 2

	N	LSMean change ^c (95% CI ^d) modifikovaného skóre vdH-S od hodnot na počátku léčby ve 24. týdnu
Placebo	246	0,95 (0,61; 1,29)
guselkumab 100 mg každých 8 týdnů	248	0,52 ^a (0,18; 0,86)
guselkumab 100 mg každé 4 týdny	245	0,29 ^b (-0,05; 0,63)

^a statisticky nevýznamné $p = 0,068$ (hlavní sekundární cílový parametr).

^b $p = 0,006$ (hlavní sekundární cílový parametr).

^c LSMean change = průměrná hodnota změny získaná metodou nejmenších čtverců.

^d CI = interval spolehlivosti.

V 52. týdnu a ve 100. týdnu byla průměrná hodnota změny celkového modifikovaného skóre vdH-S ve skupinách léčených guselkumabem každých 8 týdnů a každé 4 týdny od hodnot na počátku léčby podobná (tabulka 12).

Tabulka 12: Změna celkového modifikovaného skóre vdH-S od hodnot na počátku léčby v 52. týdnu a ve 100. týdnu ve studii DISCOVER 2

	N ^a	Průměrná hodnota změny ^a (SD ^b) celkového modifikovaného skóre vdH-S od hodnot na počátku léčby
52. týden		
guselkumab 100 mg každých 8 týdnů	235	0,97 (3,623)
guselkumab 100 mg každé 4 týdny	229	1,07 (3,843)
100. týden		
guselkumab 100 mg každých 8 týdnů	216	1,50 (4,393)
guselkumab 100 mg každé 4 týdny	211	1,68 (7,018)

^a Vyhodnotitelní pacienti pozorovali ve specifikovaném období změnu

^b SD = standardní odchylka

Poznámka: po 24. týdnu nebyla žádná skupina léčena placebem

Fyzické funkce a kvalita života související se zdravím

Ve studiích DISCOVER 1 a 2 vykazovali ve 24. týdnu pacienti léčení guselkumabem v porovnání s placebem významné zlepšení ($p < 0,001$) fyzických funkcí hodnocených pomocí dotazníku Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI). Zlepšení HAQ-DI bylo ve studii DISCOVER 1 zachováno od 24. do 52. týdne a ve studii DISCOVER 2 do 100. týdne.

U pacientů léčených guselkumabem bylo ve 24. týdnu ve studii DISCOVER 1 ($p < 0,001$ pro obě dávkové skupiny) a DISCOVER 2 ($p = 0,006$ pro skupinu podávání každé 4 týdny) v porovnání s placebem pozorováno významně větší zlepšení skóre SF-36 Physical Component Summary (PCS) od hodnot na počátku léčby. Ve 24. týdnu bylo v obou studiích v porovnání s placebem u pacientů léčených guselkumabem pozorován větší nárůst skóre Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F) od hodnot na počátku léčby. Ve studii DISCOVER 2 byla ve 24. týdnu v porovnání s placebem pozorováno větší zlepšení kvality života související se zdravím měřené pomocí dotazníku

Dermatology Life Quality Index (DLQI). Zlepšení skóre SF-36 PCS, FACIT-F a DLQI byla ve studii DISCOVER 1 zachována od 24. do 52. týdne a ve studii DISCOVER 2 do 100. týdne.

Ulcerózní kolitida

Účinnost a bezpečnost guselkumabu byly hodnoceny ve dvou multicentrických, randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích fáze III (studie indukční léčby QUASAR a studie udržovací léčby QUASAR) u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou, kteří měli nedostatečnou odpověď nebo ztrátu odpovědi na kortikosteroidy, konvenční imunomodulátory (AZA, 6-MP), biologickou léčbu (blokátory TNF, vedolizumab) a/nebo inhibitor Janusovy kinázy (JAK), nebo tyto léčby netolerovali. Navíc byla účinnost a bezpečnost guselkumabu hodnocena v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii fáze IIb zjišťující indukční dávku (studie indukčního dávkovacího rozmezí QUASAR), do které byla zařazena podobná populace pacientů s ulcerózní kolitidou jako v indukční studii fáze III.

Aktivita onemocnění byla hodnocena pomocí modifikovaného Mayo skóre (mMS), což je tříslůžkové Mayo skóre (0-9), které sestává ze součtu následujících subskóre (0 až 3 pro každé subskóre): frekvence stolice (SFS), rektální krvácení (RBS) a centrálně hodnocené endoskopické nálezy (ES). Středně těžká až těžká aktivní ulcerózní kolitida byla definována jako mMS mezi 5 a 9, $RBS \geq 1$ a ES 2 (definováno výrazným erytémem, vymizením cévní kresby, křehkou sliznicí a/nebo erozemi) nebo ES 3 (definováno spontánním krvácením a ulcerací).

Indukční studie: QUASAR IS

V indukční studii QUASAR IS byli pacienti randomizováni v poměru 3:2 buď do skupiny léčené dávkou 200 mg guselkumabu, nebo do skupiny léčené placebem, podávanými v intravenózní infuzi v 0., 4. a 8. týdnu. Hodnoceno bylo celkem 701 pacientů. Na počátku studie byl medián mMS 7, přičemž 35,5 % pacientů mělo výchozí mMS 5 až 6 a 64,5 % pacientů mělo mMS 7 až 9, a 67,9 % pacientů mělo výchozí ES 3. Medián věku byl 39 let (rozmezí od 18 do 79 let); 43,1 % byly ženy a 72,5 % se identifikovalo jako běloši, 21,4 % jako Asijci a 1 % jako černoši.

Zařazeným pacientům bylo povoleno užívat stabilní dávky perorálních aminosalicylátů, MTX, 6-MP, AZA a/nebo perorálních kortikosteroidů. Na počátku studie dostávalo 72,5 % pacientů aminosalicyláty, 20,8 % pacientů dostávalo imunomodulátory (MTX, 6-MP nebo AZA) a 43,1 % pacientů dostávalo kortikosteroidy. Souběžné biologické léčby, ani inhibitory JAK nebyly povoleny.

U celkem 49,1 % pacientů předtím selhala nejméně jedna biologická léčba a/nebo inhibitor JAK. Z těchto pacientů u 87,5 % předtím selhal blokátor TNF, u 54,1 % vedolizumab a u 18 % inhibitor JAK, přičemž u 47,4 % selhala léčba dvěma nebo více těmito terapiemi. Celkem 48,4 % pacientů dosud nebylo léčeno biologickou léčbou ani inhibitorem JAK, přičemž 2,6 % předtím dostávalo biologickou léčbu nebo inhibitor JAK, ale nedošlo u nich k selhání.

Primárním cílovým parametrem byla klinická remise definovaná pomocí mMS ve 12. týdnu. Sekundární cílové parametry ve 12. týdnu zahrnovaly symptomatickou remisi, endoskopické hojení, klinickou odpověď, histologicko-endoskopické hojení sliznice, odpověď u únavy a IBDQ remisi (tabulka 13).

Významně vyšší podíly pacientů byly ve 12. týdnu v klinické remisi ve skupině léčené guselkumabem v porovnání se skupinou léčenou placebem.

Tabulka 13: Podíl pacientů, kteří ve 12. týdnu studie QUASAR IS splňovali cílové parametry účinnosti

Cílový parametr	Placebo %	Guselkumab 200 mg intravenózní indukční léčba^a %	Rozdíl v léčbě (95% CI)
Klinická remise^b			
Celá populace	8 % (n=280)	23 % (n=421)	15 % (10 %, 20 %) ^c
Dosud neléčení biologickou léčbou ani inhibítorem JAK ^d	12 % (n=137)	32 % (n=202)	20 % (12 %, 28 %)
Předchozí selhání biologické léčby a/nebo inhibitoru JAK ^e	4 % (n=136)	13 % (n=208)	9 % (3 %, 14 %)
Symptomatická remise^f			
Celá populace	21 % (n=280)	50 % (n=421)	29 % (23 %, 36 %) ^c
Dosud neléčení biologickou léčbou ani inhibítorem JAK ^d	26 % (n=137)	60 % (n=202)	34 % (24 %, 44 %)
Předchozí selhání biologické léčby a/nebo inhibitoru JAK ^e	14 % (n=136)	38 % (n=208)	24 % (16 %, 33 %)
Endoskopické hojení^g			
Celá populace	11 % (n=280)	27 % (n=421)	16 % (10 %, 21 %) ^c
Dosud neléčení biologickou léčbou ani inhibítorem JAK ^d	17 % (n=137)	38 % (n=202)	21 % (12 %, 30 %)
Předchozí selhání biologické léčby a/nebo inhibitoru JAK ^e	5 % (n=136)	15 % (n=208)	10 % (4 %, 16 %)
Klinická odpověď^h			
Celá populace	28 % (n=280)	62 % (n=421)	34 % (27 %, 41 %) ^c
Dosud neléčení biologickou léčbou ani inhibítorem JAK ^d	35 % (n=137)	71 % (n=202)	36 % (26 %, 46 %)
Předchozí selhání biologické léčby a/nebo inhibitoru JAK ^e	20 % (n=136)	51 % (n=208)	32 % (22 %, 41 %)
Histologicko-endoskopické hojení slizniceⁱ			
Celá populace	8 % (n=280)	24 % (n=421)	16 % (11 %, 21 %) ^c
Dosud neléčení biologickou léčbou ani inhibítorem JAK ^d	11 % (n=137)	33 % (n=202)	22 % (13 %, 30 %)
Předchozí selhání biologické léčby a/nebo inhibitoru JAK ^e	4 % (n=136)	13 % (n=208)	9 % (3 %, 15 %)
Odpověď u únavy^j			
Celá populace	21 % (n=280)	41 % (n=421)	20 % (13 %, 26 %) ^c
Dosud neléčení biologickou léčbou ani inhibítorem JAK ^d	29 % (n=137)	42 % (n=202)	12 % (2 %, 23 %)
Předchozí selhání biologické léčby a/nebo inhibitoru JAK ^e	13 % (n=136)	38 % (n=208)	25 % (17 %, 34 %)
IBDQ remise^k			
Celá populace	30 % (n=280)	51 % (n=421)	22 % (15 %, 29 %) ^c

Dosud neléčení biologickou léčbou ani inhibítorem JAK ^d	34 % (n=137)	62 % (n=202)	28 % (18 %, 38 %)
Předchozí selhání biologické léčby a/nebo inhibítoru JAK ^e	24 % (n=136)	39 % (n=208)	15 % (5 %, 25 %)

^a Guselkumab 200 mg jako intravenózní indukční léčba v 0., 4. a 8. týdnu.

^b Subskóre frekvence stolice 0 nebo 1 a žádné zvýšení oproti výchozímu stavu, subskóre rektálního krvácení 0 a endoskopické subskóre 0 nebo 1 bez křehkosti sliznic.

^c $p < 0,001$, upravený rozdíl v léčbě (95% CI) na základě Cochranovy-Mantelovy-Haenszelovy metody (upraveno podle stratifikačních faktorů: stav selhání biologické léčby a/nebo léčby inhibítorem JAK a souběžné užívání kortikosteroidů ve výchozím stavu).

^d Další 7 pacientů ve skupině léčené placebem a 11 pacientů ve skupině léčené guselkumabem bylo předtím vystaveno biologické léčbě nebo inhibítoru JAK, ale nedošlo u nich k selhání této léčby.

^e Zahrnuje nedostatečnou odpověď nebo ztrátu odpovědi na biologickou léčbu (blokátory TNF, vedolizumab) a/nebo inhibitor Janusovy kinázy (JAK) při léčbě ulcerózní kolitidy, nebo jejich intoleranci.

^f Subskóre frekvence stolice 0 nebo 1 a žádné zvýšení od výchozího stavu indukční léčby, a subskóre rektálního krvácení 0.

^g Endoskopické subskóre 0 nebo 1 bez křehkosti sliznic.

^h Pokles modifikovaného Mayo skóre od výchozího stavu indukční léčby o $\geq 30\%$ a ≥ 2 body, buď s poklesem subskóre rektálního krvácení z výchozích hodnot o ≥ 1 bod, nebo se subskóre rektálního krvácení 0 nebo 1.

ⁱ Kombinace histologického hojení [infiltrace neutrofilů u $< 5\%$ krypt, žádná destrukce krypt a žádné eroze, ulcerace ani granulační tkáň podle Geboesova klasifikačního systému] a endoskopického hojení, jak je definováno výše.

^j Únava byla hodnocena pomocí formuláře PROMIS-Fatigue Short form 7a. Odpověď u únavy byla definována jako zlepšení z výchozích hodnot o ≥ 7 bodů, což se považuje za klinicky významné.

^k Celkové skóre Dotazníku kvality života pro zánětlivé onemocnění střev (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; IBDQ) ≥ 170 .

Studie QUASAR IS a studie indukčního dávkovacího rozmezí QUASAR také zahrnuly 48 pacientů s výchozí hodnotou mMS 4, včetně ES 2 nebo 3 a RBS ≥ 1 . U pacientů s výchozí hodnotou mMS 4 byla účinnost guselkumabu ve vztahu k placebu, měřená klinickou remisí, klinickou odpovědí a endoskopickým hojením ve 12. týdnu, konzistentní s celkovou populací pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou.

Subskóre rektálního krvácení a frekvence stolice

U pacientů léčených guselkumabem byl již ve 2. týdnu pozorován pokles subskóre rektálního krvácení a frekvence stolice a pokles pokračoval až do 12. týdne

Udržovací studie: QUASAR MS

Studie QUASAR MS hodnotila 568 pacientů, kteří dosáhli klinické odpovědi za 12 týdnů po intravenózním podání guselkumabu buď ve studii QUASAR IS, nebo ve studii indukčního dávkovacího rozmezí QUASAR. Ve studii QUASAR MS byli tito pacienti randomizováni do skupiny se subkutánním udržovacím režimem buď v dávce 100 mg guselkumabu každých 8 týdnů, nebo 200 mg guselkumabu každé 4 týdny, nebo placebem po dobu 44 týdnů.

Primárním cílovým parametrem byla klinická remise definovaná pomocí mMS ve 44. týdnu. Sekundární cílové parametry ve 44. týdnu zahrnovaly, mimo jiné, symptomatickou remisi, endoskopické hojení, klinickou remisi bez kortikosteroidů, histologicko-endoskopické hojení sliznice, odpověď u únavy a IBDQ remisi (tabulka 14).

Významně vyšší podíly pacientů byly ve 44. týdnu v klinické remisi v obou skupinách léčených guselkumabem v porovnání se skupinou léčenou placebem.

Tabulka 14: Podíl pacientů, kteří ve 44. týdnu ve studii QUASAR MS splňovali cílové parametry účinnosti

Cílový parametr	Placebo %	Guselkumab 100 mg q8w subkutánní injekce ^a %	Guselkumab 200 mg q4w subkutánní injekce ^b %	Rozdíl v léčbě (95% CI)	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Klinická remise ^c					
Celá populace ^d	19 % (n=190)	45 % (n=188)	50 % (n=190)	25 % (16 %, 34 %) ^e	30 % (21 %, 38 %) ^e
Dosud neléčení biologickou léčbou ani inhibitorem JAK ^f	26 % (n=108)	50 % (n=105)	58 % (n=96)	24 % (12 %, 36 %)	29 % (17 %, 41 %)
Předchozí selhání biologické léčby a/nebo inhibitoru JAK ^g	8 % (n=75)	40 % (n=77)	40 % (n=88)	30 % (19 %, 42 %)	32 % (21 %, 44 %)
Symptomatická remise ^h					
Celá populace ^d	37 % (n=190)	70 % (n=188)	69 % (n=190)	32 % (23 %, 41 %) ^e	31 % (21 %, 40 %) ^e
Dosud neléčení biologickou léčbou ani inhibitorem JAK ^f	46 % (n=108)	74 % (n=105)	76 % (n=96)	28 % (15 %, 40 %)	28 % (15 %, 41 %)
Předchozí selhání biologické léčby a/nebo inhibitoru JAK ^g	24 % (n=75)	65 % (n=77)	60 % (n=88)	39 % (26 %, 52 %)	37 % (23 %, 50 %)
Klinická remise bez kortikosteroidů ⁱ					
Celá populace ^d	18 % (n=190)	45 % (n=188)	49 % (n=190)	26 % (17 %,34 %) ^e	29 % (20 %, 38 %) ^e
Dosud neléčení biologickou léčbou ani inhibitorem JAK ^f	26 % (n=108)	50 % (n=105)	56 % (n=96)	24 % (12 %, 36 %)	27 % (14 %, 39 %)
Předchozí selhání biologické léčby a/nebo inhibitoru JAK ^g	7 % (n=75)	40 % (n=77)	40 % (n=88)	32 % (21 %, 43 %)	34 % (23 %, 45 %)
Endoskopické hojení ^j					
Celá populace ^d	19 % (n=190)	49 % (n=188)	52 % (n=190)	30 % (21 %, 38 %) ^e	31 % (22 %, 40 %) ^e
Dosud neléčení biologickou léčbou ani inhibitorem JAK ^f	26 % (n=108)	53 % (n=105)	59 % (n=96)	27 % (15 %, 40 %)	30 % (18 %, 42 %)
Předchozí selhání biologické léčby a/nebo inhibitoru JAK ^g	8 % (n=75)	45 % (n=77)	42 % (n=88)	36 % (24 %, 48 %)	35 % (23 %, 46 %)
Histologicko-endoskopické hojení sliznice ^k					
Celá populace ^d	17 % (n=190)	44 % (n=188)	48 % (n=190)	26 % (17 %, 34 %) ^e	30 % (21 %, 38 %) ^e
Dosud neléčení biologickou léčbou ani inhibitorem JAK ^f	23 % (n=108)	50 % (n=105)	56 % (n=96)	26 % (14 %, 38 %)	30 % (17 %, 42 %)

Předchozí selhání biologické léčby a/nebo inhibitoru JAK ^g	8 % (n=75)	38 % (n=77)	39 % (n=88)	28 % (16 %, 39 %)	31 % (20 %, 43 %)
Klinická odpověď^l					
Celá populace ^d	43 % (n=190)	78 % (n=188)	75 % (n=190)	34 % (25 %, 43 %) ^c	31 % (21 %, 40 %) ^c
Dosud neléčení biologickou léčbou ani inhibítorem JAK ^f	54 % (n=108)	83 % (n=105)	81 % (n=96)	29 % (17 %, 41 %)	26 % (14 %, 39 %)
Předchozí selhání biologické léčby a/nebo inhibitoru JAK ^g	28 % (n=75)	70 % (n=77)	67 % (n=88)	41 % (27 %, 54 %)	39 % (26 %, 53 %)
Udržení klinické remise ve 44. týdnu u pacientů, kteří za 12 týdnů po indukční léčbě dosáhli klinické remise					
Celá populace ^a	34 % (n=59)	61 % (n=66)	72 % (n=69)	26 % (9 %, 43 %) ^m	38 % (23 %, 54 %) ^c
Dosud neléčení biologickou léčbou ani inhibítorem JAK ^r	34 % (n=41)	65 % (n=43)	79 % (n=48)	31 % (9 %, 51 %)	45 % (25 %, 62 %)
Předchozí selhání biologické léčby a/nebo inhibitoru JAK ^g	27 % (n=15)	60 % (n=20)	56 % (n=18)	33 % (-1 %, 62 %)	29 % (-6 %, 59 %)
Endoskopická normalizaceⁿ					
Celá populace ^d	15 % (n=190)	35 % (n=188)	34 % (n=190)	18 % (10 %, 27 %) ^c	17 % (9 %, 25 %) ^c
Dosud neléčení biologickou léčbou ani inhibítorem JAK ^f	20 % (n=108)	38 % (n=105)	42 % (n=96)	17 % (6 %, 29 %)	17 % (6 %, 29 %)
Předchozí selhání biologické léčby a/nebo inhibitoru JAK ^g	8 % (n=75)	31 % (n=77)	24 % (n=88)	21 % (10 %, 33 %)	16 % (6 %, 26 %)
Odpověď u únavy^o					
Celá populace ^d	29 % (n=190)	51 % (n=188)	43 % (n=190)	20 % (11 %, 29 %) ^c	13 % (3 %, 22 %) ^m
Dosud neléčení biologickou léčbou ani inhibítorem JAK ^f	36 % (n=108)	51 % (n=105)	53 % (n=96)	15 % (2 %, 28 %)	16 % (3 %, 29 %)
Předchozí selhání biologické léčby a/nebo inhibitoru JAK ^g	19 % (n=75)	47 % (n=77)	32 % (n=88)	27 % (13 %, 40 %)	13 % (1 %, 26 %)
IBDQ remise^p					
Celá populace ^d	37 % (n=190)	64 % (n=188)	64 % (n=190)	26 % (17 %, 36 %) ^c	26 % (16 %, 35 %) ^c
Dosud neléčení biologickou léčbou ani inhibítorem JAK ^f	49 % (n=108)	68 % (n=105)	74 % (n=96)	19 % (6 %, 32 %)	24 % (11 %, 37 %)

Předchozí selhání biologické léčby a/nebo inhibitoru JAK ^g	19 % (n=75)	58 % (n=77)	53 % (n=88)	38 % (26 %, 50 %)	35 % (23 %, 48 %)
---	-------------	-------------	-------------	----------------------	----------------------

- ^a Guselkumab 100 mg jako subkutánní injekce každých 8 týdnů po indukčním režimu.
- ^b Guselkumab 200 mg jako subkutánní injekce každé 4 týdny po indukčním režimu.
- ^c Subskóre frekvence stolice 0 nebo 1 a žádné zvýšení oproti výchozímu stavu, subskóre rektálního krvácení 0 a endoskopické subskóre 0 nebo 1 bez křehkosti sliznic.
- ^d Pacienti, kteří za 12 týdnů po intravenózním podání guselkumabu buď ve studii QUASAR IS, nebo ve studii indukčního dávkovacího rozmezí QUASAR dosáhli klinické odpovědi.
- ^e $p < 0,001$, upravený rozdíl v léčbě (95% CI) na základě Cochranovy-Mantelovy-Haenszelovy metody, upraveno podle randomizačních stratifikačních faktorů.
- ^f Dalších 7 pacientů ve skupině léčené placebem, 6 pacientů ve skupině léčené guselkumabem 100 mg a 6 pacientů ve skupině léčené guselkumabem 200 mg bylo předtím vystaveno biologické léčbě nebo inhibitoru JAK, ale nedošlo u nich k selhání této léčby.
- ^g Zahrnuje nedostatečnou odpověď nebo ztrátu odpovědi na biologickou léčbu (blokátory TNF, vedolizumab) a/nebo inhibitor Janusovy kinázy (JAK) při léčbě ulcerózní kolitidy, nebo jejich intoleranci.
- ^h Subskóre frekvence stolice 0 nebo 1 a žádné zvýšení od výchozího stavu indukční léčby, a subskóre rektálního krvácení 0.
- ⁱ Nevyžadovali žádnou léčbu kortikosteroidy nejméně 8 týdnů před 44. týdnem a také ve 44. týdnu splňovali kritéria klinické remise.
- ^j Endoskopické subskóre 0 nebo 1 bez křehkosti sliznic.
- ^k Kombinace histologického hojení [infiltrace neutrofilů u < 5 % krypt, žádná destrukce krypt a žádné eroze, ulcerace ani granulační tkáň podle Geboesova klasifikačního systému] a endoskopického hojení, jak je definováno výše.
- ^l Pokles modifikovaného Mayo skóre od výchozího stavu indukční léčby o ≥ 30 % a ≥ 2 body, buď s poklesem subskóre rektálního krvácení z výchozích hodnot o ≥ 1 bod, nebo se subskóre rektálního krvácení 0 nebo 1.
- ^m $p < 0,01$, upravený rozdíl v léčbě (95% CI) na základě Cochranovy-Mantelovy-Haenszelovy metody, upraveno podle randomizačních stratifikačních faktorů
- ⁿ Endoskopické subskóre 0.
- ^o Únava byla hodnocena pomocí formuláře PROMIS-Fatigue Short form 7a. Odpověď u únavy byla definována jako zlepšení z výchozích hodnot indukční léčby o ≥ 7 bodů, což se považuje za klinicky významné.
- ^p Celkové skóre v Dotazníku kvality života pro zánětlivé onemocnění střev (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; IBDQ) ≥ 170 .
- ^q Subjekty, které ve 12. týdnu po intravenózním podávání guselkumabu buď v indukční studii QUASAR, nebo ve studii indukčního dávkovacího rozmezí QUASAR dosáhly klinické remise.
- ^r Další 3 pacienti ve skupině léčené placebem, 3 pacienti ve skupině léčené guselkumabem 100 mg a 3 pacienti ve skupině léčené guselkumabem 200 mg byli předtím vystaveni biologické léčbě nebo inhibitoru JAK, ale nedošlo u nich k selhání této léčby.

Ve studiích QUASAR IS a QUASAR MS byla účinnost a bezpečnost guselkumabu prokázána konzistentně bez ohledu na věk, pohlaví, rasu, tělesnou hmotnost a předchozí terapii biologickou léčbou nebo inhibitory JAK.

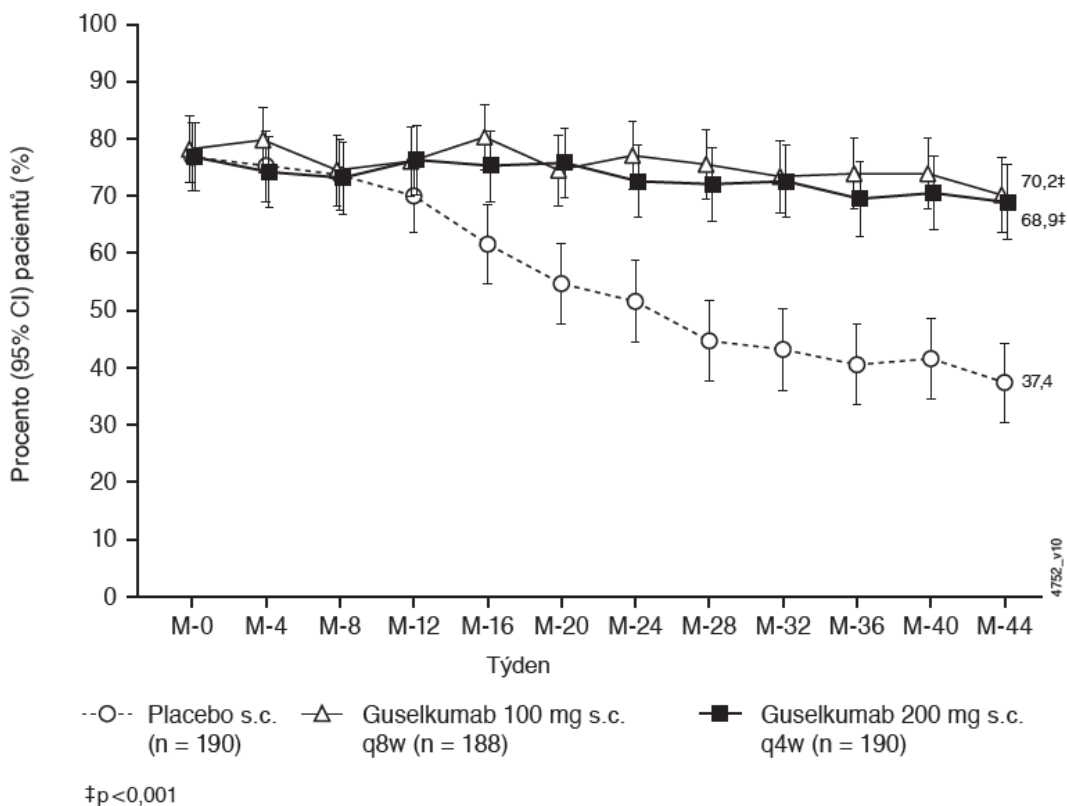
Ve studii QUASAR MS měli pacienti s vysokou zánětlivou zátěží po dokončení indukčního podávání další přínos při podávání guselkumabu v dávce 200 mg subkutánně každé 4 týdny v porovnání s podáváním dávky 100 mg subkutánně každých 8 týdnů. Ve 44. týdnu byly mezi těmito dvěma skupinami dávkování guselkumabu u pacientů s hladinou CRP > 3 mg/l po dokončení indukčního podávání pozorovány klinicky významné numerické rozdíly > 15 % pro následující cílové parametry: klinická remise (48 % 200 mg q4w vs. 30 % 100 mg q8w), udržení klinické remise (88 % 200 mg q4w vs. 50 % 100 mg q8w), klinická remise bez kortikosteroidů (46 % 200 mg q4w vs. 30 % 100 mg q8w), endoskopické hojení (52 % 200 mg q4w vs. 35 % 100 mg q8w) a histologicko-endoskopické hojení sliznice (46 % 200 mg q4w vs. 29 % 100 mg q8w).

Studie QUASAR MS zahrnuje 31 pacientů s výchozí indukční hodnotou mMS 4, včetně ES 2 nebo 3 a RBS ≥ 1 , kteří za 12 týdnů po intravenózním podání guselkumabu ve studii QUASAR IS nebo ve studii indukčního dávkovacího rozmezí QUASAR dosáhli klinické odpovědi. U těchto pacientů byla účinnost guselkumabu v porovnání s placebem, měřená klinickou remisí, klinickou odpovědí a endoskopickým hojením ve 44. týdnu, v souladu s výsledky celkové populace.

Symptomatická remise v čase

Ve studii QUASAR MS byla symptomatická remise definována jako subskóre frekvence stolice 0 nebo 1, které se nezvýšilo od výchozí indukční hodnoty, a subskóre rektálního krvácení 0. Tato remise se udržela až do 44. týdne v obou skupinách léčených guselkumabem, zatímco ve skupině léčené placebem došlo k poklesu (obrázek 8):

Obrázek 8: Podíl pacientů v symptomatické remisi do 44. týdne ve studii QUASAR MS



Respondéři na prodlouženou léčbu guselkumabem ve 24. týdnu

Pacienti léčení guselkumabem, kteří při indukční léčbě ve 12. týdnu nedosáhli klinické odpovědi, dostávali guselkumab v dávce 200 mg subkutánně ve 12., 16. a 20. týdnu. Ve studii QUASAR IS dosáhlo 66 ze 120 (55 %) pacientů léčených guselkumabem, kteří nebyli v klinické odpovědi ve 12. týdnu indukce, klinické odpovědi ve 24. týdnu. Respondéři na guselkumab ve 24. týdnu vstoupili do studie QUASAR MS a dostávali subkutánně dávku 200 mg guselkumabu každé 4 týdny. Ve 44. týdnu studie QUASAR MS si udrželo 83 ze 123 (67 %) těchto pacientů klinickou odpověď a 37 ze 123 (30 %) pacientů dosáhlo klinické remise.

Opětovné dosažení účinnosti po ztrátě odpovědi na guselkumab

Devatenáct pacientů, kteří dostávali guselkumab v dávce 100 mg subkutánně každých 8 týdnů, u kterých došlo k první ztrátě odpovědi (10 %) mezi 8. a 32. týdnem ve studii QUASAR MS, dostávalo zaslepeně guselkumab v dávce 200 mg subkutánně každé 4 týdny, přičemž po 12 týdnech 11 z těchto pacientů (58 %) dosáhlo symptomatické odpovědi a 5 pacientů (26 %) dosáhlo symptomatické remise.

Histologické a endoskopické hodnocení

Histologická remise byla definována jako Geboesovo histologické skóre ≤ 2 B.0 (nepřítomnost neutrofilů ve sliznici [jak v lamina propria, tak v epitelu], žádná destrukce krypt a žádné eroze, ulcerace ani granulační tkáň podle Geboesova klasifikačního systému). Ve studii QUASAR IS bylo ve 12. týdnu dosaženo histologické remise u 40 % pacientů léčených guselkumabem a u 19 % pacientů ve skupině léčené placebem. Ve studii QUASAR MS bylo ve 44. týdnu histologické remise dosaženo u 59 % pacientů léčených guselkumabem v dávce 100 mg subkutánně každých 8 týdnů a u 61 % pacientů léčených guselkumabem v dávce 200 mg subkutánně každé 4 týdny a u 27 % pacientů ve skupině léčené placebem.

Normalizace endoskopického vzhledu sliznice byla definována jako ES 0. Ve studii QUASAR IS bylo ve 12. týdnu dosaženo endoskopické normalizace u 15 % pacientů léčených guselkumabem a u 5 % pacientů ve skupině léčené placebem.

Kompozitní histologicko-endoskopické slizniční výsledky

Kombinované symptomatické remise, endoskopické normalizace, histologické remise a fekální kalprotektin ≤ 250 mg/kg ve 44. týdnu dosáhlo větší procento pacientů léčených guselkumabem v dávce 100 mg subkutánně každých 8 týdnů nebo 200 mg subkutánně každé 4 týdny v porovnání s placebem (22 % a 28 % vs 9 %, v uvedeném pořadí).

Kvalita života související se zdravím

Ve 12. týdnu studie QUASAR IS vykazovali pacienti léčení guselkumabem v porovnání s placebem výraznější a klinicky významná zlepšení z výchozích hodnot v kvalitě života specifické pro zánětlivé onemocnění střev (IBD), hodnocené pomocí celkového skóre IBDQ, a ve všech doménách skóre IBDQ (střevní příznaky včetně bolesti břicha a silného nucení na stolici, systémových funkcí, emočních funkcí a sociálních funkcí). Tato zlepšení byla udržena do 44. týdne ve studii QUASAR MS u pacientů léčených guselkumabem.

Hospitalizace související s ulcerózní kolitidou

Do 12. týdne studie QUASAR IS došlo k hospitalizacím souvisejícím s ulcerózní kolitidou u nižšího podílu pacientů ve skupině léčené guselkumabem v porovnání se skupinou léčenou placebem (1,9 %, 8/421 vs. 5,4 %, 15/280).

Crohnova choroba

Účinnost a bezpečnost guselkumabu byly hodnoceny ve třech klinických studiích fáze III u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou, kteří měli nedostatečnou odpověď nebo ztrátu odpovědi buď na perorální kortikosteroidy, konvenční imunomodulátory (AZA, 6-MP, MTX) a/nebo na biologickou léčbu (blokátor TNF nebo vedolizumab) nebo je netolerovali: dvě identicky designované, 48týdenní, multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem a aktivním komparátorem kontrolované (ustekinumab) studie s paralelní skupinou (GALAXI 2 a GALAXI 3) a jedna 24týdenní, multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie s paralelní skupinou (GRAVITI). Všechny tři studie měly treat-through design: pacienti randomizovaní do skupiny léčené guselkumabem (nebo ustekinumabem ve studiích GALAXI 2 a GALAXI 3) setrvali na této léčbě po celou dobu trvání studie.

