1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tremfya 200 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 200 mg guselkumabu w 20 ml roztworu (10 mg/ml). Po rozcieńczeniu każdy ml zawiera 0,8 mg guselkumabu

Guselkumab jest immunoglobuliną G1 lambda (IgG1λ), w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (mAb), wytworzonym w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO) z wykorzystaniem techniki rekombinacji DNA.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Ten produkt leczniczy zawiera 10 mg polisorbatu 80 (E433) w każdej fiolce, co odpowiada 0,5 mg/ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Roztwór jest przezroczysty i bezbarwny do jasnożółtego, o docelowym pH 5,8 i przybliżonej osmolarności 302,7 mOsm/l.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Produkt leczniczy Tremfya jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na leczenie konwencjonalne lub leczenie lekami biologicznymi.

Choroba Crohna

Produkt leczniczy Tremfya jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na leczenie konwencjonalne lub leczenie lekami biologicznymi.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony do stosowania zgodnie z zaleceniami i pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu chorób, dla których wskazane jest jego stosowanie.

Guselkumab 200 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, należy stosować wyłącznie w dawce indukcyjnej.

Dawkowanie

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego
Zalecany jest jeden z dwóch poniższych schematów dawkowania indukcyjnego:
- 200 mg podawane we wlewie dożylnym w tygodniu 0., tygodniu 4. i tygodniu 8.

lub
- 400 mg podawane we wstrzyknięciu podskórnym (w dwóch kolejnych wstrzyknięciach po 200 mg) w tygodniu 0., tygodniu 4. i tygodniu 8. *Patrz ChPL dla produktu leczniczego Tremfya 200 mg, roztwór do wstrzykiwań*.

Po zakończeniu schematu indukcji zalecana dawka podtrzymująca, począwszy od 16. tygodnia, wynosi 100 mg podawana we wstrzyknięciu podskórnym co 8 tygodni (q8w). Alternatywnie, u pacjentów, u których leczenie indukcyjne nie przyniosło odpowiednich korzyści terapeutycznych zgodnie z oceną kliniczną, można rozważyć zastosowanie dawki podtrzymującej 200 mg, podawanej we wstrzyknięciu podskórnym, począwszy od 12. tygodnia, a następnie co 4 tygodnie (q4w) (patrz punkt 5.1). *Patrz ChPL dla produktu Tremfya 100 mg roztwór do wstrzykiwań oraz ChPL dla produktu Tremfya 200 mg roztwór do wstrzykiwań*.

Podczas leczenia guselkumabem można kontynuować stosowanie immunomodulatorów i (lub) kortykosteroidów. U pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie guselkumabem, dawkę kortykosteroidów można zmniejszyć lub odstawić zgodnie ze standardem leczenia.

Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których nie wykazano korzyści terapeutycznych po 24 tygodniach leczenia.

Choroba Crohna
Zalecany jest jeden z następujących dwóch schematów dawkowania indukcyjnego:
- 200 mg podawane we wlewie dożylnym w tygodniu 0., tygodniu 4. i tygodniu 8.

lub
- 400 mg podawane we wstrzyknięciu podskórnym (w dwóch kolejnych wstrzyknięciach po 200 mg) w tygodniu 0., tygodniu 4. i tygodniu 8. *Patrz ChPL dla produktu leczniczego Tremfya 200 roztwór do wstrzykiwań.*

Po zakończeniu podawania dawki indukcyjnej zalecana dawka podtrzymująca, począwszy od 16. tygodnia, wynosi 100 mg, podawana we wstrzyknięciu podskórnym co 8 tygodni (q8w). Alternatywnie, u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiednich korzyści terapeutycznych z leczenia indukcyjnego zgodnie z oceną kliniczną, można rozważyć schemat dawkowania podtrzymującego 200 mg, podawanego we wstrzyknięciu podskórnym, począwszy od 12. tygodnia, a następnie co 4 tygodnie (q4w) (patrz punkt 5.1). Patrz *ChPL produktu leczniczego Tremfya 100 mg roztwór do wstrzykiwań i 200 mg roztwór do wstrzykiwań.*

Podczas leczenia guselkumabem można kontynuować stosowanie immunomodulatorów i (lub) kortykosteroidów. U pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie guselkumabem, dawki kortykosteroidów można zmniejszyć lub odstawić zgodnie ze standardem leczenia.

Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których nie wykazano korzyści terapeutycznych po 24 tygodniach leczenia.

Pominięcie dawki
W przypadku pominięcia dawki należy ją podać tak szybko, jak to możliwe. Następnie dawkowanie należy wznowić o zwykłej zaplanowanej porze.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku
Nie ma konieczności dostosowania dawki (patrz punkt 4.4).

Dane u osób w wieku ≥65 lat są ograniczone oraz bardzo ograniczone u pacjentów w wieku ≥75 lat (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek i wątroby
Nie przeprowadzono badań produktu Tremfya w tych grupach pacjentów. Ogólnie nie przewiduje się, aby te stany miały jakikolwiek znaczący wpływ na farmakokinetykę przeciwciał monoklonalnych, a dostosowanie dawki nie jest konieczne. Dodatkowe informacje dotyczące wydalania guselkumabu patrz punkt 5.2.

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Tremfya u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Crohna. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Tremfya 200 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, jest przeznaczony wyłącznie do podawania dożylnego. Należy go podawać przez co najmniej godzinę. Każda fiolka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia. Instrukcje dotyczące rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Ciężka nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Istotna klinicznie, czynna postać zakażenia (np. czynna gruźlica; patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zakażenia

Guselkumab może zwiększać ryzyko zakażeń. Nie należy rozpoczynać leczenia u pacjentów z jakimkolwiek istotnym klinicznie, czynnym zakażeniem, do czasu jego wyleczenia lub gdy wdrożono odpowiednie leczenie.

Pacjentów leczonych guselkumabem należy poinformować o konieczności zgłoszenia się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych lub podmiotowych, wskazujących na wystąpienie klinicznie istotnego przewlekłego lub ostrego zakażenia. W przypadku wystąpienia u pacjenta istotnej klinicznie lub ciężkiej infekcji, lub braku odpowiedzi na standardowe leczenie, pacjent powinien być ściśle monitorowany, a leczenie przerwane aż do momentu ustąpienia objawów infekcji.

Badanie w celu wykrycia gruźlicy przed rozpoczęciem leczenia

Przed rozpoczęciem terapii należy ocenić, czy pacjent nie jest zakażony gruźlicą. Pacjenci, którzy otrzymują guselkumab, powinni być monitorowani, czy nie występują u nich objawy przedmiotowe i podmiotowe czynnej gruźlicy w czasie leczenia oraz po jego zakończeniu. Przed rozpoczęciem leczenia należy rozpocząć terapię przeciwgruźliczą u pacjentów z utajoną lub czynną gruźlicą w wywiadzie, u których nie można potwierdzić wcześniejszego, właściwie przeprowadzonego leczenia.

Reakcje nadwrażliwości

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksję (patrz punkt 4.8). Niektóre ciężkie reakcje nadwrażliwości wystąpiły kilka dni po leczeniu guselkumabem, w tym przypadki pokrzywki i duszności. W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości należy natychmiast zaprzestać podawania guselkumabu i zastosować odpowiednie leczenie.

Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych

W badaniach klinicznych łuszczycowego zapalenia stawów zaobserwowano zwiększoną częstość występowania wzrostu aktywności enzymów wątrobowych u pacjentów leczonych guselkumabem co 4 tygodnie (q4w) w porównaniu do pacjentów leczonych guselkumabem co 8 tygodni (q8w) lub placebo (patrz punkt 4.8).

W przypadku zalecania stosowania guselkumabu co 4 tygodnie w łuszczycowym zapaleniu stawów, zaleca się na początku terapii ocenę aktywności enzymów wątrobowych, a następnie zgodnie z rutynowym postępowaniem. W przypadku stwierdzenia zwiększonej aktywności aminotransferazy alaninowej [AlAT] lub aminotransferazy asparaginowej [AspAT] i podejrzenia wystąpienia polekowego uszkodzenia wątroby, należy tymczasowo przerwać terapię do momentu wykluczenia tego rozpoznania.

Szczepienia
Przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć zaktualizowanie wszystkich odpowiednich szczepień, zgodnie z obowiązującym programem szczepień. Nie należy podawać szczepionek zawierających żywe drobnoustroje równocześnie z guselkumabem. Brak dostępnych danych dotyczących odpowiedzi na szczepionki zawierające żywe lub inaktywowane drobnoustroje.

Przed rozpoczęciem szczepienia szczepionką zawierającą żywe wirusy lub bakterie, terapia produktem Tremfya powinna zostać wstrzymana przez okres co najmniej 12 tygodni po podaniu ostatniej dawki i może być wznowiona po co najmniej 2 tygodniach po wykonaniu szczepienia. Osoba zlecająca zastosowanie leku powinna zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego właściwej szczepionki, w celu uzyskania dodatkowych informacji oraz wytycznych na temat podawania leków immunosupresyjnych po wykonaniu szczepienia.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Zawartość polisorbatu 80
Ten produkt leczniczy zawiera 10 mg polisorbatu 80 (E433) w każdej fiolce, co odpowiada 0,5 mg/ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

Zawartość sodu
Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w dawce, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje z substratami CYP450

W badaniu fazy 1. u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią łuszczycy plackowatej, nie stwierdzono istotnych klinicznie zmian ogólnoustrojowej ekspozycji (C_{max} i AUC_{inf}) midazolamu, S-warfaryny, omeprazolu, dekstrometorfanu i kofeiny po pojedynczej dawce guselkumabu, co wskazuje, że interakcje pomiędzy guselkumabem, a substratami różnych enzymów CYP (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP1A2) są mało prawdopodobne. Nie ma konieczności dostosowania dawki przy jednoczesnym stosowaniu guselkumabu i substratów CYP450.

Jednoczesne stosowanie terapii immunosupresyjnej lub fototerapii

W badaniach nad łuszczycą nie oceniano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności guselkumabu w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi, w tym z produktami biologicznymi lub fototerapią. W badaniach łuszczycowego zapalenia stawów jednoczesne stosowanie metotreksatu (MTX) nie wydawało się wpływać na bezpieczeństwo lub skuteczność guselkumabu.

W badaniach nad wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Crohna jednoczesne stosowanie immunomodulatorów (np. azatiopryny [AZA], 6-merkaptopuryny [6-MP]) lub kortykosteroidów nie wydawało się wpływać na bezpieczeństwo lub skuteczność guselkumabu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcyjne podczas przyjmowania produktu leczniczego Tremfya i przez co najmniej 12 tygodni po jego zakończeniu.

Ciąża

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania guselkumabu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Jako środek ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu Tremfya w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy guselkumab przenika do mleka ludzkiego. Wiadomo, że ludzkie przeciwciała IgG przenikają do mleka matki w ciągu pierwszych kilku dni po urodzeniu, a wkrótce potem stężenia zmniejszają się; w związku z tym nie można wykluczyć ryzyka dla niemowlęcia karmionego piersią w tym okresie. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią lub powstrzymać się od leczenia produktem Tremfya, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki. Informacje dotyczące przenikania guselkumabu do mleka u zwierząt (makaki *cynomolgus*), patrz punkt 5.3

Płodność

Nie zbadano wpływu guselkumabu na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Tremfya nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującym działaniem niepożądanym były zakażenia dróg oddechowych (około 8% pacjentów w badaniach nad wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, 11% pacjentów w badaniach nad chorobą Crohna i 15% pacjentów w badaniach klinicznych dotyczących łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów).

Ogólny profil bezpieczeństwa u pacjentów leczonych produktem Tremfya jest podobny u pacjentów z łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Crohna.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 1 przedstawiono listę działań niepożądanych z badań klinicznych łuszczycy, łuszczycowego zapalenia stawów, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Crohna oraz działań niepożądanych zgłoszonych po wprowadzeniu produktu do obrotu. Działania niepożądane uporządkowano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz częstością występowania, stosując następującą konwencję: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie częstości występowania działania niepożądane są przedstawione w kolejności malejącej ciężkości.

Tabela 1: Wykaz działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	**Częstość występowania**	**Działanie niepożądane**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenie dróg oddechowych
	Niezbyt często	Zakażenie wirusem opryszczki pospolitej
	Niezbyt często	Zakażenie grzybicze skóry
	Niezbyt często	Zapalenie żołądka i jelit
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Nadwrażliwość
	Rzadko	Anafilaksja
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Biegunka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka
	Niezbyt często	Pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Ból stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększenie aktywności aminotransferaz
	Niezbyt często	Zmniejszenie liczby neutrofili

Opis wybranych działań niepożądanych

Zwiększenie aktywności aminotransferaz
W dwóch badaniach klinicznych fazy 3. łuszczycowego zapalenia stawów, w fazie kontrolowanej placebo, zgłaszano jako działania niepożądane zwiększone aktywności aminotransferaz (obejmujące zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie aktywności aminotransferaz, nieprawidłowy wynik testu czynnościowego wątroby, hipertransaminazemia) częściej w grupach otrzymujących guselkumab (8,6% w grupie otrzymującej 100 mg podskórnie q4w i 8,3% w grupie otrzymującej 100 mg podskórnie q8w) niż w grupie placebo (4,6%). W ciągu 1 roku działania niepożądane w postaci zwiększenia aktywności aminotransferaz (jak wyżej) odnotowano u 12,9% pacjentów w grupie q4w i u 11,7% pacjentów w grupie q8w.

Na podstawie ocen laboratoryjnych stwierdzono, że większość wzrostów aktywności aminotransferaz (AlAT i AspAT) była ≤3 x górna granica normy (GGN). Wzrosty aktywności aminotransferaz >3 do ≤5 x GGN i >5 x GGN były rzadkie i występowały częściej w grupie guselkumabu q4w niż w grupie guselkumabu q8w (tabela 2). Podobny schemat częstości występowania w zależności od stopnia nasilenia zmian i grupy leczenia obserwowano do końca 2-letniego badania klinicznego 3. fazy, dotyczącego łuszczycowego zapalenia stawów.

Tabela 2: Częstość występowania zwiększonej aktywności aminotransferaz po okresie początkowym w dwóch badaniach klinicznych fazy 3. łuszczycowego zapalenia stawów.

	Do tygodnia 24.[a]			Do 1 roku[b]	
	Placebo N=370[c]	guselkumab 100 mg q8w N=373[c]	guselkumab 100 mg q4w N=371[c]	guselkumab 100 mg q8w N=373[c]	guselkumab 100 mg q4w N=371[c]
AlAT					
>1 do ≤3 x GGN	30,0%	28,2%	35,0%	33,5%	41,2%
>3 do ≤5 x GGN	1,4%	1,1%	2,7%	1,6%	4,6%
>5 x GGN	0,8%	0,8%	1,1%	1,1%	1,1%
AspAT					
>1 do ≤3 x GGN	20,0%	18,8%	21,6%	22,8%	27,8%
>3 do ≤5 x GGN	0,5%	1,6%	1,6%	2,9%	3,8%
>5 x GGN	1,1%	0,5%	1,6%	0,5%	1,6%

[a] faza kontrolowana placebo

[b] nie włączono pacjentów przydzielonych losowo do otrzymywania placebo na początku badania i przestawionych do otrzymywania guselkumabu

[c] liczba pacjentów z co najmniej jedną oceną po punkcie wyjściowym dla danego badania laboratoryjnego w danym okresie czasu

W badaniach klinicznych łuszczycy, w ciągu 1 roku, częstość występowania zwiększonej aktywności aminotransferaz (AlAT i AspAT) przy stosowaniu guselkumabu w grupie q8w była podobna do obserwowanej podczas stosowania guselkumabu w grupie q8w w badaniach klinicznych łuszczycowego zapalenia stawów. W ciągu 5 lat, częstość występowania podwyższonej aktywności aminotransferaz nie zwiększała się w poszczególnych latach leczenia guselkumabem. Większość wzrostów aktywności aminotransferaz wynosiła ≤ 3 x GGN.

W większości przypadków podwyższona aktywność aminotransferaz była przemijająca i nie prowadziła do przerwania leczenia.

W zbiorczej analizie badań klinicznych fazy 2. i 3. choroby Crohna, w okresie indukcji kontrolowanym placebo (tydzień 0-12), działania niepożądane związane ze zwiększeniem aktywności aminotransferaz (w tym zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie aktywności aminotransferaz i zwiększenie wyników testów czynności wątroby) były zgłaszane częściej w grupach leczonych guselkumabem (1,7% pacjentów) niż w grupie placebo (0,6% pacjentów). W zbiorczej analizie badań klinicznych fazy 2. i 3. choroby Crohna, w okresie raportowania wynoszącym około jednego roku, działania niepożądane związane ze zwiększeniem aktywności aminotransferaz (w tym zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie aktywności aminotransferaz, nieprawidłowa czynność wątroby i zwiększenie aktywności testów czynności wątroby) zgłoszono u 3,4% pacjentów w grupie leczonej guselkumabem w dawce 200 mg podskórnie co 4 godziny i u 4,1% pacjentów w grupie leczonej guselkumabem w dawce 100 mg podskórnie co 8 godzin w porównaniu z 2,4% w grupie placebo.

Na podstawie ocen laboratoryjnych w zbiorczych badaniach klinicznych fazy 2. i 3. dotyczących choroby Crohna, częstość występowania podwyższonej aktywności AlAT lub AspAT była niższa niż obserwowana w badaniach klinicznych fazy 3. dotyczących łuszczycowego zapalenia stawów. W zbiorczych badaniach klinicznych fazy 2. i 3. choroby Crohna, w okresie kontrolowanym placebo (12. tydzień), u pacjentów leczonych guselkumabem odnotowano zwiększenie aktywności AlAT (<1% pacjentów) i AspAT (<1% pacjentów) ≥ 3x GGN. W zbiorczych badaniach klinicznych fazy 2. i 3. choroby Crohna, w okresie raportowania wynoszącym około jednego roku, zwiększenie aktywności AlAT i (lub) AspAT ≥ 3x GGN odnotowano u 2,7% pacjentów w grupie leczonej guselkumabem w dawce 200 mg podskórnie co 4 tygodnie i u 2,6% pacjentów w grupie leczonej guselkumabem w dawce 100 mg podskórnie co 8 tygodni, w porównaniu z 1,9% w grupie placebo. W większości przypadków zwiększenie aktywności aminotransferaz było przemijające i nie prowadziło do przerwania leczenia.

Zmniejszenie liczby neutrofili
W dwóch badaniach klinicznych fazy 3. łuszczycowego zapalenia stawów, w fazie kontrolowanej placebo, jako działanie niepożądane zmniejszenie liczby neutrofili było zgłaszane częściej, w grupie otrzymującej guselkumab (0,9%) niż w grupie otrzymującej placebo (0%). W ciągu 1 roku działanie niepożądane w postaci zmniejszenia liczby neutrofilów zgłaszano u 0,9% pacjentów leczonych guselkumabem. W większości przypadków zmniejszenie liczby neutrofili we krwi było łagodne, przemijające, nie było związane z zakażeniem i nie prowadziło do przerwania leczenia.

Zapalenie żołądka i jelit
W dwóch badaniach nad łuszczycą fazy 3. w okresie z kontrolą placebo, zapalenie żołądka i jelit występowało częściej w grupie leczonej guselkumabem (1,1%) niż w grupie otrzymującej placebo (0,7%). Do tygodnia 264., 5,8% z wszystkich leczonych guselkumabem pacjentów zgłosiło zapalenie żołądka i jelit. Zapalenie żołądka i jelit nie było ciężkie i nie prowadziło do przerwania stosowania guselkumabu do tygodnia 264. Częstość występowania zapalenia żołądka i jelit, obserwowana w badaniach klinicznych łuszczycowego zapalenia stawów w okresie kontrolowanym placebo, była podobna do obserwowanej w badaniach klinicznych łuszczycy.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia
W dwóch badaniach nad łuszczycą fazy 3. do tygodnia 48. reakcje w miejscu podania towarzyszyły 0,7% wstrzyknięć guselkumabu i 0,3% wstrzyknięć placebo. Do tygodnia 264., 0,4% wstrzyknięciom guselkumabu towarzyszyły reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia miały zwykle łagodne lub umiarkowane nasilenie: żadna z tych reakcji nie była ciężka, żadna nie prowadziła do zaprzestania stosowania guselkumabu.

W dwóch badaniach klinicznych fazy 3. łuszczycowego zapalenia stawów do 24 tygodnia, liczba pacjentów, którzy zgłosili 1 lub więcej reakcji w miejscu wstrzyknięcia była mała i nieco wyższa w grupach guselkumabu niż w grupie placebo; 5 (1,3%) pacjentów w grupie guselkumabu q8w, 4 (1,1%) pacjentów w grupie guselkumabu q4w i 1 (0,3%) pacjent w grupie placebo. U jednego pacjenta przerwano stosowanie guselkumabu z powodu reakcji w miejscu wstrzyknięcia w okresie kontrolowanym placebo w badaniach klinicznych łuszczycowego zapalenia stawów. W ciągu 1 roku odsetek pacjentów zgłaszających 1 lub więcej reakcji w miejscu wstrzyknięcia wynosił 1,6% i 2,4% odpowiednio w grupach otrzymujących guselkumab q8w i q4w. Ogólnie, częstość reakcji w miejscu wstrzyknięcia stwierdzonych w badaniach klinicznych łuszczycowego zapalenia stawów w okresie kontrolowanym placebo była podobna do częstości obserwowanej w badaniach klinicznych łuszczycy.

W badaniu klinicznym podtrzymującym fazy 3. dotyczącym wrzodziejącego zapalenia jelita grubego do 44. tygodnia, odsetek pacjentów, którzy zgłosili 1 lub więcej reakcji w miejscu wstrzyknięcia guselkumabu wynosił 7,9% (2,5% wstrzyknięć) w grupie guselkumabu 200 mg, podawanego podskórnie co 4 tygodnie (guselkumab 200 mg był podawany jako dwa wstrzyknięcia po 100 mg w badaniu klinicznym podtrzymującym fazy 3. dotyczącym wrzodziejącego zapalenia jelita grubego), przy braku reakcji w miejscu wstrzyknięcia w grupie guselkumabu 100 mg podawanego podskórnie co 8 tygodni. Większość reakcji w miejscu wstrzyknięcia była łagodna i brak było reakcji ciężkich.

W badaniach klinicznych fazy 2. i 3. choroby Crohna do 48. tygodnia, odsetek pacjentów, którzy zgłosili 1 lub więcej reakcji w miejscu wstrzyknięcia wynosił 4,1% (0,8% wstrzyknięć) w grupie otrzymującej guselkumab w dawce 200 mg dożylnie, a następnie 200 mg podskórnie co 4 tygodnie, oraz 1,4% (0,6% wstrzyknięć) pacjentów w grupie otrzymującej guselkumab w dawce 200 mg dożylnie, a następnie 100 mg podskórnie co 8 tygodni. Ogólnie reakcje w miejscu wstrzyknięcia były łagodne; żadna nie była ciężka.

W badaniu klinicznym fazy 3. dotyczącym choroby Crohna do 48. tygodnia, odsetek pacjentów, którzy zgłosili 1 lub więcej reakcji w miejscu wstrzyknięcia wynosił 7% (1,3% wstrzyknięć) w grupie otrzymującej 400 mg guselkumabu podskórnie, a następnie 200 mg podskórnie co 4 tygodnie i 4,3% (0,7% wstrzyknięć) pacjentów w grupie otrzymującej 400 mg guselkumabu podskórnie, a następnie 100 mg podskórnie co 8 tygodni. Większość reakcji w miejscu wstrzyknięcia była łagodna; żadna nie była ciężka.

Immunogenność
Immunogenność guselkumabu oceniano z zastosowaniem czułego i obojętnego wobec leku testu immunologicznego.

W analizie zbiorczej z badań fazy 2. i 3. u pacjentów z łuszczycą i łuszczycowym zapaleniem stawów 5% (n=145) pacjentów leczonych guselkumabem wytworzyło przeciwciała przeciw lekowi w ciągu 52 tygodni. Wśród pacjentów z obecnością przeciwciał około 8% (n=12) miało przeciwciała sklasyfikowane jako neutralizujące, co odpowiada 0,4% wszystkich pacjentów leczonych guselkumabem. W analizie zbiorczej z badań fazy 3. u pacjentów z łuszczycą około 15% pacjentów leczonych guselkumabem wytworzyło przeciwciała przeciw lekowi w ciągu 264 tygodni terapii. Spośród pacjentów, u których wytworzyły się przeciwciała przeciwlekowe, około 5% miało przeciwciała, które zostały zaklasyfikowane jako neutralizujące, co odpowiada 0,76% wszystkich pacjentów leczonych guselkumabem. Wytworzenie przeciwciał nie wiązało się z mniejszą skutecznością ani pojawieniem się odczynów w miejscu wstrzyknięcia.

W zbiorczych analizach z badań fazy 2. i 3. u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, którzy byli leczeni dożylną indukcją, a następnie podskórnie w ramach leczenia podtrzymującego u około 12% (n=58) pacjentów leczonych guselkumabem przez okres do 56 tygodni, wytworzyły się przeciwciała przeciwlekowe. Spośród pacjentów, u których wytworzyły się przeciwciała przeciwlekowe, około 16% (n=9) miało przeciwciała sklasyfikowane jako neutralizujące, co odpowiada 2% wszystkich pacjentów leczonych guselkumabem. W analizie fazy 3., trwającej do 24. tygodnia, u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, którzy byli leczeni podskórną indukcją, a następnie podskórnym leczeniem podtrzymującym, około 9% (n=24) pacjentów leczonych guselkumabem wytworzyło przeciwciała przeciwko lekowi. Spośród pacjentów, u których wytworzyły się przeciwciała przeciwko lekowi, u 13% (n=3) przeciwciała te zostały sklasyfikowane jako przeciwciała neutralizujące, co odpowiada 1% pacjentów leczonych guselkumabem. Przeciwciała przeciwlekowe nie były związane z niższą skutecznością lub wystąpieniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia.

W zbiorczych analizach fazy 2. i fazy 3. do 48. tygodnia u pacjentów z chorobą Crohna, którzy byli leczeni dożylną indukcją, a następnie podskórną dawką podtrzymującą, u około 5% (n=30) pacjentów leczonych guselkumabem wytworzyły się przeciwciała przeciwlekowe. Spośród pacjentów, u których wytworzyły się przeciwciała przeciwlekowe, około 7% (n=2) miało przeciwciała, które zostały sklasyfikowane jako przeciwciała neutralizujące, co odpowiada 0,3% pacjentów leczonych guselkumabem. W analizie fazy 3. do 48. tygodnia u pacjentów z chorobą Crohna, którzy byli leczeni podskórną indukcją, a następnie podskórną dawką podtrzymującą, u około 9% (n=24) pacjentów leczonych guselkumabem wytworzyły się przeciwciała przeciwlekowe. Wśród tych pacjentów, 13% (n=3) miało przeciwciała sklasyfikowane jako przeciwciała neutralizujące, co odpowiada 1% pacjentów leczonych guselkumabem. Przeciwciała przeciwlekowe nie były związane z niższą skutecznością lub wystąpieniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem
Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych podawano guselkumab w dawkach dożylnych do 1200 mg, jak również w dawkach podskórnych do 400 mg podczas jednej wizyty, bez toksyczności ograniczającej dawkę. W przypadku przedawkowania, należy monitorować pacjenta, czy nie występują jakiekolwiek objawy przedmiotowe i podmiotowe reakcji niepożądanych, oraz natychmiast wdrożyć leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin. Kod ATC: L04AC16.

Mechanizm działania

Guselkumab IgG1λ jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (mAb), które selektywnie wiąże się z interleukiną 23 (IL-23) z wysoką swoistością i powinowactwem poprzez miejsce wiązania antygenu. IL-23 jest cytokiną zaangażowaną w odpowiedź zapalną i immunologiczną. Blokując wiązanie IL-23 z jej receptorem, guselkumab hamuje zależną od IL-23 sygnalizację międzykomórkową i uwalnianie cytokin prozapalnych.

U pacjentów z łuszczycą plackowatą stężenie IL-23 w skórze jest zwiększone. U pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub chorobą Crohna stężenie IL-23 jest zwiększone w tkance okrężnicy. W modelach *in vitro*, guselkumab hamował bioaktywność IL-23 przez blokowanie jej interakcji z receptorem IL-23 na powierzchni komórki, przerywając pośrednictwo IL-23 w szlaku sygnałowym, aktywacji i kaskadach cytokin. Guselkumab wykazuje działanie kliniczne w łuszczycy plackowatej, łuszczycowym zapaleniu stawów, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Crohna na skutek blokowania szlaków cytokiny IL-23.

Wykazano, że komórki mieloidalne, prezentujące receptor Fc-gamma 1 (CD64), są głównym źródłem IL-23 w tkankach objętych stanem zapalnym w łuszczycy, wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego i chorobą Crohna. Wykazano w warunkach *in vitro*, że guselkumab blokował IL-23 i wiązał się z CD64. Wyniki te wskazują, że guselkumab jest w stanie neutralizować IL-23 w komórkowym źródle stanu zapalnego.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniu fazy 1. leczenie guselkumabem powodowało zmniejszenie ekspresji genów szlaków IL-23/Th17 i profili ekspresji genów związanych z łuszczycą, co wykazały analizy mRNA, uzyskanego z biopsji zmian skórnych pacjentów z łuszczycą plackowatą w tygodniu 12., w porównaniu ze stanem wyjściowym. W tym samym badaniu fazy 1., leczenie guselkumabem powodowało poprawę histologicznych ocen łuszczycy w tygodniu 12., w tym zmniejszenie grubości naskórka i ilości limfocytów T. Ponadto, zmniejszyły się stężenia IL-17A, IL-17F i IL-22 w osoczu w porównaniu do placebo u pacjentów leczonych guselkumabem w badaniach nad łuszczycą plackowatą fazy 2. i 3. Wyniki te są spójne z korzyściami klinicznymi, obserwowanymi podczas terapii łuszczycy plackowatej guselkumabem.

U chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów w badaniach fazy 3. stężenie białek ostrej fazy, C-reaktywnych, amyloidu A i IL-6 w surowicy oraz cytokin efektorowych Th17 (IL-17A, IL-17F i IL-22), było podwyższone na początku badania. Guselkumab zmniejszył stężenia tych białek w ciągu 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Guselkumab dodatkowo zmniejszył stężenie tych białek do 24 tygodnia w porównaniu z wyjściowymi, a także w porównaniu z placebo.

U pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub chorobą Crohna leczenie guselkumabem prowadziło do zmniejszenia stężenia markerów stanu zapalnego, w tym białka C-reaktywnego (CRP) i kalprotektyny w kale w 12. tygodniu indukcji, które utrzymywało się przez rok leczenia

podtrzymującego. Stężenia białek IL-17A, IL-22 i IFNγ w surowicy zmniejszyły się już w 4. tygodniu i kontynuowały spadek do 12. tygodnia indukcji. Guselkumab zmniejszył również stężenia RNA IL-17A, IL-22 i IFNγ w biopsji błony śluzowej okrężnicy w 12. tygodniu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego
Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania guselkumabu oceniano w trzech wieloośrodkowych, randomizowanych, podwójnie zaślepionych i kontrolowanych placebo badaniach fazy 3. (badanie indukcji dożylnej QUASAR, badanie leczenia podtrzymującego QUASAR i badanie indukcji podskórnej ASTRO) u dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na kortykosteroidy, konwencjonalne immunomodulatory (AZA, 6-MP), terapię lekami biologicznymi (antagoniści TNF, wedolizumab), inhibitor kinazy janusowej (JAK) i (lub) modulatory receptora sfingozyno-1-fosforanu (S1PRM) co dotyczy tylko badania ASTRO. Ponadto, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania guselkumabu oceniano w randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu fazy 2.b, dotyczącym ustalania dawki indukcyjnej (badanie QUASAR dotyczące ustalania dawki indukcyjnej), do którego włączono podobną grupę pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, co do badania indukcyjnego fazy 3.

Aktywność choroby oceniano za pomocą zmodyfikowanej skali Mayo (mMS), 3-składnikowej skali Mayo (0-9), która składa się z sumy następujących podskal (od 0 do 3 dla każdej podskali): częstość oddawania stolca (SFS), krwawienie z odbytu (RBS) i wyniki centralnie ocenianej endoskopii (ES). Umiarkowane lub ciężko aktywne wrzodziejące zapalenie jelita grubego zostało zdefiniowane jako mMS między 5 a 9, RBS ≥1 i ES 2 (zdefiniowane przez wyraźny rumień, brak wzoru naczyniowego, kruchość i (lub) nadżerki) lub ES 3 (zdefiniowane przez spontaniczne krwawienie i owrzodzenie).

Badanie indukcyjne: QUASAR IS
W badaniu indukcyjnym QUASAR IS pacjenci byli randomizowani w stosunku 3:2 do otrzymywania guselkumabu w dawce 200 mg lub placebo we wlewie dożylnym w tygodniu 0., tygodniu 4. i tygodniu 8. Łącznie oceniono 701 pacjentów. Na początku badania mediana mMS wynosiła 7, przy czym 35,5% pacjentów miało wyjściowy mMS od 5 do 6, 64,5% miało mMS od 7 do 9, a 67,9% pacjentów miało wyjściowy ES równy 3. Mediana wieku wynosiła 39 lat (w zakresie od 18 do 79 lat); 43,1% stanowiły kobiety; a 72,5% zidentyfikowano jako osoby rasy białej, 21,4% jako Azjatów, a 1% jako osoby rasy czarnej.

Włączeni pacjenci mogli stosować stabilne dawki doustnych aminosalicylanów, MTX, 6-MP, AZA i (lub) doustnych kortykosteroidów. Na początku badania 72,5% pacjentów otrzymywało aminosalicylany, 20,8% pacjentów otrzymywało immunomodulatory (MTX, 6-MP lub AZA), a 43,1% pacjentów otrzymywało kortykosteroidy. Jednoczesne stosowanie terapii lekami biologicznymi lub inhibitorów JAK nie było dozwolone.

U 49,1% pacjentów nie powiodła się wcześniej co najmniej jedna terapia lekiem biologicznym i (lub) inhibitorem JAK. Spośród tych pacjentów 87,5%, 54,1% i 18% miało wcześniej niepowodzenie leczenia odpowiednio antagonistą TNF, wedolizumabem lub inhibitorem JAK, a 47,4% miało niepowodzenie leczenia co najmniej dwiema z tych terapii. Łącznie 48,4% pacjentów nie otrzymywało leków biologicznych ani inhibitorów JAK, a 2,6% otrzymywało wcześniej leki biologiczne lub inhibitory JAK, bez niepowodzenia leczenia.

Pierwszorzędowym punktem końcowym była remisja kliniczna zdefiniowana przez mMS w 12. tygodniu. Drugorzędowymi punktami końcowymi w 12. tygodniu były: remisja objawowa, gojenie endoskopowe, odpowiedź kliniczna, histologiczne gojenie endoskopowe błony śluzowej, odpowiedź dotycząca zmęczenia i remisja IBDQ (tabela 3).

Znacznie większy odsetek pacjentów był w remisji klinicznej w 12. tygodniu w grupie leczonej guselkumabem w porównaniu z grupą placebo.

Tabela 3: Odsetek pacjentów osiągających punkty końcowe skuteczności w 12. tygodniu badania QUASAR IS

Punkt końcowy	Placebo %	Guselkumab 200 mg w indukcji dożylnej[a] %	Różnica pomiędzy terapiami (95% CI)
Remisja kliniczna[b]			
Całkowita populacja	8% (N=280)	23% (N=421)	15% (10%, 20%)[c]
Nieleczeni lekami biologicznymi i inhibitorami JAK[d]	12% (N=137)	32% (N=202)	20% (12%, 28%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi i (lub) inhibitorami JAK[e]	4% (N=136)	13% (N=208)	9% (3%, 14%)
Objawowa remisja[f]			
Całkowita populacja	21% (N=280)	50% (N=421)	29% (23%, 36%)[c]
Nieleczeni lekami biologicznymi i inhibitorami JAK[d]	26% (N=137)	60% (N=202)	34% (24%, 44%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi i (lub) inhibitorami JAK[e]	14% (N=136)	38% (N=208)	24% (16%, 33%)
Gojenie endoskopowe[g]			
Całkowita populacja	11% (N=280)	27% (N=421)	16% (10%, 21%)[c]
Nieleczeni lekami biologicznymi i inhibitorami JAK[d]	17% (N=137)	38% (N=202)	21% (12%, 30%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi i (lub) inhibitorami JAK[e]	5% (N=136)	15% (N=208)	10% (4%, 16%)
Odpowiedź kliniczna[h]			
Całkowita populacja	28% (N=280)	62% (N=421)	34% (27%, 41%)[c]
Nieleczeni lekami biologicznymi i inhibitorami JAK[d]	35% (N=137)	71% (N=202)	36% (26%, 46%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi i (lub) inhibitorami JAK[e]	20% (N=136)	51% (N=208)	32% (22%, 41%)
Histologiczne endoskopowe gojenie błony śluzowej [i]			
Całkowita populacja	8% (N=280)	24% (N=421)	16% (11%, 21%)[c]
Nieleczeni lekami biologicznymi i inhibitorami JAK[d]	11% (N=137)	33% (N=202)	22% (13%, 30%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymii (lub) inhibitorami JAK[e]	4% (N=136)	13% (N=208)	9% (3%, 15%)
Reakcja zmęczeniowa[j]			
Całkowita populacja	21% (N=280)	41% (N=421)	20% (13%, 26%)[c]
Nieleczeni lekami biologicznymi i inhibitorami JAK[d]	29% (N=137)	42% (N=202)	12% (2%, 23%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi i (lub) inhibitorami JAK[e]	13% (N=136)	38% (N=208)	25% (17%, 34%)

Remisja IBDQ[k]			
Całkowita populacja	30% (N=280)	51% (N=421)	22% (15%, 29%)[c]
Nieleczeni lekami biologicznymi i inhibitorami JAK[d]	34% (N=137)	62% (N=202)	28% (18%, 38%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi i (lub) inhibitorami JAK[e]	24% (N=136)	39% (N=208)	15% (5%, 25%)

[a] Guselkumab w dawce 200 mg podawany dożylnie w tygodniu 0., tygodniu 4. i tygodniu 8.

[b] Podskala częstości oddawania stolca wynosząca 0 lub 1 i niezwiększona w stosunku do wartości wyjściowej, podskala krwawienia z odbytu wynosząca 0 oraz podskala endoskopii wynosząca 0 lub 1 bez kruchości.

[c] p <0,001, skorygowana różnica w leczeniu (95% CI) na podstawie metody Cochrana-Mantela-Haenszela (skorygowana o czynniki stratyfikacji: status niepowodzenia leczenia lekiem biologicznym i (lub) inhibitorem JAK oraz jednoczesne stosowanie kortykosteroidów na początku leczenia).

[d] Dodatkowych 7 pacjentów w grupie placebo i 11 pacjentów w grupie guselkumabu było wcześniej narażonych na działanie leku biologicznego lub inhibitora JAK, bez niepowodzenia.

[e] Obejmuje niewystarczającą odpowiedź, utratę odpowiedzi lub nietolerancję na terapię lekami biologicznymi (antagoniści TNF, wedolizumab) i (lub) inhibitor kinazy janusowej (JAK) we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego.

[f] Podskala częstości oddawania stolca wynosząca 0 lub 1 i niezwiększona w stosunku do wartości wyjściowej indukcji oraz podskala krwawienia z odbytu wynosząca 0.

[g] Podskala endoskopii 0 lub 1 bez kruchości.

[h] Zmniejszenie zmodyfikowanego wyniku w skali Mayo o ≥30% i ≥2 punkty w stosunku do wartości wyjściowej, przy czym podskala krwawienia z odbytnicy jest mniejsza o ≥1 punkt w stosunku do wartości wyjściowej lub podskala krwawienia z odbytnicy wynosi 0 lub 1.

[i] Połączenie wygojenia histologicznego [naciek neutrofili w <5% krypt, brak zniszczenia krypt i brak nadżerek, owrzodzeń lub ziarniny zgodnie z systemem klasyfikacji Geboesa] i wygojenia endoskopowego, jak zdefiniowano powyżej.

[j] Zmęczenie oceniano za pomocą krótkiego formularza PROMIS-Fatigue 7a. Odpowiedź na zmęczenie zdefiniowano jako poprawę o ≥7 punktów w stosunku do wartości wyjściowej, co uznaje się za znaczące klinicznie.

[k] Całkowity wynik kwestionariusza choroby zapalnej jelit ≥170.

Do badań QUASAR IS i QUASAR poszukiwania dawki indukcyjnej włączono również 48 pacjentów z wyjściowym mMS wynoszącym 4, w tym ES wynoszącym 2 lub 3 i RBS ≥1. U pacjentów z wyjściowym mMS wynoszącym 4, skuteczność guselkumabu w porównaniu z placebo, mierzona remisją kliniczną, odpowiedzią kliniczną i gojeniem endoskopowym w 12. tygodniu, była zgodna z całkowitą populacją wrzodziejącego zapalenia jelita grubego o aktywności od umiarkowanej do ciężkiej.

Podskale krwawienia z odbytu i częstości oddawania stolca
Zmniejszenie podskali krwawienia z odbytu i częstości oddawania stolca zaobserwowano już w 2. tygodniu u pacjentów leczonych guselkumabem i utrzymywało się ono do 12. tygodnia.

Badanie podtrzymujące: QUASAR MS
W badaniu QUASAR MS oceniano 568 pacjentów, u których uzyskano odpowiedź kliniczną po 12 tygodniach od dożylnego podawania guselkumabu w badaniu QUASAR IS lub w badaniu QUASAR poszukiwania dawki indukcyjnej. W badaniu QUASAR MS pacjenci ci byli randomizowani do otrzymywania podskórnego schematu podtrzymującego guselkumabu w dawce 100 mg co 8 tygodni, guselkumabu w dawce 200 mg co 4 tygodnie lub placebo przez 44 tygodnie.

Pierwszorzędowym punktem końcowym była remisja kliniczna zdefiniowana przez mMS w 44. tygodniu. Drugorzędowymi punktami końcowymi w 44. tygodniu były: między innymi remisja objawowa, gojenie endoskopowe, remisję kliniczna bez kortykosteroidów, histologiczne gojenie endoskopowe błony śluzowej, odpowiedź dotycząca zmęczenia i remisja IBDQ (tabela 4).

Znacznie większy odsetek pacjentów był w remisji klinicznej w 44. tygodniu w obu grupach leczonych guselkumabem w porównaniu z placebo.