Studie GALAXI 2 a GALAXI 3

Ve studiích fáze III GALAXI 2 a GALAXI 3 byla středně těžká až těžká aktivní Crohnova choroba definována jako skóre indexu aktivity Crohnovy choroby (Crohn's Disease Activity Index, CDAI) ≥ 220 a ≤ 450 a jednoduché endoskopické skóre Crohnovy choroby (Simple Endoscopic Score for CD, SES-CD) ≥ 6 (nebo ≥ 4 u pacientů s izolovaným onemocněním ilea). Dodatečná kritéria ve studiích GALAXI

2/3 zahrnovala průměrnou denní četnost stolice (SF) > 3 nebo průměrné denní skóre bolesti břicha (AP) > 1.

Ve studiích GALAXI 2 a GALAXI 3 byli pacienti randomizováni v poměru 2:2:2:1 do skupiny léčené guselkumabem 200 mg v intravenózní indukční dávce v týdnech 0, 4 a 8, následované guselkumabem 200 mg subkutánně q4w v udržovací léčbě; nebo do skupiny léčené guselkumabem 200 mg v intravenózní indukční dávce v týdnech 0, 4 a 8, následované guselkumabem 100 mg subkutánně q8w v udržovací léčbě; nebo do skupiny léčené ustekinumabem přibližně 6 mg/kg v intravenózní indukční dávce v týdnu 0, následované ustekinumabem 90 mg subkutánně q8w v udržovací léčbě nebo do skupiny léčené placebem. Non-respondéři na placebo dostávali od 12. týdne ustekinumab.

Ve studiích GALAXI 2 (n=508) a GALAXI 3 (n=513) bylo celkem hodnoceno 1 021 pacientů. Medián věku byl 34 let (rozmezí od 18 do 83 let), 57,6 % byli muži a 74,3 % bylo identifikováno jako běloši, 21,3 % jako Asijci a 1,5 % jako černoši.

Ve studii GALAXI 2 u 52,8 % pacientů předtím došlo k selhání alespoň jedné biologické léčby (50,6 % netolerovalo alespoň jednu předchozí léčbu zaměřenou proti TNF α nebo u nich tato léčba selhala, 7,5 % netolerovalo předchozí léčbu vedolizumabem nebo u nich tato léčba selhala), 41,9 % dosud biologickými léky léčeno nebylo a 5,3 % předtím biologickou léčbu dostávalo, nicméně k selhání léčby nedošlo. Při zahájení 37,4 % těchto pacientů dostávalo perorální kortikosteroidy a 29,9 % těchto pacientů dostávalo konvenční imunomodulátory.

Ve studii GALAXI 3 u 51,9 % pacientů předtím došlo k selhání alespoň jedné biologické léčby (50,3 % netolerovalo alespoň jednu předchozí léčbu zaměřenou proti TNF α nebo u nich tato léčba selhala, 9,6 % netolerovalo předchozí léčbu vedolizumabem nebo u nich tato léčba selhala), 41,5 % dosud biologickými léky léčeno nebylo a 6,6 % předtím biologickou léčbu dostávalo, nicméně k selhání léčby nedošlo. Při zahájení 36,1 % těchto pacientů dostávalo perorální kortikosteroidy a 30,2 % těchto pacientů dostávalo konvenční imunomodulátory.

Výsledky koprímárních a hlavních sekundárních cílových parametrů hodnocení v porovnání s placebem ve studiích GALAXI 2 a GALAXI 3 jsou uvedeny v tabulkách 15 (týden 12) a 16 (týden 48). Výsledky hlavních sekundárních cílových parametrů hodnocení v týdnu 48 v porovnání s ustekinumabem jsou uvedeny v tabulkách 17 a 18.

Tabulka 15: Podíl pacientů, kteří splňovali koprímární a hlavní sekundární cílové parametry hodnocení účinnosti guselkumabu versus placebo v týdnu 12 ve studiích GALAXI 2 a GALAXI 3

	GALAXI 2		GALAXI 3	
	Placebo %	Guselkumab, intravenózní indukce ^a %	Placebo %	Guselkumab, intravenózní indukce ^a %
Koprímární cílové parametry hodnocení účinnosti				
Klinická remise^b v týdnu 12				
Celá populace	22 % (n=76)	47 % ⁱ (n=289)	15 % (n=72)	47 % ⁱ (n=293)
Dosud neléčení biologickou léčbou ^c	18 % (n=34)	50 % (n=121)	15 % (n=27)	50 % (n=123)
Předchozí selhání biologické léčby ^d	23 % (n=39)	45 % (n=150)	15 % (n=39)	47 % (n=150)

Endoskopická odpověď^e v týdnu 12				
Celá populace	11 % (n=76)	38 % ⁱ (n=289)	14 % (n=72)	36 % ⁱ (n=293)
Dosud neléčení biologickou léčbou ^c	15 % (n=34)	51 % (n=121)	22 % (n=27)	41 % (n=123)
Předchozí selhání biologické léčby ^d	5 % (n=39)	27 % (n=150)	8 % (n=39)	31 % (n=150)
Hlavní sekundární cílové parametry hodnocení účinnosti				
PRO-2 remise^f v týdnu 12				
Celá populace	21 % (n=76)	43 % ⁱ (n=289)	14 % (n=72)	42 % ⁱ (n=293)
Dosud neléčení biologickou léčbou ^c	24 % (n=34)	43 % (n=121)	15 % (n=27)	47 % (n=123)
Předchozí selhání biologické léčby ^d	13 % (n=39)	41 % (n=150)	13 % (n=39)	39 % (n=150)
Odpověď u únavy^g v týdnu 12				
Celá populace	29 % (n=76)	45 % ⁱ (n=289)	18 % (n=72)	43 % ⁱ (n=293)
Dosud neléčení biologickou léčbou ^c	32 % (n=34)	48 % (n=121)	19 % (n=27)	46 % (n=123)
Předchozí selhání biologické léčby ^d	26 % (n=39)	41 % (n=150)	18 % (n=39)	43 % (n=150)
Endoskopická remise^h v týdnu 12				
Celá populace	1 % (n=76)	15 % (n=289)	8 % (n=72)	16 % (n=293)
Dosud neléčení biologickou léčbou ^c	3 % (n=34)	22 % (n=121)	19 % (n=27)	25 % (n=123)
Předchozí selhání biologické léčby ^d	0 % (n=39)	9 % (n=150)	0 % (n=39)	9 % (n=150)

^a Guselkumab 200 mg intravenózní indukce v týdnu 0, týdnu 4 a týdnu 8 – v tomto sloupci byly zkombinovány dvě skupiny léčené guselkumabem, protože pacienti před týdnem 12 dostávali stejný intravenózní indukční dávkovací režim.

^b Klinická remise je definována jako skóre CDAI < 150.

^c Předtím bylo exponováno dalších 9 pacientů ve skupině léčené placebem a 38 pacientů ve skupině léčené guselkumabem 200 mg intravenózně, nicméně biologická léčba u nich selhala.

^d Zahnuje nedostatečnou odpověď na biologickou léčbu (blokátory TNF nebo vedolizumab) Crohnovy choroby, ztrátu odpovědi na léčbu nebo intoleranci této léčby.

^e Endoskopická odpověď je definována jako $\geq 50\%$ zlepšení skóre SES-CD oproti výchozímu stavu nebo skóre SES-CD ≤ 2 .

^f PRO-2 remise je definována jako průměrné denní skóre AP 1 nebo nižší a průměrné denní skóre SF 3 nebo nižší a žádné zhoršení AP nebo SF oproti výchozímu stavu.

^g Odpověď u únavy je definována jako zlepšení o ≥ 7 bodů v PROMIS Fatigue Short Form 7a.

^h Endoskopická remise je definována jako skóre SES-CD ≤ 2 .

ⁱ $p < 0,001$

^j $p < 0,05$

Tabulka 16: Podíl pacientů, kteří splňovali hlavní sekundární cílové parametry hodnocení účinnosti guselkumabu versus placebo v týdnu 48 ve studiích GALAXI 2 a GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Placebo	Guselkumab, intravenózní indukce → 100 mg q8w subkutánní injekce ^a	Guselkumab, intravenózní indukce → 200 mg q4w subkutánní injekce ^b	Placebo (n=72)	Guselkumab, intravenózní indukce → 100 mg q8w subkutánní injekce ^a	Guselkumab, intravenózní indukce → 200 mg q4w subkutánní injekce ^b
Klinická remise bez kortikosteroidů^c v týdnu 48^f						
Celá populace	12 % (n=76)	45 % ^e (n=143)	51 % ^e (n=146)	14 % (n=72)	44 % ^e (n=143)	48 % ^e (n=150)
Endoskopická odpověď^d v týdnu 48^f						
Celá populace	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 intravenózní indukce v týdnu 0, týdnu 4 a týdnu 8, poté následovaná guselkumabem 100 mg subkutánně q8w až 48 týdnů.

^b Guselkumab 200 mg intravenózní indukce v týdnu 0, týdnu 4 a týdnu 8, poté následovaná guselkumabem 200 mg subkutánně q4w až 48 týdnů.

^c Klinická remise bez kortikosteroidů je definována jako skóre CDAI < 150 v týdnu 48 a žádné podávání kortikosteroidů v týdnu 48.

^d Endoskopická odpověď je definována jako ≥ 50 % zlepšení skóre SES-CD oproti výchozímu stavu nebo skóre SES-CD ≤ 2.

^e p < 0,001

^f Účastníci, kteří v týdnu 12 splňovali kritéria nedostatečné odpovědi, byli v týdnu 48 považováni za non-respondéry bez ohledu na léčebné rameno.

Tabulka 17: Podíl pacientů, kteří splňovali hlavní sekundární cílové parametry hodnocení účinnosti guselkumabu versus ustekinumab v týdnu 48 ve studiích GALAXI 2 a GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Ustekinumab 6 mg/kg intravenózní indukce → 90 mg q8w subkutánní injekce ^a	Guselkumab intravenózní indukce → 100 mg q8w subkutánní injekce ^b	Guselkumab intravenózní indukce → 200 mg q4w subkutánní injekce ^c	Ustekinumab 6 mg/kg intravenózní indukce → 90 mg q8w subkutánní injekce ^a	Guselkumab intravenózní indukce → 100 mg q8w subkutánní injekce ^b	Guselkumab intravenózní indukce → 200 mg q4w subkutánní injekce ^c
Klinická remise v týdnu 48 a endoskopická odpověď^d v týdnu 48						
Celá populace	39 % (n=143)	42 % (n=143)	49 % (n=146)	28 % (n=148)	41 % ^k (n=143)	45 % ^k (n=150)
Endoskopická odpověď^e v týdnu 48^l						
Celá populace	42 % (n=143)	49 % (n=143)	56 % (n=146)	32 % (n=148)	47 % (n=143)	49 % (n=150)
Endoskopická remise^f v týdnu 48						
Celá populace	20 % (n=143)	27 % (n=143)	24 % (n=146)	13 % (n=148)	24 % ^k (n=143)	19 % (n=150)
Klinická remise^g v týdnu 48						
Celá populace	65% (n=143)	64% (n=143)	75% (n=146)	61% (n=148)	66% (n=143)	66% (n=150)

Klinická remise bez kortikosteroidů^b v týdnu 48^l						
Celá populace	61 % (n=143)	63 % (n=143)	71 % (n=146)	59 % (n=148)	64 % (n=143)	64 % (n=150)
Trvalá klinická remiseⁱ v týdnu 48						
Celá populace	45 % (n=143)	46 % (n=143)	52 % (n=146)	39 % (n=148)	50 % (n=143)	49 % (n=150)
PRO-2 remise^j v týdnu 48						
Celá populace	59 % (n=143)	60 % (n=143)	69 % (n=146)	53 % (n=148)	58 % (n=143)	56 % (n=150)

^a Ustekinumab 6 mg/kg intravenózní indukce v týdnu 0, poté následovaná ustekinumabem 90 mg subkutánně q8w až 48 týdnů.

^b Guselkumab 200 mg intravenózní indukce v týdnu 0, týdnu 4 a týdnu 8, poté následovaná guselkumabem 100 mg subkutánně q8w až 48 týdnů.

^c Guselkumab 200 mg intravenózní indukce v týdnu 0, týdnu 4 a týdnu 8, poté následovaná guselkumabem 200 mg subkutánně q4w až 48 týdnů.

^d Kombinace klinické remise a endoskopické odpovědi, jak jsou definovány dále.

^e Endoskopická odpověď je definována jako $\geq 50\%$ zlepšení skóre SES-CD oproti výchozímu stavu nebo skóre SES-CD ≤ 2 .

^f Endoskopická remise je definována jako skóre SES-CD ≤ 2 .

^g Klinická remise je definována jako skóre CDAI < 150 .

^h Klinická remise bez kortikosteroidů je definována jako skóre CDAI < 150 v týdnu 48 a žádné podávání kortikosteroidů v týdnu 48.

ⁱ Trvalá klinická remise je definována jako CDAI < 150 při $\geq 80\%$ všech návštěv mezi týdnem 12 a týdnem 48 (nejméně 8 z 10 návštěv), kdy musí být zahrnut týden 48.

^j PRO-2 remise je definována jako průměrné denní skóre AP 1 nebo nižší a průměrné denní skóre SF 3 nebo nižší a žádné zhoršení AP nebo SF oproti výchozímu stavu.

^k $p < 0,05$

^l Odpovědi v týdnu 48 byly hodnoceny bez ohledu na klinickou odpověď v týdnu 12

Tabulka 18: Podíl pacientů, kteří splňovali cílové parametry hodnocení účinnosti guselkumabu versus ustekinumab v týdnu 48 ve sloučených studiích GALAXI 2 a GALAXI 3

	Ustekinumab 6 mg/kg intravenózní indukce → 90 mg q8w subkutánní injekce^a	Guselkumab intravenózní indukce → 100 mg q8w subkutánní injekce^b	Guselkumab intravenózní indukce → 200 mg q4w subkutánní injekce^c
Klinická remise v týdnu 48 a endoskopická odpověď^d v týdnu 48			
Celá populace	34 % (n=291)	42 % (n=286)	47 % (n=296)
Dosud neléčená biologickou léčbou ^e	43 % (n=121)	51 % (n=116)	55 % (n=128)
Předchozí selhání biologické léčby ^f	26 % (n=156)	37 % (n=153)	41 % (n=147)
Endoskopická odpověď^g v týdnu 48			
Celá populace	37 % (n=291)	48 % (n=286)	53 % (n=296)
Dosud neléčená biologickou léčbou ^e	43 % (n=121)	59 % (n=116)	59 % (n=128)

Předchozí selhání biologické léčby ^f	31 % (n=156)	43 % (n=153)	47 % (n=147)
Endoskopická remise^h v týdnu 48			
Celá populace	16 % (n=291)	25 % (n=286)	21 % (n=296)
Dosud neléčení biologickou léčbou ^e	19 % (n=121)	34 % (n=116)	27 % (n=128)
Předchozí selhání biologické léčby ^f	13 % (n=156)	21 % (n=153)	14 % (n=147)
Klinická remiseⁱ v týdnu 48			
Celá populace	63 % (n=291)	65 % (n=286)	70 % (n=296)
Dosud neléčení biologickou léčbou ^e	75 % (n=121)	73 % (n=116)	77 % (n=128)
Předchozí selhání biologické léčby ^f	53 % (n=156)	61 % (n=153)	64 % (n=147)

^a Ustekinumab 6 mg/kg intravenózní indukce v týdnu 0, poté následovaná ustekinumabem 90 mg subkutánně q8w až 48 týdnů.

^b Guselkumab 200 mg intravenózní indukce v týdnu 0, týdnu 4 a týdnu 8, poté následovaná guselkumabem 100 mg subkutánně q8w až 48 týdnů.

^c Guselkumab 200 mg intravenózní indukce v týdnu 0, týdnu 4 a týdnu 8, poté následovaná guselkumabem 200 mg subkutánně q4w až 48 týdnů.

^d Kombinace klinické remise a endoskopické odpovědi, jak jsou definovány dále.

^e Předtím bylo exponováno dalších 14 pacientů ve skupině léčené ustekinumabem, 21 pacientů ve skupině léčené guselkumabem 200 mg subkutánně q4w a 17 pacientů ve skupině léčené guselkumabem 100 mg subkutánně q8w, neméně biologická léčba u nich selhala.

^f Zahrnuje nedostatečnou odpověď na biologickou léčbu (blokátory TNF, vedolizumab) Crohnovy choroby, ztrátu odpovědi na léčbu nebo intoleranci této léčby.

^g Endoskopická odpověď je definována jako $\geq 50\%$ zlepšení skóre SES-CD oproti výchozímu stavu nebo skóre SES-CD ≤ 2 .

^h Endoskopická remise je definována jako skóre SES-CD ≤ 2 .

ⁱ Klinická remise je definována jako skóre CDAI < 150 .

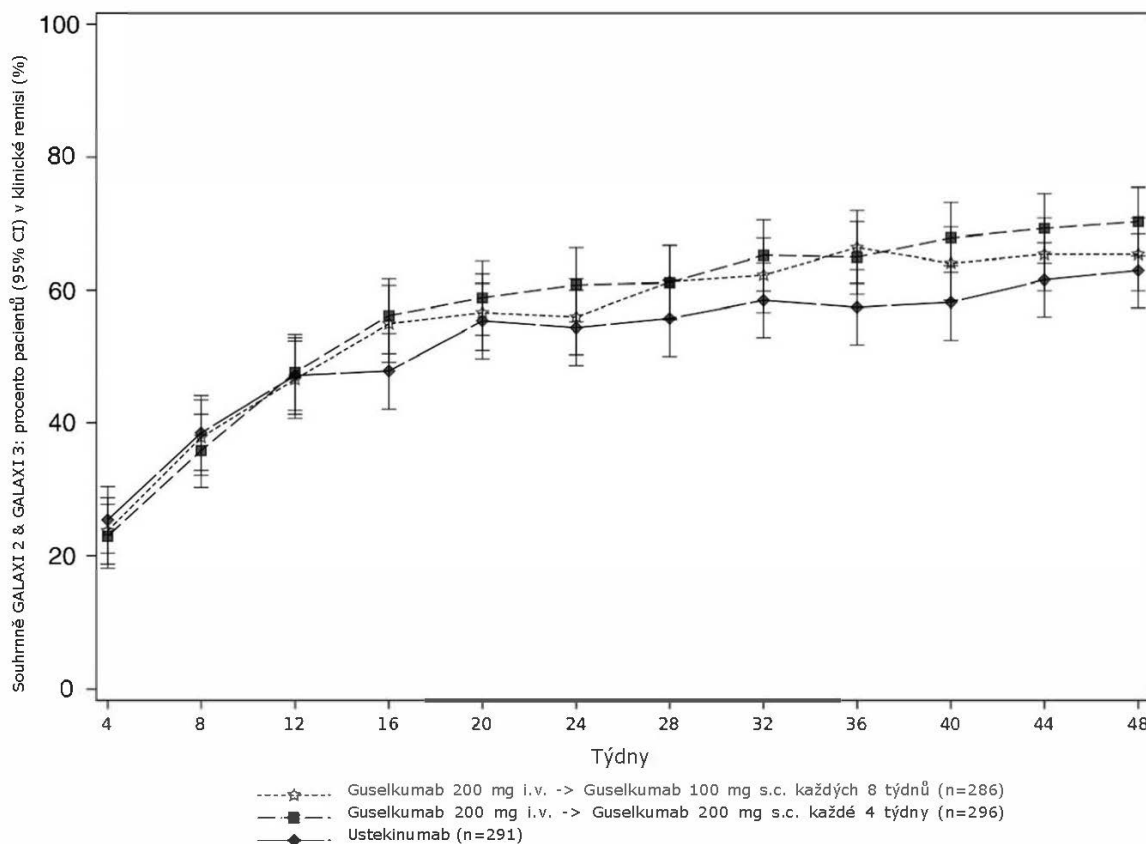
Ve studiích GALAXI 2 a GALAXI 3 byla účinnost a bezpečnost guselkumabu konzistentně prokázána bez ohledu na věk, pohlaví, rasu a tělesnou hmotnost.

V analýze subpopulací sloučených studií GALAXI fáze III získávali pacienti s vysokou zánětlivou zátěží po dokončení indukčního dávkování další přínosy z guselkumabu 200 mg subkutánně q4w v porovnání s udržovacími dávkovacími režimy 100 mg subkutánně q8w. Mezi dvěma skupinami, kterým se podával guselkumab, byl u pacientů, kteří po dokončení indukce měli hladiny CRP > 5 mg/l, pozorován klinicky významný rozdíl, pokud jde o kritéria hodnocení klinická remise v týdnu 48 (100 mg subkutánně q8w: 54,1 % vs 200 mg subkutánně q4w: 71,0 %); endoskopická odpověď v týdnu 48 (100 mg subkutánně q8w: 36,5 % vs 200 mg subkutánně q4w: 50,5 %) a PRO-2 remise v týdnu 48 (100 mg subkutánně q8w: 51,8 % vs 200 mg subkutánně q4w: 61,7 %).

Klinická remise v čase

Při každé návštěvě bylo u pacienta zaznamenáno skóre CDAI. Podíl pacientů v klinické remisi do týdne 48 je uveden na obrázku 9.

Obrázek 9: Podíl pacientů v klinické remisi do týdne 48 ve sloučených studiích GALAXI 2 a GALAXI 3



Kvalita života související se zdravím

Ve skupinách léčených guselkumabem byla ve srovnání s placebem v týdnu 12 pozorována výraznější zlepšení oproti výchozímu stavu ohledně kvality života související se zdravím specifické pro zánětlivé onemocnění střev (IBD), hodnoceno pomocí celkového skóre IBDQ. Tato zlepšení byla v obou studiích udržena do týdne 48.

GRAVITI

Ve studii fáze III GRAVITI byla středně těžká až těžká aktivní Crohnova choroba definována jako skóre CDAI ≥ 220 a ≤ 450 a skóre CD (SES-CD) ≥ 6 (nebo ≥ 4 u pacientů s izolovaným onemocněním ilea) a průměrným denním skóre SF ≥ 4 nebo průměrným denním skóre AP ≥ 2 .

Ve studii GRAVITI byli pacienti randomizováni v poměru 1:1:1 do skupiny léčené indukční léčbou guselkumabem 400 mg subkutánně v týdnech 0, 4 a 8, následováno udržovací léčbou guselkumabem 100 mg q8w subkutánně, nebo do skupiny léčené indukční léčbou guselkumabem 400 mg subkutánně v týdnech 0, 4 a 8, následováno udržovací léčbou guselkumabem 200 mg q4w subkutánně, nebo do skupiny léčené placebem. Všichni pacienti ve skupině léčené placebem, kteří splňovali záchranná kritéria, dostávali v týdnech 16, 20 a 24 indukční léčbu guselkumabem 400 mg subkutánně, následováno guselkumabem 100 mg subkutánně q8w.

Celkem bylo hodnoceno 347 pacientů. Medián věku pacientů byl 36 let (rozmezí od 18 do 83 let), 58,5 % byli muži a 66 % bylo identifikováno jako běloši, 21,9 % jako Asijci a 2,6 % jako černoši.

Ve studii GRAVITI došlo u 46,4 % pacientů v předchozím období k selhání léčby nejméně jednou biologickou léčbou, 46,4 % nebylo biologickou léčbou dosud léčeno a 7,2 % předtím biologickou léčbu dostávalo, nicméně k selhání léčby nedošlo. Při zahájení 29,7 % těchto pacientů dostávalo perorální kortikosteroidy a 28,5 % těchto pacientů dostávalo konvenční imunomodulátory.

Výsledky koprímárních a hlavních sekundárních cílových parametrů hodnocení účinnosti v porovnání s placebem v týdnu 12 jsou uvedeny v tabulce 19.

Tabulka 19: Podíl pacientů, kteří splňovali koprímární a hlavní cílové parametry hodnocení účinnosti guselkumabu versus placebo v týdnu 12 ve studii GRAVITI

	Placebo	Guselkumab 400 mg subkutánní injekce ^a
Koprímární cílové parametry hodnocení účinnosti		
Klinická remise^b v týdnu 12		
Celá populace	21 % (n=117)	56 % ^c (n=230)
Dosud neléčení biologickou léčbou ^d	25 % (n=56)	50 % (n=105)
Předchozí selhání biologické léčby ^e	17 % (n=53)	60 % (n=108)
Endoskopická odpověď^f v týdnu 12		
Celá populace	21 % (n=117)	41 % ^c (n=230)
Dosud neléčení biologickou léčbou ^d	27 % (n=56)	49 % (n=105)
Předchozí selhání biologické léčby ^e	17 % (n=53)	33 % (n=108)
Hlavní sekundární cílové parametry hodnocení účinnosti		
Klinická odpověď^g v týdnu 12		
Celá populace	33 % (n=117)	73 % ^c (n=230)
Dosud neléčení biologickou léčbou ^d	38 % (n=56)	68 % (n=105)
Předchozí selhání biologické léčby ^e	28 % (n=53)	78 % (n=108)
PRO-2 remise^h v týdnu 12		
Celá populace	17 % (n=117)	49 % ^c (n=230)
Dosud neléčení biologickou léčbou ^d	18 % (n=56)	44 % (n=105)
Předchozí selhání biologické léčby ^e	17 % (n=53)	52 % (n=108)

^a Guselkumab 400 mg subkutánně v týdnu 0, týdnu 4 a týdnu 8

^b Klinická remise: skóre CDAI < 150

^c p < 0,001

^d Předtím bylo exponováno dalších 8 pacientů ve skupině léčené placebem a 17 pacientů ve skupině léčené guselkumabem 400 mg subkutánně, nicméně biologická léčba u nich selhala.

^e Zahrnuje nedostatečnou odpověď na biologickou léčbu (blokátory TNF, vedolizumab) Crohnovy choroby, ztrátu odpovědi na léčbu nebo intoleranci této léčby.

^f Endoskopická odpověď: ≥ 50% zlepšení skóre SES-CD oproti výchozímu stavu.

^g Klinická odpověď: snížení skóre CDAI oproti výchozímu stavu o ≥ 100 bodů nebo skóre CDAI < 150.

^h PRO-2 remise: průměrné denní skóre AP 1 nebo nižší a průměrné denní skóre SF 3 nebo nižší a žádné zhoršení AP nebo SF oproti výchozímu stavu.

Klinické remise bylo v týdnu 24 dosaženo u významně vyššího podílu pacientů léčených indukční léčbou guselkumabem 400 mg subkutánně, následováno guselkumabem 100 mg subkutánně q8w nebo 200 mg

subkutánně q4w v porovnání s placebem (60,9 % a 58,3 % vs 21,4 %, v uvedeném pořadí, obě hodnoty $p < 0,001$). Klinické remise bylo v týdnu 48 dosaženo u 60 % pacientů léčených indukční léčbou guselkumabem 400 mg subkutánně, následováno guselkumabem 100 mg subkutánně q8w, a u 66,1 % pacientů léčených indukční léčbou guselkumabem 400 mg subkutánně, následováno guselkumabem 200 mg subkutánně q4w (obě hodnoty $p < 0,001$ v porovnání s placebem).

Endoskopické odpovědi bylo v týdnu 48 dosaženo u 44,3 % pacientů léčených indukční léčbou guselkumabem 400 mg subkutánně, následováno guselkumabem 100 mg subkutánně q8w, a u 51,3 % pacientů léčených indukční léčbou guselkumabem 400 mg subkutánně, následováno guselkumabem 200 mg subkutánně q4w (obě hodnoty $p < 0,001$ v porovnání s placebem).

Kvalita života související se zdravím

Ve studii GRAVITI byla v porovnání s placebem pozorována klinicky významná zlepšení kvality života specifické pro IBD, hodnoceno pomocí celkového skóre IBDQ v týdnu 12 a v týdnu 24.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s guselkumabem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace u plakové psoriázy, psoriatické artritidy, ulcerózní kolitidy a Crohnovy choroby (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po jedné 100mg subkutánní injekci zdravým dobrovolníkům dosáhl guselkumab průměrné hodnoty ($\pm$ SD) maximálních sérových koncentrací (C_{max}) $8,09 \pm 3,68$ $\mu\text{g/ml}$ za přibližně 5,5 dne po podání dávky. Absolutní biologická dostupnost guselkumabu po jedné 100mg subkutánní injekci byla u zdravých subjektů odhadnuta na přibližně 49 %.

U pacientů s plakovou psoriázou byly po subkutánních podáních guselkumabu v dávce 100 mg v 0. a 4. týdnu a poté každých 8 týdnů rovnovážné sérové koncentrace guselkumabu dosaženy ve 20. týdnu. Průměrná hodnota ($\pm$ SD) minimálních sérových koncentrací guselkumabu v ustáleném stavu ve dvou studiích fáze III u pacientů s plakovou psoriázou byla $1,15 \pm 0,73$ $\mu\text{g/ml}$ a $1,23 \pm 0,84$ $\mu\text{g/ml}$. Farmakokinetika guselkumabu u pacientů s psoriatickou artritidou byla podobná farmakokinetice u pacientů s psoriázou. Po subkutánním podávání dávky 100 mg guselkumabu v 0. a 4. týdnu a poté každých 8. týdnů byly průměrné hodnoty minimálních sérových koncentrací guselkumabu v ustáleném stavu také přibližně 1,2 $\mu\text{g/ml}$. Po subkutánním podávání dávky 100 mg guselkumabu každé 4 týdny byly průměrné hodnoty minimálních sérových koncentrací guselkumabu v ustáleném stavu přibližně 3,8 $\mu\text{g/ml}$.

Farmakokinetika guselkumabu byla u pacientů s ulcerózní kolitidou a Crohnovou chorobou podobná. Po doporučeném intravenózním indukčním dávkovacím režimu guselkumabu 200 mg v 0., 4. a 8. týdnu byla u pacientů s ulcerózní kolitidou průměrná hodnota maximálních sérových koncentrací guselkumabu v 8. týdnu 68,27 $\mu\text{g/ml}$ a u pacientů s Crohnovou chorobou 70,5 $\mu\text{g/ml}$.

Po doporučeném subkutánním indukčním dávkovacím režimu guselkumabu v dávce 400 mg v týdnech 0, 4, a 8 byly u pacientů s Crohnovou chorobou průměrné maximální sérové koncentrace odhadnuty na 27,7 $\mu\text{g/ml}$. Celková systémová expozice (AUC) po doporučeném indukčním dávkovacím režimu byla po subkutánní a intravenózní indukci podobná.

Po subkutánním udržovacím podávání guselkumabu v dávce 100 mg každých 8 týdnů nebo v dávce

200 mg každé 4 týdny pacientům s ulcerózní kolitidou byly průměrné hodnoty rovnovážných minimálních sérových koncentrací guselkumabu přibližně 1,4 µg/ml, respektive 10,7 µg/ml.

Po subkutánním udržovacím podávání guselkumabu v dávce 100 mg každých 8 týdnů nebo podávání guselkumabu v dávce 200 mg každé 4 týdny pacientům s Crohnovou chorobou byly průměrné hodnoty rovnovážných minimálních sérových koncentrací guselkumabu přibližně 1,2 µg/ml, respektive 10,1 µg/ml.

Distribuce

Průměrná hodnota distribučního objemu během terminální fáze (V_z) po jednorázovém intravenózním podání zdravým subjektům se v rámci všech studií pohybovala od přibližně 7 do 10 litrů.

Biotransformace

Přesná cesta, kterou se guselkumab metabolizuje, nebyla charakterizována. Předpokládá se, že guselkumab se jako humánní monoklonální protilátka typu IgG degraduje na malé peptidy a aminokyseliny stejnými katabolickými cestami, jako endogenní IgG.

Eliminace

Průměrná hodnota systémové clearance (Cl) po jednorázovém intravenózním podání zdravým subjektům se v rámci všech studií pohybovala od 0,288 do 0,479 l/den. Průměrná hodnota poločasu ($T_{1/2}$) guselkumabu byla v rámci všech studií u zdravých subjektů přibližně 17 dní a přibližně 15 až 18 dní u pacientů s plakovou psoriázou a přibližně 17 dní u pacientů s ulcerózní kolitidou nebo Crohnovou chorobou.

Populační farmakokinetické analýzy ukázaly, že souběžné podávání NSAID, AZA, 6-MP, perorálních kortikosteroidů a csDMARD, jako je MTX, nemělo na clearance guselkumabu vliv.

Linearita/nelinearita

Systémová expozice guselkumabu (C_{max} a AUC) se u zdravých subjektů nebo pacientů s plakovou psoriázou po jednorázové subkutánní injekci v dávkách od 10 mg do 300 mg zvyšovala v závislosti na dávce. Sérové koncentrace guselkumabu byly po intravenózním podávání u pacientů s ulcerózní kolitidou nebo Crohnovou chorobou přibližně úměrné dávce.

Pediatrickí pacienti

Farmakokinetika guselkumabu nebyla u pediatrických pacientů stanovena.

Starší pacienti

U starších pacientů nebyly žádné specifické studie provedeny. Z 1384 pacientů s plakovou psoriázou vystavených guselkumabu v klinických studiích fáze III a zařazených do populační farmakokinetické analýzy bylo 70 pacientů ve věku 65 let a starších, včetně 4 pacientů, kteří byli ve věku 75 let nebo starší. Ze 746 pacientů s psoriatickou artritidou vystavených guselkumabu v klinických studiích fáze III bylo celkem 38 pacientů ve věku 65 let a starších a žádný pacient nebyl ve věku 75 let nebo starší. Z 859 pacientů s ulcerózní kolitidou vystavených guselkumabu v klinických studiích fáze II/III a zahrnutých do populační farmakokinetické analýzy byli celkem 52 pacienti ve věku 65 let nebo starší a 9 pacientů bylo ve věku 75 let nebo starší. Z 1 009 pacientů s Crohnovou chorobou vystavených působení guselkumabu

v klinických studiích fáze III a zahrnutých do analýzy populační farmakokinetiky bylo celkem 39 pacientů ve věku 65 let nebo starších a 5 pacientů bylo ve věku 75 let nebo starších.