Tabela 4: Odsetek pacjentów osiągających punkty końcowe skuteczności w 44. tygodniu badania QUASAR MS

Punkt końcowy	Placebo %	Guselkumab 100 mg q8w wstrzyknięcie podskórne[a] %	Guselkumab 200 mg q4w wstrzyknięcie podskórne[b] %	Różnice pomiędzy terapiami (95% CI)	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Remisja kliniczna[c]					
Całkowita populacja[d]	19% (N=190)	45% (N=188)	50% (N=190)	25% (16%, 34%)[e]	30% (21%, 38%)[e]
Nieleczeni lekami biologicznymi i inhibitorami JAK[f]	26% (N=108)	50% (N=105)	58% (N=96)	24% (12%, 36%)	29% (17%, 41%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi i (lub) inhibitorem JAK[g]	8% (N=75)	40% (N=77)	40% (N=88)	30% (19%, 42%)	32% (21%, 44%)
Objawowa remisja[h]					
Całkowita populacja[d]	37% (N=190)	70% (N=188)	69% (N=190)	32% (23%, 41%)[e]	31% (21%, 40%)[e]
Nieleczeni lekami biologicznymi i inhibitorami JAK[f]	46% (N=108)	74% (N=105)	76% (N=96)	28% (15%, 40%)	28% (15%, 41%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi i (lub) inhibitorem JAK[g]	24% (N=75)	65% (N=77)	60% (N=88)	39% (26%, 52%)	37% (23%, 50%)
Remisja kliniczna bez kortykosteroidów[i]					
Całkowita populacja[d]	18% (N=190)	45% (N=188)	49% (N=190)	26% (17%, 34%)[e]	29% (20%, 38%)[e]
Nieleczeni lekami biologicznymi i inhibitorami JAK[f]	26% (N=108)	50% (N=105)	56% (N=96)	24% (12%, 36%)	27% (14%, 39%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi i (lub) inhibitorem JAK[g]	7% (N=75)	40% (N=77)	40% (N=88)	32% (21%, 43%)	34% (23%, 45%)
Gojenie endoskopowe[j]					
Całkowita populacja[d]	19% (N=190)	49% (N=188)	52% (N=190)	30% (21%, 38%)[e]	31% (22%, 40%)[e]
Nieleczeni lekami biologicznymi i inhibitorami JAK[f]	26% (N=108)	53% (N=105)	59% (N=96)	27% (15%, 40%)	30% (18%, 42%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi i (lub) inhibitorem JAK[g]	8% (N=75)	45% (N=77)	42% (N=88)	36% (24%, 48%)	35% (23%, 46%)
Histologiczne endoskopowe gojenie błony śluzowej[k]					
Całkowita populacja[d]	17% (N=190)	44% (N=188)	48% (N=190)	26% (17%, 34%)[e]	30% (21%, 38%)[e]
Nieleczeni lekami biologicznymi i inhibitorami JAK[f]	23% (N=108)	50% (N=105)	56% (N=96)	26% (14%, 38%)	30% (17%, 42%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi i (lub) inhibitorem JAK[g]	8% (N=75)	38% (N=77)	39% (N=88)	28% (16%, 39%)	31% (20%, 43%)

Odpowiedź kliniczna[l]					
Całkowita populacja[d]	43% (N=190)	78% (N=188)	75% (N=190)	34% (25%, 43%)[e]	31% (21%, 40%)[e]
Nieleczeni lekami biologicznymi i inhibitorami JAK[f]	54% (N=108)	83% (N=105)	81% (N=96)	29% (17%, 41%)	26% (14%, 39%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi i (lub) inhibitorem JAK[g]	28% (N=75)	70% (N=77)	67% (N=88)	41% (27%, 54%)	39% (26%, 53%)
Utrzymanie remisji klinicznej w 44. tygodniu u pacjentów, którzy osiągnęli remisję kliniczną 12 tygodni po indukcji					
Całkowita populacja[q]	34% (N=59)	61% (N=66)	72% (N=69)	26% (9%, 43%)[m]	38% (23%, 54%)[e]
Nieleczeni lekami biologicznymi i inhibitorami JAK[r]	34% (N=41)	65% (N=43)	79% (N=48)	31% (9%, 51%)	45% (25%, 62%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi i (lub) inhibitorem JAK[g]	27% (N=15)	60% (N=20)	56% (N=18)	33% (-1%, 62%)	29% (-6%, 59%)
Normalizacja endoskopowa[n]					
Całkowita populacja[d]	15% (N=190)	35% (N=188)	34% (N=190)	18% (10%, 27%)[e]	17% (9%, 25%)[e]
Nieleczeni lekami biologicznymi i inhibitorami JAK[f]	20% (N=108)	38% (N=105)	42% (N=96)	17% (6%, 29%)	17% (6%, 29%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi i (lub) inhibitorem JAK[g]	8% (N=75)	31% (N=77)	24% (N=88)	21% (10%, 33%)	16% (6%, 26%)
Reakcja na zmęczenie[o]					
Całkowita populacja[d]	29% (N=190)	51% (N=188)	43% (N=190)	20% (11%, 29%)[e]	13% (3%, 22%)[m]
Nieleczeni lekami biologicznymi i inhibitorami JAK[f]	36% (N=108)	51% (N=105)	53% (N=96)	15% (2%, 28%)	16% (3%, 29%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi i (lub) inhibitorem JAK[g]	19% (N=75)	47% (N=77)	32% (N=88)	27% (13%, 40%)	13% (1%, 26%)
Remisja IBDQ[p]					
Całkowita populacja[d]	37% (N=190)	64% (N=188)	64% (N=190)	26% (17%, 36%)[e]	26% (16%, 35%)[e]
Nieleczeni lekami biologicznymi i inhibitorami JAK[f]	49% (N=108)	68% (N=105)	74% (N=96)	19% (6%, 32%)	24% (11%, 37%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi i (lub) inhibitorem JAK[g]	19% (N=75)	58% (N=77)	53% (N=88)	38% (26%, 50%)	35% (23%, 48%)

[a] Guselkumab 100 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 8 tygodni po schemacie indukcyjnym.

[b] Guselkumab 200 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie po schemacie indukcyjnym.

[c] Podskala częstości oddawania stolca wynosząca 0 lub 1 i niezwiększona w stosunku do wartości wyjściowej, podskala krwawienia z odbytu wynosząca 0 oraz podskala endoskopii wynosząca 0 lub 1 bez kruchości.

[d] Pacjenci, u których uzyskano odpowiedź kliniczną po 12 tygodniach od dożylnego podania guselkumabu w badaniu indukcyjnym QUASAR lub w badaniu QUASAR poszukiwania dawki indukcyjnej.

[e] p <0,001, skorygowana różnica w leczeniu (95% CI) na podstawie metody Cochrana-Mantela-Haenszela skorygowanej o czynniki stratyfikacji randomizacji.

[f] Dodatkowych 7 pacjentów w grupie placebo, 6 pacjentów w grupie guselkumabu 100 mg i 6 pacjentów w grupie guselkumabu 200 mg było wcześniej narażonych na działanie leków biologicznych lub inhibitorów JAK, bez niepowodzenia.

[g] Obejmuje niewystarczającą odpowiedź, utratę odpowiedzi lub nietolerancję na terapię lekami biologicznymi (antagoniści TNF, wedolizumab) i (lub) inhibitor kinazy janusowej [JAK] we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego.

[h] Podskala częstości oddawania stolca wynosząca 0 lub 1 i niezwiększona w stosunku do wartości wyjściowej indukcji oraz podskala krwawienia z odbytu wynosząca 0.

[i] Brak konieczności leczenia kortykosteroidami przez co najmniej 8 tygodni przed 44. tygodniem oraz spełnienie kryteriów remisji klinicznej w 44. tygodniu.

[j] Podskala endoskopii 0 lub 1 bez kruchości.

[k] Połączenie wyleczenia histologicznego [naciek neutrofili w <5% krypt, brak zniszczenia krypt i brak nadżerek, owrzodzeń lub ziarniny zgodnie z systemem klasyfikacji Geboesa] i wyleczenia endoskopowego, jak zdefiniowano powyżej.

[l] Zmniejszenie zmodyfikowanego wyniku w skali Mayo o ≥30% i ≥2 punkty w stosunku do wartości wyjściowej, przy czym podskala krwawienia z odbytu jest mniejsza o ≥1 punkt w stosunku do wartości wyjściowej lub podskala krwawienia z odbytu wynosi 0 lub 1.

[m] p < 0,01, skorygowana różnica w leczeniu (95% CI) na podstawie metody Cochrana-Mantela-Haenszela skorygowanej o czynniki stratyfikacji randomizacji

[n] Wynik cząstkowy endoskopii równy 0.

[o] Zmęczenie oceniano za pomocą krótkiego formularza PROMIS-Fatigue 7a. Odpowiedź dotycząca zmęczenia została zdefiniowana jako poprawa o ≥7 punktów w stosunku do wartości wyjściowej indukcji, która jest uważana za znaczącą klinicznie.

[p] Całkowity wynik kwestionariusza choroby zapalnej jelit ≥170.

[q] Pacjenci, którzy osiągnęli remisję kliniczną po 12 tygodniach od dożylnego podania guselkumabu w badaniu indukcyjnym QUASAR lub badaniu QUASAR poszukiwania dawki indukcyjnej.

[r] Dodatkowych 3 pacjentów w grupie placebo, 3 pacjentów w grupie guselkumabu 100 mg i 3 pacjentów w grupie guselkumabu 200 mg było wcześniej narażonych na działanie leków biologicznych lub inhibitorów JAK, bez niepowodzenia.

W badaniach QUASAR IS i QUASAR MS skuteczność i bezpieczeństwo guselkumabu wykazano niezależnie od wieku, płci, rasy, masy ciała i wcześniejszego leczenia terapią biologiczną lub inhibitorem JAK.

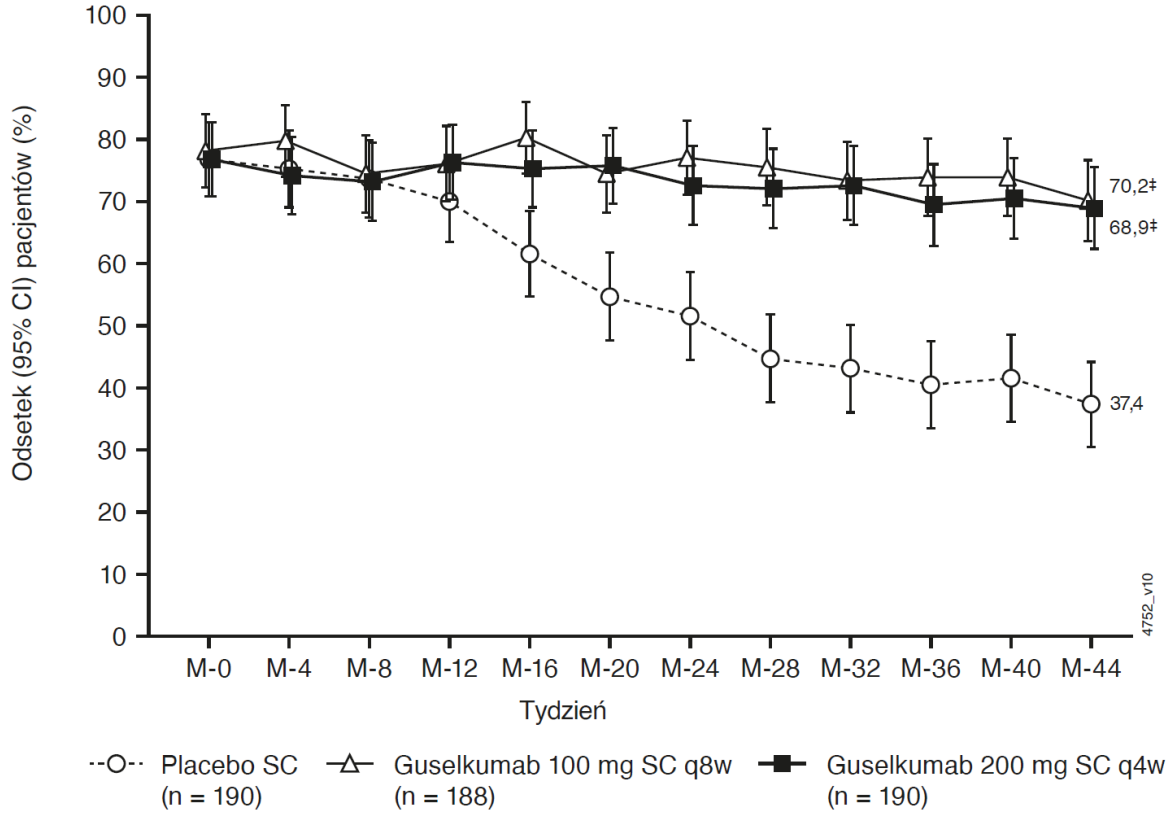
W badaniu QUASAR MS pacjenci z wysokim obciążeniem stanem zapalnym po zakończeniu dawkowania indukcyjnego odnieśli dodatkowe korzyści ze stosowania guselkumabu w dawce 200 mg podskórnie co 4 tygodnie w porównaniu z dawką 100 mg podskórnie co 8 tygodni. Klinicznie istotne różnice liczbowe wynoszące >15% zaobserwowano między dwiema grupami dawek guselkumabu wśród pacjentów z poziomem CRP >3 mg/l po zakończeniu dawkowania indukcyjnego dla następujących punktów końcowych w 44. tygodniu: remisja kliniczna (48% 200 mg co 4 tygodnie vs. 30% 100 mg co 8 tygodni), utrzymanie remisji klinicznej (88% 200 mg co 4 tygodnie vs. 50% 100 mg co 8 tygodni), remisja kliniczna bez kortykosteroidów (46% 200 mg co 4 tygodnie vs. 30% 100 mg co 8 tygodni), gojenie endoskopowe (52% 200 mg co 4 tygodnie vs. 35% 100 mg co 8 tygodni) i histologiczno-endoskopowe gojenie błony śluzowej (46% 200 mg co 4 tygodnie vs. 29% 100 mg co 8 tygodni).

Do badania QUASAR MS włączono 31 pacjentów z wyjściowym indukcyjnym mMS wynoszącym 4, w tym ES wynoszącym 2 lub 3 i RBS ≥1, którzy osiągnęli odpowiedź kliniczną 12 tygodni po dożylnym podaniu guselkumabu w badaniu QUASAR IS lub QUASAR poszukiwania dawki indukcyjnej. U tych pacjentów skuteczność guselkumabu w porównaniu z placebo mierzona remisją kliniczną, odpowiedzią kliniczną i gojeniem endoskopowym w 44. tygodniu była zgodna z całkowitą populacją.

Objawowa remisja w czasie

W badaniu QUASAR MS remisja objawowa, zdefiniowana jako podskala częstości oddawania stolca, równa 0 lub 1 i niezwiększona w stosunku do wartości wyjściowej indukcji oraz podskala krwawienia z odbytu równa 0 utrzymywały się do 44. tygodnia w obu grupach leczonych guselkumabem, podczas gdy w grupie placebo obserwowano spadek (wykres 1):

Wykres 1: Odsetek pacjentów z remisją objawową w 44. tygodniu badania QUASAR MS



Pacjenci z odpowiedzią w 24. tygodniu przedłużonej terapii guselkumabem
Pacjenci leczeni guselkumabem, którzy nie uzyskali odpowiedzi klinicznej w 12. tygodniu indukcji, otrzymywali guselkumab w dawce 200 mg podskórnie w 12., 16. i 20. tygodniu. W badaniu QUASAR IS 66/120 (55%) pacjentów leczonych guselkumabem, u których nie wystąpiła odpowiedź kliniczna w 12. tygodniu indukcji, osiągnęło odpowiedź kliniczną w 24. tygodniu. Pacjenci z odpowiedzią na guselkumab w 24. tygodniu zostali włączeni do badania QUASAR MS i otrzymywali guselkumab w dawce 200 mg podskórnie co 4 tygodnie. W 44. tygodniu badania QUASAR MS 83/123 (67%) tych pacjentów utrzymało odpowiedź kliniczną, a 37/123 (30%) osiągnęło remisję kliniczną.

Odzyskanie skuteczności po utracie odpowiedzi na guselkumab
Dziewiętnastu pacjentów otrzymujących guselkumab w dawce 100 mg podskórnie co 8 tygodni, u których wystąpiła pierwsza utrata odpowiedzi (10%) między 8. a 32. tygodniem badania QUASAR MS, otrzymało zaślepione dawkowanie guselkumabu w dawce 200 mg podskórnie co 4 tygodnie, i 11 z tych pacjentów (58%) osiągnęło odpowiedź objawową, a 5 pacjentów (26%) osiągnęło remisję objawową po 12 tygodniach.

Ocena histologiczna i endoskopowa
Remisję histologiczną zdefiniowano jako wynik histologiczny Geboesa ≤2 B.0 (brak neutrofili w błonie śluzowej [zarówno blaszce właściwej, jak i nabłonku], brak zniszczenia krypt oraz brak nadżerek, owrzodzeń lub ziarniny, zgodnie z systemem klasyfikacji Geboesa). W badaniu QUASAR IS remisję histologiczną w 12. tygodniu uzyskano u 40% pacjentów leczonych guselkumabem i u 19% pacjentów w grupie placebo. W badaniu QUASAR MS remisję histologiczną w 44. tygodniu uzyskano u 59% i 61% pacjentów leczonych guselkumabem w dawce 100 mg podskórnie co 8 tygodni i guselkumabem w dawce 200 mg podskórnie co 4 tygodnie oraz u 27% pacjentów w grupie placebo.

Normalizację endoskopowego wyglądu błony śluzowej zdefiniowano jako ES równe 0. W badaniu QUASAR IS normalizację endoskopową w 12. tygodniu osiągnęło 15% pacjentów leczonych guselkumabem i 5% pacjentów w grupie placebo.

Złożone wyniki histologiczno-endoskopowe błony śluzowej
Łączna remisja objawowa, normalizacja endoskopowa, remisja histologiczna i kalprotektyna w kale ≤ 250 mg/kg w 44. tygodniu zostały osiągnięte przez większy odsetek pacjentów leczonych guselkumabem w dawce 100 mg podskórnie co 8 tygodni lub 200 mg podskórnie co 4 tygodnie w porównaniu z placebo (odpowiednio, 22% i 28% vs. 9%).

Jakość życia związana ze zdrowiem
W 12. tygodniu badania QUASAR IS pacjenci otrzymujący guselkumab wykazywali większą i klinicznie istotną poprawę w stosunku do wartości wyjściowych, w porównaniu z placebo w zakresie nieswoistego zapalenia jelit (IBD) - specyficznej jakości życia ocenianej na podstawie całkowitego wyniku IBDQ oraz wyników we wszystkich domenach IBDQ (objawy jelitowe, w tym ból brzucha i parcie na stolec, funkcjonowanie ogólnoustrojowe, funkcjonowanie emocjonalne i funkcjonowanie społeczne). Poprawa ta utrzymywała się u pacjentów leczonych guselkumabem w badaniu QUASAR MS do 44. tygodnia.

Hospitalizacje związane z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego
W 12. tygodniu badania QUASAR IS mniejszy odsetek pacjentów w grupie guselkumabu w porównaniu z grupą placebo miał hospitalizacje związane z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (1,9%, 8/421 vs. 5,4%, 15/280).

ASTRO
W badaniu ASTRO pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1:1 do grup otrzymujących guselkumab w dawce 400 mg podskórnie w tygodniach 0., 4. i 8., a następnie 100 mg guselkumabu podskórnie co 8 tygodni; lub 400 mg guselkumabu podskórnie w tygodniach 0., 4. i 8., a następnie 200 mg guselkumabu podskórnie co 4 tygodnie; lub placebo.

Oceniono łącznie 418 pacjentów. Mediana wieku pacjentów wynosiła 40 lat (zakres od 18 do 80 lat); 38,8% stanowiły kobiety; 64,6% zidentyfikowano jako osoby rasy białej, 28,9% jako osoby rasy żółtej, a 3,1% jako osoby rasy czarnej.

Zarejestrowani pacjenci mogli stosować stabilne dawki doustnych aminosalicylanów, immunomodulatorów (AZA, 6-MP, MTX) i (lub) doustnych kortykosteroidów (do 20 mg/dobę prednizonu lub jego odpowiednika). W momencie rozpoczęcia badania 77,3% pacjentów otrzymywało aminosalicylany, 20,1% pacjentów otrzymywało immunomodulatory, a 32,8% pacjentów otrzymywało kortykosteroidy. Nie zezwalano na jednoczesne stosowanie terapii biologicznych, inhibitorów JAK lub S1PRM. W sumie u 40,2% pacjentów odnotowano wcześniej niepowodzenie zastosowania co najmniej jednej terapii biologicznej, inhibitora JAK i (lub) S1PRM, u 58,1% nie stosowano wcześniej terapii biologicznych, inhibitorów JAK i S1PRM, a u 1,7% pacjentów stosowano wcześniej terapie biologiczne, inhibitory JAK lub S1PRM, ale nie odnotowano niepowodzenia leczenia.

W badaniu ASTRO głównym punktem końcowym była remisja kliniczna w 12. tygodniu, zgodnie z definicją mMS. Drugorzędowe punkty końcowe w 12. tygodniu obejmowały remisję objawową, wyleczenie endoskopowe, odpowiedź kliniczną i histologiczne-endoskopowe wyleczenie błony śluzowej (patrz tabela 5). Drugorzędowe punkty końcowe w 24. tygodniu obejmowały remisję kliniczną i wyleczenie endoskopowe (patrz tabela 6).

Tabela 5: Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli punkty końcowe skuteczności w 12. tygodniu w badaniu ASTRO

Punkt końcowy	Placebo %	Guselkumab 400 mg Indukcja podskórna[a] %	Różnica w leczeniu w porównaniu z placebo (95% CI)[b]
Remisja kliniczna[c]			
Całkowita populacja	6% (N=139)	28% (N=279)	21% (15%, 28%)[e]
Nieleczeni wcześniej lekami biologicznymi, inhibitorami JAK i S1PRM[f]	9% (N=79)	36% (N=164)	27% (18%, 37%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi, inhibitorami JAK i (lub)S1PRM[g]	4% (N=56)	16% (N=112)	12% (3%, 20%)
Remisja objawowa[d]			
Całkowita populacja	21% (N=139)	51% (N=279)	30% (22%, 39%)[e]
Nieleczeni wcześniej lekami biologicznymi, inhibitorami JAK i S1PRM[f]	25% (N=79)	59% (N=164)	34% (22%, 46%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi, inhibitorami JAK i (lub) S1PRM[g]	14% (N=56)	41% (N=112)	26% (13%, 39%)
Gojenie endoskopowe[h]			
Całkowita populacja	13% (N=139)	37% (N=279)	24% (17%, 32%)[e]
Nieleczeni wcześniej lekami biologicznymi, inhibitorami JAK i S1PRM[f]	18% (N=79)	46% (N=164)	28% (17%, 40%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi, inhibitorami JAK i (lub)S1PRM[g]	7% (N=56)	24% (N=112)	16% (6%, 26%)
Odpowiedź kliniczna[i]			
Całkowita populacja	35% (N=139)	66% (N=279)	31% (22%, 40%)[e]
Nieleczeni wcześniej lekami biologicznymi, inhibitorami JAK i S1PRM[f]	42% (N=79)	71% (N=164)	30% (17%, 43%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi, inhibitorami JAK i (lub) S1PRM[g]	25% (N=56)	57% (N=112)	31% (17%, 45%)
Histologiczne endoskopowe gojenie błony śluzowej[j]			
Całkowita populacja	11% (N=139)	30% (N=279)	20% (12%, 27%)[e]
Nieleczeni wcześniej lekami biologicznymi, inhibitorami JAK i S1PRM[f]	14% (N=79)	38% (N=164)	25% (14%, 35%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi, inhibitorami JAK i (lub)S1PRM[g]	7% (N=56)	19% (N=112)	11% (1%, 20%)

[a] Guselkumab 400 mg indukcja podskórna w tygodniu 0., tygodniu 4. i tygodniu 8.

[b] Skorygowana różnica w leczeniu i przedziały ufności zostały oparte na wspólnej różnicy ryzyka przy użyciu wag warstw Mantela-Haenszela i estymatora wariancji Sato. Zastosowane zmienne stratyfikacyjne to wcześniejsze leczenie biologiczne, inhibitor JAK i(lub) niepowodzenie S1PRM (tak lub nie) oraz wynik endoskopii Mayo w punkcie początkowym (umiarkowany [2] lub ciężki [3]).

[c] Podpunkt częstości wypróżnień wynoszący 0 lub 1 i nie zwiększony w stosunku do wartości wyjściowej, podpunkt krwawienia z odbytu wynoszący 0 oraz podpunkt endoskopi wynoszący 0 lub 1 bez kruchości

[d] Podpunkt częstości wypróżnień wynoszący 0 lub 1 i nie zwiększony w stosunku do wartości wyjściowej po indukcji oraz podpunkt krwawienia z odbytu wynoszący 0

[e] $p < 0,001$

[f] Dodatkowych 4 pacjentów w grupie placebo i 3 pacjentów w grupie guselkumabu było wcześniej narażonych na działanie leku biologicznego, inhibitora JAK lub S1PRM, ale nie odnotowano u nich niepowodzenia leczenia.

[g] Obejmuje niewystarczającą odpowiedź, utratę odpowiedzi lub nietolerancję terapii biologicznej (antagoniści TNF, wedolizumab), inhibitorów JAK i (lub) S1PRM w przypadku wrzodziejącego zapalenia jelita grubego

[h] Wynik endoskopii 0 lub 1 bez kruchości

[i] Spadek zmodyfikowanego wyniku Mayo o ≥ 30% i ≥ 2 punkty w stosunku do wartości wyjściowej, wraz ze spadkiem wyniku podskali krwawienia z odbytu o ≥ 1 punkt w stosunku do wartości wyjściowej lub wynikiem podskali krwawienia z odbytu wynoszącym 0 lub 1.

[j] Wynik endoskopii wynoszący 0 lub 1 bez kruchości i wynik w skali Geboes ≤ 3,1 (wskazujący na naciek neutrofilowy w < 5% krypt, brak zniszczenia krypt oraz brak nadżerek, owrzodzeń lub tkanki ziarninowej)

Tabela 6: Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli punkty końcowe skuteczności w 24. tygodniu w badaniu ASTRO

Punkt końcowy	Placebo %	Guselkumab 400 mg SC indukcja→ 100 mg co 8 tygodni Wstrzyknięcie podskórne[a] %	Guselkumab 400 mg SC indukcja→ 200 mg co 4 tygodnie Wstrzyknięcie podskórne[b] %	Różnica w leczeniu w porównaniu z placebo (95% CI)[c]	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Remisja kliniczna[d]					
Całkowita populacja	9% (N=139)	35% (N=139)	36% (N=140)	26 (17%, 35%)[e]	27 (18%, 36%)[e]
Nieleczeni wcześniej lekami biologicznymi, inhibitorami JAK i S1PRM[f]	13% (N=79)	49% (N=81)	43% (N=83)	37 (24%, 50%)	31 (18%, 44%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi, inhibitorami JAK i (lub) S1PRM[g]	5% (N=56)	16% (N=57)	27% (N=55)	10 (-1%, 21%)	21 (9%, 34%)
Gojenie endoskopowe[h]					
Całkowita populacja	12% (N=139)	40% (N=139)	45% (N=140)	28 (18%, 38%)[e]	33 (23%, 42%)[e]
Nieleczeni wcześniej lekami biologicznymi, inhibitorami JAK i S1PRM[f]	18% (N=79)	54% (N=81)	52% (N=83)	37 (23%, 51%)	34 (21%, 48%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi, inhibitorami JAK i (lub) S1PRM[g]	5% (N=56)	19% (N=57)	36% (N=55)	13 (1%, 25%)	30 (17%, 44%)

[a] Guselkumab 400 mg indukcja podskórna w tygodniach 0., 4. i 8., a następnie guselkumab 100 mg podskórnie w terapii podtrzymującej co 8 tygodni

[b] Guselkumab 400 mg indukcja podskórna w tygodniach 0., 4. i 8., a następnie guselkumab 200 mg podskórnie w terapii podtrzymującej co 4 tygodnie

[c] Skorygowana różnica w leczeniu i przedziały ufności zostały oparte na wspólnej różnicy ryzyka przy użyciu wag warstw Mantela-Haenszela i estymatora wariancji Sato. Zastosowano następujące zmienne stratyfikacyjne: wcześniejsza nieskuteczność leczenia biologicznego,) inhibitorami JAK i (lub) S1PRM (tak lub nie) oraz wynik endoskopii Mayo w punkcie początkowym (umiarkowany [2] lub ciężki [3]).

[d] Podpunkt częstości wypróżnień wynoszący 0 lub 1 i nie zwiększony w stosunku do wartości wyjściowej, podpunkt krwawienia z odbytu wynoszący 0 oraz podpunkt endoskopi wynoszący 0 lub 1 bez kruchości

[e] $p < 0,001$

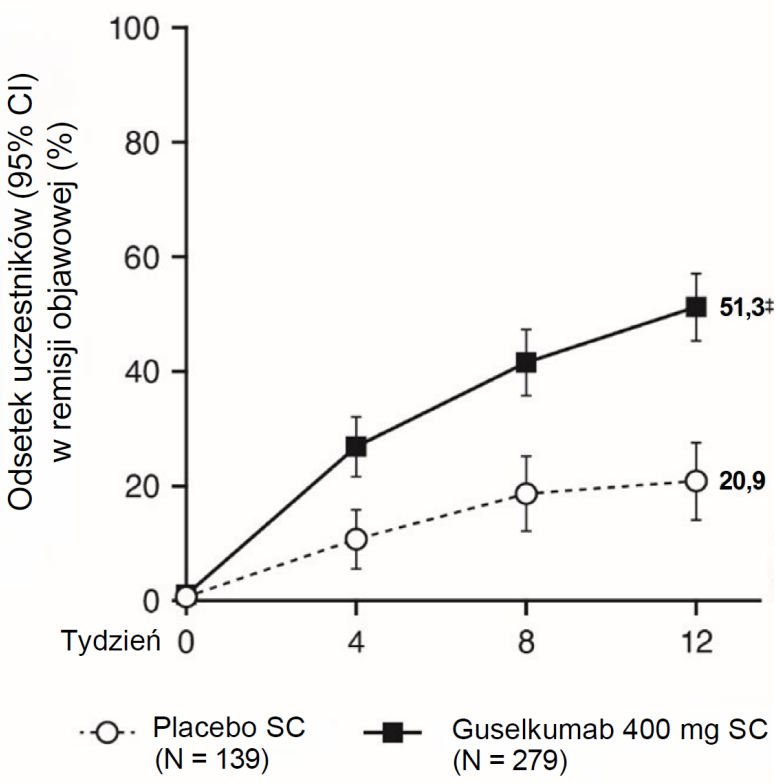
[f] Dodatkowych 4 pacjentów w grupie placebo, 1 pacjent w grupie otrzymującej 100 mg guselkumabu i 2 pacjentów w grupie otrzymującej 200 mg guselkumabu było wcześniej narażonych na działanie leku biologicznego, inhibitora JAK lub S1PRM, ale nie odnotowano u nich niepowodzenia leczenia.