Populační farmakokinetické analýzy u pacientů s plakovou psoriázou, psoriatickou artritidou, ulcerózní kolitidou a Crohnovou chorobou neukázaly žádné zjevné změny odhadu Cl/F u pacientů ve věku ≥ 65 let v porovnání s pacienty ve věku < 65 let, což naznačuje, že u starších pacientů není úprava dávky potřebná.

Pacienti s poruchou funkce ledvin nebo jater

Specifická studie s cílem stanovit vliv poruchy funkce ledvin nebo jater na farmakokinetiku guselkumabu provedena nebyla. Předpokládá se, že renální eliminace intaktního guselkumabu, což je monoklonální protilátka typu IgG, je nízká a že nemá větší význam; podobně se u poruchy funkce jater nepředpokládá, že by měla na clearance guselkumabu vliv, protože monoklonální protilátky typu IgG se eliminují hlavně intracelulární katabolizací. Na základě populačních farmakokinetických analýz neměly clearance kreatininu ani jaterní funkce na clearance guselkumabu významný vliv.

Tělesná hmotnost

Clearance a distribuční objem guselkumabu se zvyšují se zvyšující se tělesnou hmotností, nicméně pozorované klinické údaje ze studií ukazují, že úprava dávky podle tělesné hmotnosti není opodstatněná.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, reprodukční toxicity a vývojové toxicity (pre- a postnatální vývoj) neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Ve studiích toxicity po opakovaném podání u makaků jávských byl guselkumab podáván intravenózně a subkutánně dobře snášen. Opicím podávaná subkutánní dávka 50 mg/kg jednou týdně vedla k hodnotám expozice (AUC), které byly nejméně 23násobkem maximálních klinických expozic po dávce 200 mg podané intravenózně. Navíc nebyly během provádění studií toxicity po opakovaném podávání ani v cílené farmakologické studii kardiovaskulární bezpečnosti u makaků jávských zaznamenána žádná nežádoucí imunotoxicita ani kardiovaskulární bezpečnostní farmakologické účinky.

V histopatologických vyšetřeních zvířat léčených až 24 týdnů ani po 12týdenním období rekonvalescence, během něž byla léčivá látka detekovatelná v séru, nebyly pozorovány žádné preneoplastické změny.

Studie mutagenity ani kancerogenity nebyly s guselkumabem provedeny.

Guselkumab nebylo možno detekovat v mléce makaků jávských detekovat vzhledem k měření 28. den po porodu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Histidin

Monohydrát histidin-hydrochloridu

Polysorbát 80 (E 433)

Sacharosa

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Předplněnou injekční stříkačku nebo předplněné pero uchovávejte v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Tremfya 100 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

1 ml roztoku v předplněné skleněné injekční stříkačce se zátkou z brombutylové pryže, s připevněnou jehlou a krytem jehly, sestavený s automatickým chráničem jehly.

Přípravek Tremfya je k dispozici v balení obsahujícím jednu předplněnou injekční stříkačku a ve vícečetném balení, které obsahuje 2 předplněné injekční stříkačky (2 balení po 1 stříkačce).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Tremfya 100 mg injekční roztok v předplněném peru

1 ml roztoku v předplněné skleněné injekční stříkačce se zátkou z brombutylové pryže, vložené do předplněného pera s automatickým chráničem jehly.

Přípravek Tremfya je k dispozici v balení obsahujícím jedno předplněné pero a ve vícečetném balení, které obsahuje dvě předplněná pera (2 balení po 1 peru).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Předplněnou injekční stříkačku nebo předplněné pero po vyjmutí z chladničky ponechte v krabici a nechte je přirozeně ohřát na pokojovou teplotu tak, že před aplikací injekce přípravku Tremfya vyčkáte 30 minut. Předplněnou injekční stříkačkou ani předplněným perem se nesmí třepat.

Před použitím se doporučuje předplněnou injekční stříkačku nebo předplněné pero vizuálně zkontrolovat. Roztok musí být čirý, bezbarvý až nažloutlý a může obsahovat několik málo malých bílých nebo čirých částic. Přípravek Tremfya se nesmí používat, pokud je roztok zakalený nebo má změněnou barvu nebo pokud obsahuje velké částice.

Každé balení obsahuje „Návod k použití“, který kompletně popisuje přípravu a podání předplněné

injekční stříkačky nebo předplněného pera.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Tremfya 100 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

EU/1/17/1234/001 1 předplněná injekční stříkačka
EU/1/17/1234/004 2 předplněné injekční stříkačky

Tremfya 100 mg injekční roztok v předplněném peru

EU/1/17/1234/002 1 předplněné pero
EU/1/17/1234/003 2 předplněná pera

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 10. listopadu 2017
Datum posledního prodloužení registrace: 15. července 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

05/2025

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tremfya 200 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Tremfya 200 mg injekční roztok v předplněném peru

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Tremfya 200 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 200 mg guselkumabu ve 2 ml roztoku.

Tremfya 200 mg injekční roztok v předplněném peru

Jedno předplněné pero obsahuje 200 mg guselkumabu ve 2 ml roztoku.

Guselkumab je plně humánní monoklonální protilátka (mAb) představovaná imunoglobulinem G1 lambda (IgG1λ), produkovaná v ovariálních buňkách křečička čínského s použitím technologie rekombinantní DNA.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce)
Injekční roztok (injekce) v předplněném peru (PushPen)

Roztok je čirý a bezbarvý až nažloutlý, s cílovým pH 5,8 a přibližnou osmolaritou 367,5 mosm/l.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Ulcerózní kolitida

Přípravek Tremfya je indikován k léčbě dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou, kteří měli nedostatečnou odpověď, ztratili odpověď nebo netolerovali buď konvenční léčbu, nebo biologickou léčbu.

Crohnova choroba

Přípravek Tremfya je indikován k léčbě dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou, kteří měli nedostatečnou odpověď, ztratili odpověď nebo netolerovali buď konvenční léčbu, nebo biologickou léčbu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Tento léčivý přípravek je určen k použití pod vedením a dohledem lékaře se zkušenostmi v diagnostice a léčbě stavů, u kterých je indikován.

Dávkování

Ulcerózní kolitida

Doporučená indukční dávka je 200 mg podávaná intravenózní infuzí v týdnu 0, v týdnu 4 a v týdnu 8. *Viz SmPC přípravku Tremfya 200 mg koncentrát pro infuzní roztok.*

Po dokončení indukčního dávkovacího režimu je doporučená udržovací dávka začínající v 16. týdnu 100 mg podávaná subkutánní injekcí každých 8 týdnů (q8w). Alternativně lze u pacientů, kteří podle klinického úsudku nevykazují odpovídající terapeutický přínos indukční léčby, zvážit udržovací dávku 200 mg podávanou subkutánní injekcí počínaje 12. týdnem a poté každé 4 týdny (q4w) (viz bod 5.1). *Ohledně dávky 100 mg viz SmPC přípravku Tremfya 100 mg injekční roztok.*

Během léčby guselkumabem lze pokračovat v podávání imunomodulátorů a/nebo kortikosteroidů. U pacientů, kteří reagovali na léčbu guselkumabem, lze podávání kortikosteroidů snížit nebo ukončit v souladu se zásadami standardní péče.

U pacientů, u kterých se po 24 týdnech léčby neprokázal terapeutický přínos, se má zvážit ukončení léčby.

Crohnova choroba

Doporučen je jeden z těchto dvou indukčních dávkovacích režimů:

- 200 mg podávaných intravenózní infuzí v týdnu 0, týdnu 4 a v týdnu 8. *Viz SmPC přípravku Tremfya 200 mg koncentrát pro infuzní roztok.*

nebo

- 400 mg podávaných subkutánní injekcí (podávaných jako dvě po sobě jdoucí 200mg injekce) v týdnu 0, týdnu 4 a v týdnu 8.

Po dokončení indukčního dávkovacího režimu je doporučená udržovací dávka začínající v 16. týdnu 100 mg podávaná subkutánní injekcí každých 8 týdnů (q8w). Alternativně lze u pacientů, kteří podle klinického úsudku nevykazují odpovídající terapeutický přínos indukční léčby, zvážit udržovací dávkovací režim dávky 200 mg podávané subkutánní injekcí počínaje 12. týdnem a poté každé 4 týdny (q4w) (viz bod 5.1). *Ohledně dávky 100 mg viz SmPC přípravku Tremfya 100 mg injekční roztok.*

Během léčby guselkumabem lze pokračovat v podávání imunomodulátorů a/nebo kortikosteroidů. U pacientů, kteří reagovali na léčbu guselkumabem, lze podávání kortikosteroidů snížit nebo ukončit v souladu se zásadami standardní péče.

U pacientů, u kterých se po 24 týdnech léčby neprokázal terapeutický přínos, se má zvážit ukončení léčby.

Vynechaná dávka

Pokud se dávka vynechá, má se podat co nejdříve. Poté se má podávání obnovit v pravidelných plánovaných časech.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Úprava dávkování není potřebná (viz bod 5.2).

Pro pacienty ve věku ≥ 65 let jsou k dispozici pouze omezené informace a u pacientů ve věku ≥ 75 let jen

velmi omezené informace (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin nebo jater

Přípravek Tremfya nebyl v této skupině pacientů studován. U těchto stavů se obecně nepředpokládá, že by měly na farmakokinetiku monoklonálních protilátek významný vliv, a nepovažuje se za potřebné upravovat dávkování. Další informace o eliminaci guselkumabu viz bod 5.2.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Tremfya u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyly stanoveny. K dispozici nejsou žádné údaje.

Způsob podání

Pouze subkutánní podání. Místa podání injekce zahrnují břicho, stehno a zadní stranu horní části paže. Přípravek Tremfya se nesmí podávat injekcí do míst, kde je kůže citlivá, pohmožděná, zarudlá, tvrdá, ztlustěná nebo šupinatá. Pokud je to možné, je nutno jako místa injekce nepoužívat místa na kůži vykazující psoriázu.

Po řádném zaškolení v technice podávání subkutánních injekcí si mohou přípravek Tremfya aplikovat injekcí sami pacienti, pokud lékař rozhodne, že je to vhodné. Lékař však musí nad pacientem zajistit příslušný lékařský dohled. Pacienty je nutno poučit, že si musí aplikovat injekcí plné množství roztoku podle „Návodu k použití“, který je přiložen v krabici.

Ohledně pokynů k přípravě léčivého přípravku před podáním viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Závažná hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Klinicky významné aktivní infekce (např. aktivní tuberkulóza, viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Infekce

Guselkumab může zvyšovat riziko infekce. U pacientů s jakoukoli klinicky významnou aktivní infekcí se léčba nesmí zahajovat, dokud infekce nevymizí nebo nebude odpovídajícím způsobem léčena.

Pacienti léčení guselkumabem musí být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc v případě, že se objeví známky nebo příznaky klinicky významné chronické nebo akutní infekce. Pokud se u pacienta objeví klinicky významná nebo závažná infekce nebo nereaguje na standardní léčbu, je nutno pacienta pečlivě sledovat a léčba se má přerušit, dokud infekce není vyléčená.

Vyhodnocení tuberkulózy před léčbou

Před zahájením léčby je nutno pacienty vyšetřit s ohledem na infekci tuberkulózou. Pacienty léčené

guselkumabem je nutno během léčby a po jejím ukončení sledovat na známky a příznaky aktivní tuberkulózy. U pacientů s latentní nebo aktivní tuberkulózou v anamnéze, u kterých není možné potvrdit odpovídající průběh léčby, je nutno před zahájením léčby zvážit protituberkulózní léčbu.

Hypersenzitivita

Po registraci přípravku byly hlášeny závažné hypersenzitivní reakce, včetně anafylaxe (viz bod 4.8). Některé závažné hypersenzitivní reakce se vyskytly za několik dní po léčbě guselkumabem, včetně případů s kopřivkou a dušností. Pokud se objeví závažná hypersenzitivní reakce, podávání guselkumabu je nutno ihned ukončit a zahájit příslušnou léčbu.

Zvýšení jaterních aminotransferáz

V klinických studiích psoriatické artritidy byla u pacientů léčených guselkumabem každé 4 týdny v porovnání s pacienty léčenými guselkumabem každých 8 týdnů nebo placebem pozorována zvýšená incidence zvýšení jaterních enzymů (viz bod 4.8).

Při předepisování guselkumabu v režimu podávání každé 4 týdny při psoriatické artritidě se doporučuje vyhodnotit jaterní enzymy na začátku léčby a poté podle rutinních postupů léčby pacienta. Pokud se pozoruje zvýšení hladiny alaninaminotransferázy [ALT] nebo aspartátaminotransferázy [AST] a je podezření na poškození jater vyvolané léčivem, má se léčba dočasně přerušit, dokud se tato diagnóza nevyloučí.

Imunizace

Před zahájením léčby je nutno zvážit provedení všech příslušných imunizací podle platných imunizačních pokynů. U pacientů léčených guselkumabem se nemají současně podávat živé vakcíny. Ohledně odpovědi na živé nebo inaktivní vakcíny nejsou k dispozici žádné údaje.

Před vakcinací živými virovými nebo živými bakteriálními vakcínami musí být léčba přerušena po dobu alespoň 12 týdnů po poslední dávce a může být znovu zahájena alespoň 2 týdny po vakcinaci. Pro další informace a doporučení ohledně souběžného podání imunosupresivních přípravků po vakcinaci je nutné nahlédnout do Souhrnu údajů o přípravku pro danou vakcínu.

Pomocné látky se známým účinkem

Obsah polysorbátu 80

Tento léčivý přípravek obsahuje 1 mg polysorbátu 80 (E 433) v jedné předplněné injekční stříkačce/předplněném peru, což odpovídá 0,5 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakce se substráty CYP450

Ve studii fáze I u pacientů se středně těžkou až těžkou plakovou psoriázou nebyly změny systémové expozice (C_{max} a AUC_{inf}) midazolamu, S-warfarinu, omeprazolu, dextromethorfanu a kofeinu po podání jednorázové dávky guselkumabu klinicky významné, což ukazuje, že interakce mezi guselkumabem a různými substráty CYP (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 a CYP1A2) jsou nepravděpodobné. Při souběžném podávání guselkumabu a substrátů CYP450 není úprava dávky potřebná.

Souběžně podávaná imunosupresivní léčba nebo fototerapie

Bezpečnost a účinnost guselkumabu v kombinaci s imunosupresivy, včetně biologických přípravků, nebo s fototerapií nebyly ve studiích psoriázy hodnoceny. Ve studiích psoriatické artritidy nemělo souběžné podávání MTX vliv na bezpečnost nebo účinnost guselkumabu.

Ve studiích ulcerózní kolitidy a Crohnovy choroby nemělo souběžné používání imunomodulátorů (např. azathioprinu [AZA]) nebo kortikosteroidů vliv na bezpečnost nebo účinnost guselkumabu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby a nejméně 12 týdnů po jejím skončení používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

O používání guselkumabu u těhotných žen jsou k dispozici omezené údaje. Studie na zvířatech žádné přímé ani nepřímé účinky na březost, embryofetální vývoj, vrh ani postnatální vývoj neukazují (viz bod 5.3). Jako preventivní opatření se doporučuje vyhnout se používání přípravku Tremfya během těhotenství.

Kojení

Není známo, zda se guselkumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Je známo, že lidské IgG jsou vylučovány do mateřského mléka během prvních několika dnů po narození a brzy poté klesají na nízké koncentrace; v důsledku toho nelze vyloučit riziko pro kojené dítě během tohoto období. Je třeba rozhodnout, zda přerušit kojení nebo se zdržet léčby přípravkem Tremfya, se zřetelem na přínos kojení pro dítě a přínos léčby pro ženu. Ohledně informací o vylučování guselkumabu do mléka zvířat (makak jávský) viz bod 5.3.

Fertilita

Vliv guselkumabu na lidskou fertilitu nebyl hodnocen. Studie na zvířatech žádné přímé ani nepřímé škodlivé účinky na fertilitu neukazují (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Tremfya nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějším nežádoucím účinkem byly infekce dýchacích cest (přibližně 8 % pacientů ve studiích ulcerózní kolitidy, 11 % pacientů ve studiích Crohnovy choroby a 15 % pacientů v klinických studiích psoriázy a psoriatické artritidy).

Celkový bezpečnostní profil u pacientů léčených přípravkem Tremfya je u pacientů s psoriázou, psoriatickou artritidou, ulcerózní kolitidou a Crohnovou chorobou podobný.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tabulka 1 uvádí seznam nežádoucích účinků z klinických studií psoriázy, psoriatické artritidy, ulcerózní kolitidy a Crohnovy choroby i nežádoucí účinky hlášené z období po registraci přípravku. Nežádoucí účinky jsou klasifikovány podle tříd orgánových systémů MedDRA a frekvencí podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky uvedeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Seznam nežádoucích účinků

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	velmi časté	infekce dýchacích cest
	méně časté	infekce virem Herpes simplex
	méně časté	kožní plísň
	méně časté	gastroenteritida
Poruchy imunitního systému	vzácné	hypersenzitivita
	vzácné	anafylaxe
Poruchy nervového systému	časté	bolest hlavy
Gastrointestinální poruchy	časté	průjem
Poruchy kůže a podkožní tkáň	časté	vyrážka
	méně časté	kopřivka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	časté	artralgie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	méně časté	reakce v místě injekce
Vyšetření	časté	zvýšení hladiny aminotransferáz
	méně časté	snížení počtu neutrofilů

Popis vybraných nežádoucích účinků

Zvýšení hladiny aminotransferáz

Ve dvou klinických studiích psoriatické artritidy fáze III byly v placebem kontrolovaném období nežádoucí účinky zvýšení hladiny aminotransferáz (což zahrnuje zvýšení ALT, zvýšení AST, zvýšení jaterních enzymů, zvýšení hladiny aminotransferáz, abnormální testy jaterních funkcí, hypertransaminazemii) hlášeny častěji ve skupinách léčených guselkumabem (8,6 % ve skupině léčené dávkou 100 mg subkutánně každé 4 týdny a 8,3 % ve skupině léčené dávkou 100 mg subkutánně každých 8 týdnů) než ve skupině léčené placebem (4,6 %). V průběhu 1 roku byly nežádoucí účinky zvýšení hladiny aminotransferáz (viz výše) hlášeny u 12,9 % pacientů ve skupině léčené každé 4 týdny a u 11,7 % pacientů ve skupině léčené každých 8 týdnů.

Na základě laboratorních vyšetření byla většina zvýšení hladiny aminotransferáz (ALT a AST) $\leq 3 \times$ horního limitu normálu (ULN - upper limit of normal). Zvýšení hladiny aminotransferáz od > 3 do $\leq 5 \times$ ULN a $> 5 \times$ ULN měla nízkou frekvenci, přičemž se vyskytovala častěji ve skupině léčené guselkumabem každé 4 týdny v porovnání se skupinou léčenou guselkumabem každých 8 týdnů (tabulka 2). Podobný vzor frekvence podle závažnosti a podle léčebné skupiny byl pozorován do ukončení 2leté klinické studie psoriatické artritidy fáze III.

Tabulka 2: Frekvence u pacientů se zvýšením hladiny aminotransferáz po zahájení léčby ve dvou klinických studiích psoriatické artritidy fáze III

	Do 24. týdne ^a			Během 1 roku ^b	
	Placebo n=370 ^c	guselkumab 100 mg každých 8 týdnů n=373 ^c	guselkumab 100 mg každé 4 týdny n=371 ^c	guselkumab 100 mg každých 8 týdnů n=373 ^c	guselkumab 100 mg každé 4 týdny n=371 ^c
ALT					
>1 až ≤3 x ULN	30,0 %	28,2 %	35,0 %	33,5 %	41,2 %
>3 až ≤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 až ≤3 x ULN	20,0 %	18,8 %	21,6 %	22,8 %	27,8 %
>3 až ≤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 placebem kontrolované období.

^b pacienti randomizovaní při zahájení léčby do skupiny léčené placebem, kteří přešli na guselkumab, nejsou zahrnuti.

^c počet pacientů, u kterých bylo po zahájení léčby provedeno nejméně jedno vyhodnocení specifického laboratorního testu během daného období.

V klinických studiích psoriázy byla během 1 roku frekvence zvýšení hladiny aminotransferáz (ALT a AST) při podávání guselkumabu každých 8 týdnů podobná frekvenci pozorované při podávání guselkumabu každých 8 týdnů v klinických studiích psoriatické artritidy. Během 5 let se incidence zvýšení hladiny aminotransferáz podle let léčby guselkumabem nezvyšovala. Většina zvýšení hladiny aminotransferáz byla ≤ 3 x ULN.

Ve většině případů bylo zvýšení hladiny aminotransferáz přechodné a nevedlo k vysazení léčby.

Ve sloučených klinických studiích Crohnovy choroby fáze II a fáze III byly během placebem kontrolovaného indukčního období (týdny 0 až 12) nežádoucí příhody zvýšení aminotransferáz (zahrnují zvýšení ALT, zvýšení AST, zvýšení jaterních enzymů, zvýšení aminotransferáz a zvýšení hodnot jaterních testů) hlášeny častěji ve skupinách léčených guselkumabem (1,7 % pacientů) než ve skupině léčené placebem (0,6 % pacientů). Ve sloučených klinických studiích Crohnovy choroby fáze II a fáze III byly během doby hlášení nežádoucích účinků trvající přibližně 1 rok nežádoucí příhody zvýšení aminotransferáz (zahrnují zvýšení ALT, zvýšení AST, zvýšení jaterních enzymů, zvýšení aminotransferáz, abnormální výsledky jaterních testů a zvýšení hodnot jaterních testů) hlášeny u 3,4 % pacientů ve skupině léčené guselkumabem 200 mg subkutánně q4w a u 4,1 % pacientů ve skupině léčené guselkumabem 100 mg subkutánně q8w v porovnání s 2,4 % ve skupině léčené placebem.

Na základě laboratorních vyšetření provedených ve sloučených klinických studiích Crohnovy choroby fáze II a fáze III byla četnost zvýšení ALT nebo AST nižší než četnost zvýšení ALT nebo AST pozorovaných v klinických studiích fáze III s psoriatickou artritidou. Ve sloučených klinických studiích Crohnovy choroby fáze II a fáze III byla během placebem kontrolovaného období (týden 12) u pacientů léčených guselkumabem hlášena zvýšení ALT (< 1 % pacientů) a AST (< 1 % pacientů) ≥ 3x ULN. Ve sloučených klinických studiích Crohnovy choroby fáze II a fáze III byla během doby hlášení nežádoucích účinků trvající přibližně 1 rok zvýšení ALT a/nebo AST ≥ 3x ULN hlášena u 2,7 % pacientů ve skupině léčené guselkumabem 200 mg subkutánně q4w a u 2,6 % pacientů ve skupině léčené

guselkumabem 100 mg subkutánně q8w v porovnání s 1,9 % ve skupině léčené placebem. Ve většině případů byla zvýšení aminotransferáz přechodná a nevedla k vysazení léčby.

Snížení počtu neutrofilů

Ve dvou klinických studiích psoriatické artritidy fáze III byl v placebem kontrolovaném období nežádoucí účinek snížení počtu neutrofilů hlášen častěji ve skupině léčené guselkumabem (0,9 %) než ve skupině léčené placebem (0 %). V průběhu 1 roku byl nežádoucí účinek snížení počtu neutrofilů hlášen u 0,9 % pacientů léčených guselkumabem. Ve většině případů byl pokles počtu neutrofilů v krvi mírný, přechodný, nebyl spojen s infekcí a nevedl k vysazení léčby.

Gastroenteritida

Ve dvou klinických studiích psoriázy fáze III se v období kontroly placebem gastroenteritida vyskytovala častěji ve skupině léčené guselkumabem (1,1 %) než ve skupině léčené placebem (0,7 %). Během 264 týdnů hlásilo gastroenteritidu 5,8 % všech pacientů léčených guselkumabem. Nežádoucí účinek gastroenteritida byl nezávažný a do 264. týdne nevedl k vysazení guselkumabu. Míry výskytu gastroenteritidy pozorované v klinických studiích psoriatické artritidy v průběhu placebem kontrolovaného období byly podobné mírám výskytu pozorovaným v klinických studiích psoriázy.

Reakce v místě injekce

Ve dvou klinických studiích psoriázy fáze III bylo do 48. týdne 0,7 % injekcí guselkumabu a 0,3 % injekcí placeba spojeno s reakcemi v místě injekce. Během 264 týdnů bylo 0,4 % injekcí guselkumabu spojeno s reakcemi v místě injekce. Reakce v místě injekce byly obecně mírné až středně závažné; žádná nebyla závažná a jedna vedla k vysazení guselkumabu.

Ve dvou klinických studiích psoriatické artritidy fáze III byl do 24. týdne počet pacientů, kteří udávali 1 nebo více reakcí v místě injekce, nízký, přičemž ve skupinách léčených guselkumabem byl mírně vyšší než ve skupině léčené placebem; 5 (1,3 %) pacientů ve skupině léčené guselkumabem každých 8 týdnů, 4 (1,1 %) pacienti ve skupině léčené guselkumabem každé 4 týdny a 1 (0,3 %) pacient ve skupině léčené placebem. Během placebem kontrolovaného období v klinických studiích psoriatické artritidy vysadil guselkumab v důsledku reakce v místě injekce jeden pacient. V průběhu 1 roku byl podíl pacientů hlásících 1 nebo více reakcí v místě injekce 1,6 % ve skupině léčené guselkumabem každých 8 týdnů a 2,4 % ve skupině léčené guselkumabem každé 4 týdny. Celkově byla míra injekcí spojených s reakcemi v místě injekce pozorovaná v klinických studiích psoriatické artritidy během placebem kontrolovaného období podobná mírám pozorovaným v klinických studiích psoriázy.

V klinické studii fáze III hodnotící udržovací léčbu ulcerózní kolitidy po dobu 44 týdnů byl podíl pacientů, kteří hlásili jednu nebo více reakcí na guselkumab v místě injekce, 7,9 % (2,5 % injekcí) ve skupině léčené guselkumabem v dávce 200 mg subkutánně každé 4 týdny (200 mg guselkumabu se podávalo jako dvě 100mg injekce v klinické studii fáze III hodnotící udržovací léčbu ulcerózní kolitidy) a žádné reakce v místě injekce ve skupině léčené guselkumabem v dávce 100 mg subkutánně každých 8 týdnů. Většina reakcí v místě injekce byla mírných a žádná nebyla závažná.

V klinických studiích Crohnovy choroby fáze II a fáze III do 48. týdne byl podíl pacientů, kteří hlásili 1 nebo více reakcí na guselkumab v místě injekce, 4,1 % (0,8 % injekcí) v léčebné skupině, která dostávala guselkumab v dávce 200 mg jako intravenózní indukční léčbu následovanou 200 mg subkutánně q4w, a 1,4 % (0,6 % injekcí) pacientů ve skupině léčené guselkumabem v dávce 200 mg jako intravenózní indukční léčbu následovanou 100 mg subkutánně q8w. Celkově byly reakce v místě injekce mírné; žádná nebyla závažná.

V klinické studii Crohnovy choroby fáze III byl do 48. týdne podíl pacientů, kteří hlásili 1 nebo více reakcí na guselkumab v místě injekce, 7 % (1,3 % injekcí) v léčebné skupině, která dostávala guselkumab

v dávce 400 mg jako subkutánní indukční léčbu následovanou 200 mg subkutánně q4w, a 4,3 % (0,7 % injekcí) pacientů ve skupině léčené guselkumabem v dávce 400 mg jako subkutánní indukční léčbu následovanou 100 mg subkutánně q8w. Většina reakcí v místě injekce byla mírná; žádná nebyla závažná.

Imunogenita

Imunogenita guselkumabu byla hodnocena pomocí citlivé imunoanalýzy tolerující samotné léčivo.

V souhrnných analýzách studií fáze II a fáze III u pacientů s psoriázou a psoriatickou artritidou se u 5 % (n=145) pacientů léčených guselkumabem během až 52 týdnů léčby vyvinuly protilátky proti léku. Z těchto pacientů, u nichž se vyvinuly protilátky proti léku, mělo přibližně 8 % (n=12) protilátky, které byly klasifikovány jako neutralizující, což se rovná 0,4 % všech pacientů léčených guselkumabem. V souhrnných analýzách studií fáze III u pacientů s psoriázou se přibližně u 15 % pacientů léčených guselkumabem během až 264 týdnů léčby vyvinuly protilátky proti léku. Z pacientů, u kterých se vyvinuly protilátky proti léku, mělo přibližně 5 % protilátky, které byly klasifikovány jako neutralizující, což se rovná 0,76 % všech pacientů léčených guselkumabem. Protilátky proti léku nebyly spojeny s nižší účinností ani s rozvojem reakcí v místě injekce.

V souhrnných analýzách studií fáze II a fáze III u pacientů s ulcerózní kolitidou se u přibližně 12 % (n=58) pacientů léčených guselkumabem po dobu až 56 týdnů vyvinuly protilátky proti léku. Z těchto pacientů, u kterých došlo k rozvoji protilátek proti léku, mělo přibližně 16 % (n=9) protilátky, které byly klasifikovány jako neutralizující, což se rovná 2 % všech pacientů léčených guselkumabem. Protilátky proti léku nebyly spojeny s nižší účinností ani s rozvojem reakcí v místě injekce.

V analýzách sloučených klinických studií fáze II a fáze III u pacientů s Crohnovou chorobou do 48. týdne, kteří byli léčeni intravenózní indukční dávkou následovanou subkutánním udržovacím dávkovacím režimem, se u přibližně 5 % (n = 30) pacientů léčených guselkumabem vyvinuly protilátky proti léku. Z těchto pacientů, u kterých došlo k rozvoji protilátek proti léku, mělo přibližně 7 % (n = 2) protilátky, které byly klasifikovány jako protilátky neutralizující, což se rovná 0,3 % pacientů léčených guselkumabem. V analýze fáze III do 48. týdne u pacientů s Crohnovou chorobou, kteří byli léčeni subkutánní indukční dávkou následovanou subkutánním udržovacím dávkovacím režimem, došlo k rozvoji protilátek proti léku u přibližně 9 % (n=24) pacientů léčených guselkumabem. Z těchto pacientů mělo 13 % (n=3) protilátky, které byly klasifikovány jako protilátky neutralizující, což se rovná 1 % pacientů léčených guselkumabem. Protilátky proti léku nebyly spojeny s nižší účinností ani se vznikem reakcí v místě injekce.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře

sukl.gov.cz/nezadouciciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

V klinických studiích byl guselkumab podáván při jedné aplikační návštěvě v intravenózních dávkách až 1 200 mg, stejně jako v subkutánních dávkách až 400 mg bez toxicity omezující dávku. Při předávkování

musí být pacient sledován na známky nebo příznaky nežádoucích účinků a ihned se musí podat příslušná symptomatická léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresiva, inhibitory interleukinu, ATC kód: L04AC16.

Mechanismus účinku

Guselkumab je humánní monoklonální protilátka (mAb) IgG1 λ , která se s vysokou specificitou a afinitou prostřednictvím vazebného místa pro antigen selektivně váže na protein interleukin 23 (IL-23). IL-23 je cytokin, který se účastní zánětlivých a imunitních odpovědí. Bloádou vazby IL-23 na jeho receptor inhibuje guselkumab buněčnou signalizaci závislou na IL-23 a uvolňování prozánětlivých cytokinů.

Hladiny IL-23 jsou v kůži pacientů s plakovou psoriázou zvýšeny. U pacientů s ulcerózní kolitidou nebo Crohnovou chorobou jsou hladiny IL-23 zvýšeny ve tkáni tlustého střeva. V modelech *in vitro* bylo prokázáno, že guselkumab inhibuje biologickou aktivitu IL-23 bloádou jeho interakce s receptorem IL-23 na povrchu buňky, čímž narušuje signalizaci, aktivaci a cytokinové kaskády zprostředkované IL-23. Guselkumab při plakové psoriáze, psoriatické artritidě, ulcerózní kolitidě a Crohnově chorobě vykazuje klinické účinky bloádou cytokinové cesty IL-23.

Myeloidní buňky exprimující Fc-gamma receptor 1 (CD64) se ukázaly být převládajícím zdrojem IL-23 v zánětlivé tkáni u psoriázy, ulcerózní kolitidy a Crohnovy choroby. Guselkumab *in vitro* prokázal bloáu IL-23 a vazbu na CD64. Tyto výsledky ukazují, že guselkumab je schopen neutralizovat IL-23 na úrovni buněčného zdroje zánětu.

Farmakodynamické účinky

Ve studii fáze I vedla léčba guselkumabem ke snížené expresi genů cesty IL-23/Th17 a profilů exprese genu souvisejícího s psoriázou, jak je prokázáno analýzami mRNA získané z biopsií kožních lézí u pacientů s plakovou psoriázou ve 12. týdnu v porovnání s výchozími hodnotami. Ve stejné studii fáze I vedla ve 12. týdnu léčba guselkumabem ke zlepšení histologických měřítek psoriázy, včetně snížení tloušťky epidermis a hustoty T-buněk. Navíc byly ve studiích plakové psoriázy fáze II a fáze III u pacientů léčených guselkumabem v porovnání s placebem pozorována snížení sérových hladin IL-17A, IL-17F a IL-22. Tyto výsledky jsou konzistentní s klinickým přínosem pozorovaným při léčbě plakové psoriázy guselkumabem.

Ve studiích fáze III u pacientů s psoriatickou artritidou byly ve výchozím stavu sérové hladiny proteinů akutní fáze C-reaktivního proteinu, sérového amyloidu A a IL-6 a Th17 efektorových cytokinů IL-17A, IL-17F a IL-22 zvýšeny. Guselkumab během 4 týdnů po zahájení léčby hladiny těchto proteinů snižoval. Guselkumab dále snižoval hladiny těchto proteinů do 24. týdne v porovnání s hodnotami na počátku léčby a také s placebem.

U pacientů s ulcerózní kolitidou nebo Crohnovou chorobou vedla léčba guselkumabem k poklesům zánětlivých markerů včetně C-reaktivního proteinu (CRP) a fekálního kalprotektinu během indukce do 12. týdne, přičemž tento pokles byl udržován po celý rok udržovací léčby. Sérové hladiny proteinů IL-17A, IL-22 a IFN γ poklesly již ve 4. týdnu a pokračovaly v poklesu až do 12. týdne indukce. Guselkumab také snížil RNA hladiny IL-17A, IL-22 a IFN γ v biopsiích sliznic tlustého střeva ve 12. týdnu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Ulcerózní kolitida

Účinnost a bezpečnost guselkumabu byly hodnoceny ve dvou multicentrických, randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích fáze III (studie indukční léčby QUASAR a studie udržovací léčby QUASAR) u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou, kteří měli nedostatečnou odpověď nebo ztrátu odpovědi na kortikosteroidy, konvenční imunomodulátory (AZA, 6-MP), biologickou léčbu (blokátory TNF, vedolizumab) a/nebo inhibitor Janusovy kinázy (JAK), nebo tyto léčby netolerovali. Navíc byla účinnost a bezpečnost guselkumabu hodnocena v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii fáze IIb zjišťující indukční dávku (studie indukčního dávkovacího rozmezí QUASAR), do které byla zařazena podobná populace pacientů s ulcerózní kolitidou jako v indukční studii fáze III.

Aktivita onemocnění byla hodnocena pomocí modifikovaného Mayo skóre (mMS), což je třísložkové Mayo skóre (0-9), které sestává ze součtu následujících subskóre (0 až 3 pro každé subskóre): frekvence stolice (SFS), rektální krvácení (RBS) a centrálně revidované endoskopické nálezy (ES). Středně těžká až těžká aktivní ulcerózní kolitida byla definována jako mMS mezi 5 a 9, $RBS \geq 1$ a ES 2 (definováno výrazným erytémem, vymizením cévní kresby, křehkou sliznicí a/nebo erozemi) nebo ES 3 (definováno spontánním krvácením a ulcerací).

Indukční studie: QUASAR IS

V indukční studii QUASAR IS byli pacienti randomizováni v poměru 3:2 buď do skupiny léčené dávkou 200 mg guselkumabu, nebo do skupiny léčené placebem, podávanými v intravenózní infuzi v 0., 4. a 8. týdnu. Hodnoceno bylo celkem 701 pacientů. Na počátku studie byl medián mMS 7, přičemž 35,5 % pacientů mělo výchozí mMS 5 až 6 a 64,5 % pacientů mělo mMS 7 až 9, a 67,9 % pacientů mělo výchozí ES 3. Medián věku byl 39 let (rozmezí od 18 do 79 let); 43,1 % byly ženy a 72,5 % se identifikovalo jako běloši, 21,4 % jako Asijci a 1 % jako černoši.

Zařazeným pacientům bylo povoleno užívat stabilní dávky perorálních aminosalicylátů, MTX, 6-MP, AZA a/nebo perorálních kortikosteroidů. Na počátku studie dostávalo 72,5 % pacientů aminosalicyláty, 20,8 % pacientů dostávalo imunomodulátory (MTX, 6-MP nebo AZA) a 43,1 % pacientů dostávalo kortikosteroidy. Souběžné biologické léčby, ani inhibitory JAK nebyly povoleny.

U celkem 49,1 % pacientů předtím selhala nejméně jedna biologická terapie a/nebo inhibitor JAK. Z těchto pacientů u 87,5 % předtím selhal blokátor TNF, u 54,1 % vedolizumab a u 18 % inhibitor JAK, přičemž u 47,4 % selhala léčba dvěma nebo více těmito terapiemi. Celkem 48,4 % pacientů dosud nebylo léčeno biologickou léčbou ani inhibitorem JAK, přičemž 2,6 % předtím dostávalo biologickou léčbu nebo inhibitor JAK, ale nedošlo u nich k selhání.

Primárním cílovým parametrem byla klinická remise definovaná pomocí mMS ve 12. týdnu. Sekundární cílové parametry ve 12. týdnu zahrnovaly symptomatickou remisi, endoskopické hojení, klinickou odpověď, histologicko-endoskopické hojení sliznice, odpověď u únavy a IBDQ remisi (tabulka 3).

Významně vyšší podíly pacientů byly ve 12. týdnu v klinické remisi ve skupině léčené guselkumabem v porovnání se skupinou léčenou placebem.

Tabulka 3: Podíl pacientů, kteří ve 12. týdnu studie QUASAR IS splňovali cílové parametry účinnosti

Cílový parametr	Placebo %	Guselkumab 200 mg intravenózní indukční léčba ^a %	Rozdíl v léčbě (95% CI)
Klinická remise^b			
Celá populace	8 % (n=280)	23 % (n=421)	15 % (10 %, 20 %) ^c
Dosud neléčení biologickou léčbou ani inhibítorem JAK ^d	12 % (n=137)	32 % (n=202)	20 % (12 %, 28 %)
Předchozí selhání biologické léčby a/nebo inhibitoru JAK ^e	4 % (n=136)	13 % (n=208)	9 % (3 %, 14 %)
Symptomatická remise^f			
Celá populace	21 % (n=280)	50 % (n=421)	29 % (23 %, 36 %) ^c
Dosud neléčení biologickou léčbou ani inhibítorem JAK ^d	26 % (n=137)	60 % (n=202)	34 % (24 %, 44 %)
Předchozí selhání biologické léčby a/nebo inhibitoru JAK ^e	14 % (n=136)	38 % (n=208)	24 % (16 %, 33 %)
Endoskopické hojení^g			
Celá populace	11 % (n=280)	27 % (n=421)	16 % (10 %, 21 %) ^c
Dosud neléčení biologickou léčbou ani inhibítorem JAK ^d	17 % (n=137)	38 % (n=202)	21 % (12 %, 30 %)
Předchozí selhání biologické léčby a/nebo inhibitoru JAK ^e	5 % (n=136)	15 % (n=208)	10 % (4 %, 16 %)
Klinická odpověď^h			
Celá populace	28 % (n=280)	62 % (n=421)	34 % (27 %, 41 %) ^c
Dosud neléčení biologickou léčbou ani inhibítorem JAK ^d	35 % (n=137)	71 % (n=202)	36 % (26 %, 46 %)
Předchozí selhání biologické léčby a/nebo inhibitoru JAK ^e	20 % (n=136)	51 % (n=208)	32 % (22 %, 41 %)
Histologicko-endoskopické hojení slizniceⁱ			
Celá populace	8 % (n=280)	24 % (n=421)	16 % (11 %, 21 %) ^c
Dosud neléčení biologickou léčbou ani inhibítorem JAK ^d	11 % (n=137)	33 % (n=202)	22 % (13 %, 30 %)
Předchozí selhání biologické léčby a/nebo inhibitoru JAK ^e	4 % (n=136)	13 % (n=208)	9 % (3 %, 15 %)
Odpověď u únavy^j			
Celá populace	21 % (n=280)	41 % (n=421)	20 % (13 %, 26 %) ^c
Dosud neléčení biologickou léčbou ani inhibítorem JAK ^d	29 % (n=137)	42 % (n=202)	12 % (2 %, 23 %)
Předchozí selhání biologické léčby a/nebo inhibitoru JAK ^e	13 % (n=136)	38 % (n=208)	25 % (17 %, 34 %)
IBDQ remise^k			
Celá populace	30 % (n=280)	51 % (n=421)	22 % (15 %, 29 %) ^c

Dosud neléčení biologickou léčbou ani inhibítorem JAK ^d	34 % (n=137)	62 % (n=202)	28 % (18 %, 38 %)
Předchozí selhání biologické léčby a/nebo inhibítoru JAK ^e	24 % (n=136)	39 % (n=208)	15 % (5 %, 25 %)

^a Guselkumab 200 mg jako intravenózní indukční léčba v 0., 4. a 8. týdnu.

^b Subskóre frekvence stolice 0 nebo 1 a žádné zvýšení oproti výchozím hodnotám, subskóre rektálního krvácení 0 a endoskopické subskóre 0 nebo 1 bez křehkosti sliznic.

^c $p < 0,001$, upravený rozdíl v léčbě (95% CI) na základě Cochranovy-Mantelovy-Haenszelovy metody (upraveno podle stratifikačních faktorů: stav selhání biologické léčby a/nebo inhibítoru JAK a souběžné užívání kortikosteroidů ve výchozím stavu).

^d Další 7 pacientů ve skupině léčené placebem a 11 pacientů ve skupině léčené guselkumabem bylo předtím vystaveno biologické léčbě nebo inhibítoru JAK, ale nedošlo u nich k selhání této léčby.

^e Zahrnuje nedostatečnou odpověď nebo ztrátu odpovědi na biologickou léčbu (blokátory TNF, vedolizumab) a/nebo inhibitor Janusovy kinázy (JAK) při léčbě ulcerózní kolitidy, nebo jejich intoleranci.

^f Subskóre frekvence stolice 0 nebo 1 a žádné zvýšení od výchozího stavu indukční léčby, a subskóre rektálního krvácení 0.

^g Endoskopické subskóre 0 nebo 1 bez křehkosti sliznic.

^h Pokles modifikovaného Mayo skóre od výchozího stavu indukční léčby o $\geq 30\%$ a ≥ 2 body, buď s poklesem subskóre rektálního krvácení z výchozích hodnot o ≥ 1 bod, nebo se subskóre rektálního krvácení 0 nebo 1.

ⁱ Kombinace histologického hojení [infiltrace neutrofilů u $< 5\%$ krypt, žádná destrukce krypt a žádné eroze, ulcerace ani granulační tkáň podle Geboesova klasifikačního systému] a endoskopického hojení, jak je definováno výše.

^j Únava byla hodnocena pomocí formuláře PROMIS-Fatigue Short form 7a. Odpověď u únavy byla definována jako zlepšení z výchozích hodnot o ≥ 7 bodů, což se považuje za klinicky významné.

^k Celkové skóre v Dotazníku kvality života pro zánětlivé onemocnění střev (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; IBDQ) ≥ 170 .

Studie QUASAR IS a studie indukčního dávkovacího rozmezí QUASAR také zahrnuly 48 pacientů s výchozí hodnotou mMS 4, včetně ES 2 nebo 3 a RBS ≥ 1 . U pacientů s výchozí hodnotou mMS 4 byla účinnost guselkumabu ve vztahu k placebu, měřená klinickou remisi, klinickou odpovědí a endoskopickým hojením ve 12. týdnu, konzistentní s celkovou populací pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou.

Subskóre rektálního krvácení a frekvence stolice

U pacientů léčených guselkumabem byl již ve 2. týdnu pozorován pokles skóre rektálního krvácení a frekvence stolice a pokles pokračoval až do 12. týdne.

Udržovací studie: QUASAR MS

Studie QUASAR MS hodnotila 568 pacientů, kteří dosáhli klinické odpovědi za 12 týdnů po intravenózním podání guselkumabu buď ve studii QUASAR IS, nebo ve studii indukčního dávkovacího rozmezí QUASAR. Ve studii QUASAR MS byli tito pacienti randomizováni do skupiny se subkutánním udržovacím režimem buď guselkumabem v dávce 100 mg každých 8 týdnů, nebo guselkumabem v dávce 200 mg každé 4 týdny, nebo placebem po dobu 44 týdnů.

Primárním cílovým parametrem byla klinická remise definovaná pomocí mMS ve 44. týdnu. Sekundární cílové parametry ve 44. týdnu zahrnovaly, mimo jiné, symptomatickou remisi, endoskopické hojení, klinickou remisi bez kortikosteroidů, histologicko-endoskopické hojení sliznice, odpověď u únavy a IBDQ remisi (tabulka 4).

Významně vyšší podíly pacientů byly ve 44. týdnu v klinické remisi v obou skupinách léčených guselkumabem v porovnání se skupinou léčenou placebem.

Tabulka 4: Podíl pacientů, kteří ve 44. týdnu ve studii QUASAR MS splňovali cílové parametry účinnosti

Cílový parametr	Placebo %	Guselkumab 100 mg q8w subkutánní injekce ^a %	Guselkumab 200 mg q4w subkutánní injekce ^b %	Rozdíl v léčbě (95% CI)	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Klinická remise ^c					
Celá populace ^d	19 % (n=190)	45 % (n=188)	50 % (n=190)	25 % (16 %, 34 %) ^e	30 % (21 %, 38 %) ^e
Dosud neléčení biologickou léčbou ani inhibítorem JAK ^f	26 % (n=108)	50 % (n=105)	58 % (n=96)	24 % (12 %, 36 %)	29 % (17 %, 41 %)
Předchozí selhání biologické léčby a/nebo inhibitoru JAK ^g	8 % (n=75)	40 % (n=77)	40 % (n=88)	30 % (19 %, 42 %)	32 % (21 %, 44 %)
Symptomatická remise ^h					
Celá populace ^d	37 % (n=190)	70 % (n=188)	69 % (n=190)	32 % (23 %, 41 %) ^e	31 % (21 %, 40 %) ^e
Dosud neléčení biologickou léčbou ani inhibítorem JAK ^f	46 % (n=108)	74 % (n=105)	76 % (n=96)	28 % (15 %, 40 %)	28 % (15 %, 41 %)
Předchozí selhání biologické léčby a/nebo inhibitoru JAK ^g	24 % (n=75)	65 % (n=77)	60 % (n=88)	39 % (26 %, 52 %)	37 % (23 %, 50 %)
Klinická remise bez kortikosteroidů ⁱ					
Celá populace ^d	18 % (n=190)	45 % (n=188)	49 % (n=190)	26 % (17 %, 34 %) ^e	29 % (20 %, 38 %) ^e
Dosud neléčení biologickou léčbou ani inhibítorem JAK ^f	26 % (n=108)	50 % (n=105)	56 % (n=96)	24 % (12 %, 36 %)	27 % (14 %, 39 %)
Předchozí selhání biologické léčby a/nebo inhibitoru JAK ^g	7 % (n=75)	40 % (n=77)	40 % (n=88)	32 % (21 %, 43 %)	34 % (23 %, 45 %)
Endoskopické hojení ^j					
Celá populace ^d	19 % (n=190)	49 % (n=188)	52 % (n=190)	30 % (21 %, 38 %) ^e	31 % (22 %, 40 %) ^e
Dosud neléčení biologickou léčbou ani inhibítorem JAK ^f	26 % (n=108)	53 % (n=105)	59 % (n=96)	27 % (15 %, 40 %)	30 % (18 %, 42 %)
Předchozí selhání biologické léčby a/nebo inhibitoru JAK ^g	8 % (n=75)	45 % (n=77)	42 % (n=88)	36 % (24 %, 48 %)	35 % (23 %, 46 %)
Histologicko-endoskopické hojení sliznice ^k					
Celá populace ^d	17 % (n=190)	44 % (n=188)	48 % (n=190)	26 % (17 %, 34 %) ^e	30 % (21 %, 38 %) ^e
Dosud neléčení biologickou léčbou ani inhibítorem JAK ^f	23 % (n=108)	50 % (n=105)	56 % (n=96)	26 % (14 %, 38 %)	30 % (17 %, 42 %)

Předchozí selhání biologické léčby a/nebo inhibitoru JAK ^g	8 % (n=75)	38 % (n=77)	39 % (n=88)	28 % (16 %, 39 %)	31 % (20 %, 43 %)
Klinická odpověď^l					
Celá populace ^d	43 % (n=190)	78 % (n=188)	75 % (n=190)	34 % (25 %, 43 %) ^e	31 % (21 %, 40 %) ^e
Dosud neléčení biologickou léčbou ani inhibitoru JAK ^f	54 % (n=108)	83 % (n=105)	81 % (n=96)	29 % (17 %, 41 %)	26 % (14 %, 39 %)
Předchozí selhání biologické léčby a/nebo inhibitoru JAK ^g	28 % (n=75)	70 % (n=77)	67 % (n=88)	41 % (27 %, 54 %)	39 % (26 %, 53 %)
Udržení klinické remise ve 44. týdnu u pacientů, kteří za 12 týdnů po indukční léčbě dosáhli klinické remise					
Celá populace ^a	34 % (n=59)	61 % (n=66)	72 % (n=69)	26 % (9 %, 43 %) ^m	38 % (23 %, 54 %) ^e
Dosud neléčení biologickou léčbou ani inhibitoru JAK ^r	34 % (n=41)	65 % (n=43)	79 % (n=48)	31 % (9 %, 51 %)	45 % (25 %, 62 %)
Předchozí selhání biologické léčby a/nebo inhibitoru JAK ^g	27 % (n=15)	60 % (n=20)	56 % (n=18)	33 % (-1 %, 62 %)	29 % (-6 %, 59 %)
Endoskopická normalizaceⁿ					
Celá populace ^d	15 % (n=190)	35 % (n=188)	34 % (n=190)	18 % (10 %, 27 %) ^e	17 % (9 %, 25 %) ^e
Dosud neléčení biologickou léčbou ani inhibitoru JAK ^f	20 % (n=108)	38 % (n=105)	42 % (n=96)	17 % (6 %, 29 %)	17 % (6 %, 29 %)
Předchozí selhání biologické léčby a/nebo inhibitoru JAK ^g	8 % (n=75)	31 % (n=77)	24 % (n=88)	21 % (10 %, 33 %)	16 % (6 %, 26 %)
Odpověď u únavy^o					
Celá populace ^d	29 % (n=190)	51 % (n=188)	43 % (n=190)	20 % (11 %, 29 %) ^e	13 % (3 %, 22 %) ^m
Dosud neléčení biologickou léčbou ani inhibitoru JAK ^f	36 % (n=108)	51 % (n=105)	53 % (n=96)	15 % (2 %, 28 %)	16 % (3 %, 29 %)
Předchozí selhání biologické léčby a/nebo inhibitoru JAK ^g	19 % (n=75)	47 % (n=77)	32 % (n=88)	27 % (13 %, 40 %)	13 % (1 %, 26 %)
IBDQ remise^p					
Celá populace ^d	37 % (n=190)	64 % (n=188)	64 % (n=190)	26 % (17 %, 36 %) ^e	26 % (16 %, 35 %) ^e
Dosud neléčení biologickou léčbou ani inhibitoru JAK ^f	49 % (n=108)	68 % (n=105)	74 % (n=96)	19 % (6 %, 32 %)	24 % (11 %, 37 %)

Předchozí selhání léčby biologickou léčbou a/nebo inhibitoru JAK ^g	19 % (n=75)	58 % (n=77)	53 % (n=88)	38 % (26 %, 50 %)	35 % (23 %, 48 %)
---	-------------	-------------	-------------	----------------------	----------------------

- ^a Guselkumab 100 mg jako subkutánní injekce každých 8 týdnů po indukčním režimu.
- ^b Guselkumab 200 mg jako subkutánní injekce každé 4 týdny po indukčním režimu.
- ^c Subskóre frekvence stolice 0 nebo 1 a žádné zvýšení od výchozího stavu, subskóre rektálního krvácení 0 a endoskopické subskóre 0 nebo 1 bez křehkosti sliznic.
- ^d Pacienti, kteří za 12 týdnů po intravenózním podání guselkumabu buď ve studii QUASAR IS, nebo ve studii indukčního dávkovacího rozmezí QUASAR dosáhli klinické odpovědi.
- ^e $p < 0,001$, upravený rozdíl v léčbě (95% CI) na základě Cochranovy-Mantelovy-Haenszelovy metody, upraveno podle randomizačních stratifikačních faktorů.
- ^f Dalších 7 pacientů ve skupině léčené placebem, 6 pacientů ve skupině léčené guselkumabem v dávce 100 mg a 6 pacientů ve skupině léčené guselkumabem v dávce 200 mg bylo předtím vystaveno biologické léčbě nebo inhibitoru JAK, ale nedošlo u nich k selhání této léčby.
- ^g Zahrnuje nedostatečnou odpověď nebo ztrátu odpovědi na biologickou léčbu (blokátory TNF, vedolizumab) a/nebo inhibitor Janusovy kinázy (JAK) při léčbě ulcerózní kolitidy, nebo jejich intoleranci.
- ^h Subskóre frekvence stolice 0 nebo 1 a žádné zvýšení od výchozího stavu indukční léčby, a subskóre rektálního krvácení 0.
- ⁱ Nevyžadovali žádnou léčbu kortikosteroidy po dobu nejméně 8 týdnů před 44. týdnem a také ve 44. týdnu splňovali kritéria klinické remise.
- ^j Endoskopické subskóre 0 nebo 1 bez křehkosti sliznic.
- ^k Kombinace histologického hojení [infiltrace neutrofilů u < 5 % krypt, žádná destrukce krypt a žádné eroze, ulcerace ani granulační tkáň podle Geboesova klasifikačního systému] a endoskopického hojení, jak je definováno výše.
- ^l Pokles modifikovaného Mayo skóre od výchozího stavu indukční léčby ≥ 30 % a ≥ 2 body, buď s poklesem subskóre rektálního krvácení z výchozích hodnot ≥ 1 bod, nebo se subskóre rektálního krvácení 0 nebo 1.
- ^m $p < 0,01$, upravený rozdíl v léčbě (95% CI) na základě Cochranovy-Mantelovy-Haenszelovy metody, upraveno podle randomizačních stratifikačních faktorů
- ⁿ Endoskopické subskóre 0.
- ^o Únava byla hodnocena pomocí formuláře PROMIS-Fatigue Short form 7a. Odpověď u únavy byla definována jako zlepšení z výchozích hodnot indukční léčby ≥ 7 bodů, což se považuje za klinicky významné.
- ^p Celkové skóre v Dotazníku kvality života pro zánětlivé onemocnění střev (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; IBDQ) ≥ 170 .
- ^q Subjekty, které ve 12. týdnu po intravenózním podávání guselkumabu buď v indukční studii QUASAR, nebo ve studii indukčního dávkovacího rozmezí QUASAR dosáhly klinické remise.
- ^r Další 3 pacienti ve skupině léčené placebem, 3 pacienti ve skupině léčené guselkumabem v dávce 100 mg a 3 pacienti ve skupině léčené guselkumabem v dávce 200 mg byli předtím vystaveni biologické léčbě nebo inhibitoru JAK, ale nedošlo u nich k selhání této léčby.

Ve studiích QUASAR IS a QUASAR MS byla účinnost a bezpečnost guselkumabu prokázána konzistentně bez ohledu na věk, pohlaví, rasu, tělesnou hmotnost a předchozí terapii biologickou léčbou nebo inhibitory JAK.

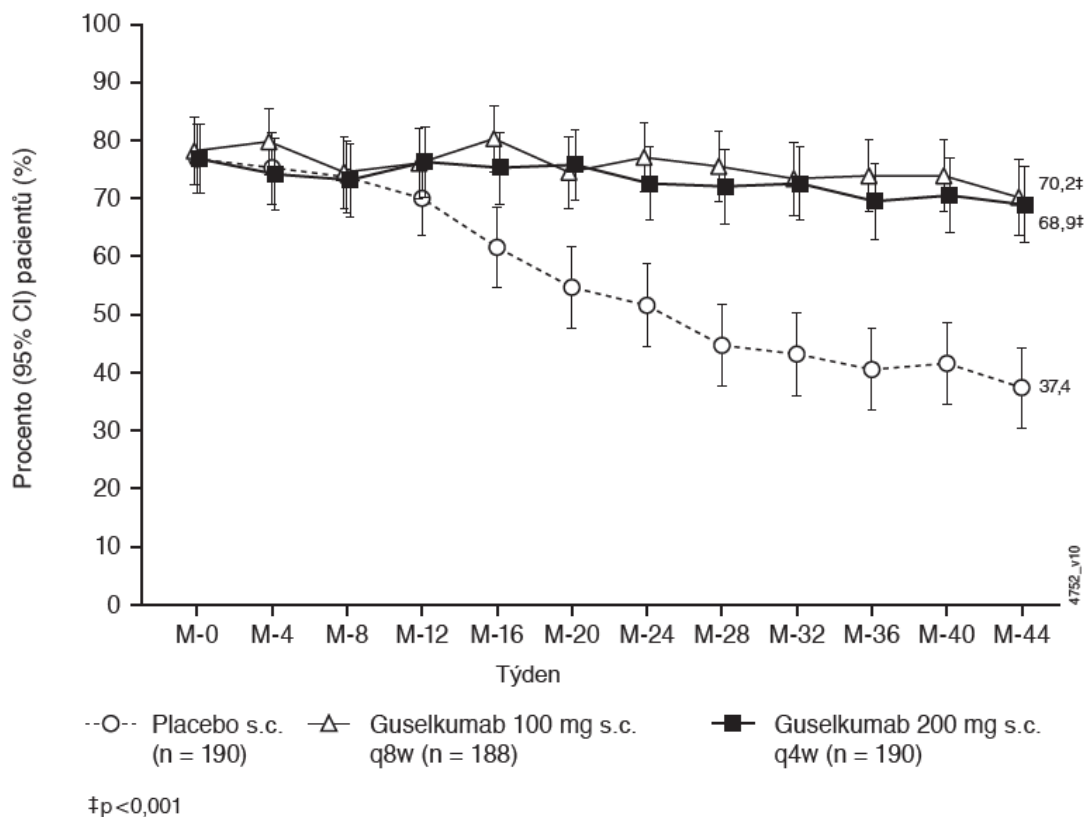
Ve studii QUASAR MS měli pacienti s vysokou zánětlivou zátěží po dokončení indukčního podávání další přínos při podávání guselkumabu v dávce 200 mg subkutánně každé 4 týdny v porovnání s podáváním dávky 100 mg subkutánně každých 8 týdnů. Ve 44. týdnu byly mezi těmito dvěma skupinami dávkování guselkumabu u pacientů s hladinou CRP > 3 mg/l po dokončení indukčního podávání pozorovány klinicky významné numerické rozdíly > 15 % pro následující cílové parametry: klinická remise (48 % 200 mg q4w vs. 30 % 100 mg q8w), udržení klinické remise (88 % 200 mg q4w vs. 50 % 100 mg q8w), klinická remise bez kortikosteroidů (46 % 200 mg q4w vs. 30 % 100 mg q8w), endoskopické hojení (52 % 200 mg q4w vs. 35 % 100 mg q8w) a histologicko-endoskopické hojení sliznice (46 % 200 mg q4w vs. 29 % 100 mg q8w).

Studie QUASAR MS zahrnuje 31 pacientů s výchozí indukční hodnotou mMS 4, včetně ES 2 nebo 3 a RBS ≥ 1 , kteří za 12 týdnů po intravenózním podání guselkumabu ve studii QUASAR IS nebo ve studii indukčního dávkovacího rozmezí QUASAR dosáhli klinické odpovědi. U těchto pacientů byla účinnost guselkumabu v porovnání s placebem, měřená klinickou remisí, klinickou odpovědí a endoskopickým hojením ve 44. týdnu, v souladu s výsledky celkové populace.

Symptomatická remise v čase

Ve studii QUASAR MS byla symptomatická remise definována jako subskóre frekvence stolice 0 nebo 1, které se nezvýšilo od výchozí indukční hodnoty, a subskóre rektálního krvácení 0. Tato remise se udržela až do 44. týdne v obou skupinách léčených guselkumabem, zatímco ve skupině léčené placebem došlo k poklesu (obrázek 1):

Obrázek 1: Podíl pacientů v symptomatické remisi do 44. týdne ve studii QUASAR MS



Respondéři na prodlouženou léčbu guselkumabem ve 24. týdnu

Pacienti léčení guselkumabem, kteří při indukční léčbě ve 12. týdnu nedosáhli klinické odpovědi, dostávali guselkumab v dávce 200 mg subkutánně ve 12., 16. a 20. týdnu. Ve studii QUASAR IS dosáhlo 66 ze 120 (55 %) pacientů léčených guselkumabem, kteří nebyli v klinické odpovědi ve 12. týdnu indukce, klinické odpovědi ve 24. týdnu. Respondéři na guselkumab ve 24. týdnu vstoupili do studie QUASAR MS a dostávali subkutánně dávku 200 mg guselkumabu každé 4 týdny. Ve 44. týdnu studie QUASAR MS si udrželo 83 ze 123 (67 %) těchto pacientů klinickou odpověď a 37 ze 123 (30 %) pacientů dosáhlo klinické remise.

Opětovné dosažení účinnosti po ztrátě odpovědi na guselkumab

Devatenáct pacientů, kteří dostávali guselkumab v dávce 100 mg subkutánně každých 8 týdnů, u kterých došlo k první ztrátě odpovědi (10 %) mezi 8. a 32. týdnem ve studii QUASAR MS, dostávalo zaslepeně guselkumab v dávce 200 mg subkutánně každé 4 týdny, přičemž po 12 týdnech 11 z těchto pacientů (58 %) dosáhlo symptomatické odpovědi a 5 pacientů (26 %) dosáhlo symptomatické remise.

Histologické a endoskopické hodnocení

Histologická remise byla definována jako Geboesovo histologické skóre ≤ 2 B.0 (nepřítomnost neutrofilů ve sliznici [jak v lamina propria, tak v epitelu], žádná destrukce krypt a žádné eroze, ulcerace ani granulační tkáň podle Geboesova klasifikačního systému). Ve studii QUASAR IS bylo ve 12. týdnu dosaženo histologické remise u 40 % pacientů léčených guselkumabem a u 19 % pacientů ve skupině léčené placebem. Ve studii QUASAR MS bylo ve 44. týdnu histologické remise dosaženo u 59 % pacientů léčených guselkumabem v dávce 100 mg subkutánně každých 8 týdnů a u 61 % pacientů léčených guselkumabem v dávce 200 mg subkutánně každé 4 týdny a u 27 % pacientů ve skupině léčené placebem.

Normalizace endoskopického vzhledu sliznice byla definována jako ES 0. Ve studii QUASAR IS bylo ve 12. týdnu dosaženo endoskopické normalizace u 15 % pacientů léčených guselkumabem a u 5 % pacientů ve skupině léčené placebem.

Kompozitní histologicko-endoskopické slizniční výsledky

Kombinované symptomatické remise, endoskopické normalizace, histologické remise a fekálního kalprotektinu ≤ 250 mg/kg ve 44. týdnu dosáhlo větší procento pacientů léčených guselkumabem v dávce 100 mg subkutánně každých 8 týdnů nebo v dávce 200 mg subkutánně každé 4 týdny v porovnání s placebem (22 % a 28 % vs. 9 %, v uvedeném pořadí).

Kvalita života související se zdravím

Ve 12. týdnu studie QUASAR IS vykazovali pacienti léčení guselkumabem v porovnání s placebem výraznější a klinicky významná zlepšení z výchozích hodnot v kvalitě života specifické pro zánětlivé onemocnění střev (IBD), hodnocené pomocí celkového skóre IBDQ, a ve všech doménách skóre IBDQ (střevní příznaky včetně bolesti břicha a silného nucení na stolici, systémových funkcí, emočních funkcí a sociálních funkcí). Tato zlepšení byla udržena do 44. týdne ve studii QUASAR MS u pacientů léčených guselkumabem.

Hospitalizace související s ulcerózní kolitidou

Do 12. týdne studie QUASAR IS došlo k hospitalizacím souvisejícím s ulcerózní kolitidou u nižšího podílu pacientů ve skupině léčené guselkumabem v porovnání se skupinou léčenou placebem (1,9 %, 8/421 vs. 5,4 %, 15/280).

Crohnova choroba

Účinnost a bezpečnost guselkumabu byly hodnoceny ve třech klinických studiích fáze III u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou, kteří měli nedostatečnou odpověď nebo ztrátu odpovědi buď na perorální kortikosteroidy, konvenční imunomodulátory (AZA, 6-MP, MTX) a/nebo na biologickou léčbu (blokátor TNF nebo vedolizumab) nebo je netolerovali: dvě identicky designované, 48týdenní, multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem a aktivním komparátorem kontrolované (ustekinumab) studie s paralelní skupinou (GALAXI 2 a GALAXI 3) a jedna 24týdenní, multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie s paralelní skupinou (GRAVITI). Všechny tři studie měly treat-through design: pacienti randomizovaní do skupiny léčené guselkumabem (nebo ustekinumabem ve studiích GALAXI 2 a GALAXI 3) setrvali na této léčbě po celou dobu trvání studie.

Studie GALAXI 2 a GALAXI 3

Ve studiích fáze III GALAXI 2 a GALAXI 3 byla středně těžká až těžká aktivní Crohnova choroba definována jako skóre indexu aktivity Crohnovy choroby (Crohn's Disease Activity Index - CDAI) ≥ 220 a ≤ 450 a jednoduché endoskopické skóre Crohnovy choroby (Simple Endoscopic Score for CD - SES-CD) ≥ 6 (nebo ≥ 4 u pacientů s izolovaným onemocněním ilea). Dodatečná kritéria ve studiích GALAXI

2/3 zahrnovala průměrnou denní četnost stolice (SF) > 3 nebo průměrné denní skóre bolesti břicha (AP) > 1.

Ve studiích GALAXI 2 a GALAXI 3 byli pacienti randomizováni v poměru 2:2:2:1 do skupiny léčené guselkumabem 200 mg v intravenózní indukční dávce v týdnech 0, 4 a 8, následované guselkumabem 200 mg subkutánně q4w v udržovací léčbě; nebo do skupiny léčené guselkumabem 200 mg v intravenózní indukční dávce v týdnech 0, 4 a 8, následované guselkumabem 100 mg subkutánně q8w v udržovací léčbě; nebo do skupiny léčené ustekinumabem přibližně 6 mg/kg v intravenózní indukční dávce v týdnu 0, následované ustekinumabem 90 mg subkutánně q8w v udržovací léčbě nebo do skupiny léčené placebem. Non-respondéři na placebo dostávali od 12. týdne ustekinumab.

Ve studiích GALAXI 2 (n=508) a GALAXI 3 (n=513) bylo celkem hodnoceno 1 021 pacientů. Medián věku byl 34 let (rozmezí od 18 do 83 let), 57,6 % byli muži a 74,3 % bylo identifikováno jako běloši, 21,3 % jako Asijci a 1,5 % jako černoši.