[g] Obejmuje niewystarczającą odpowiedź, utratę odpowiedzi lub nietolerancję terapii biologicznej (antagoniści TNF, wedolizumab), inhibitora JAK i (lub)S1PRM w przypadku wrzodziejącego zapalenia jelita grubego

[h] Wynik endoskopii 0 lub 1 bez kruchości

Remisja objawowa w czasie
W badaniu ASTRO remisja objawowa, definiowana jako wynik cząstkowy dla częstości wypróżnień, wynoszący 0 lub 1, i nie zwiększony w stosunku do wartości wyjściowej, oraz wynik cząstkowy dla krwawienia z odbytu, wynoszący 0, obserwowany do 12. tygodnia, większy odsetek pacjentów w grupach leczonych guselkumabem osiągnął remisję objawową w porównaniu z grupą placebo (wykres 2):

Wykres 2: Odsetek pacjentów w remisji objawowej do 12. tygodnia w badaniu ASTRO



‡p<0,001

Podskale dotyczące krwawienia z odbytu i częstości wypróżnień
Już w 2. tygodniu leczenia u pacjentów otrzymujących guselkumab w porównaniu z placebo zaobserwowano spadek wartości podskal dotyczących krwawienia z odbytu i częstości wypróżnień.

Ocena histologiczna i endoskopowa
Remisję histologiczną w 12. tygodniu osiągnęło 44% pacjentów leczonych guselkumabem w dawce 400 mg podskórnie w porównaniu z 20% pacjentów otrzymujących placebo.

Normalizację endoskopową w 24. tygodniu osiągnięto u 21% i 26% pacjentów leczonych guselkumabem w dawce 400 mg podskórnie w fazie indukcji, a następnie guselkumabem w dawce 100 mg podawanym podskórnie w 16. tygodniu, a następnie co 8 tygodni, lub guselkumabem w dawce 200 mg podawanym podskórnie w 12. tygodniu i co 4 tygodnie, w porównaniu z 4% pacjentów otrzymujących placebo.

Ból brzucha i nagła potrzeba wypróżnienia
W 12. tygodniu większy odsetek pacjentów leczonych guselkumabem w dawce 400 mg podskórnie w porównaniu z placebo nie odczuwał bólu brzucha (56% vs 31%) ani nagłej potrzeby wypróżnienia (49% vs 24%).

Jakość życia związana ze zdrowiem
Jakość życia związana ze zdrowiem w odniesieniu do konkretnej choroby została oceniona za pomocą kwestionariusza IBDQ. Większy odsetek pacjentów w połączonej grupie otrzymującej 400 mg guselkumabu podskórnie (61%) osiągnął remisję według kwestionariusza IBDQ w 12. tygodniu w porównaniu z grupą placebo (34%).

Choroba Crohna
Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania guselkumabu oceniano w trzech badaniach klinicznych 3. fazy u dorosłych pacjentów z chorobą Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na doustne kortykosteroidy, konwencjonalne immunomodulatory (AZA, 6-MP, MTX) i (lub) terapię lekami biologicznymi (antagonista TNF lub wedolizumab): dwa identycznie zaprojektowane 48-tygodniowe wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, z kontrolą placebo i aktywną (ustekinumab), równoległe badania grupowe (GALAXI 2 i GALAXI 3) oraz jedno 24-tygodniowe wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, równoległe badanie grupowe (GRAVITI). Wszystkie trzy badania miały schemat badania typu „treat-through": pacjenci przydzieleni losowo do grupy otrzymującej guselkumab (lub ustekinumab w przypadku badań GALAXI 2 i GALAXI 3) zachowali ten przydział leczenia przez cały czas trwania badania.

GALAXI 2 i GALAXI 3
W badaniach fazy 3. GALAXI 2 i GALAXI 3 chorobę Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego definiowano jako wynik w skali aktywności choroby Crohna (Crohn's Disease Activity Index [CDAI]) wynoszący ≥ 220 i ≤450 oraz prosty wynik endoskopowy dla CD (Simple Endoscopic Score for CD - SES-CD) wynoszący ≥6 (lub ≥4 dla pacjentów z izolowaną chorobą jelita krętego). Dodatkowe kryteria dla badania GALAXI 2/3 obejmowały średnią dobową częstość oddawania stolca (SF) >3 lub średni dobowy wynik bólu brzucha (AP) >1.

W badaniach GALAXI 2 i GALAXI 3 pacjenci byli randomizowani w stosunku 2:2:2:1 do otrzymywania guselkumabu w dawce 200 mg podawanego dożylnie w tygodniach 0., 4. i 8., a następnie guselkumabu w dawce podtrzymującej 200 mg podawanego podskórnie co 4 tygodnie; lub guselkumabu w dawce 200 mg podawanego dożylnie w tygodniach 0, 4 i 8, a następnie guselkumabu w dawce podtrzymującej 100 mg podawanego podskórnie co 8 tygodni; lub ustekinumabu w dawce około 6 mg/kg mc. podawanego dożylnie w tygodniu 0., a następnie ustekinumabu w dawce podtrzymującej 90 mg podawanego podskórnie co 8 tygodni; lub placebo. Osoby niereagujące na placebo otrzymywały ustekinumab począwszy od 12. tygodnia.

W badaniach GALAXI 2 (n=508) i GALAXI 3 (n=513) oceniono łącznie 1021 pacjentów. Mediana wieku wynosiła 34 lata (w zakresie od 18 do 83 lat), 57,6% stanowili mężczyźni; 74,3% zidentyfikowano jako osoby rasy białej, 21,3% jako Azjatów i 1,5% jako osoby rasy czarnej.

W badaniu GALAXI 2 u 52,8% pacjentów nie powiodło się wcześniej leczenie co najmniej jedną terapią lekami biologicznymi (50,6% nie tolerowało terapii lub nie powiodło się co najmniej 1. wcześniejsze leczenie anty-TNFα, 7,5% nie tolerowało terapii lub nie powiodło się wcześniejsze leczenie wedolizumabem), 41,9% nie otrzymywało leków biologicznych, a 5,3% otrzymywało wcześniej leki biologiczne, bez niepowodzenia. Na początku badania 37,4% pacjentów otrzymywało doustne kortykosteroidy, a 29,9% pacjentów otrzymywało konwencjonalne immunomodulatory.

W badaniu GALAXI 3 u 51,9% pacjentów nie powiodło się wcześniej leczenie co najmniej jedną terapią lekami biologicznymi (50,3% nie tolerowało terapii lub nie powiodło się co najmniej 1 wcześniejsze leczenie anty-TNFα, 9,6% nie tolerowało terapii lub nie powiodło się wcześniejsze leczenie wedolizumabem), 41,5% nie otrzymywało leków biologicznych, a 6,6% otrzymywało wcześniej leki biologiczne, bez niepowodzenia. Na początku badania 36,1% pacjentów otrzymywało doustne kortykosteroidy, a 30,2% pacjentów otrzymywało konwencjonalne immunomodulatory.

Wyniki pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych w porównaniu z placebo w badaniach GALAXI 2 i GALAXI 3 przedstawiono w tabelach 7 (tydzień 12) i 8 (tydzień 48.). Wyniki

głównych drugorzędowych punktów końcowych w 48. tygodniu w porównaniu z ustekinumabem przedstawiono w tabelach 9 i 10.

Tabela 7: Odsetek pacjentów spełniających pierwszorzędowe i główne drugorzędowe punkty końcowe skuteczności guselkumabu w porównaniu z placebo w 12. tygodniu w badaniach GALAXI 2 i GALAXI 3

	GALAXI 2		GALAXI 3	
	Placebo %	**Indukcja dożylna guselkumabem[a] %**	**Placebo %**	**Indukcja dożylna guselkumabem[a] %**
Pierwszorzędowe punkty końcowe skuteczności				
Remisja kliniczna[b] w 12. tygodniu				
Całkowita populacja	22% (N=76)	47%[i] (N=289)	15% (N=72)	47%[i] (N=293)
Nieleczeni lekami biologicznymi[c]	18% (N=34)	50% (N=121)	15% (N=27)	50% (N=123)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi[d]	23% (N=39)	45% (N=150)	15% (N=39)	47% (N=150)
Odpowiedź endoskopowa[e] w 12. tygodniu				
Całkowita populacja	11% (N=76)	38%[i] (N=289)	14% (N=72)	36%[i] (N=293)
Nieleczeni lekami biologicznymi[c]	15% (N=34)	51% (N=121)	22% (N=27)	41% (N=123)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi[d]	5% (N=39)	27% (N=150)	8% (N=39)	31% (N=150)
Główne drugorzędowe punkty końcowe skuteczności				
Remisja PRO-2[f] w 12. tygodniu				
Całkowita populacja	21% (N=76)	43%[i] (N=289)	14% (N=72)	42%[i](N=293)
Nieleczeni lekami biologicznymi[c]	24% (N=34)	43% (N=121)	15% (N=27)	47% (N=123)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi[d]	13% (N=39)	41% (N=150)	13% (N=39)	39% (N=150)
Odpowiedź na zmęczenie [g] w 12. tygodniu				
Całkowita populacja	29% (N=76)	45%[j] (N=289)	18% (N=72)	43%[i](N=293)
Nieleczeni lekami biologicznymi[c]	32% (N=34)	48% (N=121)	19% (N=27)	46% (N=123)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi[d]	26% (N=39)	41% (N=150)	18% (N=39)	43% (N=150)
Remisja endoskopowa[h] w 12. tygodniu				
Całkowita populacja	1% (N=76)	15% (N=289)	8% (N=72)	16% (N=293)
Nieleczeni lekami biologicznymi[c]	3% (N=34)	22% (N=121)	19% (N=27)	25% (N=123)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi[d]	0% (N=39)	9% (N=150)	0% (N=39)	9% (N=150)

[a] Indukcja guselkumabem podawanym w dawce 200 mg dożylnie w tygodniu 0., tygodniu 4. i tygodniu 8. - W tej kolumnie połączono dwie grupy leczenia guselkumabem, ponieważ pacjenci otrzymywali ten sam schemat dożylnej dawki indukcyjnej przed tygodniem 12.

[b] Remisję kliniczną definiuje się jako wynik CDAI <150.

[c] Dodatkowych 9 pacjentów w grupie placebo i 38 pacjentów w grupie otrzymującej guselkumab w dawce 200 mg dożylnie było wcześniej narażonych na terapię lekami biologicznymi, ale nie zakończyła się ona niepowodzeniem.

[d] Obejmuje niewystarczającą odpowiedź, utratę odpowiedzi lub nietolerancję na terapię lekami biologicznymi (antagoniści TNF lub wedolizumab) w chorobie Crohna.

[e] Odpowiedź endoskopową definiuje się jako poprawę wyniku SES-CD o ≥50% w stosunku do wartości wyjściowej lub wynik SES-CD ≤2.

[f] Remisję PRO-2 definiuje się jako średni dzienny wynik AP wynoszący 1 lub i średni dzienny wynik SF wynoszący 3 lub poniżej oraz brak pogorszenia AP lub SF od wartości wyjściowej.

[g] Odpowiedź na zmęczenie definiuje się jako poprawę o ≥7 punktów w Skróconym Formularzu Zmęczenia PROMIS 7a.

[h] Remisję endoskopową definiuje się jako wynik SES-CD ≤2.

[i] p <0,001

[j] p <0,05

Tabela 8: Odsetek pacjentów spełniających główne drugorzędowe punkty końcowe skuteczności guselkumabu w porównaniu z placebo w 48. tygodniu w badaniach GALAXI 2 i GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Placebo	**Guselkumab dożylnie w indukcji→ 100 mg co 8 tygodni wstrzyknięcie podskórne[a]**	**Guselkumab dożylnie w indukcji→ 200 mg co 4 tygodnie wstrzyknięcie podskórne[b]**	**Placebo (N=72)**	**Guselkumab dożylnie w indukcji→ 100 mg co 8 tygodni wstrzyknięcie podskórne[a]**	**Guselkumab dożylnie w indukcji→ 200 mg co 4 tygodnie wstrzyknięcie podskórne[b]**
Remisja kliniczna bez kortykosteroidów[c] w 48. tygodniu[f]						
Całkowita populacja	12% (N=76)	45%[e] (N=143)	51%[e] (N=146)	14% (N=72)	44%[e] (N=143)	48%[e] (N=150)
Odpowiedź endoskopowa[d] w 48. tygodniu[f]						
Całkowita populacja	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 dożylnie w tygodniu 0., tygodniu 4. i tygodniu 8., a następnie guselkumab 100 mg podskórnie co 8 tygodni przez okres do 48 tygodni.

[b] Indukcja guselkumabem 200 mg dożylnie w tygodniu 0., tygodniu 4. i tygodniu 8., a następnie guselkumab 200 mg podskórnie co 4 tygodnie przez okres do 48 tygodni.

[c] Remisję kliniczną bez kortykosteroidów definiuje się jako wynik CDAI <150 w tygodniu 48. i nieotrzymywanie kortykosteroidów w tygodniu 48.

[d] Odpowiedź endoskopową definiuje się jako poprawę wyniku SES-CD o ≥50% w stosunku do wartości wyjściowej lub wynik SES-CD ≤2.

[e] p <0001

[f] Uczestnicy, którzy spełnili kryteria niewystarczającej odpowiedzi w 12. tygodniu, zostali uznani za niereagujących w 48. tygodniu, niezależnie od ramienia leczenia.

Tabela 9: Odsetek pacjentów spełniających główne drugorzędowe punkty końcowe skuteczności guselkumabu w porównaniu z ustekinumabem w 48. tygodniu badania GALAXI 2 i GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Ustekinumab 6 mg/kg dożylnie w indukcji→ 90 mg co 8 tygodni wstrzyknięcie podskórne[a]	**Guselkumab dożylnie w indukcji→ 100 mg co 8 tygodni wstrzyknięcie podskórne[b]**	**Indukcja dożylna guselkumabem → 200 mg co 4 tygodnie wstrzyknięcie podskórne[c]**	**Ustekinumab 6 mg/kg mc. dożylnie → 90 mg co 8 tyg. wstrzyknięcie podskórne[a]**	**Guselkumab dożylnie w indukcji→ 100 mg co 8 tygodni wstrzyknięcie podskórne[b]**	**Indukcja dożylna guselkumabem → 200 mg co 4 tygodnie wstrzyknięcie podskórne[c]**
Remisja kliniczna w 48. tygodniu i odpowiedź endoskopowa[d] w 48. tygodniu						
Całkowita populacja	39% (N=143)	42% (N=143)	49% (N=146)	28% (N=148)	41%[k] (N=143)	45%[k] (N=150)
Odpowiedź endoskopowa[e] w 48. tygodniu[l]						
Całkowita populacja	42% (N=143)	49% (N=143)	56% (N=146)	32% (N=148)	47% (N=143)	49% (N=150
Remisja endoskopowa[f] w 48. tygodniu						
Całkowita populacja	20% (N=143)	27% (N=143)	24% (N=146)	13% (N=148)	24%[k] (N=143)	19% (N=150)
Remisja kliniczna[g] w 48. tygodniu						
Całkowita populacja	65% (N=143)	64% (N=143)	75% (N=146)	61% (N=148)	66% (N=143)	66% (N=150)
Remisja kliniczna bez kortykosteroidów[h] w 48. tygodniu[l]						
Całkowita populacja	61% (N=143)	63% (N=143)	71% (N=146)	59% (N=148)	64% (N=143)	64% (N=150)
Trwała remisja kliniczna[i] w 48. tygodniu						
Całkowita populacja	45% (N=143)	46% (N=143)	52% (N=146)	39% (N=148)	50% (N=143)	49% (N=150)
Remisja PRO-2[j] w 48. tygodniu						
Całkowita populacja	59% (N=143)	60% (N=143)	69% (N=146)	53% (N=148)	58% (N=143)	56% (N=150)

[a] Ustekinumab 6 mg/kg dożylnie w tygodniu 0, a następnie ustekinumab 90 mg podskórnie co 8 tygodni przez okres do 48 tygodni.