Ve studii GALAXI 2 u 52,8 % pacientů předtím došlo k selhání alespoň jedné biologické léčby (50,6 % netolerovalo alespoň jednu předchozí léčbu zaměřenou proti TNF α nebo u nich tato léčba selhala, 7,5 % netolerovalo předchozí léčbu vedolizumabem nebo u nich tato léčba selhala), 41,9 % dosud biologickými léky léčeno nebylo a 5,3 % předtím biologickou léčbu dostávalo, nicméně k selhání léčby nedošlo. Při zahájení 37,4 % těchto pacientů dostávalo perorální kortikosteroidy a 29,9 % těchto pacientů dostávalo konvenční imunomodulátory.

Ve studii GALAXI 3 u 51,9 % pacientů předtím došlo k selhání alespoň jedné biologické léčby (50,3 % netolerovalo alespoň jednu předchozí léčbu zaměřenou proti TNF α nebo u nich tato léčba selhala, 9,6 % netolerovalo předchozí léčbu vedolizumabem nebo u nich tato léčba selhala), 41,5 % dosud biologickými léky léčeno nebylo a 6,6 % předtím biologickou léčbu dostávalo, nicméně k selhání léčby nedošlo. Při zahájení 36,1 % těchto pacientů dostávalo perorální kortikosteroidy a 30,2 % těchto pacientů dostávalo konvenční imunomodulátory.

Výsledky koprímárních a hlavních sekundárních cílových parametrů hodnocení v porovnání s placebem ve studiích GALAXI 2 a GALAXI 3 jsou uvedeny v tabulkách 5 (týden 12) a 6 (týden 48). Výsledky hlavních sekundárních cílových parametrů hodnocení v týdnu 48 v porovnání s ustekinumabem jsou uvedeny v tabulkách 7 a 8.

Tabulka 5: Podíl pacientů, kteří splňovali koprímární a hlavní sekundární cílové parametry hodnocení účinnosti guselkumabu versus placebo v týdnu 12 ve studiích GALAXI 2 a GALAXI 3

	GALAXI 2		GALAXI 3	
	Placebo %	Guselkumab, intravenózní indukce ^a %	Placebo %	Guselkumab, intravenózní indukce ^a %
Koprímární cílové parametry hodnocení účinnosti				
Klinická remise^b v týdnu 12				
Celá populace	22 % (n=76)	47 % ⁱ (n=289)	15 % (n=72)	47 % ⁱ (n=293)
Dosud neléčení biologickou léčbou ^c	18 % (n=34)	50 % (n=121)	15 % (n=27)	50 % (n=123)
Předchozí selhání biologické léčby ^d	23 % (n=39)	45 % (n=150)	15 % (n=39)	47 % (n=150)

Endoskopická odpověď^e v týdnu 12				
Celá populace	11 % (n=76)	38 % ⁱ (n=289)	14 % (n=72)	36 % ⁱ (n=293)
Dosud neléčení biologickou léčbou dosud neléčení ^c	15 % (n=34)	51 % (n=121)	22 % (n=27)	41 % (n=123)
Předchozí selhání biologické léčby ^d	5 % (n=39)	27 % (n=150)	8 % (n=39)	31 % (n=150)
Hlavní sekundární cílové parametry hodnocení účinnosti				
PRO-2 remise^f v týdnu 12				
Celá populace	21 % (n=76)	43 % ⁱ (n=289)	14 % (n=72)	42 % ⁱ (n=293)
Dosud neléčení biologickou léčbou ^c	24 % (n=34)	43 % (n=121)	15 % (n=27)	47 % (n=123)
Předchozí selhání biologické léčby ^d	13 % (n=39)	41 % (n=150)	13 % (n=39)	39 % (n=150)
Odpověď u únavy^g v týdnu 12				
Celá populace	29 % (n=76)	45 % ⁱ (n=289)	18 % (n=72)	43 % ⁱ (n=293)
Dosud neléčení biologickou léčbou ^c	32 % (n=34)	48 % (n=121)	19 % (n=27)	46 % (n=123)
Předchozí selhání biologické léčby ^d	26 % (n=39)	41 % (n=150)	18 % (n=39)	43 % (n=150)
Endoskopická remise^h v týdnu 12				
Celá populace	1 % (n=76)	15 % (n=289)	8 % (n=72)	16 % (n=293)
Dosud neléčení biologickou léčbou ^c	3 % (n=34)	22 % (n=121)	19 % (n=27)	25 % (n=123)
Předchozí selhání biologické léčby ^d	0 % (n=39)	9 % (n=150)	0 % (n=39)	9 % (n=150)

^a Guselkumab 200 mg intravenózní indukce v týdnu 0, týdnu 4 a týdnu 8 – v tomto sloupci byly zkombinovány dvě skupiny léčené guselkumabem, protože pacienti před týdnem 12 dostávali stejný intravenózní indukční dávkovací režim.

^b Klinická remise je definována jako skóre CDAI < 150.

^c Předtím bylo exponováno dalších 9 pacientů ve skupině léčené placebem a 38 pacientů ve skupině léčené guselkumabem 200 mg intravenózně, nicméně biologická léčba u nich selhala.

^d Zahrnuje nedostatečnou odpověď na biologickou léčbu (blokátory TNF nebo vedolizumab) Crohnovy choroby, ztrátu odpovědi na léčbu nebo intoleranci této léčby.

^e Endoskopická odpověď je definována jako $\geq 50\%$ zlepšení skóre SES-CD oproti výchozímu stavu nebo skóre SES-CD ≤ 2 .

^f PRO-2 remise je definována jako průměrné denní skóre AP 1 nebo nižší a průměrné denní skóre SF 3 nebo nižší a žádné zhoršení AP nebo SF oproti výchozímu stavu.

^g Odpověď u únavy je definována jako zlepšení o ≥ 7 bodů v PROMIS Fatigue Short Form 7a.

^h Endoskopická remise je definována jako skóre SES-CD ≤ 2 .

ⁱ $p < 0,001$

^j $p < 0,05$

Tabulka 6: Podíl pacientů, kteří splňovali hlavní sekundární cílové parametry hodnocení účinnosti guselkumabu versus placebo v týdnu 48 ve studiích GALAXI 2 a GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Placebo	Guselkumab, intravenózní indukce → 100 mg q8w subkutánní injekce ^a	Guselkumab, intravenózní indukce → 200 mg q4w subkutánní injekce ^b	Placebo (n=72)	Guselkumab, intravenózní indukce → 100 mg q8w subkutánní injekce ^a	Guselkumab, intravenózní indukce → 200 mg q4w subkutánní injekce ^b
Klinická remise bez kortikosteroidů^c v týdnu 48^f						
Celá populace	12 % (n=76)	45 % ^e (n=143)	51 % ^e (n=146)	14 % (n=72)	44 % ^e (n=143)	48 % ^e (n=150)
Endoskopická odpověď^d v týdnu 48^f						
Celá populace	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 intravenózní indukce v týdnu 0, týdnu 4 a týdnu 8, poté následovaná guselkumabem 100 mg subkutánně q8w až 48 týdnů.

^b Guselkumab 200 mg intravenózní indukce v týdnu 0, týdnu 4 a týdnu 8, poté následovaná guselkumabem 200 mg subkutánně q4w až 48 týdnů.

^c Klinická remise bez kortikosteroidů je definována jako skóre CDAI < 150 v týdnu 48 a žádné podávání kortikosteroidů v týdnu 48.

^d Endoskopická odpověď je definována jako ≥ 50 % zlepšení skóre SES-CD oproti výchozímu stavu nebo skóre SES-CD ≤ 2.

^e p < 0,001

^f Účastníci, kteří v týdnu 12 splňovali kritéria nedostatečné odpovědi, byli v týdnu 48 považováni za non-respondéry bez ohledu na léčebné rameno.

Tabulka 7: Podíl pacientů, kteří splňovali hlavní sekundární cílové parametry hodnocení účinnosti guselkumabu versus ustekinumab v týdnu 48 ve studiích GALAXI 2 a GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Ustekinumab 6 mg/kg intravenózní indukce → 90 mg q8w subkutánní injekce ^a	Guselkumab intravenózní indukce → 100 mg q8w subkutánní injekce ^b	Guselkumab intravenózní indukce → 200 mg q4w subkutánní injekce ^c	Ustekinumab 6 mg/kg intravenózní indukce → 90 mg q8w subkutánní injekce ^a	Guselkumab intravenózní indukce → 100 mg q8w subkutánní injekce ^b	Guselkumab intravenózní indukce → 200 mg q4w subkutánní injekce ^c
Klinická remise v týdnu 48 a endoskopická odpověď^d v týdnu 48						
Celá populace	39 % (n=143)	42 % (n=143)	49 % (n=146)	28 % (n=148)	41 % ^k (n=143)	45 % ^k (n=150)
Endoskopická odpověď^e v týdnu 48^f						
Celá populace	42 % (n=143)	49 % (n=143)	56 % (n=146)	32 % (n=148)	47 % (n=143)	49 % (n=150)
Endoskopická remise^f v týdnu 48						
Celá populace	20 % (n=143)	27 % (n=143)	24 % (n=146)	13 % (n=148)	24 % ^k (n=143)	19 % (n=150)
Klinická remise^g v týdnu 48						
Celá populace	65% (n=143)	64% (n=143)	75% (n=146)	61% (n=148)	66% (n=143)	66% (n=150)

Klinická remise bez kortikosteroidů^h v týdnu 48^l						
Celá populace	61 % (n=143)	63 % (n=143)	71 % (n=146)	59 % (n=148)	64 % (n=143)	64 % (n=150)
Trvalá klinická remiseⁱ v týdnu 48						
Celá populace	45 % (n=143)	46 % (n=143)	52 % (n=146)	39 % (n=148)	50 % (n=143)	49 % (n=150)
PRO-2 remise^j v týdnu 48						
Celá populace	59 % (n=143)	60 % (n=143)	69 % (n=146)	53 % (n=148)	58 % (n=143)	56 % (n=150)

^a Ustekinumab 6 mg/kg intravenózní indukce v týdnu 0, poté následovaná ustekinumabem 90 mg subkutánně q8w až 48 týdnů.

^b Guselkumab 200 mg intravenózní indukce v týdnu 0, týdnu 4 a týdnu 8, poté následovaná guselkumabem 100 mg subkutánně q8w až 48 týdnů.

^c Guselkumab 200 mg intravenózní indukce v týdnu 0, týdnu 4 a týdnu 8, poté následovaná guselkumabem 200 mg subkutánně q4w až 48 týdnů.

^d Kombinace klinické remise a endoskopické odpovědi, jak jsou definovány dále.

^e Endoskopická odpověď je definována jako $\geq 50\%$ zlepšení skóre SES-CD oproti výchozímu stavu nebo skóre SES-CD ≤ 2 .

^f Endoskopická remise je definována jako skóre SES-CD ≤ 2 .

^g Klinická remise je definována jako skóre CDAI < 150 .

^h Klinická remise bez kortikosteroidů je definována jako skóre CDAI < 150 v týdnu 48 a žádné podávání kortikosteroidů v týdnu 48.

ⁱ Trvalá klinická remise je definována jako CDAI < 150 při $\geq 80\%$ všech návštěv mezi týdnem 12 a týdnem 48 (nejméně 8 z 10 návštěv), kdy musí být zahrnut týden 48.

^j PRO-2 remise je definována jako průměrné denní skóre AP 1 nebo nižší a průměrné denní skóre SF 3 nebo nižší a žádné zhoršení AP nebo SF oproti výchozímu stavu.

^k $p < 0,05$

^l Odpovědi v týdnu 48 byly hodnoceny bez ohledu na klinickou odpověď v týdnu 12

Tabulka 8: Podíl pacientů, kteří splňovali cílové parametry hodnocení účinnosti guselkumabu versus ustekinumab v týdnu 48 ve sloučených studiích GALAXI 2 a GALAXI 3

	Ustekinumab 6 mg/kg intravenózní indukce → 90 mg q8w subkutánní injekce^a	Guselkumab intravenózní indukce → 100 mg q8w subkutánní injekce^b	Guselkumab intravenózní indukce → 200 mg q4w subkutánní injekce^c
Klinická remise v týdnu 48 a endoskopická odpověď^d v týdnu 48			
Celá populace	34 % (n=291)	42 % (n=286)	47 % (n=296)
Dosud neléčení biologickou léčbou ^e	43 % (n=121)	51 % (n=116)	55 % (n=128)
Předchozí selhání biologické léčby ^f	26 % (n=156)	37 % (n=153)	41 % (n=147)
Endoskopická odpověď^g v týdnu 48			
Celá populace	37 % (n=291)	48 % (n=286)	53 % (n=296)
Dosud neléčení biologickou léčbou ^e	43 % (n=121)	59 % (n=116)	59 % (n=128)

Předchozí selhání biologické léčby ^f	31 % (n=156)	43 % (n=153)	47 % (n=147)
Endoskopická remise^h v týdnu 48			
Celá populace	16 % (n=291)	25 % (n=286)	21 % (n=296)
Dosud neléčení biologickou léčbou ^e	19 % (n=121)	34 % (n=116)	27 % (n=128)
Předchozí selhání biologické léčby ^f	13 % (n=156)	21 % (n=153)	14 % (n=147)
Klinická remiseⁱ v týdnu 48			
Celá populace	63 % (n=291)	65 % (n=286)	70 % (n=296)
Dosud neléčení biologickou léčbou ^e	75 % (n=121)	73 % (n=116)	77 % (n=128)
Předchozí selhání biologické léčby ^f	53 % (n=156)	61 % (n=153)	64 % (n=147)

^a Ustekinumab 6 mg/kg intravenózní indukce v týdnu 0, poté následovaná ustekinumabem 90 mg subkutánně q8w až 48 týdnů.

^b Guselkumab 200 mg intravenózní indukce v týdnu 0, týdnu 4 a týdnu 8, poté následovaná guselkumabem 100 mg subkutánně q8w až 48 týdnů.

^c Guselkumab 200 mg intravenózní indukce v týdnu 0, týdnu 4 a týdnu 8, poté následovaná guselkumabem 200 mg subkutánně q4w až 48 týdnů.

^d Kombinace klinické remise a endoskopické odpovědi, jak jsou definovány dále.

^e Předtím bylo exponováno dalších 14 pacientů ve skupině léčené ustekinumabem, 21 pacientů ve skupině léčené guselkumabem 200 mg subkutánně q4w a 17 pacientů ve skupině léčené guselkumabem 100 mg subkutánně q8w, nicméně biologická léčba u nich selhala.

^f Zahrnuje nedostatečnou odpověď na biologickou léčbu (blokátory TNF, vedolizumab) Crohnovy choroby, ztrátu odpovědi na léčbu nebo intoleranci této léčby.

^g Endoskopická odpověď je definována jako $\geq 50\%$ zlepšení skóre SES-CD oproti výchozímu stavu nebo skóre SES-CD ≤ 2 .

^h Endoskopická remise je definována jako skóre SES-CD ≤ 2 .

ⁱ Klinická remise je definována jako skóre CDAI < 150 .

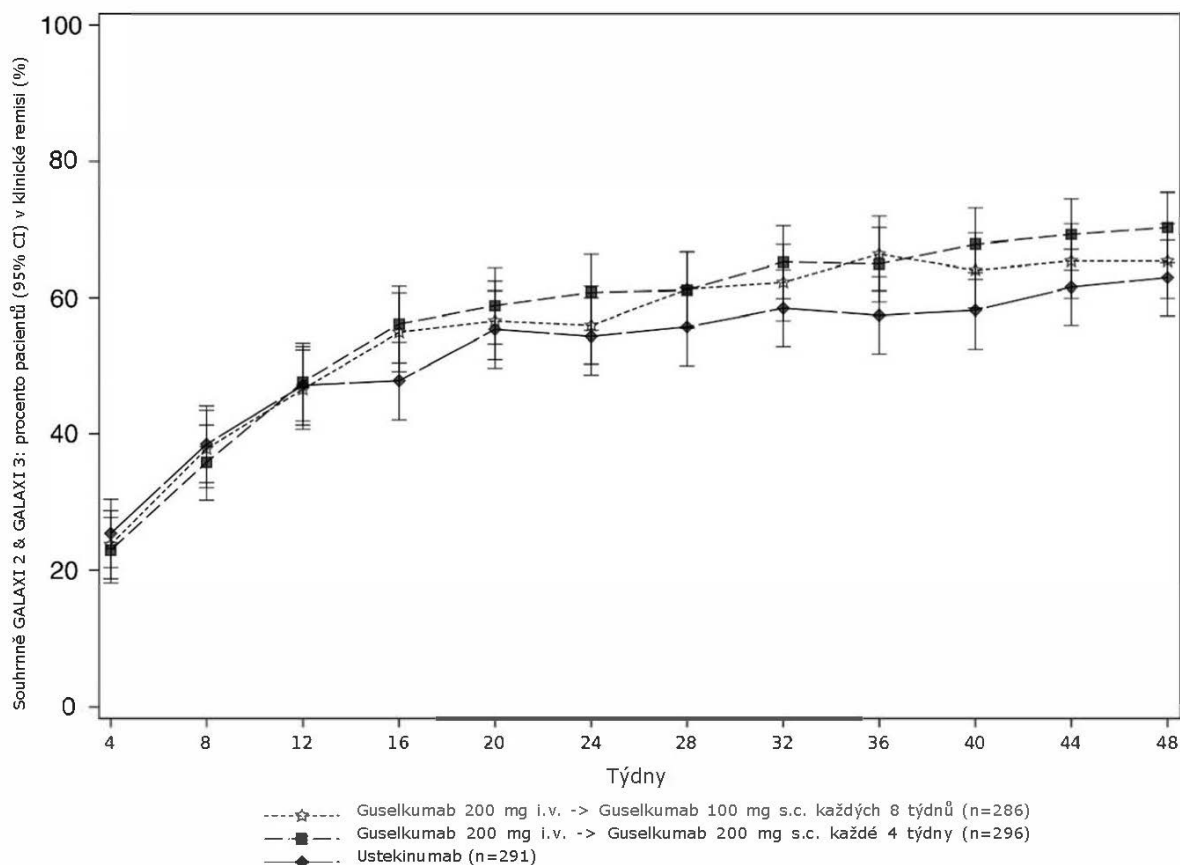
Ve studiích GALAXI 2 a GALAXI 3 byla účinnost a bezpečnost guselkumabu konzistentně prokázána bez ohledu na věk, pohlaví, rasu a tělesnou hmotnost.

V analýze subpopulací sloučených studií GALAXI fáze III získávali pacienti s vysokou zánětlivou zátěží po dokončení indukčního dávkování další přínosy z guselkumabu 200 mg subkutánně q4w v porovnání s udržovacími dávkovacími režimy 100 mg subkutánně q8w. Mezi dvěma skupinami, kterým se podával guselkumab, byl u pacientů, kteří po dokončení indukce měli hladiny CRP > 5 mg/l, pozorován klinicky významný rozdíl, pokud jde o kritéria hodnocení klinická remise v týdnu 48 (100 mg subkutánně q8w: 54,1 % vs 200 mg subkutánně q4w: 71,0 %); endoskopická odpověď v týdnu 48 (100 mg subkutánně q8w: 36,5 % vs 200 mg subkutánně q4w: 50,5 %) a PRO-2 remise v týdnu 48 (100 mg subkutánně q8w: 51,8 % vs 200 mg subkutánně q4w: 61,7 %).

Klinická remise v čase

Při každé návštěvě bylo u pacienta zaznamenáno skóre CDAI. Podíl pacientů v klinické remisi do týdne 48 je uveden na obrázku 9.

Obrázek 9: Podíl pacientů v klinické remisi do týdne 48 ve sloučených studiích GALAXI 2 a GALAXI 3



Kvalita života související se zdravím

Ve skupinách léčených guselkumabem byla ve srovnání s placebem v týdnu 12 pozorována výraznější zlepšení oproti výchozímu stavu ohledně kvality života související se zdravím specifické pro zánětlivé onemocnění střev (IBD), hodnoceno pomocí celkového skóre IBDQ. Tato zlepšení byla v obou studiích udržena do týdne 48.

GRAVITI

Ve studii fáze III GRAVITI byla středně těžká až těžká aktivní Crohnova choroba definována jako skóre CDAI ≥ 220 a ≤ 450 a skóre CD (SES-CD) ≥ 6 (nebo ≥ 4 u pacientů s izolovaným onemocněním ilea) a průměrným denním skóre SF ≥ 4 nebo průměrným denním skóre AP ≥ 2 .

Ve studii GRAVITI byli pacienti randomizováni v poměru 1:1:1 do skupiny léčené indukční léčbou guselkumabem 400 mg subkutánně v týdnech 0, 4 a 8, následováno udržovací léčbou guselkumabem 100 mg q8w subkutánně, nebo do skupiny léčené indukční léčbou guselkumabem 400 mg subkutánně v týdnech 0, 4 a 8, následováno udržovací léčbou guselkumabem 200 mg q4w subkutánně, nebo do skupiny léčené placebem. Všichni pacienti ve skupině léčené placebem, kteří splňovali záchranná kritéria, dostávali v týdnech 16, 20 a 24 indukční léčbu guselkumabem 400 mg subkutánně, následováno guselkumabem 100 mg subkutánně q8w.

Celkem bylo hodnoceno 347 pacientů. Medián věku pacientů byl 36 let (rozmezí od 18 do 83 let), 58,5 % byli muži a 66 % bylo identifikováno jako běloši, 21,9 % jako Asijci a 2,6 % jako černoši.

Ve studii GRAVITI došlo u 46,4 % pacientů v předchozím období k selhání léčby nejméně jedné biologické léčby, 46,4 % nebylo biologickou léčbou dosud léčeno a 7,2 % předtím bylo léčeno biologickou léčbou, nicméně k selhání léčby nedošlo. Při zahájení 29,7 % těchto pacientů dostávalo perorální kortikosteroidy a 28,5 % těchto pacientů dostávalo konvenční imunomodulátory.

Výsledky koprímárních a hlavních sekundárních cílových parametrů hodnocení účinnosti v porovnání s placebem v týdnu 12 jsou uvedeny v tabulce 9.

Tabulka 9: Podíl pacientů, kteří splňovali koprímární a hlavní sekundární cílové parametry hodnocení účinnosti guselkumabu versus placebo v týdnu 12 ve studii GRAVITI

	Placebo	Guselkumab 400 mg subkutánní injekce ^a
Koprímární cílové parametry hodnocení účinnosti		
Klinická remise^b v týdnu 12		
Celá populace	21 % (n=117)	56 % ^c (n=230)
Dosud neléčení biologickou léčbou ^d	25 % (n=56)	50 % (n=105)
Předchozí selhání biologické léčby ^e	17 % (n=53)	60 % (n=108)
Endoskopická odpověď^f v týdnu 12		
Celá populace	21 % (n=117)	41 % ^c (n=230)
Dosud neléčení biologickou léčbou ^d	27 % (n=56)	49 % (n=105)
Předchozí selhání biologické léčby ^e	17 % (n=53)	33 % (n=108)
Hlavní sekundární cílové parametry hodnocení účinnosti		
Klinická odpověď^g v týdnu 12		
Celá populace	33 % (n=117)	73 % ^c (n=230)
Dosud neléčení biologickou léčbou ^d	38 % (n=56)	68 % (n=105)
Předchozí selhání biologické léčby ^e	28 % (n=53)	78 % (n=108)
PRO-2 remise^h v týdnu 12		
Celá populace	17 % (n=117)	49 % ^c (n=230)
Dosud neléčení biologickou léčbou ^d	18 % (n=56)	44 % (n=105)
Předchozí selhání biologické léčby ^e	17 % (n=53)	52 % (n=108)

^a Guselkumab 400 mg subkutánně v týdnu 0, týdnu 4 a týdnu 8

^b Klinická remise: skóre CDAI < 150

^c p < 0,001

^d Předtím bylo exponováno dalších 8 pacientů ve skupině léčené placebem a 17 pacientů ve skupině léčené guselkumabem 400 mg subkutánně, nicméně biologická léčba u nich selhala.

^e Zahrnuje nedostatečnou odpověď na biologickou léčbu (blokátory TNF, vedolizumab) Crohnovy choroby, ztrátu odpovědi na léčbu nebo intoleranci této léčby.

^f Endoskopická odpověď: ≥ 50% zlepšení skóre SES-CD oproti výchozímu stavu.

^g Klinická odpověď: snížení skóre CDAI oproti výchozímu stavu ≥ 100 bodů nebo skóre CDAI < 150.

^h PRO-2 remise: průměrné denní skóre AP 1 nebo nižší a průměrné denní skóre SF 3 nebo nižší a žádné zhoršení AP nebo SF oproti výchozímu stavu.

Klinické remise bylo v týdnu 24 dosaženo u významně vyššího podílu pacientů léčených indukční léčbou guselkumabem 400 mg subkutánně, následováno guselkumabem 100 mg subkutánně q8w nebo 200 mg subkutánně q4w v porovnání s placebem (60,9 % a 58,3 % vs 21,4 %, v uvedeném pořadí, obě hodnoty p

< 0,001). Klinické remise bylo v týdnu 48 dosaženo u 60 % pacientů léčených indukční léčbou guselkumabem 400 mg subkutánně, následováno guselkumabem 100 mg subkutánně q8w, a u 66,1 % pacientů léčených indukční léčbou guselkumabem 400 mg subkutánně, následováno guselkumabem 200 mg subkutánně q4w (obě hodnoty $p < 0,001$ v porovnání s placebem).

Endoskopické odpovědi bylo v týdnu 48 dosaženo u 44,3 % pacientů léčených indukční léčbou guselkumabem 400 mg subkutánně, následováno guselkumabem 100 mg subkutánně q8w, a u 51,3 % pacientů léčených indukční léčbou guselkumabem 400 mg subkutánně, následováno guselkumabem 200 mg subkutánně q4w (obě hodnoty $p < 0,001$ v porovnání s placebem).

Kvalita života související se zdravím

Ve studii GRAVITI byla v porovnání s placebem pozorována klinicky významná zlepšení kvality života specifické pro IBD, hodnoceno pomocí celkového skóre IBDQ v týdnu 12 a v týdnu 24.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s guselkumabem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace u ulcerózní kolitidy a Crohnovy choroby (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po jedné 100mg subkutánní injekci zdravým dobrovolníkům dosáhl guselkumab průměrné hodnoty ($\pm$ SD) maximálních sérových koncentrací (C_{max}) $8,09 \pm 3,68$ $\mu\text{g/ml}$ za přibližně 5,5 dne po podání dávky. Absolutní biologická dostupnost guselkumabu po jedné 100mg subkutánní injekci byla u zdravých subjektů odhadnuta na přibližně 49 %.

U pacientů s plakovou psoriázou byly po subkutánních podáních guselkumabu v dávce 100 mg v 0. a 4. týdnu a poté každých 8 týdnů rovnovážné sérové koncentrace guselkumabu dosaženy ve 20. týdnu. Průměrná hodnota ($\pm$ SD) minimálních sérových koncentrací guselkumabu v ustáleném stavu ve dvou studiích fáze III u pacientů s plakovou psoriázou byla $1,15 \pm 0,73$ $\mu\text{g/ml}$ a $1,23 \pm 0,84$ $\mu\text{g/ml}$.

Farmakokinetika guselkumabu u pacientů s psoriatickou artritidou byla podobná farmakokinetice u pacientů s psoriázou. Po subkutánním podávání dávky 100 mg guselkumabu v 0. a 4. týdnu a poté každých 8 týdnů byly průměrné hodnoty minimálních sérových koncentrací guselkumabu v ustáleném stavu také přibližně 1,2 $\mu\text{g/ml}$. Po subkutánním podávání dávky 100 mg guselkumabu každé 4 týdny byly průměrné hodnoty minimálních sérových koncentrací guselkumabu v ustáleném stavu přibližně 3,8 $\mu\text{g/ml}$.

Farmakokinetika guselkumabu byla u pacientů s ulcerózní kolitidou a Crohnovou chorobou podobná. Po doporučeném intravenózním indukčním dávkovacím režimu guselkumabu v dávce 200 mg v 0., 4. a 8. týdnu byla u pacientů s ulcerózní kolitidou průměrná hodnota maximálních sérových koncentrací guselkumabu v 8. týdnu 68,27 $\mu\text{g/ml}$ a u pacientů s Crohnovou chorobou 70,5 $\mu\text{g/ml}$.

Po doporučeném subkutánním indukčním dávkovacím režimu guselkumabu v dávce 400 mg v týdnech 0, 4, a 8 byly u pacientů s Crohnovou chorobou průměrné maximální sérové koncentrace odhadnuty na 27,7 $\mu\text{g/ml}$. Celková systémová expozice (AUC) po doporučeném indukčním dávkovacím režimu byla po subkutánní a intravenózní indukci podobná.

Po subkutánním udržovacím podávání guselkumabu v dávce 100 mg každých 8 týdnů nebo v dávce 200 mg každé 4 týdny pacientům s ulcerózní kolitidou byly průměrné hodnoty rovnovážných

minimálních sérových koncentrací guselkumabu přibližně 1,4 µg/ml, respektive 10,7 µg/ml.

Po subkutánním udržovacím podávání guselkumabu v dávce 100 mg každých 8 týdnů nebo podávání guselkumabu v dávce 200 mg každé 4 týdny pacientům s Crohnovou chorobou byly průměrné hodnoty rovnovážných minimálních sérových koncentrací guselkumabu přibližně 1,2 µg/ml, respektive 10,1 µg/ml.

Distribuce

Průměrná hodnota distribučního objemu během terminální fáze (V_z) po jednorázovém intravenózním podání zdravým subjektům se v rámci všech studií pohybovala od přibližně 7 do 10 litrů.

Biotransformace

Přesná cesta, kterou se guselkumab metabolizuje, nebyla charakterizována. Předpokládá se, že guselkumab se jako humánní monoklonální protilátka typu IgG degraduje na malé peptidy a aminokyseliny stejnými katabolickými cestami, jako endogenní IgG.

Eliminace

Průměrná hodnota systémové clearance (Cl) po jednorázovém intravenózním podání zdravým subjektům se v rámci všech studií pohybovala od 0,288 do 0,479 l/den. Průměrná hodnota poločasu ($T_{1/2}$) guselkumabu byla v rámci všech studií u zdravých subjektů přibližně 17 dní, a přibližně 15 až 18 dní u pacientů s plakovou psoriázou a přibližně 17 dní u pacientů s ulcerózní kolitidou nebo Crohnovou chorobou.

Populační farmakokinetické analýzy ukázaly, že souběžné podávání NSAID, AZA, 6-MP, perorálních kortikosteroidů a csDMARD, jako je MTX, nemělo na clearance guselkumabu vliv.

Linearita/nelinearita

Systémová expozice guselkumabu (C_{max} a AUC) se u zdravých subjektů nebo pacientů s plakovou psoriázou po jednorázové subkutánní injekci v dávkách od 10 mg do 300 mg zvyšovala v závislosti na dávce. Sérové koncentrace guselkumabu byly po intravenózním podávání u pacientů s ulcerózní kolitidou nebo Crohnovou chorobou přibližně úměrné dávce.

Pediatrickí pacienti

Farmakokinetika guselkumabu nebyla u pediatrických pacientů stanovena.

Starší pacienti

U starších pacientů nebyly žádné specifické studie provedeny. Z 1384 pacientů s plakovou psoriázou vystavených guselkumabu v klinických studiích fáze III a zařazených do populační farmakokinetické analýzy bylo 70 pacientů ve věku 65 let a starších, včetně 4 pacientů, kteří byli ve věku 75 let nebo starší. Ze 746 pacientů s psoriatickou artritidou vystavených guselkumabu v klinických studiích fáze III bylo celkem 38 pacientů ve věku 65 let a starších a žádný pacient nebyl ve věku 75 let nebo starší. Z 859 pacientů s ulcerózní kolitidou vystavených guselkumabu v klinických studiích fáze II/III a zahrnutých do populační farmakokinetické analýzy byli celkem 52 pacienti ve věku 65 let nebo starší a 9 pacientů bylo ve věku 75 let nebo starší. Z 1 009 pacientů s Crohnovou chorobou vystavených působení guselkumabu

v klinických studiích fáze III a zahrnutých do analýzy populační farmakokinetiky bylo celkem 39 pacientů ve věku 65 let nebo starších a 5 pacientů bylo ve věku 75 let nebo starších.

Populační farmakokinetické analýzy u pacientů s plakovou psoriázou, psoriatickou artritidou, ulcerózní kolitidou a Crohnovou chorobou neukázaly žádné zjevné změny odhadu Cl/F u pacientů ve věku ≥ 65 let v porovnání s pacienty ve věku < 65 let, což naznačuje, že u starších pacientů není úprava dávky potřebná.

Pacienti s poruchou funkce ledvin nebo jater

Specifická studie s cílem stanovit vliv poruchy funkce ledvin nebo jater na farmakokinetiku guselkumabu nebyla provedena. Předpokládá se, že renální eliminace intaktního guselkumabu, což je monoklonální protilátka typu IgG, je nízká a že nemá větší význam; podobně se u poruchy funkce jater nepředpokládá, že by měla na clearance guselkumabu vliv, protože monoklonální protilátky typu IgG se eliminují hlavně intracelulární katabolizací. Na základě populačních farmakokinetických analýz neměly clearance kreatininu ani jaterní funkce na clearance guselkumabu významný vliv.

Tělesná hmotnost

Clearance a distribuční objem guselkumabu se zvyšují se zvyšující se tělesnou hmotností, nicméně pozorované klinické údaje ze studií ukazují, že úprava dávky podle tělesné hmotnosti není opodstatněná.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, reprodukční toxicity a vývojové toxicity (pre- a postnatální vývoj) neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Ve studiích toxicity po opakovaném podávání u makaků jávských byl guselkumab podáván intravenózně a subkutánně dobře snášen. Opicím podávaná subkutánní dávka 50 mg/kg jednou týdně vedla k hodnotám expozice (AUC), které byly nejméně 23násobkem maximálních klinických expozic po dávce 200 mg podané intravenózně. Navíc nebyla během provádění studií toxicity po opakovaném podávání ani v cílené farmakologické studii kardiovaskulární bezpečnosti u makaků jávských zaznamenána žádná nežádoucí imunotoxicita ani kardiovaskulární bezpečnostní farmakologické účinky.

V histopatologických vyšetřeních zvířat léčených až 24 týdnů, ani po 12týdenním období rekonvalescence, během něž byla léčivá látka detekovatelná v séru, nebyly pozorovány žádné preneoplastické změny.

Studie mutagenity ani kancerogenity nebyly s guselkumabem provedeny.

Guselkumab nebylo možno detekovat v mléce makaků jávských vzhledem k měření 28. den po porodu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Histidin

Monohydrát histidin-hydrochloridu

Polysorbát 80 (E 433)

Sacharosa
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Předplněnou injekční stříkačku nebo předplněné pero uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Tremfya 200 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2 ml roztoku v předplněné skleněné injekční stříkačce se zátkou z brombutylové pryže, s připevněnou jehlou a krytem jehly, složenými v automatické krytce jehly.

Přípravek Tremfya je k dispozici v balení obsahujícím jednu předplněnou injekční stříkačku a ve vícečetném balení, které obsahuje 2 předplněné injekční stříkačky (2 balení po 1 stříkačce).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Tremfya 200 mg injekční roztok v předplněném peru

2 ml roztoku v předplněné skleněné injekční stříkačce se zátkou z brombutylové pryže, složené v předplněném peru s automatickou krytkou jehly.

Přípravek Tremfya je k dispozici v balení obsahujícím jedno předplněné pero a ve vícečetném balení, které obsahuje dvě předplněná pera (2 balení po 1 peru).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Předplněnou injekční stříkačku nebo předplněné pero po vyjmutí z chladničky ponechte v krabičce a nechte je přirozeně ohřát na pokojovou teplotu tak, že před aplikací injekce přípravku Tremfya vyčkáte 30 minut. Předplněnou injekční stříkačkou ani předplněným perem se nesmí třepat.

Před použitím se doporučuje předplněnou injekční stříkačku nebo předplněné pero vizuálně zkontrolovat. Roztok musí být čirý, bezbarvý až nažloutlý a může obsahovat několik málo malých bílých nebo čirých částic. Přípravek Tremfya se nesmí používat, pokud je roztok zakalený nebo má změněnou barvu, nebo pokud obsahuje velké částice.

Každé balení obsahuje „Návod k použití“, který kompletně popisuje přípravu a podání předplněné injekční stříkačky nebo předplněného pera.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Tremfya 200 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
EU/1/17/1234/006 1 předplněná injekční stříkačka
EU/1/17/1234/007 2 předplněné injekční stříkačky

Tremfya 200 mg injekční roztok v předplněném peru
EU/1/17/1234/008 1 předplněné pero
EU/1/17/1234/009 2 předplněná pera

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 10. listopadu 2017
Datum posledního prodloužení registrace: 15. července 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

05/2025

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tremfya 200 mg koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 200 mg guselkumabu ve 20 ml roztoku (10 mg/ml). Po naředění obsahuje jeden ml 0,8 mg guselkumabu.

Guselkumab je plně humánní monoklonální protilátka (mAb) představovaná imunoglobulinem G1 lambda (IgG1λ), produkovaná v ovariálních buňkách křečička čínského s použitím technologie rekombinantní DNA.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok

Roztok je čirý a bezbarvý až nažloutlý, s cílovým pH 5,8 a přibližnou osmolaritou 302,7 mosm/l.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Ulcerózní kolitida

Přípravek Tremfya je indikován k léčbě dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou, kteří měli nedostatečnou odpověď, ztratili odpověď nebo netolerovali buď konvenční léčbu, nebo biologickou léčbu.

Crohnova choroba

Přípravek Tremfya je indikován k léčbě dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou, kteří měli nedostatečnou odpověď, ztratili odpověď nebo netolerovali buď konvenční léčbu, nebo biologickou léčbu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Tento léčivý přípravek je určen k použití pod vedením a dohledem lékaře se zkušenostmi v diagnostice a léčbě stavů, u kterých je indikován.

Guselkumab 200 mg koncentrát pro infuzní roztok se smí používat pouze k indukční dávce.

Dávkování

Ulcerózní kolitida

Doporučená indukční dávka je 200 mg podávaná intravenózní infuzí v týdnu 0, v týdnu 4 a v týdnu 8.

Po dokončení indukčního dávkovacího režimu je doporučená udržovací dávka začínající v 16. týdnu 100 mg podávaná subkutánní injekcí každých 8 týdnů (q8w). Alternativně lze u pacientů, kteří podle klinického úsudku nevykazují odpovídající terapeutický přínos indukční léčby, zvážit udržovací dávku 200 mg podávanou subkutánní injekcí počínaje 12. týdnem a poté každé 4 týdny (q4w) (viz bod 5.1). *Viz SmPC přípravku Tremfya 100 mg injekční roztok a Tremfya 200 mg injekční roztok.*

Během léčby guselkumabem lze pokračovat v podávání imunomodulátorů a/nebo kortikosteroidů. U pacientů, kteří reagovali na léčbu guselkumabem, lze podávání kortikosteroidů snížit nebo ukončit v souladu se zásadami standardní péče.

U pacientů, u kterých se po 24 týdnech léčby neprokázal terapeutický přínos, se má zvážit ukončení léčby.

Crohnova choroba

Doporučen je jeden z těchto dvou indukčních dávkovacích režimů:

- 200 mg podávaných intravenózní infuzí v týdnu 0, týdnu 4 a v týdnu 8.
- nebo
- 400 mg podávaných subkutánní injekcí (podávaných jako dvě po sobě jdoucí 200mg injekce) v týdnu 0, týdnu 4 a v týdnu 8. *Viz SmPC přípravku Tremfya 200 mg injekční roztok.*

Po dokončení indukčního dávkovacího režimu je doporučená udržovací dávka začínající v 16. týdnu 100 mg podávaná subkutánní injekcí každých 8 týdnů (q8w). Alternativně lze u pacientů, kteří podle klinického úsudku nevykazují odpovídající terapeutický přínos indukční léčby, zvážit udržovací dávku 200 mg podávanou subkutánní injekcí počínaje 12. týdnem a poté každé 4 týdny (q4w) (viz bod 5.1). *Ohledně dávky 100 mg viz SPC přípravku Tremfya 100 mg injekční roztok a Tremfya 200 mg injekční roztok.*

Během léčby guselkumabem lze pokračovat v podávání imunomodulátorů a/nebo kortikosteroidů. U pacientů, kteří reagovali na léčbu guselkumabem, lze podávání kortikosteroidů snížit nebo ukončit v souladu se zásadami standardní péče.

U pacientů, u kterých se po 24 týdnech léčby neprokázal terapeutický přínos, se má zvážit ukončení léčby.

Vynechaná dávka

Pokud se dávka vynechá, má se podat co nejdříve. Poté se má podávání obnovit v pravidelných plánovaných časech.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Úprava dávkování není potřebná (viz bod 5.2).

Pro pacienty ve věku ≥ 65 let jsou k dispozici pouze omezené informace a u pacientů ve věku ≥ 75 let jen velmi omezené informace (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin nebo jater

Přípravek Tremfya nebyl v této skupině pacientů studován. U těchto stavů se obecně nepředpokládá, že by měly na farmakokinetiku monoklonálních protilátek významný vliv, a nepovažuje se za potřebné upravovat dávkování. Další informace o eliminaci guselkumabu viz bod 5.2.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Tremfya u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyly stanoveny. K dispozici nejsou žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Tremfya 200 mg koncentrát pro infuzní roztok je určen pouze k intravenóznímu podání. Musí se podávat po dobu nejméně jedné hodiny. Jedna injekční lahvička je pouze k jednorázovému použití. Pokyny k ředění léčivého přípravku před podáním viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Závažná hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Klinicky významné aktivní infekce (např. aktivní tuberkulóza, viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Infekce

Guselkumab může zvyšovat riziko infekce. U pacientů s jakoukoli klinicky významnou aktivní infekcí se léčba nesmí zahajovat, dokud infekce nevymizí nebo nebude odpovídajícím způsobem léčena.

Pacienti léčení guselkumabem musí být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc v případě, že se objeví známky nebo příznaky klinicky významné chronické nebo akutní infekce. Pokud se u pacienta objeví klinicky významná nebo závažná infekce nebo nereaguje na standardní léčbu, je nutno pacienta pečlivě sledovat a léčba se má přerušit, dokud infekce není vyléčená.

Vyhodnocení tuberkulózy před léčbou

Před zahájením léčby je nutno pacienty vyšetřit s ohledem na infekci tuberkulózou. Pacienty léčené guselkumabem je nutno během léčby a po jejím ukončení sledovat na známky a příznaky aktivní tuberkulózy. U pacientů s latentní nebo aktivní tuberkulózou v anamnéze, u kterých není možné potvrdit odpovídající průběh léčby, je nutno před zahájením léčby zvážit protituberkulózní léčbu.

Hypersenzitivita

Po registraci přípravku byly hlášeny závažné hypersenzitivní reakce, včetně anafylaxe (viz bod 4.8). Některé závažné hypersenzitivní reakce se vyskytly několik dní po léčbě guselkumabem, včetně případů s kopřivkou a dušností. Pokud se objeví závažná hypersenzitivní reakce, podávání guselkumabu je nutno

ihned ukončit a zahájit příslušnou léčbu.

Zvýšení jaterních aminotransferáz

V klinických studiích psoriatické artritidy byla u pacientů léčených guselkumabem každé 4 týdny v porovnání s pacienty léčenými guselkumabem každých 8 týdnů nebo placebem pozorována zvýšená incidence zvýšení jaterních enzymů (viz bod 4.8).

Při předepisování guselkumabu v režimu podávání každé 4 týdny při psoriatické artritidě se doporučuje vyhodnotit jaterní enzymy na začátku léčby a poté podle rutinních postupů léčby pacienta. Pokud se pozoruje zvýšení hladiny alaninaminotransferázy [ALT] nebo aspartátaminotransferázy [AST] a je podezření na poškození jater vyvolané léčivem, má se léčba dočasně přerušit, dokud se tato diagnóza nevytloučí.

Imunizace

Před zahájením léčby je nutno zvážit provedení všech příslušných imunizací podle platných imunizačních pokynů. U pacientů léčených guselkumabem se nemají současně podávat živé vakcíny. Ohledně odpovědi na živé nebo inaktivní vakcíny nejsou k dispozici žádné údaje.

Před vakcinací živými virovými nebo živými bakteriálními vakcínami musí být léčba přerušena po dobu alespoň 12 týdnů po poslední dávce a může být znovu zahájena alespoň 2 týdny po vakcinaci. Pro další informace a doporučení ohledně souběžného podání imunosupresivních přípravků po vakcinaci je nutné nahlédnout do Souhrnu údajů o přípravku pro danou vakcínu.

Pomocné látky se známým účinkem

Obsah polysorbátu 80

Tento léčivý přípravek obsahuje 10 mg polysorbátu 80 (E 433) v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 0,5 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje v jedné dávce méně než 1 mmol sodíku (23 mg), to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakce se substráty CYP450

Ve studii fáze I u pacientů se středně těžkou až těžkou plakovou psoriázou nebyly změny systémové expozice (C_{max} a AUC_{inf}) midazolamu, S-warfarinu, omeprazolu, dextromethorfanu a kofeinu po podání jednorázové dávky guselkumabu klinicky významné, což ukazuje, že interakce mezi guselkumabem a různými substráty CYP (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 a CYP1A2) jsou nepravděpodobné. Při souběžném podávání guselkumabu a substrátů CYP450 není úprava dávky potřebná.

Souběžně podávaná imunosupresivní léčba nebo fototerapie

Bezpečnost a účinnost guselkumabu v kombinaci s imunosupresivy, včetně biologických přípravků, nebo s fototerapií nebyla ve studiích psoriázy hodnocena. Ve studiích psoriatické artritidy nemělo souběžné podávání MTX vliv na bezpečnost nebo účinnost guselkumabu.

Ve studiích ulcerózní kolitidy a Crohnovy choroby nemělo souběžné používání imunomodulátorů (např. azathioprinu [AZA]) nebo kortikosteroidů vliv na bezpečnost nebo účinnost guselkumabu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby a nejméně 12 týdnů po jejím skončení používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

O používání guselkumabu u těhotných žen jsou k dispozici omezené údaje. Studie na zvířatech žádné přímé ani nepřímé účinky na březost, embryofetální vývoj, vrh ani postnatální vývoj neukazují (viz bod 5.3). Jako preventivní opatření se doporučuje vyhnout se používání přípravku Tremfya během těhotenství.

Kojení

Není známo, zda se guselkumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Je známo, že lidské IgG jsou vylučovány do mateřského mléka během prvních několika dnů po narození a brzy poté klesají na nízké koncentrace; v důsledku toho nelze vyloučit riziko pro kojené dítě během tohoto období. Je třeba rozhodnout, zda přerušit kojení nebo se zdržet léčby přípravkem Tremfya, se zřetelem na přínos kojení pro dítě a přínos léčby pro ženu. Ohledně informací o vylučování guselkumabu do mléka zvířat (makak jávský) viz bod 5.3.

Fertilita

Vliv guselkumabu na lidskou fertilitu nebyl hodnocen. Studie na zvířatech žádné přímé ani nepřímé škodlivé účinky na fertilitu neukazují (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Tremfya nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějším nežádoucím účinkem byly infekce dýchacích cest (přibližně 8 % pacientů ve studiích ulcerózní kolitidy, 11 % pacientů ve studiích Crohnovy choroby a 15 % pacientů v klinických studiích psoriázy a psoriatické artritidy).

Celkový bezpečnostní profil u pacientů léčených přípravkem Tremfya je u pacientů s psoriázou, psoriatickou artritidou, ulcerózní kolitidou a Crohnovou chorobou podobný.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tabulka 1 uvádí seznam nežádoucích účinků z klinických studií psoriázy, psoriatické artritidy, ulcerózní kolitidy Crohnovy choroby i nežádoucí účinky hlášené z období po registraci přípravku. Nežádoucí účinky jsou klasifikovány podle tříd orgánových systémů MedDRA a frekvencí podle následující

konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).
V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky uvedeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Seznam nežádoucích účinků

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	velmi časté	infekce dýchacích cest
	méně časté	infekce virem Herpes simplex
	méně časté	kožní plísň
	méně časté	gastroenteritida
Poruchy imunitního systému	vzácné	hypersenzitivita
	vzácné	anafylaxe
Poruchy nervového systému	časté	bolest hlavy
Gastrointestinální poruchy	časté	průjem
Poruchy kůže a podkožní tkáň	časté	vyrážka
	méně časté	kopřivka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	časté	artralgie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	méně časté	reakce v místě injekce
Vyšetření	časté	zvýšení hladiny aminotransferáz
	méně časté	snížení počtu neutrofilů

Popis vybraných nežádoucích účinků

Zvýšení hladiny aminotransferáz

Ve dvou klinických studiích psoriatické artritidy fáze III byly v placebem kontrolovaném období nežádoucí účinky zvýšení hladiny aminotransferáz (což zahrnuje zvýšení ALT, zvýšení AST, zvýšení jaterních enzymů, zvýšení hladiny aminotransferáz, abnormální testy jaterních funkcí, hypertransaminazemii) hlášeny častěji ve skupinách léčených guselkumabem (8,6 % ve skupině léčené dávkou 100 mg subkutánně každé 4 týdny a 8,3 % ve skupině léčené dávkou 100 mg subkutánně každých 8 týdnů) než ve skupině léčené placebem (4,6 %). V průběhu 1 roku byly nežádoucí účinky zvýšení hladiny aminotransferáz (viz výše) hlášeny u 12,9 % pacientů ve skupině léčené každé 4 týdny a u 11,7 % pacientů ve skupině léčené každých 8 týdnů.

Na základě laboratorních vyšetření byla většina zvýšení hladiny aminotransferáz (ALT a AST) $\leq 3 \times$ horního limitu normálu (ULN - upper limit of normal). Zvýšení hladiny aminotransferáz od > 3 do $\leq 5 \times$ ULN a $> 5 \times$ ULN měla nízkou frekvenci, přičemž se vyskytovala častěji ve skupině léčené guselkumabem každé 4 týdny v porovnání se skupinou léčenou guselkumabem každých 8 týdnů (tabulka 2). Podobný vzor frekvence podle závažnosti a podle léčebné skupiny byl pozorován do ukončení 2leté klinické studie psoriatické artritidy fáze III.

Tabulka 2: Frekvence u pacientů se zvýšením hladiny aminotransferáz po zahájení léčby ve dvou klinických studiích psoriatické artritidy fáze III

	Do 24. týdne ^a			Během 1 roku ^b	
	Placebo n=370 ^c	guselkumab 100 mg každých 8 týdnů n=373 ^c	guselkumab 100 mg každé 4 týdny n=371 ^c	guselkumab 100 mg každých 8 týdnů n=373 ^c	guselkumab 100 mg každé 4 týdny n=371 ^c
ALT					
>1 až ≤3 x ULN	30,0 %	28,2 %	35,0 %	33,5 %	41,2 %
>3 až ≤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 až ≤3 x ULN	20,0 %	18,8 %	21,6 %	22,8 %	27,8 %
>3 až ≤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 placebem kontrolované období.

^b pacienti randomizovaní při zahájení léčby do skupiny léčené placebem, kteří přešli na guselkumab, nejsou zahrnuti.

^c počet pacientů, u kterých bylo po zahájení léčby provedeno nejméně jedno vyhodnocení specifického laboratorního testu během daného období.

V klinických studiích psoriázy byla během 1 roku frekvence zvýšení hladiny aminotransferáz (ALT a AST) při podávání guselkumabu každých 8 týdnů podobná frekvenci pozorované při podávání guselkumabu každých 8 týdnů v klinických studiích psoriatické artritidy. Během 5 let se incidence zvýšení hladiny aminotransferáz podle let léčby guselkumabem nezvyšovala. Většina zvýšení hladiny aminotransferáz byla ≤ 3 x ULN.

Ve většině případů bylo zvýšení hladiny aminotransferáz přechodné a nevedlo k vysazení léčby.

Ve sloučených klinických studiích Crohnovy choroby fáze II a fáze III byly během placebem kontrolovaného indukčního období (týdny 0 až 12) nežádoucí příhody zvýšení aminotransferáz (zahrnují zvýšení ALT, zvýšení AST, zvýšení jaterních enzymů, zvýšení aminotransferáz a zvýšení hodnot jaterních testů) hlášeny častěji ve skupinách léčených guselkumabem (1,7 % pacientů) než ve skupině léčené placebem (0,6 % pacientů). Ve sloučených klinických studiích Crohnovy choroby fáze II a fáze III byly během doby hlášení nežádoucích účinků trvající přibližně 1 rok nežádoucí příhody zvýšení aminotransferáz (zahrnují zvýšení ALT, zvýšení AST, zvýšení jaterních enzymů, zvýšení aminotransferáz, abnormální výsledky jaterních testů a zvýšení hodnot jaterních testů) hlášeny u 3,4 % pacientů ve skupině léčené guselkumabem 200 mg subkutánně q4w a u 4,1 % pacientů ve skupině léčené guselkumabem 100 mg subkutánně q8w v porovnání s 2,4 % ve skupině léčené placebem.

Na základě laboratorních vyšetření provedených ve sloučených klinických studiích Crohnovy choroby fáze II a fáze III byla četnost zvýšení ALT nebo AST nižší než četnost zvýšení ALT nebo AST pozorovaných v klinických studiích fáze III s psoriatickou artritidou. Ve sloučených klinických studiích Crohnovy choroby fáze II a fáze III byla během placebem kontrolovaného období (týden 12) u pacientů léčených guselkumabem hlášena zvýšení ALT (< 1 % pacientů) a AST (< 1 % pacientů) ≥ 3x ULN. Ve sloučených klinických studiích Crohnovy choroby fáze II a fáze III byla během doby hlášení nežádoucích účinků trvající přibližně 1 rok zvýšení ALT a/nebo AST ≥ 3x ULN hlášena u 2,7 % pacientů ve skupině léčené guselkumabem 200 mg subkutánně q4w a u 2,6 % pacientů ve skupině léčené

guselkumabem 100 mg subkutánně q8w v porovnání s 1,9 % ve skupině léčené placebem. Ve většině případů byla zvýšení aminotransferáz přechodná a nevedla k vysazení léčby.

Snížení počtu neutrofilů

Ve dvou klinických studiích psoriatické artritidy fáze III byl v placebem kontrolovaném období nežádoucí účinek snížení počtu neutrofilů hlášen častěji ve skupině léčené guselkumabem (0,9 %) než ve skupině léčené placebem (0 %). V průběhu 1 roku byl nežádoucí účinek snížení počtu neutrofilů hlášen u 0,9 % pacientů léčených guselkumabem. Ve většině případů byl pokles počtu neutrofilů v krvi mírný, přechodný, nebyl spojen s infekcí a nevedl k vysazení léčby.

Gastroenteritida

Ve dvou klinických studiích psoriázy fáze III se v období kontroly placebem gastroenteritida vyskytovala častěji ve skupině léčené guselkumabem (1,1 %) než ve skupině léčené placebem (0,7 %). Během 264 týdnů hlásilo gastroenteritidu 5,8 % všech pacientů léčených guselkumabem. Nežádoucí účinek gastroenteritida byl nezávažný a do 264. týdne nevedl k vysazení guselkumabu. Míry výskytu gastroenteritidy pozorované v klinických studiích psoriatické artritidy v průběhu placebem kontrolovaného období byly podobné mírám výskytu pozorovaným v klinických studiích psoriázy.

Reakce v místě injekce

Ve dvou klinických studiích psoriázy fáze III bylo do 48. týdne 0,7 % injekcí guselkumabu a 0,3 % injekcí placeba spojeno s reakcemi v místě injekce. Během 264 týdnů bylo 0,4 % injekcí guselkumabu spojeno s reakcemi v místě injekce. Reakce v místě injekce byly obecně mírné až středně závažné; žádná nebyla závažná a jedna vedla k vysazení guselkumabu.

Ve dvou klinických studiích psoriatické artritidy fáze III byl do 24. týdne počet pacientů, kteří udávali 1 nebo více reakcí v místě injekce, nízký, přičemž ve skupinách léčených guselkumabem byl mírně vyšší než ve skupině léčené placebem; 5 (1,3 %) pacientů ve skupině léčené guselkumabem každých 8 týdnů, 4 (1,1 %) pacienti ve skupině léčené guselkumabem každé 4 týdny a 1 (0,3 %) pacient ve skupině léčené placebem. Během placebem kontrolovaného období v klinických studiích psoriatické artritidy vysadil guselkumab v důsledku reakce v místě injekce jeden pacient. V průběhu 1 roku byl podíl pacientů hlásících 1 nebo více reakcí v místě injekce 1,6 % ve skupině léčené guselkumabem každých 8 týdnů a 2,4 % ve skupině léčené guselkumabem každé 4 týdny. Celkově byla míra injekcí spojených s reakcemi v místě injekce pozorovaná v klinických studiích psoriatické artritidy během placebem kontrolovaného období podobná mírám pozorovaným v klinických studiích psoriázy.

V klinické studii fáze III hodnotící udržovací léčbu ulcerózní kolitidy po dobu 44 týdnů byl podíl pacientů, kteří hlásili jednu nebo více reakcí na guselkumab v místě injekce, 7,9 % (2,5 % injekcí) ve skupině léčené guselkumabem v dávce 200 mg subkutánně každé 4 týdny (200 mg guselkumabu se podávalo jako dvě 100mg injekce v klinické studii fáze III hodnotící udržovací léčbu ulcerózní kolitidy) a žádné reakce v místě injekce ve skupině léčené guselkumabem v dávce 100 mg subkutánně každých 8 týdnů. Většina reakcí v místě injekce byla mírná a žádná nebyla závažná.

V klinických studiích Crohnovy choroby fáze II a fáze III do 48. týdne byl podíl pacientů, kteří hlásili 1 nebo více reakcí na guselkumab v místě injekce, 4,1 % (0,8 % injekcí) v léčebné skupině, která dostávala guselkumab v dávce 200 mg jako intravenózní indukční léčbu následovanou 200 mg subkutánně q4w, a 1,4 % (0,6 % injekcí) pacientů ve skupině léčené guselkumabem v dávce 200 mg jako intravenózní indukční léčbu následovanou 100 mg subkutánně q8w. Celkově byly reakce v místě injekce mírné; žádná nebyla závažná.

V klinické studii Crohnovy choroby fáze III byl do 48. týdne byl podíl pacientů, kteří hlásili 1 nebo více reakcí na guselkumab v místě injekce, 7 % (1,3 % injekcí) v léčebné skupině, která dostávala guselkumab

v dávce 400 mg jako subkutánní indukční léčbu následovanou 200 mg subkutánně q4w, a 4,3 % (0,7 % injekcí) pacientů ve skupině léčené guselkumabem v dávce 400 mg jako subkutánní indukční léčbu následovanou 100 mg subkutánně q8w. Většina reakcí v místě injekce byla mírná; žádná nebyla závažná.

Imunogenita

Imunogenita guselkumabu byla hodnocena pomocí citlivé imunoanalýzy tolerující samotné léčivo.

V souhrnných analýzách studií fáze II a fáze III u pacientů s psoriázou a psoriatickou artritidou se u 5 % (n=145) pacientů léčených guselkumabem během až 52 týdnů léčby vyvinuly protilátky proti léku. Z těchto pacientů, u nichž se vyvinuly protilátky proti léku, mělo přibližně 8 % (n=12) protilátky, které byly klasifikovány jako neutralizující, což se rovná 0,4 % všech pacientů léčených guselkumabem. V souhrnných analýzách studií fáze III u pacientů s psoriázou se přibližně u 15 % pacientů léčených guselkumabem během až 264 týdnů léčby vyvinuly protilátky proti léku. Z pacientů, u kterých se vyvinuly protilátky proti léku, mělo přibližně 5 % protilátky, které byly klasifikovány jako neutralizující, což se rovná 0,76 % všech pacientů léčených guselkumabem. Protilátky proti léku nebyly spojeny s nižší účinností ani s rozvojem reakcí v místě injekce.

V souhrnných analýzách studií fáze II a fáze III u pacientů s ulcerózní kolitidou se u přibližně 12 % (n=58) pacientů léčených guselkumabem po dobu až 56 týdnů vyvinuly protilátky proti léku. Z těchto pacientů, u kterých došlo k rozvoji protilátek proti léku, mělo přibližně 16 % (n=9) protilátky, které byly klasifikovány jako neutralizující, což se rovná 2 % všech pacientů léčených guselkumabem. Protilátky proti léku nebyly spojeny s nižší účinností ani s rozvojem reakcí v místě injekce.

V analýzách sloučených klinických studií fáze II a fáze III u pacientů s Crohnovou chorobou do 48. týdne, kteří byli léčeni intravenózní indukční dávkou následovanou subkutánním udržovacím dávkovacím režimem, se u přibližně 5 % (n = 30) pacientů léčených guselkumabem vyvinuly protilátky proti léku. Z těchto pacientů, u kterých došlo k rozvoji protilátek proti léku, přibližně 7 % (n=2) mělo protilátky, které byly klasifikovány jako protilátky neutralizující, což se rovná 0,3 % pacientů léčených guselkumabem. V analýze fáze III do 48. týdne u pacientů s Crohnovou chorobou, kteří byli léčeni subkutánní indukční dávkou následovanou subkutánním udržovacím dávkovacím režimem, se protilátky proti léku vyvinuly u přibližně 9 % (n=24) pacientů léčených guselkumabem. Z těchto pacientů mělo 13 % (n=3) protilátky, které byly klasifikovány jako protilátky neutralizující, což se rovná 1 % pacientů léčených guselkumabem. Protilátky proti léku nebyly spojeny s nižší účinností ani se vznikem reakcí v místě injekce.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře

sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

V klinických studiích byl guselkumab podáván při jedné aplikační návštěvě v intravenózních dávkách až 1 200 mg, setjně jako v subkutánních dávkách až 400 mg bez toxicity omezující dávku. Při předávkování musí být pacient sledován na známky nebo příznaky nežádoucích účinků a ihned se musí podat příslušná

symptomatická léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresiva, inhibitory interleukinu, ATC kód: L04AC16.

Mechanismus účinku

Guselkumab je humánní monoklonální protilátka (mAb) IgG1 λ , která se s vysokou specificitou a afinitou prostřednictvím vazebného místa pro antigen selektivně váže na protein interleukin 23 (IL-23). IL-23 je cytokin, který se účastní zánětlivých a imunitních odpovědí. Bloádou vazby IL-23 na jeho receptor inhibuje guselkumab buněčnou signalizaci závislou na IL-23 a uvolňování prozánětlivých cytokinů.

Hladiny IL-23 jsou v kůži pacientů s plakovou psoriázou zvýšeny. U pacientů s ulcerózní kolitidou nebo Crohnovou chorobou jsou hladiny IL-23 zvýšeny ve tkáni tlustého střeva. V modelech *in vitro* bylo prokázáno, že guselkumab inhibuje biologickou aktivitu IL-23 bloádáním jeho interakce s receptorem IL-23 na povrchu buňky, čímž narušuje signalizaci, aktivaci a cytokinové kaskády zprostředkované IL-23. Guselkumab při plakové psoriáze, psoriatické artritidě, ulcerózní kolitidě a Crohnově chorobě vykazuje klinické účinky bloádou cytokinové cesty IL-23.

Myeloidní buňky exprimující Fc-gamma receptor 1 (CD64) se ukázaly být převládajícím zdrojem IL-23 v zánětlivé tkáni u psoriázy, ulcerózní kolitidy a Crohnovy choroby. Guselkumab *in vitro* prokázal bloádu IL-23 a vazbu na CD64. Tyto výsledky ukazují, že guselkumab je schopen neutralizovat IL-23 na úrovni buněčného zdroje zánětu.

Farmakodynamické účinky

Ve studii fáze I vedla léčba guselkumabem ke snížené expresi genů cesty IL-23/Th17 a profilů exprese genu souvisejícího s psoriázou, jak je prokázáno analýzami mRNA získané z biopsií kožních lézí u pacientů s plakovou psoriázou ve 12. týdnu v porovnání s výchozími hodnotami. Ve stejné studii fáze I vedla ve 12. týdnu léčba guselkumabem ke zlepšení histologických měřítek psoriázy, včetně snížení tloušťky epidermis a hustoty T-buněk. Navíc byly ve studiích plakové psoriázy fáze II a fáze III u pacientů léčených guselkumabem v porovnání s placebem pozorována snížení sérových hladin IL-17A, IL-17F a IL-22. Tyto výsledky jsou konzistentní s klinickým přínosem pozorovaným při léčbě plakové psoriázy guselkumabem.

Ve studiích fáze III u pacientů s psoriatickou artritidou byly ve výchozím stavu sérové hladiny proteinů akutní fáze C-reaktivního proteinu, sérového amyloidu A a IL-6 a Th17 efektorových cytokinů IL-17A, IL-17F a IL-22 zvýšeny. Guselkumab během 4 týdnů po zahájení léčby hladiny těchto proteinů snižoval. Guselkumab dále snižoval hladiny těchto proteinů do 24. týdne v porovnání s hodnotami na počátku léčby a také s placebem.

U pacientů s ulcerózní kolitidou nebo Crohnovou chorobou vedla léčba guselkumabem k poklesům zánětlivých markerů včetně C-reaktivního proteinu (CRP) a fekálního kalprotektinu během indukce do 12. týdne, přičemž tento pokles byl udržován po celý rok udržovací léčby. Sérové hladiny proteinů IL-17A, IL-22 a IFN γ poklesly již ve 4. týdnu a pokračovaly v poklesu až do 12. týdne indukce. Guselkumab také snížil RNA hladiny IL-17A, IL-22 a IFN γ v biopsiích sliznic tlustého střeva ve 12. týdnu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Ulcerózní kolitida

Účinnost a bezpečnost guselkumabu byly hodnoceny ve dvou multicentrických, randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích fáze III (studie indukční léčby QUASAR a studie udržovací léčby QUASAR) u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou, kteří měli nedostatečnou odpověď nebo ztrátu odpovědi na kortikosteroidy, konvenční imunomodulátory (AZA, 6-MP), biologickou léčbu (blokátory TNF, vedolizumab) a/nebo inhibitor Janusovy kinázy (JAK), nebo tyto léčby netolerovali. Navíc byla účinnost a bezpečnost guselkumabu hodnocena v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii fáze IIb zjišťující indukční dávku (studie indukčního dávkovacího rozmezí QUASAR), do které byla zařazena podobná populace pacientů s ulcerózní kolitidou jako v indukční studii fáze III.

Aktivita onemocnění byla hodnocena pomocí modifikovaného Mayo skóre (mMS), což je tříložkové Mayo skóre (0-9), které sestává ze součtu následujících subskóre (0 až 3 pro každé subskóre): frekvence stolice (SFS), rektální krvácení (RBS) a centrálně revidované endoskopické nálezy (ES). Středně těžká až těžká aktivní ulcerózní kolitida byla definována jako mMS mezi 5 a 9, RBS ≥ 1 a ES 2 (definováno výrazným erytémem, vymizením cévní kresby, křehkou sliznicí a/nebo erozemi) nebo ES 3 (definováno spontánním krvácením a ulcerací).

Indukční studie: QUASAR IS

V indukční studii QUASAR IS byli pacienti randomizováni v poměru 3:2 buď do skupiny léčené dávkou 200 mg guselkumabu, nebo do skupiny léčené placebem, podávanými v intravenózní infuzi v 0., 4. a 8. týdnu. Hodnoceno bylo celkem 701 pacientů. Na počátku studie byl medián mMS 7, přičemž 35,5 % pacientů mělo výchozí mMS 5 až 6 a 64,5 % pacientů mělo mMS 7 až 9, a 67,9 % pacientů mělo výchozí ES 3. Medián věku byl 39 let (rozmezí od 18 do 79 let); 43,1 % byly ženy a 72,5 % se identifikovalo jako běloši, 21,4 % jako Asijci a 1 % jako černoši.

Zařazeným pacientům bylo povoleno užívat stabilní dávky perorálních aminosalicylátů, MTX, 6-MP, AZA a/nebo perorálních kortikosteroidů. Na počátku studie dostávalo 72,5 % pacientů aminosalicyláty, 20,8 % pacientů dostávalo imunomodulátory (MTX, 6-MP nebo AZA) a 43,1 % pacientů dostávalo kortikosteroidy. Souběžné biologické léčby, ani inhibitory JAK nebyly povoleny.

U celkem 49,1 % pacientů předtím selhala nejméně jedna biologická terapie a/nebo inhibitor JAK. Z těchto pacientů u 87,5 % předtím selhal blokátor TNF, u 54,1 % vedolizumab a u 18 % inhibitor JAK, přičemž u 47,4 % selhala léčba dvěma nebo více těmito terapiemi. Celkem 48,4 % pacientů dosud nebylo léčeno biologickou léčbou ani inhibitorem JAK, přičemž 2,6 % předtím dostávalo biologickou léčbu nebo inhibitor JAK, ale nedošlo u nich k selhání.

Primárním cílovým parametrem byla klinická remise definovaná pomocí mMS ve 12. týdnu. Sekundární cílové parametry ve 12. týdnu zahrnovaly symptomatickou remisi, endoskopické hojení, klinickou odpověď, histologicko-endoskopické hojení sliznice, odpověď u únavy a IBDQ remisi (tabulka 3).

Významně vyšší podíly pacientů byly ve 12. týdnu v klinické remisi ve skupině léčené guselkumabem v porovnání se skupinou léčenou placebem.

Tabulka 3: Podíl pacientů, kteří ve 12. týdnu studie QUASAR IS splňovali cílové parametry účinnosti

Cílový parametr	Placebo %	Guselkumab 200 mg intravenózní indukční léčba^a %	Rozdíl v léčbě (95% CI)
Klinická remise^b			
Celá populace	8 % (n=280)	23 % (n=421)	15 % (10 %, 20 %) ^c
Dosud neléčení biologickou léčbou ani inhibítorem JAK ^d	12 % (n=137)	32 % (n=202)	20 % (12 %, 28 %)
Předchozí selhání biologické léčby a/nebo inhibitoru JAK ^e	4 % (n=136)	13 % (n=208)	9 % (3 %, 14 %)
Symptomatická remise^f			
Celá populace	21 % (n=280)	50 % (n=421)	29 % (23 %, 36 %) ^c
Dosud neléčení biologickou léčbou ani inhibítorem JAK ^d	26 % (n=137)	60 % (n=202)	34 % (24 %, 44 %)
Předchozí selhání biologické léčby a/nebo inhibitoru JAK ^e	14 % (n=136)	38 % (n=208)	24 % (16 %, 33 %)
Endoskopické hojení^g			
Celá populace	11 % (n=280)	27 % (n=421)	16 % (10 %, 21 %) ^c
Dosud neléčení biologickou léčbou ani inhibítorem JAK ^d	17 % (n=137)	38 % (n=202)	21 % (12 %, 30 %)
Předchozí selhání biologické léčby a/nebo inhibitoru JAK ^e	5 % (n=136)	15 % (n=208)	10 % (4 %, 16 %)
Klinická odpověď^h			
Celá populace	28 % (n=280)	62 % (n=421)	34 % (27 %, 41 %) ^c
Dosud neléčení biologickou léčbou ani inhibítorem JAK ^d	35 % (n=137)	71 % (n=202)	36 % (26 %, 46 %)
Předchozí selhání biologické léčby a/nebo inhibitoru JAK ^e	20 % (n=136)	51 % (n=208)	32 % (22 %, 41 %)
Histologicko-endoskopické hojení slizniceⁱ			
Celá populace	8 % (n=280)	24 % (n=421)	16 % (11 %, 21 %) ^c
Dosud neléčení biologickou léčbou ani inhibítorem JAK ^d	11 % (n=137)	33 % (n=202)	22 % (13 %, 30 %)
Předchozí selhání biologické léčby a/nebo inhibitoru JAK ^e	4 % (n=136)	13 % (n=208)	9 % (3 %, 15 %)
Odpověď u únavy^j			
Celá populace	21 % (n=280)	41 % (n=421)	20 % (13 %, 26 %) ^c
Dosud neléčení biologickou léčbou ani inhibítorem JAK ^d	29 % (n=137)	42 % (n=202)	12 % (2 %, 23 %)
Předchozí selhání biologické léčby a/nebo inhibitoru JAK ^e	13 % (n=136)	38 % (n=208)	25 % (17 %, 34 %)
IBDQ remise^k			
Celá populace	30 % (n=280)	51 % (n=421)	22 % (15 %, 29 %) ^c

Dosud neléčení biologickou léčbou ani inhibítorem JAK ^d	34 % (n=137)	62 % (n=202)	28 % (18 %, 38 %)
Předchozí selhání biologické léčby a/nebo inhibítoru JAK ^e	24 % (n=136)	39 % (n=208)	15 % (5 %, 25 %)

^a Guselkumab 200 mg jako intravenózní indukční léčba v nultém, 4. a 8. týdnu.

^b Subskóre frekvence stolice 0 nebo 1 a žádné zvýšení oproti výchozím hodnotám, subskóre rektálního krvácení 0 a endoskopické subskóre 0 nebo 1 bez křehkosti sliznic.

^c $p < 0,001$, upravený rozdíl v léčbě (95% CI) na základě Cochranovy-Mantelovy-Haenszelovy metody (upraveno podle stratifikačních faktorů: stav selhání biologické léčby a/nebo inhibítoru JAK a souběžné užívání kortikosteroidů ve výchozím stavu).

^d Další 7 pacientů ve skupině léčené placebem a 11 pacientů ve skupině léčené guselkumabem bylo předtím vystaveno biologické léčbě nebo inhibítoru JAK, ale nedošlo u nich k selhání této léčby.

^e Zahrnuje nedostatečnou odpověď nebo ztrátu odpovědi na biologické léčivo (blokátory TNF, vedolizumab) a/nebo inhibitor Janusovy kinázy (JAK) při léčbě ulcerózní kolitidy, nebo jejich intoleranci.

^f Subskóre frekvence stolice 0 nebo 1 a žádné zvýšení od výchozího stavu indukční léčby, a subskóre rektálního krvácení 0.

^g Endoskopické subskóre 0 nebo 1 bez křehkosti sliznic.

^h Pokles modifikovaného Mayo skóre od výchozího stavu indukční léčby o $\geq 30\%$ a ≥ 2 body, buď s poklesem subskóre rektálního krvácení z výchozích hodnot o ≥ 1 bod, nebo s subskóre rektálního krvácení 0 nebo 1.

ⁱ Kombinace histologického hojení [infiltrace neutrofilů u $< 5\%$ krypt, žádná destrukce krypt a žádné eroze, ulcerace ani granulační tkáň podle Geboesova klasifikačního systému] a endoskopického hojení, jak je definováno výše.

^j Únava byla hodnocena pomocí formuláře PROMIS-Fatigue Short form 7a. Odpověď u únavy byla definována jako zlepšení z výchozích hodnot o ≥ 7 bodů, což se považuje za klinicky významné.

^k Celkové skóre v Dotazníku kvality života pro zánětlivé onemocnění střev (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; IBDQ) ≥ 170 .

Studie QUASAR IS a studie indukčního dávkovacího rozmezí QUASAR také zahrnuly 48 pacientů s výchozí hodnotou mMS 4, včetně ES 2 nebo 3 a RBS ≥ 1 . U pacientů s výchozí hodnotou mMS 4 byla účinnost guselkumabu ve vztahu k placebu, měřená klinickou remisi, klinickou odpovědí a endoskopickým hojením ve 12. týdnu, konzistentní s celkovou populací pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou.

Subskóre rektálního krvácení a frekvence stolice

U pacientů léčených guselkumabem byl již ve 2. týdnu pozorován pokles skóre rektálního krvácení a frekvence stolice a pokles pokračoval až do 12. týdne.

Udržovací studie: QUASAR MS

Studie QUASAR MS hodnotila 568 pacientů, kteří za 12 týdnů po intravenózním podání guselkumabu buď ve studii QUASAR IS, nebo ve studii dávkovacího indukčního rozmezí QUASAR dosáhli klinické odpovědi. Ve studii QUASAR MS byli tito pacienti randomizováni do skupiny se subkutánním udržovacím režimem buď guselkumabem v dávce 100 mg každých 8 týdnů, nebo guselkumabem v dávce 200 mg každé 4 týdny nebo placebem po dobu 44 týdnů.

Primárním cílovým parametrem byla klinická remise definovaná pomocí mMS ve 44. týdnu. Sekundární cílové parametry ve 44. týdnu zahrnovaly, mimo jiné, symptomatickou remisi, endoskopické hojení, klinickou remisi bez kortikosteroidů, histologicko-endoskopické hojení sliznice, odpověď u únavy a IBDQ remisi (tabulka 4).

Významně vyšší podíly pacientů byly ve 44. týdnu v klinické remisi v obou skupinách léčených guselkumabem v porovnání se skupinou léčenou placebem.

Tabulka 4: Podíl pacientů, kteří ve 44. týdnu ve studii QUASAR MS splňovali cílové parametry účinnosti

Cílový parametr	Placebo %	Guselkumab 100 mg q8w subkutánní injekce ^a %	Guselkumab 200 mg q4w subkutánní injekce ^b %	Rozdíl v léčbě (95% CI)	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Klinická remise ^c					
Celá populace ^d	19 % (n=190)	45 % (n=188)	50 % (n=190)	25 % (16 %, 34 %) ^e	30 % (21 %, 38 %) ^e
Dosud neléčení biologickou léčbou ani inhibítorem JAK ^f	26 % (n=108)	50 % (n=105)	58 % (n=96)	24 % (12 %, 36 %)	29 % (17 %, 41 %)
Předchozí selhání biologické léčby a/nebo inhibitoru JAK ^g	8 % (n=75)	40 % (n=77)	40 % (n=88)	30 % (19 %, 42 %)	32 % (21 %, 44 %)
Symptomatická remise ^h					
Celá populace ^d	37 % (n=190)	70 % (n=188)	69 % (n=190)	32 % (23 %, 41 %) ^e	31 % (21 %, 40 %) ^e
Dosud neléčení biologickou léčbou ani inhibítorem JAK ^f	46 % (n=108)	74 % (n=105)	76 % (n=96)	28 % (15 %, 40 %)	28 % (15 %, 41 %)
Předchozí selhání biologické léčby a/nebo inhibitoru JAK ^g	24 % (n=75)	65 % (n=77)	60 % (n=88)	39 % (26 %, 52 %)	37 % (23 %, 50 %)
Klinická remise bez kortikosteroidů ⁱ					
Celá populace ^d	18 % (n=190)	45 % (n=188)	49 % (n=190)	26 % (17 %, 34 %) ^e	29 % (20 %, 38 %) ^e
Dosud neléčení biologickou léčbou ani inhibítorem JAK ^f	26 % (n=108)	50 % (n=105)	56 % (n=96)	24 % (12 %, 36 %)	27 % (14 %, 39 %)
Předchozí selhání biologické léčby a/nebo inhibitoru JAK ^g	7 % (n=75)	40 % (n=77)	40 % (n=88)	32 % (21 %, 43 %)	34 % (23 %, 45 %)
Endoskopické hojení ^j					
Celá populace ^d	19 % (n=190)	49 % (n=188)	52 % (n=190)	30 % (21 %, 38 %) ^e	31 % (22 %, 40 %) ^e
Dosud neléčení biologickou léčbou ani inhibítorem JAK ^f	26 % (n=108)	53 % (n=105)	59 % (n=96)	27 % (15 %, 40 %)	30 % (18 %, 42 %)
Předchozí selhání biologické léčby a/nebo inhibitoru JAK ^g	8 % (n=75)	45 % (n=77)	42 % (n=88)	36 % (24 %, 48 %)	35 % (23 %, 46 %)
Histologicko-endoskopické hojení sliznice ^k					
Celá populace ^d	17 % (n=190)	44 % (n=188)	48 % (n=190)	26 % (17 %, 34 %) ^e	30 % (21 %, 38 %) ^e

Dosud neléčení biologickou léčbou ani inhibítorem JAK ^f	23 % (n=108)	50 % (n=105)	56 % (n=96)	26 % (14 %, 38 %)	30 % (17 %, 42 %)
Předchozí selhání biologické léčby a/nebo inhibítoru JAK ^g	8 % (n=75)	38 % (n=77)	39 % (n=88)	28 % (16 %, 39 %)	31 % (20 %, 43 %)
Klinická odpověď^h					
Celá populace ^d	43 % (n=190)	78 % (n=188)	75 % (n=190)	34 % (25 %, 43 %) ^e	31 % (21 %, 40 %) ^e
Dosud neléčení biologickou léčbou ani inhibítorem JAK ^f	54 % (n=108)	83 % (n=105)	81 % (n=96)	29 % (17 %, 41 %)	26 % (14 %, 39 %)
Předchozí selhání biologické léčby a/nebo inhibítoru JAK ^g	28 % (n=75)	70 % (n=77)	67 % (n=88)	41 % (27 %, 54 %)	39 % (26 %, 53 %)
Udržení klinické remise ve 44. týdnu u pacientů, kteří za 12 týdnů po indukční léčbě dosáhli klinické remise					
Celá populace ^a	34 % (n=59)	61 % (n=66)	72 % (n=69)	26 % (9 %, 43 %) ^m	38 % (23 %, 54 %) ^e
Dosud neléčení biologickou léčbou ani inhibítorem JAK ^r	34 % (n=41)	65 % (n=43)	79 % (n=48)	31 % (9 %, 51 %)	45 % (25 %, 62 %)
Předchozí selhání biologické léčby a/nebo inhibítoru JAK ^g	27 % (n=15)	60 % (n=20)	56 % (n=18)	33 % (-1 %, 62 %)	29 % (-6 %, 59 %)
Endoskopická normalizaceⁿ					
Celá populace ^d	15 % (n=190)	35 % (n=188)	34 % (n=190)	18 % (10 %, 27 %) ^e	17 % (9 %, 25 %) ^e
Dosud neléčení biologickou léčbou ani inhibítorem JAK ^f	20 % (n=108)	38 % (n=105)	42 % (n=96)	17 % (6 %, 29 %)	17 % (6 %, 29 %)
Předchozí selhání biologické léčby a/nebo inhibítoru JAK ^g	8 % (n=75)	31 % (n=77)	24 % (n=88)	21 % (10 %, 33 %)	16 % (6 %, 26 %)
Odpověď u únavy^o					
Celá populace ^d	29 % (n=190)	51 % (n=188)	43 % (n=190)	20 % (11 %, 29 %) ^e	13 % (3 %, 22 %) ^m
Dosud neléčení biologickou léčbou ani inhibítorem JAK ^f	36 % (n=108)	51 % (n=105)	53 % (n=96)	15 % (2 %, 28 %)	16 % (3 %, 29 %)
Předchozí selhání biologické léčby a/nebo inhibítoru JAK ^g	19 % (n=75)	47 % (n=77)	32 % (n=88)	27 % (13 %, 40 %)	13 % (1 %, 26 %)

IBDQ remise^p					
Celá populace ^d	37 % (n=190)	64 % (n=188)	64 % (n=190)	26 % (17 %, 36 %) ^e	26 % (16 %, 35 %) ^e
Dosud neléčení biologickou léčbou ani inhibitorem JAK ^f	49 % (n=108)	68 % (n=105)	74 % (n=96)	19 % (6 %, 32 %)	24 % (11 %, 37 %)
Předchozí selhání biologické léčby a/nebo inhibitoru JAK ^g	19 % (n=75)	58 % (n=77)	53 % (n=88)	38 % (26 %, 50 %)	35 % (23 %, 48 %)

- ^a Guselkumab 100 mg jako subkutánní injekce každých 8 týdnů po indukčním režimu.
- ^b Guselkumab 200 mg jako subkutánní injekce každé 4 týdny po indukčním režimu.
- ^c Subskóre frekvence stolice 0 nebo 1 a žádné zvýšení oproti výchozím hodnotám, subskóre rektálního krvácení 0 a endoskopické subskóre 0 nebo 1 bez křehkosti sliznic.
- ^d Pacienti, kteří za 12 týdnů po intravenózním podání guselkumabu buď ve studii QUASAR IS, nebo ve studii indukčního dávkovacího rozmezí QUASAR dosáhli klinické odpovědi.
- ^e $p < 0,001$, upravený rozdíl v léčbě (95% CI) na základě Cochranovy-Mantelovy-Haenszelovy metody, upraveno podle randomizačních stratifikačních faktorů.
- ^f Další 7 pacientů ve skupině léčené placebem, 6 pacientů ve skupině léčené guselkumabem 100 mg a 6 pacientů ve skupině léčené guselkumabem v dávce 200 mg bylo předtím vystaveno biologické léčbě nebo inhibitoru JAK, ale nedošlo u nich k selhání této léčby.
- ^g Zahrnuje nedostatečnou odpověď nebo ztrátu odpovědi na biologickou léčbu (blokátory TNF, vedolizumab) a/nebo inhibitor Janusovy kinázy (JAK) při léčbě ulcerózní kolitidy, nebo jejich intoleranci.
- ^h Subskóre frekvence stolice 0 nebo 1 a žádné zvýšení od výchozího stavu indukční léčby, a subskóre rektálního krvácení 0.
- ⁱ Nevyžadovali žádnou léčbu kortikosteroidy nejméně 8 týdnů před 44. týdnem a také ve 44. týdnu splňovali kritéria klinické remise.
- ^j Endoskopické subskóre 0 nebo 1 bez křehkosti sliznic.
- ^k Kombinace histologického hojení [infiltrace neutrofilů u < 5 % krypt, žádná destrukce krypt a žádné eroze, ulcerace ani granulační tkáň podle Geboesova klasifikačního systému] a endoskopického hojení, jak je definováno výše.
- ^l Pokles modifikovaného Mayo skóre od výchozího stavu indukční léčby o ≥ 30 % a ≥ 2 body, buď s poklesem subskóre rektálního krvácení z výchozích hodnot o ≥ 1 bod, nebo se subskóre rektálního krvácení 0 nebo 1.
- ^m $p < 0,01$, upravený rozdíl v léčbě (95% CI) na základě Cochranovy-Mantelovy-Haenszelovy metody, upraveno podle randomizačních stratifikačních faktorů
- ⁿ Endoskopické subskóre 0.
- ^o Únava byla hodnocena pomocí formuláře PROMIS-Fatigue Short form 7a. Odpověď u únavy byla definována jako zlepšení z výchozích hodnot indukční léčby o ≥ 7 bodů, což se považuje za klinicky významné.
- ^p Celkové skóre v Dotazníku kvality života pro zánětlivé onemocnění střev (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ) ≥ 170 .
- ^q Subjekty, které ve 12. týdnu po intravenózním podávání guselkumabu buď v indukční studii QUASAR, nebo ve studii indukčního dávkovacího rozmezí QUASAR dosáhly klinické remise.
- ^r Další 3 pacienti ve skupině léčené placebem, 3 pacienti ve skupině léčené guselkumabem 100 mg a 3 pacienti ve skupině léčené guselkumabem 200 mg byli předtím vystaveni léčbě biologickou léčbou nebo inhibitorem JAK, ale nedošlo u nich k selhání této léčby.

Ve studiích QUASAR IS a QUASAR MS byla účinnost a bezpečnost guselkumabu prokázána konzistentně bez ohledu na věk, pohlaví, rasu, tělesnou hmotnost a předchozí terapii biologickou léčbou nebo inhibitorem JAK.

Ve studii QUASAR MS měli pacienti s vysokou zánětlivou zátěží po dokončení indukčního podávání další přínos při podávání guselkumabu v dávce 200 mg subkutánně každé 4 týdny v porovnání s podáváním dávky 100 mg subkutánně každých 8 týdnů. Ve 44. týdnu byly mezi těmito dvěma skupinami dávkování guselkumabu u pacientů s hladinou CRP > 3 mg/l po dokončení indukčního podávání pozorovány klinicky významné numerické rozdíly > 15 % pro následující cílové parametry: klinická remise (48 % 200 mg q4w vs. 30 % 100 mg q8w), udržení klinické remise (88 % 200 mg q4w vs. 50 % 100 mg q8w), klinická remise bez kortikosteroidů (46 % 200 mg q4w vs. 30 % 100 mg q8w),

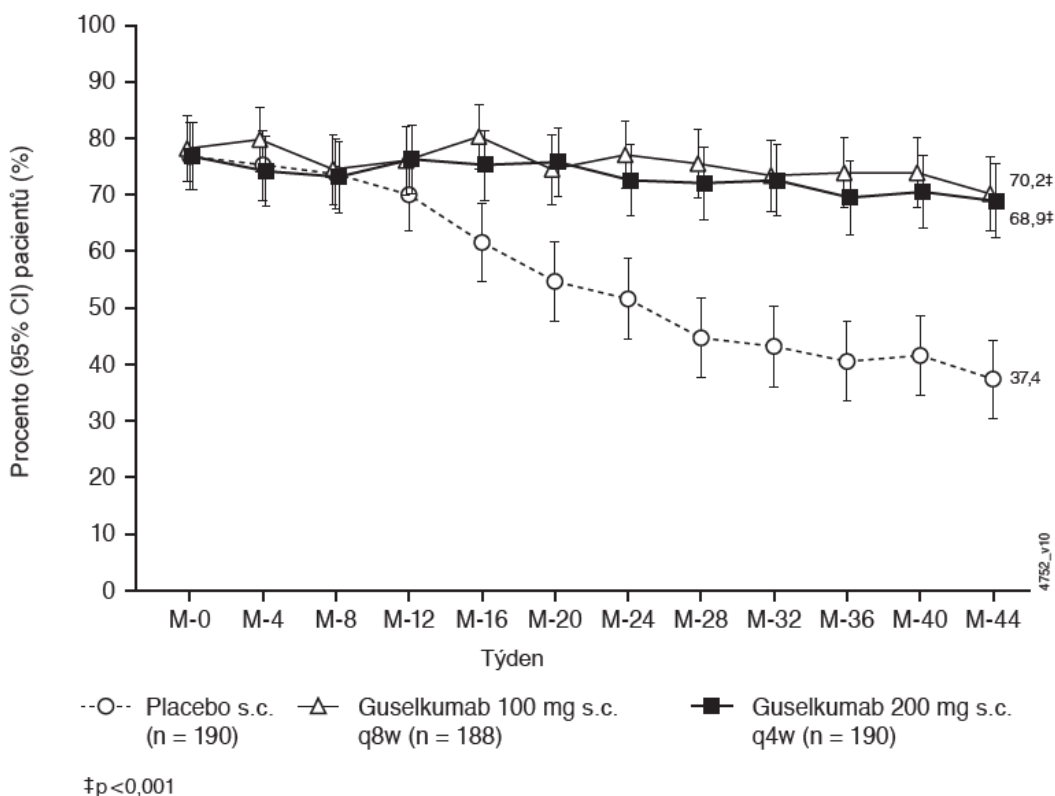
endoskopické hojení (52 % 200 mg q4w vs. 35 % 100 mg q8w) a histologicko-endoskopické hojení sliznice (46 % 200 mg q4w vs. 29 % 100 mg q8w).

Studie QUASAR MS zahrnula 31 pacientů s výchozí indukční hodnotou mMS 4, včetně ES 2 nebo 3 a RBS ≥ 1 , kteří za 12 týdnů po intravenózním podání guselkumabu ve studii QUASAR IS nebo ve studii indukčního dávkovacího rozmezí QUASAR dosáhli klinické odpovědi. U těchto pacientů byla účinnost guselkumabu v porovnání s placebem, měřená klinickou remisí, klinickou odpovědí a endoskopickým hojením ve 44. týdnu, v souladu s výsledky celkové populace.

Symptomatická remise v čase

Ve studii QUASAR MS byla symptomatická remise definována jako subscore frekvence stolice 0 nebo 1, které se nezvýšilo od výchozí indukční hodnoty, a subscore rektálního krvácení 0. Tato remise se udržela až do 44. týdne v obou skupinách léčených guselkumabem, zatímco ve skupině léčené placebem došlo k poklesu (obrázek 1):

Obrázek 1: Podíl pacientů v symptomatické remisi do 44. týdne ve studii QUASAR MS



Respondéři na prodlouženou léčbu guselkumabem ve 24. týdnu

Pacienti léčení guselkumabem, kteří při indukční léčbě ve 12. týdnu nedosáhli klinické odpovědi, dostávali guselkumab v dávce 200 mg subkutánně ve 12., 16. a 20. týdnu. Ve studii QUASAR IS dosáhlo 66 ze 120 (55 %) pacientů léčených guselkumabem, kteří nebyli v klinické odpovědi ve 12. týdnu indukce, klinické odpovědi ve 24. týdnu. Respondéři na guselkumab ve 24. týdnu, vstoupili do studie QUASAR MS a dostávali subkutánně dávku 200 mg guselkumabu každé 4 týdny. Ve 44. týdnu studie

QUASAR MS si udrželo 83 ze 123 (67 %) těchto pacientů klinickou odpověď a 37 ze 123 (30 %) pacientů dosáhlo klinické remise.

Opětovné dosažení účinnosti po ztrátě odpovědi na guselkumab

Devatenáct pacientů, kteří dostávali guselkumab v dávce 100 mg subkutánně každých 8 týdnů, u kterých došlo k první ztrátě odpovědi (10 %) mezi 8. a 32. týdnem ve studii QUASAR MS, dostávalo zaslepeně guselkumab v dávce 200 mg subkutánně každé 4 týdny, přičemž po 12 týdnech 11 z těchto pacientů (58 %) dosáhlo symptomatické odpovědi a 5 pacientů (26 %) dosáhlo symptomatické remise.

Histologické a endoskopické hodnocení

Histologická remise byla definována jako Geboesovo histologické skóre ≤ 2 B.0 (nepřítomnost neutrofilů ve sliznici [jak v lamina propria, tak v epitelu], žádná destrukce krypt a žádné eroze, ulcerace ani granulační tkáň podle Geboesova klasifikačního systému). Ve studii QUASAR IS bylo ve 12. týdnů dosaženo histologické remise u 40 % pacientů léčených guselkumabem a u 19 % pacientů ve skupině léčené placebem. Ve studii QUASAR MS bylo ve 44. týdnů histologické remise dosaženo u 59 % pacientů léčených guselkumabem v dávce 100 mg subkutánně každých 8 týdnů a u 61 % pacientů léčených guselkumabem v dávce 200 mg subkutánně každé 4 týdny a u 27 % pacientů ve skupině léčené placebem.

Normalizace endoskopického vzhledu sliznice byla definována jako ES 0. Ve studii QUASAR IS bylo ve 12. týdnů dosaženo endoskopické normalizace u 15 % pacientů léčených guselkumabem a u 5 % pacientů ve skupině léčené placebem.

Kompozitní histologicko-endoskopické slizniční výsledky

Kombinované symptomatické remise, endoskopické normalizace, histologické remise a fekální kalprotektin ≤ 250 mg/kg ve 44. týdnů dosáhlo větší procento pacientů léčených guselkumabem v dávce 100 mg subkutánně každých 8 týdnů nebo v dávce 200 mg subkutánně každé 4 týdny v porovnání s placebem (22 % a 28 % vs 9 %, v uvedeném pořadí).

Kvalita života související se zdravím

Ve 12. týdnů studie QUASAR IS vykazovali pacienti léčení guselkumabem v porovnání s placebem výraznější a klinicky významná zlepšení z výchozích hodnot v kvalitě života specifické pro zánětlivé onemocnění střev (IBD), hodnocené pomocí celkového skóre IBDQ, a ve všech doménách skóre IBDQ (střevní příznaky včetně bolesti břicha a silného nucení na stolici, systémových funkcí, emočních funkcí a sociálních funkcí). Tato zlepšení byla udržena do 44. týdne ve studii QUASAR MS u pacientů léčených guselkumabem.

Hospitalizace související s ulcerózní kolitidou

Do 12. týdne studie QUASAR IS došlo k hospitalizacím souvisejícím s ulcerózní kolitidou u nižšího podílu pacientů ve skupině léčené guselkumabem v porovnání se skupinou léčenou placebem (1,9 %, 8/421 vs. 5,4 %, 15/280).

Crohnova choroba

Účinnost a bezpečnost guselkumabu byly hodnoceny ve třech klinických studiích fáze III u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou, kteří měli nedostatečnou odpověď nebo ztrátu odpovědi buď na perorální kortikosteroidy, konvenční imunomodulátory (AZA, 6-MP, MTX) a/nebo na biologickou léčbu (blokátor TNF nebo vedolizumab) nebo je netolerovali: dvě identicky designované, 48týdenní, multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem a aktivním komparátorem kontrolované (ustekinumab) studie s paralelní skupinou (GALAXI 2 a GALAXI 3) a jedna 24týdenní, multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie s paralelní skupinou (GRAVITI). Všechny tři studie měly treat-through design: pacienti randomizovaní do skupiny

léčené guselkumabem (nebo ustekinumabem ve studiích GALAXI 2 a GALAXI 3) setrvali na této léčbě po celou dobu trvání studie.

Studie GALAXI 2 a GALAXI 3

Ve studiích fáze III GALAXI 2 a GALAXI 3 byla středně těžká až těžká aktivní Crohnova choroba definována jako skóre indexu aktivity Crohnovy choroby (Crohn's Disease Activity Index - CDAI) ≥ 220 a ≤ 450 a jednoduché endoskopické skóre Crohnovy choroby (Simple Endoscopic Score for CD - SES-CD) ≥ 6 (nebo ≥ 4 u pacientů s izolovaným onemocněním ilea). Dodatečná kritéria ve studiích GALAXI 2/3 zahrnovala průměrnou denní četnost stolice (SF) > 3 nebo průměrné denní skóre bolesti břicha (AP) > 1 .

Ve studiích GALAXI 2 a GALAXI 3 byli pacienti randomizováni v poměru 2:2:2:1 do skupiny léčené guselkumabem 200 mg v intravenózní indukční dávce v týdnech 0, 4 a 8, následované guselkumabem 200 mg subkutánně q4w v udržovací léčbě; nebo do skupiny léčené guselkumabem 200 mg v intravenózní indukční dávce v týdnech 0, 4 a 8, následované guselkumabem 100 mg subkutánně q8w v udržovací léčbě; nebo do skupiny léčené ustekinumabem přibližně 6 mg/kg v intravenózní indukční dávce v týdně 0, následované ustekinumabem 90 mg subkutánně q8w v udržovací léčbě nebo do skupiny léčené placebem. Non-respondéři na placebo dostávali od 12. týdne ustekinumab.

Ve studiích GALAXI 2 (n=508) a GALAXI 3 (n=513) bylo celkem hodnoceno 1 021 pacientů. Medián věku byl 34 let (rozmezí od 18 do 83 let), 57,6 % byli muži a 74,3 % bylo identifikováno jako běloši, 21,3 % jako Asijci a 1,5 % jako černoši.

Ve studii GALAXI 2 u 52,8 % pacientů předtím došlo k selhání alespoň jedné biologické léčby (50,6 % netolerovalo alespoň jednu předchozí léčbu zaměřenou proti TNF α nebo u nich tato léčba selhala, 7,5 % netolerovalo předchozí léčbu vedolizumabem nebo u nich tato léčba selhala), 41,9 % dosud biologickými léky léčeno nebylo a 5,3 % předtím biologickou léčbu dostávalo, nicméně k selhání léčby nedošlo. Při zahájení 37,4 % těchto pacientů dostávalo perorální kortikosteroidy a 29,9 % těchto pacientů dostávalo konvenční imunomodulátory.

Ve studii GALAXI 3 u 51,9 % pacientů předtím došlo k selhání alespoň jedné biologické léčby (50,3 % netolerovalo alespoň jednu předchozí léčbu zaměřenou proti TNF α nebo u nich tato léčba selhala, 9,6 % netolerovalo předchozí léčbu vedolizumabem nebo u nich tato léčba selhala), 41,5 % dosud biologickými léky léčeno nebylo a 6,6 % předtím bylo biologickou léčbou léčeno, nicméně k selhání léčby nedošlo. Při zahájení 36,1 % těchto pacientů dostávalo perorální kortikosteroidy a 30,2 % těchto pacientů dostávalo konvenční imunomodulátory.

Výsledky koprímárních a hlavních sekundárních cílových parametrů hodnocení v porovnání s placebem ve studiích GALAXI 2 a GALAXI 3 jsou uvedeny v tabulkách 5 (týden 12) a 6 (týden 48). Výsledky hlavních sekundárních cílových parametrů hodnocení v týdnu 48 v porovnání s ustekinumabem jsou uvedeny v tabulkách 7 a 8.

Tabulka 5: Podíl pacientů, kteří splňovali koprimární a hlavní sekundární cílové parametry hodnocení účinnosti guselkumabu versus placebo v týdnu 12 ve studiích GALAXI 2 a GALAXI 3

	GALAXI 2		GALAXI 3	
	Placebo %	Guselkumab, intravenózní indukce ^a %	Placebo %	Guselkumab, intravenózní indukce ^a %
Koprimární cílové parametry hodnocení účinnosti				
Klinická remise^b v týdnu 12				
Celá populace	22 % (n=76)	47 % ⁱ (n=289)	15 % (n=72)	47 % ⁱ (n=293)
Dosud neléčení biologickou léčbou ^c	18 % (n=34)	50 % (n=121)	15 % (n=27)	50 % (n=123)
Předchozí selhání biologické léčby ^d	23 % (n=39)	45 % (n=150)	15 % (n=39)	47 % (n=150)
Endoskopická odpověď^e v týdnu 12				
Celá populace	11 % (n=76)	38 % ⁱ (n=289)	14 % (n=72)	36 % ⁱ (n=293)
Dosud neléčení biologickou léčbou ^c	15 % (n=34)	51 % (n=121)	22 % (n=27)	41 % (n=123)
Předchozí selhání biologické léčby ^d	5 % (n=39)	27 % (n=150)	8 % (n=39)	31 % (n=150)
Hlavní sekundární cílové parametry hodnocení účinnosti				
PRO-2 remise^f v týdnu 12				
Celá populace	21 % (n=76)	43 % ⁱ (n=289)	14 % (n=72)	42 % ⁱ (n=293)
Dosud neléčení biologickou léčbou ^c	24 % (n=34)	43 % (n=121)	15 % (n=27)	47 % (n=123)
Předchozí selhání biologické léčby ^d	13 % (n=39)	41 % (n=150)	13 % (n=39)	39 % (n=150)
Odpověď u únavy^g v týdnu 12				
Celá populace	29 % (n=76)	45 % ^j (n=289)	18 % (n=72)	43 % ⁱ (n=293)
Dosud neléčení biologickou léčbou ^c	32 % (n=34)	48 % (n=121)	19 % (n=27)	46 % (n=123)
Předchozí selhání biologické léčby ^d	26 % (n=39)	41 % (n=150)	18 % (n=39)	43 % (n=150)
Endoskopická remise^h v týdnu 12				
Celá populace	1 % (n=76)	15 % (n=289)	8 % (n=72)	16 % (n=293)
Dosud neléčení biologickou léčbou ^c	3 % (n=34)	22 % (n=121)	19 % (n=27)	25 % (n=123)
Předchozí selhání biologické léčby ^d	0 % (n=39)	9 % (n=150)	0 % (n=39)	9 % (n=150)

- ^a Guselkumab 200 mg intravenózní indukce v týdnu 0, týdnu 4 a týdnu 8 – v tomto sloupci byly zkombinovány dvě skupiny léčené guselkumabem, protože pacienti před týdnem 12 dostávali stejný intravenózní indukční dávkovací režim.
- ^b Klinická remise je definována jako skóre CDAI < 150.
- ^c Předtím bylo exponováno dalších 9 pacientů ve skupině léčené placebem a 38 pacientů ve skupině léčené guselkumabem 200 mg intravenózně, nicméně biologická léčba u nich selhala.
- ^d Zahnuje nedostatečnou odpověď na biologickou léčbu (blokátory TNF nebo vedolizumab) Crohnovy choroby, ztrátu odpovědi na léčbu nebo intoleranci této léčby.
- ^e Endoskopická odpověď je definována jako $\geq 50\%$ zlepšení skóre SES-CD oproti výchozímu stavu nebo skóre SES-CD ≤ 2 .
- ^f PRO-2 remise je definována jako průměrné denní skóre AP 1 nebo nižší a průměrné denní skóre SF 3 nebo nižší a žádné zhoršení AP nebo SF oproti výchozímu stavu.
- ^g Odpověď u únavy je definována jako zlepšení o ≥ 7 bodů v PROMIS Fatigue Short Form 7a.
- ^h Endoskopická remise je definována jako skóre SES-CD ≤ 2 .
- ⁱ $p < 0,001$
- ^j $p < 0,05$

Tabulka 6: Podíl pacientů, kteří splňovali hlavní sekundární cílové parametry hodnocení účinnosti guselkumabu versus placebo v týdnu 48 ve studiích GALAXI 2 a GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Placebo	Guselkumab, intravenózní indukce → 100 mg q8w subkutánní injekce ^a	Guselkumab, intravenózní indukce → 200 mg q4w subkutánní injekce ^b	Placebo (n=72)	Guselkumab, intravenózní indukce → 100 mg q8w subkutánní injekce ^a	Guselkumab, intravenózní indukce → 200 mg q4w subkutánní injekce ^b
Klinická remise bez kortikosteroidů^c v týdnu 48^f						
Celá populace	12 % (n=76)	45 % ^e (n=143)	51 % ^e (n=146)	14 % (n=72)	44 % ^e (n=143)	48 % ^e (n=150)
Endoskopická odpověď^d v týdnu 48^f						
Celá populace	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 intravenózní indukce v týdnu 0, týdnu 4 a týdnu 8, poté následovaná guselkumabem 100 mg subkutánně q8w až 48 týdnů.
- ^b Guselkumab 200 mg intravenózní indukce v týdnu 0, týdnu 4 a týdnu 8, poté následovaná guselkumabem 200 mg subkutánně q4w až 48 týdnů.
- ^c Klinická remise bez kortikosteroidů je definována jako skóre CDAI < 150 v týdnu 48 a žádné podávání kortikosteroidů v týdnu 48.
- ^d Endoskopická odpověď je definována jako $\geq 50\%$ zlepšení skóre SES-CD oproti výchozímu stavu nebo skóre SES-CD ≤ 2 .
- ^e $p < 0,001$
- ^f Účastníci, kteří v týdnu 12 splňovali kritéria nedostatečné odpovědi, byli v týdnu 48 považováni za non-respondéry bez ohledu na léčebné rameno.

Tabulka 7: Podíl pacientů, kteří splňovali hlavní sekundární cílové parametry hodnocení účinnosti guselkumabu versus ustekinumab v týdnu 48 ve studiích GALAXI 2 a GALAXI 3

GALAXI 2				GALAXI 3		
	Ustekinumab 6 mg/kg intravenózní indukce → 90 mg q8w subkutánní injekce ^a	Guselkumab intravenózní indukce → 100 mg q8w subkutánní injekce ^b	Guselkumab intravenózní indukce → 200 mg q4w subkutánní injekce ^c	Ustekinumab 6 mg/kg intravenózní indukce → 90 mg q8w subkutánní injekce ^a	Guselkumab intravenózní indukce → 100 mg q8w subkutánní injekce ^b	Guselkumab intravenózní indukce → 200 mg q4w subkutánní injekce ^c
Klinická remise v týdnu 48 a endoskopická odpověď^d v týdnu 48						
Celá populace	39 % (n=143)	42 % (n=143)	49 % (n=146)	28 % (n=148)	41 % ^k (n=143)	45 % ^k (n=150)
Endoskopická odpověď^e v týdnu 48^l						
Celá populace	42 % (n=143)	49 % (n=143)	56 % (n=146)	32 % (n=148)	47 % (n=143)	49 % (n=150)
Endoskopická remise^f v týdnu 48						
Celá populace	20 % (n=143)	27 % (n=143)	24 % (n=146)	13 % (n=148)	24 % ^k (n=143)	19 % (n=150)
Klinická remise^g v týdnu 48						
Celá populace	65% (n=143)	64% (n=143)	75% (n=146)	61% (n=148)	66% (n=143)	66% (n=150)
Klinická remise bez kortikosteroidů^h v týdnu 48^l						
Celá populace	61 % (n=143)	63 % (n=143)	71 % (n=146)	59 % (n=148)	64 % (n=143)	64 % (n=150)
Trvalá klinická remiseⁱ v týdnu 48						
Celá populace	45 % (n=143)	46 % (n=143)	52 % (n=146)	39 % (n=148)	50 % (n=143)	49 % (n=150)
PRO-2 remise^j v týdnu 48						
Celá populace	59 % (n=143)	60 % (n=143)	69 % (n=146)	53 % (n=148)	58 % (n=143)	56 % (n=150)

^a Ustekinumab 6 mg/kg intravenózní indukce v týdnu 0, poté následovaná ustekinumabem 90 mg subkutánně q8w až 48 týdnů.

^b Guselkumab 200 mg intravenózní indukce v týdnu 0, týdnu 4 a týdnu 8, poté následovaná guselkumabem 100 mg subkutánně q8w až 48 týdnů.

^c Guselkumab 200 mg intravenózní indukce v týdnu 0, týdnu 4 a týdnu 8, poté následovaná guselkumabem 200 mg subkutánně q4w až 48 týdnů.

^d Kombinace klinické remise a endoskopické odpovědi, jak jsou definovány dále.

^e Endoskopická odpověď je definována jako $\geq 50\%$ zlepšení skóre SES-CD oproti výchozímu stavu nebo skóre SES-CD ≤ 2 .

^f Endoskopická remise je definována jako skóre SES-CD ≤ 2 .

^g Klinická remise je definována jako skóre CDAI < 150 .

^h Klinická remise bez kortikosteroidů je definována jako skóre CDAI < 150 v týdnu 48 a žádné podávání kortikosteroidů v týdnu 48.

ⁱ Trvalá klinická remise je definována jako CDAI < 150 při $\geq 80\%$ všech návštěv mezi týdnem 12 a týdnem 48 (nejméně 8 z 10 návštěv), kdy musí být zahrnut týden 48.

^j PRO-2 remise je definována jako průměrné denní skóre AP 1 nebo nižší a průměrné denní skóre SF 3 nebo nižší a žádné zhoršení AP nebo SF oproti výchozímu stavu.

^k $p < 0,05$

^l Odpovědi v týdnu 48 byly hodnoceny bez ohledu na klinickou odpověď v týdnu 12

Tabulka 8: Podíl pacientů, kteří splňovali cílové parametry hodnocení účinnosti guselkumabu versus ustekinumab v týdnu 48 ve sloučených studiích GALAXI 2 a GALAXI 3

	Ustekinumab 6 mg/kg intravenózní indukce → 90 mg q8w subkutánní injekce^a	Guselkumab intravenózní indukce → 100 mg q8w subkutánní injekce^b	Guselkumab intravenózní indukce → 200 mg q4w subkutánní injekce^c
Klinická remise v týdnu 48 a endoskopická odpověď^d v týdnu 48			
Celá populace	34 % (n=291)	42 % (n=286)	47 % (n=296)
Dosud neléčení biologickou léčbou ^e	43 % (n=121)	51 % (n=116)	55 % (n=128)
Předchozí selhání biologické léčby ^f	26 % (n=156)	37 % (n=153)	41 % (n=147)
Endoskopická odpověď^g v týdnu 48			
Celá populace	37 % (n=291)	48 % (n=286)	53 % (n=296)
Dosud neléčení biologickou léčbou ^e	43 % (n=121)	59 % (n=116)	59 % (n=128)
Předchozí selhání biologické léčby ^f	31 % (n=156)	43 % (n=153)	47 % (n=147)
Endoskopická remise^h v týdnu 48			
Celá populace	16 % (n=291)	25 % (n=286)	21 % (n=296)
Dosud neléčení biologickou léčbou ^e	19 % (n=121)	34 % (n=116)	27 % (n=128)
Předchozí selhání biologické léčby ^f	13 % (n=156)	21 % (n=153)	14 % (n=147)
Klinická remiseⁱ v týdnu 48			
Celá populace	63 % (n=291)	65 % (n=286)	70 % (n=296)
Dosud neléčení biologickou léčbou ^e	75 % (n=121)	73 % (n=116)	77 % (n=128)
Předchozí selhání biologické léčby ^f	53 % (n=156)	61 % (n=153)	64 % (n=147)

-
- ^a Ustekinumab 6 mg/kg intravenózní indukce v týdnu 0, poté následovaná ustekinumabem 90 mg subkutánně q8w až 48 týdnů.
 - ^b Guselkumab 200 mg intravenózní indukce v týdnu 0, týdnu 4 a týdnu 8, poté následovaná guselkumabem 100 mg subkutánně q8w až 48 týdnů.
 - ^c Guselkumab 200 mg intravenózní indukce v týdnu 0, týdnu 4 a týdnu 8, poté následovaná guselkumabem 200 mg subkutánně q4w až 48 týdnů.
 - ^d Kombinace klinické remise a endoskopické odpovědi, jak jsou definovány dále.
 - ^e Předtím bylo exponováno dalších 14 pacientů ve skupině léčené ustekinumabem, 21 pacientů ve skupině léčené guselkumabem 200 mg subkutánně q4w a 17 pacientů ve skupině léčené guselkumabem 100 mg subkutánně q8w, nicméně biologická léčba u nich selhala.
 - ^f Zahrnuje nedostatečnou odpověď na biologickou léčbu (blokátory TNF, vedolizumab) Crohnovy choroby, ztrátu odpovědi na léčbu nebo intoleranci této léčby.
 - ^g Endoskopická odpověď je definována jako $\geq 50\%$ zlepšení skóre SES-CD oproti výchozímu stavu nebo skóre SES-CD ≤ 2 .
 - ^h Endoskopická remise je definována jako skóre SES-CD ≤ 2 .
 - ⁱ Klinická remise je definována jako skóre CDAI < 150 .

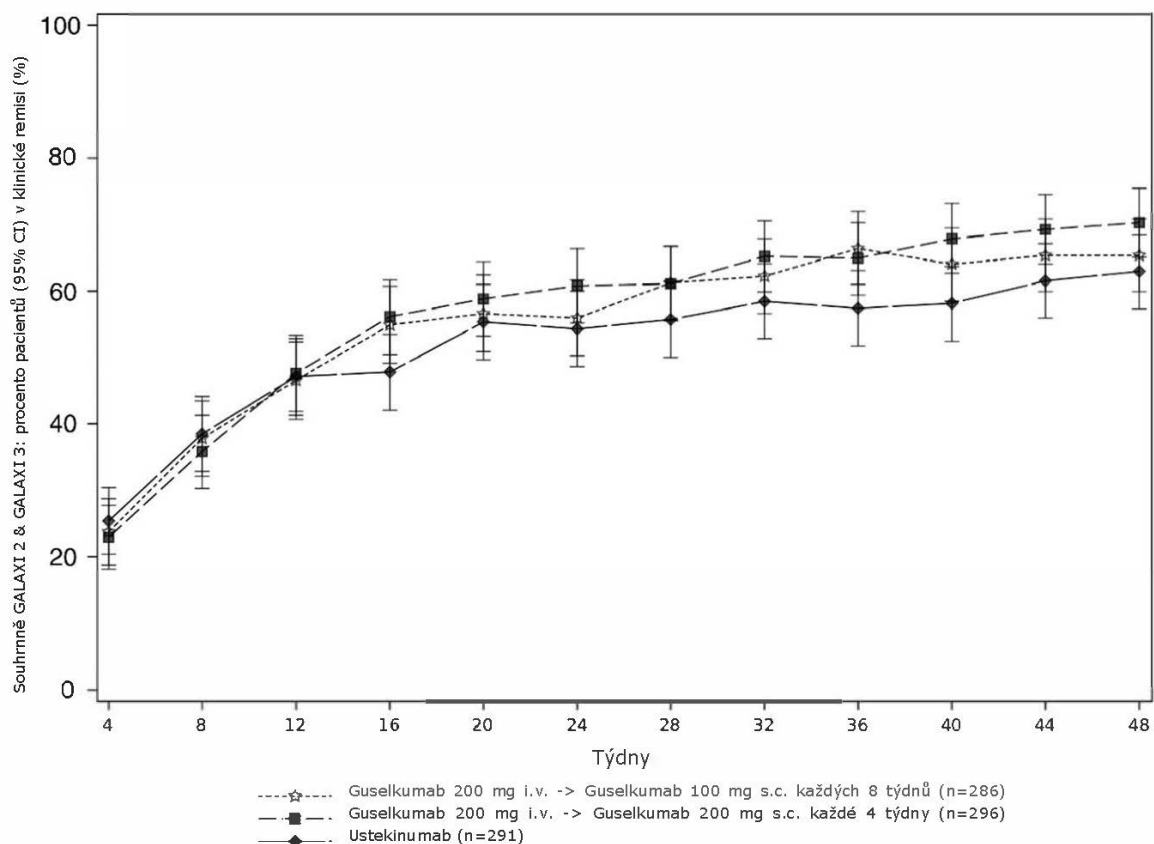
Ve studiích GALAXI 2 a GALAXI 3 byla účinnost a bezpečnost guselkumabu konzistentně prokázána bez ohledu na věk, pohlaví, rasu a tělesnou hmotnost.

V analýze subpopulací sloučených studií GALAXI fáze III získávali pacienti s vysokou zánětlivou zátěží po dokončení indukčního dávkování další přínosy z guselkumabu 200 mg subkutánně q4w v porovnání s udržovacími dávkovacími režimy 100 mg subkutánně q8w. Mezi dvěma skupinami, kterým se podával guselkumab, byl u pacientů, kteří po dokončení indukce měli hladiny CRP > 5 mg/l, pozorován klinicky významný rozdíl, pokud jde o kritéria hodnocení klinická remise v týdnu 48 (100 mg subkutánně q8w: 54,1 % vs 200 mg subkutánně q4w: 71,0 %); endoskopická odpověď v týdnu 48 (100 mg subkutánně q8w: 36,5 % vs 200 mg subkutánně q4w: 50,5 %) a PRO-2 remise v týdnu 48 (100 mg subkutánně q8w: 51,8 % vs 200 mg subkutánně q4w: 61,7 %).

Klinická remise v čase

Při každé návštěvě bylo u pacienta zaznamenáno skóre CDAI. Podíl pacientů v klinické remisi do týdne 48 je uveden na obrázku 9.

Obrázek 9: Podíl pacientů v klinické remisi do týdne 48 ve sloučených studiích GALAXI 2 a GALAXI 3



Kvalita života související se zdravím

Ve skupinách léčených guselkumabem byla ve srovnání s placebem v týdnu 12 pozorována výraznější zlepšení oproti výchozímu stavu ohledně kvality života související se zdravím specifické pro zánětlivé onemocnění střev (IBD), hodnoceno pomocí celkového skóre IBDQ. Tato zlepšení byla v obou studiích udržena do týdne 48.

GRAVITI

Ve studii fáze III GRAVITI byla středně těžká až těžká aktivní Crohnova choroba definována jako skóre CDAI ≥ 220 a ≤ 450 a skóre CD (SES-CD) ≥ 6 (nebo ≥ 4 u pacientů s izolovaným onemocněním ilea) a průměrným denním skóre SF ≥ 4 nebo průměrným denním skóre AP ≥ 2 .

Ve studii GRAVITI byli pacienti randomizováni v poměru 1:1:1 do skupiny léčené indukční léčbou guselkumabem 400 mg subkutánně v týdnech 0, 4 a 8, následováno udržovací léčbou guselkumabem 100 mg q8w subkutánně, nebo do skupiny léčené indukční léčbou guselkumabem 400 mg subkutánně v týdnech 0, 4 a 8, následováno udržovací léčbou guselkumabem 200 mg q4w subkutánně, nebo do skupiny léčené placebem. Všichni pacienti ve skupině léčené placebem, kteří splňovali záchranná kritéria, dostávali v týdnech 16, 20 a 24 indukční léčbu guselkumabem 400 mg subkutánně, následováno guselkumabem 100 mg subkutánně q8w.

Celkem bylo hodnoceno 347 pacientů. Medián věku pacientů byl 36 let (rozmezí od 18 do 83 let), 58,5 % byli muži a 66 % bylo identifikováno jako běloši, 21,9 % jako Asijci a 2,6 % jako černoši.

Ve studii GRAVITI došlo u 46,4 % pacientů v předchozím období k selhání léčby nejméně jednou biologickou léčbou, 46,4 % nebylo biologickou léčbou dosud léčeno a 7,2 % předtím biologickou léčbou bylo léčeno, nicméně k selhání léčby nedošlo. Při zahájení 29,7 % těchto pacientů dostávalo perorální kortikosteroidy a 28,5 % těchto pacientů dostávalo konvenční imunomodulátory.

Výsledky koprímárních a hlavních sekundárních cílových parametrů hodnocení účinnosti v porovnání s placebem v týdnu 12 jsou uvedeny v tabulce 9.

Tabulka 9: Podíl pacientů, kteří splňovali koprímární a hlavní sekundární cílové parametry hodnocení účinnosti guselkumabu versus placebo v týdnu 12 ve studii GRAVITI

	Placebo	Guselkumab 400 mg subkutánní injekce ^a
Koprímární cílové parametry hodnocení účinnosti		
Klinická remise^b v týdnu 12		
Celá populace	21 % (n=117)	56 % ^c (n=230)
Dosud neléčení biologickou léčbou ^d	25 % (n=56)	50 % (n=105)
Předchozí selhání biologické léčby ^e	17 % (n=53)	60 % (n=108)
Endoskopická odpověď^f v týdnu 12		
Celá populace	21 % (n=117)	41 % ^c (n=230)
Dosud neléčení biologickou léčbou ^d	27 % (n=56)	49 % (n=105)
Předchozí selhání biologické léčby ^e	17 % (n=53)	33 % (n=108)
Hlavní sekundární cílové parametry hodnocení účinnosti		
Klinická odpověď^g v týdnu 12		
Celá populace	33 % (n=117)	73 % ^c (n=230)
Dosud neléčení biologickou léčbou ^d	38 % (n=56)	68 % (n=105)
Předchozí selhání biologické léčby ^e	28 % (n=53)	78 % (n=108)
PRO-2 remise^h v týdnu 12		
Celá populace	17 % (n=117)	49 % ^c (n=230)
Dosud neléčení biologickou léčbou ^d	18 % (n=56)	44 % (n=105)
Předchozí selhání biologické léčby ^e	17 % (n=53)	52 % (n=108)

^a Guselkumab 400 mg subkutánně v týdnu 0, týdnu 4 a týdnu 8

^b Klinická remise: skóre CDAI < 150

^c p < 0,001

^d Předtím bylo exponováno dalších 8 pacientů ve skupině léčené placebem a 17 pacientů ve skupině léčené guselkumabem 400 mg subkutánně, nicméně biologická léčba u nich selhala.

^e Zahrnuje nedostatečnou odpověď na biologickou léčbu (blokátory TNF, vedolizumab) Crohnovy choroby, ztrátu odpovědi na léčbu nebo intoleranci této léčby.

^f Endoskopická odpověď: ≥ 50% zlepšení skóre SES-CD oproti výchozímu stavu.

^g Klinická odpověď: snížení skóre CDAI oproti výchozímu stavu o ≥ 100 bodů nebo skóre CDAI < 150.

^h PRO-2 remise: průměrné denní skóre AP 1 nebo nižší a průměrné denní skóre SF 3 nebo nižší a žádné zhoršení AP nebo SF oproti výchozímu stavu.

Klinické remise bylo v týdnu 24 dosaženo u významně vyššího podílu pacientů léčených indukční léčbou guselkumabem 400 mg subkutánně, následováno guselkumabem 100 mg subkutánně q8w nebo 200 mg subkutánně q4w v porovnání s placebem (60,9 % a 58,3 % vs 21,4 %, v uvedeném pořadí, obě hodnoty p < 0,001). Klinické remise bylo v týdnu 48 dosaženo u 60 % pacientů léčených indukční léčbou guselkumabem 400 mg subkutánně, následováno guselkumabem 100 mg subkutánně q8w, a u 66,1 %

pacientů léčených indukční léčbou guselkumabem 400 mg subkutánně, následováno guselkumabem 200 mg subkutánně q4w (obě hodnoty $p < 0,001$ v porovnání s placebem).

Endoskopické odpovědi bylo v týdnu 48 dosaženo u 44,3 % pacientů léčených indukční léčbou guselkumabem 400 mg subkutánně, následováno guselkumabem 100 mg subkutánně q8w, a u 51,3 % pacientů léčených indukční léčbou guselkumabem 400 mg subkutánně, následováno guselkumabem 200 mg subkutánně q4w (obě hodnoty $p < 0,001$ v porovnání s placebem).

Kvalita života související se zdravím

Ve studii GRAVITI byla v porovnání s placebem pozorována klinicky významná zlepšení kvality života specifické pro IBD, hodnoceno pomocí celkového skóre IBDQ v týdnu 12 a v týdnu 24.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s guselkumabem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace u ulcerózní kolitidy a Crohnovy choroby (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po jedné 100mg subkutánní injekci zdravým dobrovolníkům dosáhl guselkumab průměrné hodnoty ($\pm$ SD) maximálních sérových koncentrací (C_{max}) $8,09 \pm 3,68$ $\mu\text{g/ml}$ za přibližně 5,5 dne po podání dávky. Absolutní biologická dostupnost guselkumabu po jedné 100mg subkutánní injekci byla u zdravých subjektů odhadnuta na přibližně 49 %.

U pacientů s plakovou psoriázou byly po subkutánních podáních guselkumabu v dávce 100 mg v 0. a 4. týdnu a poté každých 8 týdnů rovnovážné sérové koncentrace guselkumabu dosaženy ve 20. týdnu. Průměrná hodnota ($\pm$ SD) minimálních sérových koncentrací guselkumabu v ustáleném stavu ve dvou studiích fáze III u pacientů s plakovou psoriázou byla $1,15 \pm 0,73$ $\mu\text{g/ml}$ a $1,23 \pm 0,84$ $\mu\text{g/ml}$.

Farmakokinetika guselkumabu u pacientů s psoriatickou artritidou byla podobná farmakokinetice u pacientů s psoriázou. Po subkutánním podávání dávky 100 mg guselkumabu v 0., 4. týdnu a poté každých 8. týdnů byly průměrné hodnoty minimálních sérových koncentrací guselkumabu v ustáleném stavu také přibližně 1,2 $\mu\text{g/ml}$. Po subkutánním podávání dávky 100 mg guselkumabu každé 4 týdny byly průměrné hodnoty minimálních sérových koncentrací guselkumabu v ustáleném stavu přibližně 3,8 $\mu\text{g/ml}$.

Farmakokinetika guselkumabu byla u pacientů s ulcerózní kolitidou a Crohnovou chorobou podobná. Po doporučeném intravenózním indukčním dávkovacím režimu guselkumabu v dávce 200 mg v 0., 4. a 8. týdnu byla u pacientů s ulcerózní kolitidou průměrná hodnota maximálních sérových koncentrací guselkumabu v 8. týdnu 68,27 $\mu\text{g/ml}$ a u pacientů s Crohnovou chorobou 70,5 $\mu\text{g/ml}$.

Po doporučeném subkutánním indukčním dávkovacím režimu guselkumabu v dávce 400 mg v týdnech 0, 4, a 8 byly u pacientů s Crohnovou chorobou průměrné maximální sérové koncentrace odhadnuty na 27,7 $\mu\text{g/ml}$. Celková systémová expozice (AUC) po doporučeném indukčním dávkovacím režimu byla po subkutánní a intravenózní indukci podobná.

Po subkutánním udržovacím podávání guselkumabu v dávce 100 mg každých 8 týdnů nebo v dávce 200 mg každé 4 týdny pacientům s ulcerózní kolitidou byly průměrné hodnoty rovnovážných minimálních sérových koncentrací guselkumabu přibližně 1,4 $\mu\text{g/ml}$, respektive 10,7 $\mu\text{g/ml}$.

Po subkutánním udržovacím podávání guselkumabu v dávce 100 mg každých 8 týdnů nebo podávání

guselkumabu v dávce 200 mg každé 4 týdny pacientům s Crohnovou chorobou byly průměrné hodnoty rovnovážných minimálních sérových koncentrací guselkumabu přibližně 1,2 µg/ml, respektive 10,1 µg/ml.

Distribuce

Průměrná hodnota distribučního objemu během terminální fáze (V_z) po jednorázovém intravenózním podání zdravým subjektům se v rámci všech studií pohybovala od přibližně 7 do 10 litrů.

Biotransformace

Přesná cesta, kterou se guselkumab metabolizuje, nebyla charakterizována. Předpokládá se, že guselkumab se jako humánní monoklonální protilátka typu IgG degraduje na malé peptidy a aminokyseliny stejnými katabolickými cestami, jako endogenní IgG.

Eliminace

Průměrná hodnota systémové clearance (Cl) po jednorázovém intravenózním podání zdravým subjektům se v rámci všech studií pohybovala od 0,288 do 0,479 l/den. Průměrná hodnota poločasu ($T_{1/2}$) guselkumabu byla v rámci všech studií u zdravých subjektů přibližně 17 dní a přibližně 15 až 18 dní u pacientů s plakovou psoriázou a přibližně 17 dní u pacientů s ulcerózní kolitidou nebo Crohnovou chorobou.

Populační farmakokinetické analýzy ukázaly, že souběžné podávání NSAID, AZA, 6-MP, perorálních kortikosteroidů a csDMARD, jako je MTX, nemělo na clearance guselkumabu vliv.

Linearita/nelinearita

Systémová expozice guselkumabu (C_{max} a AUC) se u zdravých subjektů nebo pacientů s plakovou psoriázou po jednorázové subkutánní injekci v dávkách od 10 mg do 300 mg zvyšovala v závislosti na dávce. Sérové koncentrace guselkumabu byly po intravenózním podávání u pacientů s ulcerózní kolitidou nebo Crohnovou chorobou přibližně úměrné dávce.

Pediatrickí pacienti

Farmakokinetika guselkumabu nebyla u pediatrických pacientů stanovena.

Starší pacienti

U starších pacientů nebyly žádné specifické studie provedeny. Z 1384 pacientů s plakovou psoriázou vystavených guselkumabu v klinických studiích fáze III a zařazených do populační farmakokinetické analýzy bylo 70 pacientů ve věku 65 let a starších, včetně 4 pacientů, kteří byli ve věku 75 let nebo starší. Ze 746 pacientů s psoriatickou artritidou vystavených guselkumabu v klinických studiích fáze III bylo celkem 38 pacientů ve věku 65 let a starších a žádný pacient nebyl ve věku 75 let nebo starší. Z 859 pacientů s ulcerózní kolitidou vystavených guselkumabu v klinických studiích fáze II/III a zahrnutých do populační farmakokinetické analýzy byli celkem 52 pacienti ve věku 65 let nebo starší a 9 pacientů bylo ve věku 75 let nebo starší. Z 1 009 pacientů s Crohnovou chorobou vystavených působení guselkumabu v klinických studiích fáze III a zahrnutých do analýzy populační farmakokinetiky bylo celkem 39 pacientů ve věku 65 let nebo starších a 5 pacientů bylo ve věku 75 let nebo starších.

Populační farmakokinetické analýzy u pacientů s plakovou psoriázou, s psoriatickou artritidou, ulcerózní

kolitidou a Crohnovou chorobou neukázaly žádné zjevné změny odhadu Cl/F u pacientů ve věku ≥ 65 let v porovnání s pacienty ve věku < 65 let, což naznačuje, že u starších pacientů není úprava dávky potřebná.

Pacienti s poruchou funkce ledvin nebo jater

Specifická studie s cílem stanovit vliv poruchy funkce ledvin nebo jater na farmakokinetiku guselkumabu nebyla provedena. Předpokládá se, že renální eliminace intaktního guselkumabu, což je monoklonální protilátka typu IgG, je nízká a že nemá větší význam; podobně se u poruchy funkce jater nepředpokládá, že by měla na clearance guselkumabu vliv, protože monoklonální protilátky typu IgG se eliminují hlavně intracelulární katabolizací. Na základě populačních farmakokinetických analýz neměly clearance kreatininu ani jaterní funkce na clearance guselkumabu významný vliv.

Tělesná hmotnost

Clearance a distribuční objem guselkumabu se zvyšují se zvyšující se tělesnou hmotností, nicméně pozorované klinické údaje ze studií ukazují, že úprava dávky podle tělesné hmotnosti není opodstatněná.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, reprodukční toxicity a vývojové toxicity (pre- a postnatální vývoj) neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Ve studiích toxicity po opakovaném podávání u makaků jávských byl guselkumab podáván intravenózně a subkutánně dobře snášen. Opacím podávaná subkutánní dávka 50 mg/kg jednou týdně vedla k hodnotám expozice (AUC), které byly nejméně 23násobkem maximálních klinických expozic po dávce 200 mg podané intravenózně. Navíc nebyla během provádění studií toxicity po opakovaném podávání ani v cílené farmakologické studii kardiovaskulární bezpečnosti u makaků jávských zaznamenána žádná nežádoucí imunotoxicita ani kardiovaskulární bezpečnostní farmakologické účinky.

V histopatologických vyšetřeních zvířat léčených až 24 týdnů ani po 12týdenním období rekonvalescence, během nějž byla léčivá látka detekovatelná v séru, nebyly pozorovány žádné preneoplastické změny.

Studie mutagenity ani kancerogenity nebyly s guselkumabem provedeny.

Guselkumab nebylo možno detekovat v mléce makaků jávských vzhledem k měření 28. den po porodu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrát dinatrium-edetátu (E 385)

Histidin

Monohydrát histidin-hydrochloridu

Methionin

Polysorbát 80 (E 433)

Sacharosa

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6. Přípravek Tremfya se smí ředit pouze 0,9% roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Přípravek Tremfya se nesmí podávat souběžně s jinými léčivými přípravky stejnou intravenózní linkou.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

Naředěný infuzní roztok

Naředěný infuzní roztok lze uchovávat při pokojové teplotě do 25 °C po dobu až 10 hodin. Doba uchovávání při pokojové teplotě začíná, jakmile se naředěný roztok připraví. Infuzi je nutno dokončit do 10 hodin od naředění v infuzním vaku.

Chraňte před mrazem.

Veškerý nepoužitý infuzní roztok zlikvidujte.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neotevřená injekční lahvička

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Injekční lahvičku uchovávejte v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

200 mg koncentrátu pro infuzní roztok v injekční lahvičce z čirého skla typu I uzavřené zátkou z butylové pryže, hliníkovým uzávěrem a polypropylenovým odtrhovacím víčkem.

Přípravek Tremfya je k dispozici v balení po 1 injekční lahvičce.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek Tremfya roztok pro intravenózní infuzi musí ředit, připravovat a podávat infuzí zdravotnický pracovník za použití aseptické techniky. Přípravek Tremfya neobsahuje konzervanty. Jedna injekční lahvička je určena pouze k jednorázovému použití.

Před podáním přípravek Tremfya vizuálně zkontrolujte na přítomnost pevných částic a změnu zbarvení. Přípravek Tremfya je čirý a bezbarvý až světle žlutý roztok, který může obsahovat malé průsvitné částice. Pokud tekutina obsahuje velké částice, má změněnou barvu nebo je zakalená, nepoužívejte jej.

Pokyny k ředění a podávání

Přípravek Tremfya přidejte do 250ml intravenózního infuzního vaku s 0,9% injekčním roztokem chloridu sodného následovně:

1. Z 250ml infuzního vaku odeberte a poté zlikvidujte 20 ml 0,9% injekčního roztoku chloridu sodného, což se rovná objemu přípravku Tremfya, který se má přidat.
2. Z injekční lahvičky natáhněte 20 ml přípravku Tremfya a přidejte je do 250ml intravenózního infuzního vaku s 0,9% injekčním roztokem chloridu sodného k získání konečné koncentrace 0,8 mg/ml. Naředěný roztok jemně promíchejte. Injekční lahvičku s veškerým zbývajícím roztokem zlikvidujte.
3. Před infuzí naředěný roztok vizuálně zkontrolujte na přítomnost pevných částic a změnu zbarvení. Naředěný roztok podávejte infuzí po dobu nejméně 1 hodiny.
4. Používejte pouze infuzní soupravu s in-line, sterilním, nepyrogenním filtrem málo vázajícím proteiny (velikost pórů 0,2 mikrometru).
5. Přípravek Tremfya nepodávejte infuzí souběžně s jinými léčivými přípravky stejnou intravenózní linkou.
6. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek zlikvidujte v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/17/1234/005

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 10. listopadu 2017
Datum posledního prodloužení registrace: 15. července 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

05/2025

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.