[b] Guselkumab 200 mg dożylnie w tygodniu 0, tygodniu 4. i tygodniu 8., a następnie guselkumab 100 mg podskórnie co 8 tygodni przez okres do 48 tygodni.

[c] Indukcja guselkumabem 200 mg dożylnie w tygodniu 0, tygodniu 4. i tygodniu 8., a następnie guselkumab 200 mg podskórnie co 4 tygodnie przez okres do 48 tygodni.

[d] Połączenie remisji klinicznej i odpowiedzi endoskopowej zgodnie z poniższą definicją.

[e] Odpowiedź endoskopową definiuje się jako poprawę wyniku SES-CD o ≥50% w stosunku do wartości wyjściowej lub wynik SES-CD ≤2.

[f] Remisję endoskopową definiuje się jako wynik SES-CD ≤2.

[g] Remisję kliniczną definiuje się jako wynik CDAI <150.

[h] Remisję kliniczną bez kortykosteroidów definiuje się jako wynik CDAI <150 w tygodniu 48 i nieotrzymywanie kortykosteroidów w tygodniu 48.

[i] Trwałą remisję kliniczną definiuje się jako CDAI <150 podczas ≥ 80% wszystkich wizyt między tygodniem 12. a tygodniem 48. (co najmniej 8 z 10 wizyt), które muszą obejmować tydzień 48.

[j] Remisję PRO-2 definiuje się jako średni dzienny wynik AP na poziomie lub poniżej 1 i średni dzienny wynik SF na poziomie lub poniżej 3 oraz brak pogorszenia AP lub SF od wartości wyjściowej.

[k] $p < 0.05$

[l] Odpowiedzi w 48. tygodniu oceniano niezależnie od odpowiedzi klinicznej w 12. tygodniu.

Tabela 10: Odsetek pacjentów osiągających punkty końcowe skuteczności guselkumabu w porównaniu z ustekinumabem w 48. tygodniu w zbiorczych badaniach GALAXI 2 i GALAXI 3

	Ustekinumab 6 mg/kg dożylnie → 90 mg co 8 tygodni we wstrzyknięciu podskórnym[a]	**Guselkumab w indukcji dożylnej → 100 mg co 8 tygodni wstrzyknięcie podskórne[b]**	**Indukcja dożylna guselkumabem →. 200 mg co 4 tygodnie wstrzyknięcie podskórne[c]**
Remisja kliniczna w 48. tygodniu i odpowiedź endoskopowa[d] w 48. tygodniu			
Całkowita populacja	34% (N=291)	42% (N=286)	47% (N=296)
Nieleczeni lekami biologicznymi[e]	43% (N=121)	51% (N=116)	55% (N=128)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi[f]	26% (N=156)	37% (N=153)	41% (N=147)
Odpowiedź endoskopowa[g] w 48. tygodniu			
Całkowita populacja	37% (N=291)	48% (N=286)	53% (N=296)
Nieleczeni lekami biologicznymi[e]	43% (N=121)	59% (N=116)	59% (N=128)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi[f]	31% (N=156)	43% (N=153)	47% (N=147)
Remisja endoskopowa[h] w 48. tygodniu			
Całkowita populacja	16% (N=291)	25% (N=286)	21% (N=296)
Nieleczeni lekami biologicznymi[e]	19% (N=121)	34% (N=116)	27% (N=128)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi[f]	13% (N=156)	21% (N=153)	14% (N=147)
Remisja kliniczna[i] w 48. tygodniu			
Całkowita populacja	63% (N=291)	65% (N=286)	70% (N=296)
Nieleczeni lekami biologicznymi[e]	75% (N=121)	73% (N=116)	77% (N=128)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi[f]	53% (N=156)	61% (N=153)	64% (N=147)

[a] Ustekinumab 6 mg/kg dożylnie w tygodniu 0, a następnie ustekinumab 90 mg podskórnie co 8 tygodni przez okres do 48 tygodni.

[b] Guselkumab 200 mg dożylnie w tygodniu 0, 4. i 8., a następnie guselkumab 100 mg podskórnie co 8 tygodni przez okres do 48 tygodni.

[c] Guselkumab 200 mg dożylnie w tygodniu 0, tygodniu 4. i tygodniu 8., a następnie guselkumab 200 mg podskórnie co 4 tygodnie przez okres do 48 tygodni.

[d] Połączenie remisji klinicznej i odpowiedzi endoskopowej zgodnie z poniższą definicją.

[e] Dodatkowych 14 pacjentów w grupie ustekinumabu, 21 pacjentów w grupie guselkumabu 200 mg podskórnie co 4 tygodnie i 17 pacjentów w grupie guselkumabu 100 mg podskórnie co 8 tygodni było wcześniej narażonych na terapię lekami biologicznymi, ale nie zakończyła się ona niepowodzeniem.

[f] Obejmuje niewystarczającą odpowiedź, utratę odpowiedzi lub nietolerancję na terapię lekami biologicznymi (antagoniści TNF, wedolizumab) w chorobie Crohna.

[g] Odpowiedź endoskopową definiuje się jako poprawę wyniku SES-CD o ≥50% w stosunku do wartości wyjściowej lub wynik SES-CD ≤2.

[h] Remisję endoskopową definiuje się jako wynik SES-CD ≤2.

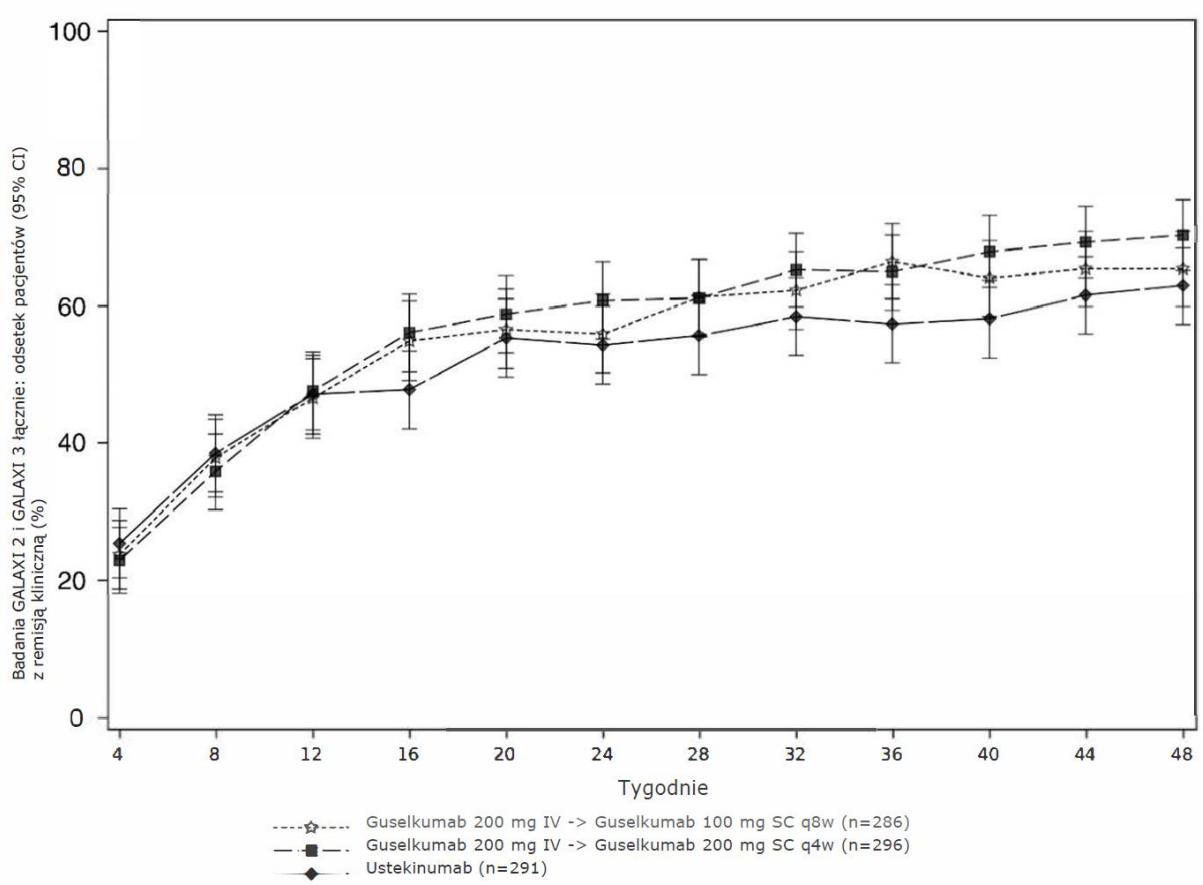
[i] Remisję kliniczną definiuje się jako wynik CDAI <150.

W badaniach GALAXI 2 i GALAXI 3 wykazano skuteczność i bezpieczeństwo guselkumabu niezależnie od wieku, płci, rasy i masy ciała.

W zbiorczej analizie subpopulacji badania GALAXI fazy 3. pacjenci z dużym obciążeniem zapalnym po zakończeniu dawkowania indukcyjnego odnieśli dodatkowe korzyści ze stosowania guselkumabu w dawce 200 mg podskórnie co 4 tygodnie w porównaniu ze schematami dawkowania podtrzymującego w dawce 100 mg podskórnie co 8 tygodni. Zaobserwowano klinicznie istotną różnicę między dwiema grupami dawek guselkumabu wśród pacjentów z poziomem CRP > 5 mg /l po zakończeniu indukcji, dla punktów końcowych remisji klinicznej w tygodniu 48 (100 mg podskórnie co 8 tygodni: 54,1% vs. 200 mg podskórnie co 4 tygodnie: 71,0%); odpowiedź endoskopowa w 48. tygodniu (100 mg podskórnie co 8 tygodni: 36,5% vs. 200 mg podskórnie co 4 tygodnie: 50,5%); oraz remisja PRO-2 w 48. tygodniu (100 mg podskórnie co 8 tygodni: 51,8% vs. 200 mg podskórnie co 4 tygodnie: 61,7%).

Remisja kliniczna w czasie
Wyniki CDAI były rejestrowane podczas każdej wizyty pacjenta. Odsetek pacjentów w remisji klinicznej do 48. tygodnia przedstawiono na wykresie 3.

Wykres 3: Odsetek pacjentów z remisją kliniczną w 48. tygodniu w połączonych badaniach GALAXI 2 i GALAXI 3



Jakość życia związana ze zdrowiem
Większą poprawę w stosunku do stanu wyjściowego zaobserwowano w 12. tygodniu w grupach leczonych guselkumabem w porównaniu z placebo w odniesieniu do specyficznej dla nieswoistego zapalenia jelit (IBD) jakości życia ocenianej na podstawie całkowitego wyniku IBDQ. W obu badaniach poprawa utrzymywała się do 48. tygodnia.

GRAVITI
W badaniu GRAVITI fazy 3. chorobę Crohna o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim zdefiniowano jako wynik CDAI ≥220 i ≤450 oraz CD (SES-CD) ≥6 (lub ≥4 dla pacjentów z izolowaną chorobą jelita krętego) i średni dzienny SF ≥4 lub średni dzienny wynik AP ≥2.

W badaniu GRAVITI pacjenci byli randomizowani w stosunku 1:1:1 do otrzymywania guselkumabu w dawce indukcyjnej 400 mg podskórnie w tygodniu 0, 4. i 8., i następnie guselkumabu w dawce podtrzymującej 100 mg co 8 tygodni podskórnie; lub guselkumabu w dawce indukcyjnej 400 mg podskórnie w tygodniu 0, 4. i 8., a następnie guselkumabu w dawce podtrzymującej 200 mg co 4 tygodnie podskórnie; lub placebo. Wszyscy pacjenci w grupie placebo, którzy spełniali kryteria ratunkowe, otrzymywali dawkę indukcyjną 400 mg guselkumabu podskórnie w tygodniach 16., 20. i 24., następnie 100 mg guselkumabu podskórnie co 8 tygodni.

Łącznie oceniono 347 pacjentów. Mediana wieku pacjentów wynosiła 36 lat (w zakresie od 18 do 83 lat), 58,5% stanowili mężczyźni, 66% zidentyfikowano jako osoby rasy białej, 21,9% jako Azjatów i 2,6% jako osoby rasy czarnej.

W badaniu GRAVITI u 46,4% pacjentów wcześniej nie powiodło się leczenie co najmniej jedną terapią lekami biologicznymi, 46,4% pacjentów nieprzyjmowało wcześniej leków biologicznych, a 7,2% pacjentów otrzymywało wcześniej leki biologiczne, bez niepowodzenia. Na początku badania 29,7% pacjentów otrzymywało doustne kortykosteroidy, a 28,5% pacjentów otrzymywało konwencjonalne immunomodulatory.

Wyniki pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych skuteczności w porównaniu z placebo w 12. tygodniu przedstawiono w tabeli 11.

Tabela 11: Odsetek pacjentów spełniających pierwszorzędowe i główne drugorzędowe punkty końcowe skuteczności guselkumabu w porównaniu z placebo w 12. tygodniu badania GRAVITI

	Placebo	Guselkumab 400 mg wstrzyknięcie podskórne[a]
Pierwszorzędowe punkty końcowe skuteczności		
Remisja kliniczna[b] w 12. tygodniu		
Całkowita populacja	21% (N=117)	56%[c] (N=230
Nieleczeni lekami biologicznymi[d]	25% (N=56)	50% (N=105)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi[e]	17% (N=53)	60% (N=108)
Odpowiedź endoskopowa[f] w 12. tygodniu		
Całkowita populacja	21% (N=117)	41%[c] (N=230)
Nieleczeni lekami biologicznymi[d]	27% (N=56)	49% (N=105)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi[e]	17% (N=53)	33% (N=108)
Główne drugorzędowe punkty końcowe skuteczności		
Odpowiedź kliniczna[g] w 12. tygodniu		
Całkowita populacja	33% (N=117)	73%[c] (N=230)
Nieleczeni lekami biologicznymi[d]	38% (N=56)	68% (N=105)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi[e]	28% (N=53)	78% (N=108)
Remisja PRO-2[h] w 12. tygodniu		
Całkowita populacja	17% (N=117)	49%[c] (N=230)
Nieleczeni lekami biologicznymi[d]	18% (N=56)	44% (N=105)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi[e]	17% (N=53)	52% (N=108)

[a] Guselkumab 400 mg podskórnie w tygodniu 0., tygodniu 4. i tygodniu 8.

[b] Remisja kliniczna: Wynik CDAI <150

[c] p<0,001

[d] Dodatkowych 8 pacjentów w grupie placebo i 17 pacjentów w grupie otrzymującej guselkumab w dawce 400 mg podskórnie było wcześniej narażonych na terapię lekami biologicznymi, ale nie zakończyła się ona niepowodzeniem.

[e] Obejmuje niewystarczającą odpowiedź, utratę odpowiedzi lub nietolerancję na terapię biologiczną (antagoniści TNF, wedolizumab) w chorobie Crohna.

[f] Odpowiedź endoskopowa: ≥50% poprawa wyniku SES-CD w stosunku do wartości wyjściowej.

[g] Odpowiedź kliniczna: zmniejszenie wyniku CDAI o co najmniej 100 punktów w stosunku do wartości wyjściowej lub wynik CDAI <150.

[h] Remisja PRO-2: Średni dzienny wynik AP wynoszący 1 lub poniżej 1 i średni dzienny wynik SF wynoszący 3 lub poniżej 3 oraz brak pogorszenia AP lub SF w stosunku do wartości wyjściowej.

Remisję kliniczną w 24. tygodniu uzyskano u istotnie większego odsetka pacjentów leczonych guselkumabem w dawce 400 mg podskórnie w fazie indukcji, a następnie guselkumabem w dawce 100 mg podskórnie co 8 tygodni lub 200 mg podskórnie co 4 tygodnie w porównaniu z placebo (odpowiednio, 60,9% i 58,3% w porównaniu z 21,4%, obie wartości p <0,001). Remisję kliniczną w 48. tygodniu leczenia osiągnęło odpowiednio, 60% i 66,1% pacjentów leczonych guselkumabem w dawce 400 mg podskórnie w fazie indukcji, a następnie guselkumabem w dawce 100 mg podskórnie co 8 tygodni lub 200 mg podskórnie co 4 tygodnie (obie wartości p <0,001 w porównaniu z placebo).

Odpowiedź endoskopową w 48. tygodniu uzyskano odpowiednio, u 44,3% i 51,3% pacjentów leczonych indukcyjnie guselkumabem w dawce 400 mg podskórnie, a następnie guselkumabem w dawce 100 mg podskórnie co 8 tygodni lub 200 mg podskórnie co 4 tygodnie (obie wartości p <0,001 w porównaniu z placebo).

Jakość życia związana ze zdrowiem
W badaniu GRAVITI zaobserwowano klinicznie istotną poprawę jakości życia specyficznej dla IBD, ocenianą za pomocą całkowitego wyniku IBDQ w 12. i 24. tygodniu w porównaniu z placebo.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań guselkumabu w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Crohna (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po wstrzyknięciu podskórnym pojedynczej dawki 100 mg zdrowym ochotnikom, średnie (± SD) maksymalne stężenie guselkumabu w osoczu (C_{max}) 8,09 ± 3,68 µg/ml wystąpiło po około 5,5 dniach. Bezwzględną biodostępność guselkumabu po wstrzyknięciu podskórnym pojedynczej dawki 100 mg u zdrowych ochotników oszacowano na około 49%.

U pacjentów z łuszczycą plackowatą, po podskórnym podaniu 100 mg guselkumabu w tygodniach 0. i 4., a następnie co 8 tygodni, stężenia stacjonarne guselkumabu w osoczu występowały do tygodnia 20. Średnie (± SD) minimalne stężenia guselkumabu w osoczu w stanie stacjonarnym w dwóch badaniach fazy 3. u pacjentów z łuszczycą plackowatą wynosiły 1,15 ± 0,73 µg/ml i 1,23 ± 0,84 µg/ml.
Farmakokinetyka guselkumabu u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów była podobna do tej u pacjentów z łuszczycą. Po podskórnym podaniu 100 mg guselkumabu w tygodniach 0., 4., a następnie co 8 tygodni, średnie stężenie guselkumabu w surowicy w stanie stacjonarnym również wynosiło około 1,2 µg/ml. Po podskórnym podaniu 100 mg guselkumabu co 4 tygodnie, średnie stężenie guselkumabu w osoczu w stanie stacjonarnym wynosiło około 3,8 µg/ml.

Właściwości farmakokinetyczne guselkumabu były podobne u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Crohna. Po podaniu zalecanej dożylnej dawki indukcyjnej guselkumabu 200 mg w tygodniach 0., 4. i 8., średnie maksymalne stężenie guselkumabu w surowicy w tygodniu 8. wynosiło 68,27 µg/ml u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i 70,5 µg/ml u pacjentów z chorobą Crohna.

Po podaniu zalecanej podskórnej dawki indukcyjnej 400 mg guselkumabu w tygodniach 0, 4. i 8., średnie maksymalne stężenie guselkumabu w surowicy w 8. tygodniu oszacowano na 28,8 µg/ml u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, a u pacjentów z chorobą Crohna na 27,7 µg/ml. Całkowita ekspozycja ogólnoustrojowa (AUC) po zalecanym schemacie dawki indukcyjnej była podobna jak po indukcji podskórnej i dożylnej.

Po podskórnym leczeniu podtrzymującym guselkumabu w dawce 100 mg co 8 tygodni lub guselkumabu w dawce 200 mg co 4 tygodnie u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, średnie stężenia minimalne guselkumabu w surowicy w stanie stacjonarnym wynosiły odpowiednio, około 1,4 µg/ml i 10,7 µg/ml.

Po podskórnym leczeniu podtrzymującym guselkumabu w dawce 100 mg co 8 tygodni lub guselkumabu w dawce 200 mg co 4 tygodnie u pacjentów z chorobą Crohna średnie stężenia minimalne guselkumabu w surowicy w stanie stacjonarnym wynosiły odpowiednio, około 1,2 µg/ml i 10,1 µg/ml.

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji w fazie końcowej (Vz) po dożylnym podaniu pojedynczej dawki leku zdrowym ochotnikom wynosiła w badaniach około 7 do 10 l.

Metabolizm

Dokładny szlak metaboliczny guselkumabu nie został poznany. Jako ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG oczekuje się, że guselkumab jest rozkładany na mniejsze peptydy i aminokwasy, za pośrednictwem odpowiednich szlaków katabolicznych, w taki sam sposób, jak endogenne IgG.

Wydalanie

Średni klirens ogólnoustrojowy (Cl) po dożylnym podaniu pojedynczej dawki leku zdrowym osobom wynosił w badaniach od 0,288 do 0,479 l/dobę. Średni okres półtrwania ($t_{1/2}$) guselkumabu wynosił w badaniach około 17 dni u zdrowych osób, około 15 do 18 dni u pacjentów z łuszczycą plackowatą i około 17 dni u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub chorobą Crohna.

Analiza farmakokinetyczna populacji wykazała, że jednoczesne stosowanie NLPZ, AZA, 6-MP, kortykosteroidów doustnych i csDMARD, takich jak MTX, nie wpływa na klirens guselkumabu.

Liniowość/nieliniowość

Ekspozycja ogólnoustrojowa na guselkumab (C_{max} oraz AUC) zwiększała się w przybliżeniu proporcjonalnie do dawki leku u zdrowych osób lub pacjentów z łuszczycą plackowatą, po podaniu pojedynczej dawki podskórnej, wynoszącej od 10 mg do 300 mg. Stężenia guselkumabu w surowicy były w przybliżeniu proporcjonalne do dawki po podaniu dożylnym u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub chorobą Crohna.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono farmakokinetyki guselkumabu u dzieci i młodzieży z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Crohna.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono specjalnych badań z udziałem pacjentów w podeszłym wieku.
Spośród 1384 pacjentów z łuszczycą plackowatą, otrzymujących guselkumab w badaniach klinicznych fazy 3. i włączonych do analizy farmakokinetyki populacyjnej, 70 pacjentów miało 65 lat lub więcej, w tym 4 pacjentów miało 75 lat lub więcej. Spośród 746 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów narażonych na guselkumab w fazie 3. badań klinicznych, łącznie 38 pacjentów było w wieku 65 lat lub starszych, a żaden z nich nie był w wieku 75 lat lub starszy. Spośród 859 pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, poddanych działaniu guselkumabu w badaniach klinicznych fazy 2./3. i włączonych do populacyjnej analizy farmakokinetycznej, 52 pacjentów było w wieku 65 lat lub starszych, a 9 pacjentów było w wieku 75 lat lub starszych. Spośród 1009 pacjentów z chorobą Crohna poddanych działaniu guselkumabu w badaniach klinicznych fazy 3. i włączonych do populacyjnej analizy farmakokinetycznej, łącznie 39 pacjentów było w wieku 65 lat lub starszych, a 5 pacjentów było w wieku 75 lat lub starszych.

Analizy farmakokinetyki populacyjnej u pacjentów z łuszczycą plackowatą, łuszczycowym zapaleniem stawów, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Crohna nie wykazały widocznych zmian w klirensie CL/F u pacjentów w wieku ≥65 lat w porównaniu do pacjentów w wieku <65 lat, co sugeruje brak potrzeby dostosowania dawki u osób w podeszłym wieku.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Nie przeprowadzono specjalnych badań, by ocenić wpływ zaburzeń czynności nerek lub wątroby na farmakokinetykę guselkumabu. Przypuszcza się, że eliminacja guselkumabu - przeciwciała monoklonalnego IgG, przez nerki będzie mała i mało znacząca; podobnie, nie oczekuje się, by zaburzenia czynności wątroby wpływały na klirens guselkumabu, jako że przeciwciała monoklonalne IgG są głównie wydalane w wewnątrzkomórkowych procesach katabolicznych. W oparciu

o populacyjne analizy farmakokinetyczne, klirens kreatyniny lub czynność wątroby nie miały znaczącego wpływu na klirens guselkumabu.

Masa ciała

Klirens i objętość dystrybucji guselkumabu zwiększa się wraz ze wzrostem masy ciała, jednak obserwowane dane z badań klinicznych wskazują, że dostosowanie dawki do masy ciała nie jest uzasadnione.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Badania dotyczące toksycznego wpływu wielokrotnie podawanych dawek, przeprowadzone na makakach c*ynomolgus* wykazały, że guselkumab był dobrze tolerowany po dożylnych i podskórnych drogach podania. Po podawaniu podskórnym dawki 50 mg/kg mc. tym małpom co tydzień, wartości ekspozycji (AUC) były co najmniej 23-razy większe niż maksymalna ekspozycja kliniczna po podaniu dawki 200 mg dożylnie. Ponadto, nie stwierdzono niepożądanej immunotoksyczności ani wpływu na bezpieczeństwo w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego, podczas przeprowadzania badań toksyczności wielokrotnie podawanych dawek ani w badaniach ukierunkowanych na bezpieczeństwo, w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego u makaków *cynomolgus*.

Nie stwierdzono zmian przednowotworowych w badaniach histopatologicznych u zwierząt podczas 24-tygodniowej ekspozycji, ani w dalszym okresie 12 tygodni, gdy substancja czynna była wykrywana w osoczu.

Nie przeprowadzono badań dotyczących działania mutagennego lub rakotwórczego guselkumabu.

Nie wykryto guselkumabu w mleku makaków *cynomolgus* w 28 dniu po porodzie.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Disodu edetynian dwuwodny
Histydyny chlorowodorek jednowodny
Metionina
Polisorbat 80 (E433)
Sacharoza
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ze względu na brak badań dotyczących zgodności, tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi, z wyjątkiem wymienionych w punkcie 6.6. Produkt leczniczy Tremfya należy rozcieńczać wyłącznie 0,9% roztworem chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml. Produktu leczniczego Tremfya nie należy podawać jednocześnie w tej samej linii dożylnej z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

2 lata

Rozcieńczony roztwór do infuzji

Rozcieńczony roztwór do infuzji może być przechowywany w temperaturze pokojowej do 25°C przez maksymalnie 10 godzin. Czas przechowywania w temperaturze pokojowej rozpoczyna się po przygotowaniu rozcieńczonego roztworu. Infuzję należy zakończyć w ciągu 10 godzin od rozcieńczenia w worku infuzyjnym.

Nie zamrażać.

Niewykorzystaną część roztworu do infuzji należy wyrzucić.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nieotwarta fiolka
Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.
Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

200 mg koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji w fiolce z bezbarwnego szkła typu I, zamkniętej korkiem z gumy butylowej, aluminiowym uszczelnieniem i polipropylenowym wieczkiem.

Produkt leczniczy Tremfya jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt leczniczy Tremfya w postaci roztworu do infuzji dożylnej musi zostać rozcieńczony, przygotowany i podany przez pracownika należącego do fachowego personelu medycznego z zachowaniem zasad aseptyki. Każda fiolka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia.

Przed podaniem produktu leczniczego Tremfya należy sprawdzić roztwór wzrokowo pod kątem obecności cząstek stałych i przebarwień. Produkt leczniczy Tremfya jest klarownym i bezbarwnym do jasnożółtego roztworem, który może zawierać małe półprzezroczyste cząstki. Nie stosować, jeśli płyn zawiera duże cząstki, jest odbarwiony lub mętny.

Instrukcje dotyczące rozcieńczania i podawania
Produkt leczniczy Tremfya należy dodać do worka infuzyjnego o pojemności 250 ml, zawierającego 0,9% roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań, w następujący sposób:

1. Pobrać, a następnie usunąć 20 ml 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań z 250 ml worka infuzyjnego, co odpowiada objętości produktu leczniczego Tremfya, która ma zostać dodana.
2. Pobrać 20 ml produktu leczniczego Tremfya z fiolki i dodać go do 250 ml worka infuzyjnego z 0,9% chlorkiem sodu do wstrzykiwań, aby uzyskać końcowe stężenie 0,8 mg/ml. Delikatnie wymieszać rozcieńczony roztwór. Wyrzucić fiolkę z pozostałym roztworem.
3. Przed infuzją sprawdzić wzrokowo rozcieńczony roztwór pod kątem obecności cząstek stałych i przebarwień. Podawać rozcieńczony roztwór przez co najmniej godzinę.
4. Używać wyłącznie zestawu do infuzji z wbudowanym, sterylnym, niepirogennym filtrem o niskim poziomie wiązania białek (wielkość porów 0,2 mikrometra).
5. Nie podawać produktu leczniczego Tremfya jednocześnie w tej samej linii dożylnej z innymi produktami leczniczymi.
6. Niewykorzystany produkt leczniczy należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1234/005

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10 listopada 2017
Data przedłużenia pozwolenia: 15 lipca 2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

23.03.2026

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu