

**УТВЕРЖДЕНА**  
Приказом Председателя  
РГУ «Комитет медицинского и  
фармацевтического контроля  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан  
от «07» декабря 2022 г.  
№ N058746

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

▼ Лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу, который способствует быстрому выявлению новых сведений о безопасности. Это позволит в короткий срок выявить новую информацию о безопасности. Обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях.

### **1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Тремфея, раствор для подкожного введения 100 мг/мл

### **2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

#### **2.1 Общее описание**

Гуселькумаб

Гуселькумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело лямбда-типа иммуноглобулина G1 (IgG1 $\lambda$ ), полученное из клеток яичника китайского хомячка (СНО) с применением технологии рекомбинантной ДНК.

#### **2.2 Качественный и количественный состав**

Один автоинжектор содержит  
*активное вещество* - гуселькумаб 100 мг

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

### **3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Раствор для подкожного введения

Прозрачный или слегка опалесцирующий раствор от бесцветного до желтоватого цвета. Раствор может содержать единичные прозрачные частицы белка.

### **4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**

#### **4.1 Показания к применению**

*Бляшечный псориаз*

Тремфея показана для лечения бляшечного псориаза средней и тяжелой степени у взрослых пациентов, которым показана системная терапия

*Псориатический артрит (ПсА)*

Тремфея, в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом, показана для лечения активного псориатического артрита у взрослых, у которых ранее отмечался неудовлетворительный ответ или непереносимость предыдущей терапии болезнью-модифицирующими антиревматическими препаратами (БМАРП) (см. раздел 5.1).

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

Препарат Тремфея необходимо использовать под наблюдением врача, имеющего опыт в диагностике и лечении заболеваний, при которых показан препарат Тремфея.

**Режим дозирования**

### ***Бляшечный псориаз***

Рекомендуемая доза препарата Тремфея составляет 100 мг в виде подкожной инъекции на 0 и 4-й неделях с последующими введениями 1 раз каждые 8 недель.

Следует рассмотреть возможность отмены лечения у пациентов, с неудовлетворительным ответом на терапию после 16 недель лечения.

### ***Псориатический артрит***

Рекомендуемая доза препарата Тремфея составляет 100 мг в виде подкожной инъекции на 0 и 4-й неделях с последующими введениями 1 раз каждые 8 недель. Для пациентов с высоким риском повреждения суставов, на основе клинической оценки, можно рассмотреть дозу 100 мг каждые 4 недели (см. раздел 5.1).

Следует рассмотреть возможность отмены лечения у пациентов, с неудовлетворительным ответом на терапию после 24 недель лечения.

### **Особые группы пациентов**

#### ***Пациенты пожилого возраста (>65 лет)***

Для пожилых пациентов не требуется корректировка дозы (см. раздел 5.2).

Информация о применении у пациентов в возрасте старше 65 лет ограничена и крайне ограничена информация о применении у пациентов в возрасте старше 75 лет (см. раздел 5.2).

#### ***Пациенты с печеночной и почечной недостаточностью***

Действие препарата Тремфея не изучалось среди данной группы пациентов. Отсутствуют рекомендации по дозе. Для получения дополнительной информации о выведении гуселькумаба см. в разделе 5.2.

#### ***Дети***

Безопасность и эффективность препарата Тремфея у детей и подростков в возрасте до 18 лет не изучены. Соответствующих доступных данных нет.

### **Способ применения**

Препарат Тремфея предназначен для применения в виде подкожных инъекций. Если возможно, при выборе места для инъекции необходимо избегать участков кожи, пораженных псориазом.

После освоения метода подкожных инъекций, пациенты или опекуны могут самостоятельно делать инъекции препарата, если врач сочтёт это допустимым. Однако врач должен вести за пациентами соответствующее наблюдение. Пациенты или люди, обеспечивающие уход за ними, должны быть проинструктированы относительно введения всего объема препарата в соответствии с указаниями, представленными в инструкции по медицинскому применению, где содержится исчерпывающая информация по применению препарата.

Инструкцию по подготовке лекарственного средства перед введением см. ниже.

### ***Указания по введению препарата***

#### ***Как выглядит автоинжектор***

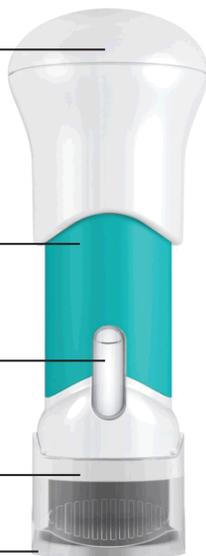
Автоинжектор состоит из предварительно заполненного шприца, встроенного в пластиковый корпус (см. ниже).

Рукоятка

Корпус

Смотровое окно

Предохранитель иглы



Колпачок

***Препарат для однократного применения.***

Если лечащий врач считает, что вы или лицо, осуществляющее уход, способны делать инъекции Тремфея дома, то следует пройти обучение по подготовке и введению инъекций Тремфея с помощью автоинжектора.

Перед введением и каждый раз при получении нового препарата, пожалуйста, внимательно прочтите инструкцию по применению автоинжектора Тремфея. Инструкция может содержать новую информацию. Данная инструкция не заменяет консультацию с врачом о состоянии здоровья или лечения.

Перед инъекцией, повторно прочтите инструкцию по применению и обсудите любые вопросы, которые могут у вас возникнуть, с лечащим врачом или медсестрой.

***Условия хранения***

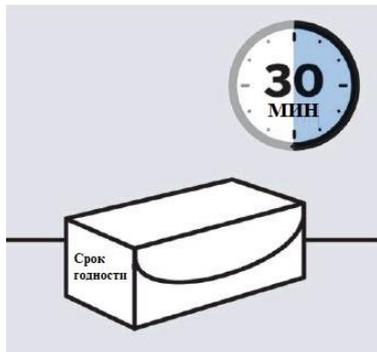
Хранить в оригинальной упаковке, в защищенном от света месте при температуре от 2 °С до 8 °С. Не замораживать. Не встряхивать!

Храните препарат Тремфея и все остальные лекарства в недоступном для детей месте. Проконсультируйтесь со своим врачом, если у вас есть какие-либо вопросы по препарату Тремфея.

***Для инъекции потребуются:***

- спиртовая салфетка/тампон
- ватный тампон или марлевая салфетка
- пластырь
- контейнер для острых предметов (см. этап 3)

***Этап 1. Подготовка к инъекции***



### Осмотр упаковки препарата

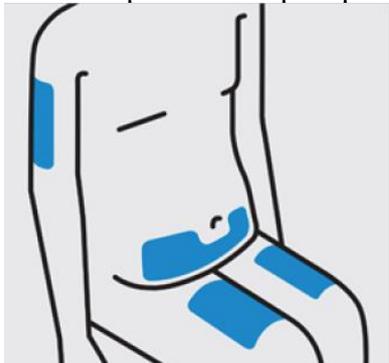
Препарат в картонной пачке достают из холодильника, помещают на ровную поверхность и выдерживают при комнатной температуре в течение как минимум 30 мин перед использованием.

Не допускается нагревание препарата каким-либо другим способом.

Необходимо проверить срок годности на картонной пачке препарата.

Нельзя применять препарат по истечении срока годности.

Нельзя применять препарат если картонная пачка уже была вскрыта ранее.



### Выбор места введения инъекции

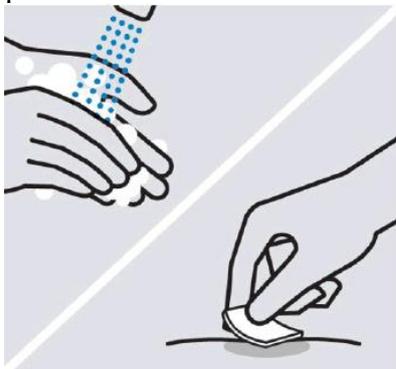
Необходимо выбрать одно из следующих возможных мест введения инъекции:

- верхняя часть бедра (рекомендуется)
- нижняя часть живота

Нельзя вводить инъекцию на расстоянии ближе 5 см от пупка.

- задняя поверхность плеча (если инъекция вводится не самостоятельно)

Нельзя вводить инъекцию в те участки кожи, где имеются болезненность, синяки, покраснение, шелушение или уплотнение. Нельзя вводить инъекцию в области шрамов и растяжек кожи.



### Очищение места введения инъекции

Необходимо тщательно вымыть руки мылом и теплой водой.

Выбранное место введения инъекции протирают спиртовой салфеткой/тампоном и дают высохнуть.

Нельзя трогать или дуть на место введения инъекции после его очищения.



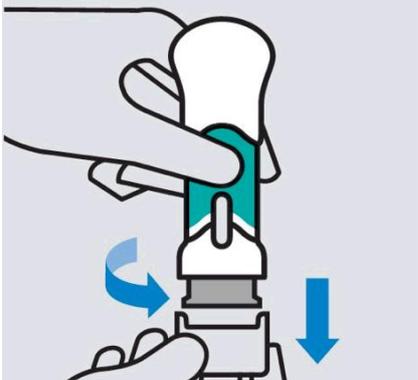
### Осмотр раствора

Автоинжектор извлекают из картонной пачки.

Осматривают раствор через смотровое окно. Раствор должен быть прозрачным, бесцветным или светло-желтым, и может содержать небольшое количество прозрачных или белых белковых частиц. Допускается наличие пузырьков воздуха. Это нормально.

Нельзя вводить инъекцию, если раствор изменил цвет, является мутным или содержит видимые инородные частицы.

### *Этап 2. Введение инъекции Тремфея в автоинжекторе*



Держа автоинжектор за корпус, поверните и снимите колпачок. После снятия колпачка не дотрагивайтесь до предохранителя иглы.

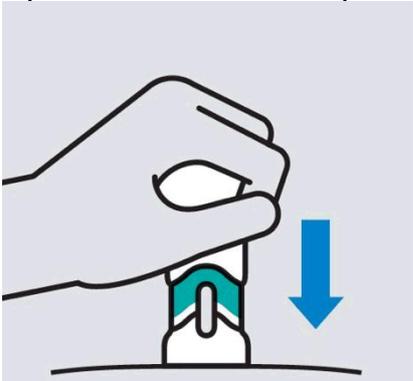
Инъекция должна быть введена в течение 5 мин после снятия колпачка.

После снятия защитного колпачка его нельзя возвращать на место - это может повредить иглу внутри устройства.

Не используйте автоинжектор, если вы уронили его без защитного колпачка.



Приложите автоинжектор к коже (около 90 градусов относительно места инъекции).

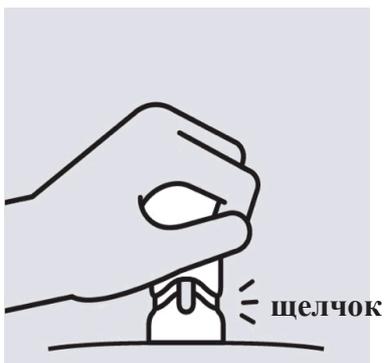


Нажмите на рукоять вертикально вниз

Препарат вводится по мере нажатия. Нажимайте с удобной для вас скоростью.

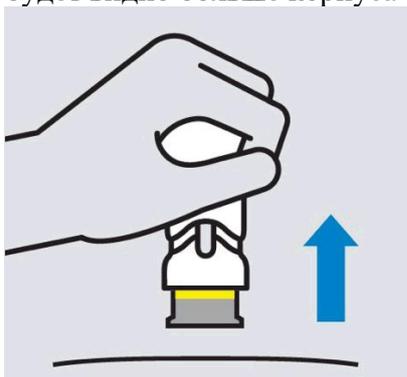
В этот момент ни в коем случае не отнимайте автоинжектор от области инъекции!

Если вы отнимите автоинжектор от кожи, предохранитель иглы заблокируется и может быть введена не вся доза препарата.



### Завершение инъекции

Инъекция завершена, когда рукоять будет полностью нажата, вы услышите щелчок и не будет видно больше корпуса автоинжектора зеленого цвета.



Поднимите автоинжектор от области введения препарата прямо вверх. Желтая полоска указывает на то, что предохранитель иглы заблокирован.

### Этап 3. После введения инъекции

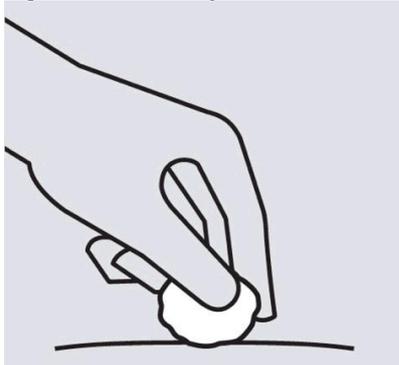


### Утилизация использованных шприцев

Выбросьте использованный автоинжектор.

Поместите использованный автоинжектор в контейнер для острых предметов, сразу после использования.

После заполнения контейнера, убедитесь, что вы утилизируете контейнер в соответствии с указаниями врача или медсестры.



#### Проверка места введения инъекции

На месте введения инъекции может появиться небольшое количество крови или жидкости. Следует надавить на кожу ватным тампоном или марлевой салфеткой до остановки кровотечения. Нельзя растирать место введения инъекции.

При необходимости место инъекции заклеивают пластырем.

#### **4.3 Противопоказания**

- тяжелые реакции гиперчувствительности к активному веществу или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1

- клинически значимые, активные инфекции (например, активный туберкулез; см. раздел 4.4)

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

##### *Прослеживаемость*

Для улучшения прослеживаемости биологических лекарственных препаратов, должны быть четко указаны торговое название и номер серии применяемого препарата.

##### *Инфекции*

Применение препарата Тремфея может увеличивать риск возникновения инфекций.

Не следует начинать терапию препаратом Тремфея у пациентов с наличием какой-либо клинически значимой активной инфекцией до тех пор, пока инфекция не будет полностью вылечена или не будет проведена адекватная терапия инфекции.

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

##### *Выявление туберкулеза до начала терапии*

Перед началом терапии препаратом Тремфея необходимо обследовать пациентов на предмет наличия туберкулеза. Пациенты, получающие терапию препаратом Тремфея, должны наблюдаться на предмет возникновения признаков и симптомов активного туберкулеза как во время так и после терапии. Следует рассмотреть целесообразность проведения противотуберкулезной терапии перед началом лечения препаратом Тремфея у пациентов с латентным или активным туберкулезом в анамнезе, для которых отсутствует подтверждение проведения адекватного курса терапии туберкулеза.

##### *Реакции гиперчувствительности*

В пострегистрационном применении препарата сообщалось о серьезных реакциях гиперчувствительности, включая анафилактические реакции. В некоторых случаях серьезные реакции гиперчувствительности возникли через несколько дней после применения гуселькумаба, в том числе крапивница и одышка. При возникновении серьезной реакции гиперчувствительности следует немедленно прекратить применение препарата Тремфея и начать соответствующую терапию.

##### *Повышение активности печеночных трансаминаз*

В клинических исследованиях псориатического артрита повышение активности печеночных ферментов у пациентов, получавших Тремфея каждые 4 недели наблюдалось чаще, по сравнению с пациентами, получавшими Тремфея каждые 8 недель или плацебо (см. раздел 4.8, таблица 2).

При назначении препарата Тремфея каждые 4 недели при псориатическом артрите рекомендуется оценивать активность печеночных ферментов на исходном уровне, а затем в соответствии с обычным ведением пациента. Если наблюдается повышение АЛТ

или АСТ и подозревается лекарственное поражение печени, прием Трёмфея следует временно приостановить, пока диагноз не будет исключен.

#### *Иммунизация*

Следует рассмотреть необходимость выполнения всех полагающихся по возрасту пациента прививок, в соответствии с календарем прививок, до начала терапии препаратом Трёмфея. У пациентов, получающих терапию препаратом Трёмфея, следует избегать применения живых вакцин. Данные о взаимодействии с живыми инактивированными вакцинами отсутствуют.

Перед введением живой вирусной или живой бактериальной вакцины лечение препаратом Трёмфея следует прекратить на срок по крайней мере 12 недель после последней дозы и возобновить по меньшей мере через 2 недели после вакцинации. Врач, назначающий препарат, должен ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению лекарственного средства для получения дополнительной информации по определенной вакцине и указаний по сопутствующему применению иммуносупрессивных препаратов после вакцинации.

### **4.5 Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

#### *Взаимодействия с субстратами изоферментов CYP450*

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

#### *Сопутствующая иммуносупрессивная терапия или фототерапия*

Безопасность и эффективность препарата Трёмфея в сочетании с другими иммуносупрессантами, включая биологические препараты и фототерапию в исследованиях псориаза, не оценивались.

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

#### *Женщины детородного возраста*

Женщины детородного возраста должны использовать эффективные методы контрацепции во время лечения препаратом Трёмфея и в течение, по крайней мере, 12 недель после лечения.

#### *Беременность*

Данных о применении гуселькумаба у беременных женщин нет. Исследования на животных не свидетельствуют о существовании прямого или косвенного вредного воздействия на беременность, плод, эмбриональное развитие, роды или постнатальное развитие (см. раздел 5.3). В качестве предупредительной меры рекомендуется избегать применения препарата Трёмфея в период беременности.

#### *Кормление грудью*

Неизвестно, проникает ли гуселькумаб в грудное молоко. Поскольку иммуноглобулины экскретируются в грудное молоко человека в течение первых нескольких дней после рождения и вскоре после этого снижаются до низких концентраций; следовательно, риск для ребенка, находящегося на грудном вскармливании, нельзя исключить. Решение о прекращении грудного вскармливания или о приостановлении терапии должно приниматься с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и преимущества лечения препаратом Трёмфея для матери. Информацию о выделении гуселькумаба в молоко у животных (обезьяны *Cynomolgus*) см. в разделе 5.3.

#### *Фертильность*

Влияние гуселькумаба на фертильность человека не изучалось. Исследования на животных не показали прямого или косвенного неблагоприятного влияния на фертильность (см. раздел 5.3).

#### 4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами

Препарат не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортным средством или использовать потенциально опасные механизмы.

#### 4.8 Нежелательные реакции

##### Обзор профиля безопасности

Наиболее частой нежелательной реакцией была инфекция верхних дыхательных путей, которая наблюдалась примерно у 14% пациентов в клинических исследованиях псориаза и псориатического артрита.

##### Табличный перечень нежелательных реакций

В таблице 1 приведен список нежелательных реакций, выявленных во время клинических исследований у взрослых пациентов с псориазом и псориатическим артритом, а также нежелательных реакций, полученных в постмаркетинговый период. Применяются следующие термины и категории частоты встречаемости: *очень часто* ( $\geq 1/10$ ), *часто* ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), *нечасто* ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), *редко* ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1000$ ), *очень редко* ( $< 1/10\ 000$ ) и *неизвестной частоты* (невозможно оценить из имеющихся данных).

**Таблица 1. Список нежелательных реакций**

Класс системы органов	Частота	Нежелательная реакция
Инфекционные и паразитарные заболевания	Очень часто	Инфекцией дыхательных путей,
	Нечасто	Инфекции, вызванные вирусом простого герпеса
	Нечасто	Опоясывающий лишай
	Нечасто	Гастроэнтерит
Лабораторные данные	Часто	Повышение уровня трансаминаз
	Нечасто	Снижение уровня нейтрофилов
Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто	Реакции гиперчувствительности
	Нечасто	Анафилактические реакции
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головная боль
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Часто	Диарея
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто	Крапивница
	Нечасто	Сыпь
Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и прилегающих тканей	Часто	Артралгия
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Часто	Реакции в месте введения

##### Описание отдельных нежелательных реакций

##### Повышение уровня трансаминаз

В двух клинических исследованиях псориатического артрита фазы III, в ходе плацебо-контролируемого периода нежелательные явления, связанные с повышением уровня трансаминаз (включая повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и повышение уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ), повышение активности печеночных

ферментов, повышение уровня трансаминаз, нарушение функциональных проб печени, гипертрансаминаземия) чаще отмечались как нежелательная реакция в группе пациентов, получавших препарат Тремфея каждые 4 недели (8.6%) и 8.3% в группе, получавших препарат Тремфея каждые 8 недель, чем в группе плацебо (4.6%). В течение 1 года нежелательные явления, связанные с повышением уровня трансаминаз (см. выше), были зарегистрированы у 12.9% пациентов в группе, получавших терапию каждые 4 недели, и у 11.7% пациентов в группе, получавших терапию каждые 8 недель.

Основываясь на лабораторных данных, наибольшее повышение активности трансаминаз (АЛТ и АСТ) было  $\leq 3$  раз от верхней границы нормы (ВГН). Повышение активности трансаминаз от  $>3$  до  $\leq 5$  раз от верхней границы нормы и  $>5$  раз от верхней границы нормы было низким по частоте, чаще встречаясь в группе пациентов, получавших препарат Тремфея каждые 4 недели по сравнению с группой, получавших препарат Тремфея каждые 8 недель (таблица 2). Аналогичная картина частоты по степени тяжести и группе лечения наблюдалась в конце 2-летнего клинического исследования фазы III псориатического артрита.

**Таблица 2. Частота пациентов с повышением активности трансаминаз в двух клинических исследованиях псориатического артрита фазы III по сравнению с исходным уровнем**

	24 <sup>a</sup> недели терапии			1 год <sup>b</sup> терапии	
	Плацебо N=370 <sup>c</sup>	Тремфея 100 мг каждые 8 недели N=373 <sup>c</sup>	Тремфея 100 мг каждые 4 недели N=371 <sup>c</sup>	Тремфея 100 мг каждые 8 недель N=373 <sup>c</sup>	Тремфея 100 мг каждые 4 недели N=371 <sup>c</sup>
<b>АЛТ</b>					
>1 до $\leq 3$ раз от ВГН	30.0%	28.2%	35.0%	33.5%	41.2%
>3 до $\leq 5$ раз от ВГН	1.4%	1.1%	2.7%	1.6%	4.6%
>5 раз от ВГН	0.8%	0.8%	1.1%	1.1%	1.1%
<b>АСТ</b>					
>1 до $\leq 3$ раз от ВГН	20.0%	18.8%	21.6%	22.8%	27.8%
>3 до $\leq 5$ раз от ВГН	0.5%	1.6%	1.6%	2.9%	3.8%
>5 раз от ВГН	1.1%	0.5%	1.6%	0.5%	1.6%

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

<sup>b</sup> пациенты, рандомизированные в группу плацебо на исходном уровне и переведенные в группу Тремфея не включены

<sup>c</sup> количество пациентов, прошедших хотя бы одну пост-базовую оценку конкретного лабораторного теста в течение периода времени

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

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

#### *Снижение уровня нейтрофилов*

В двух клинических исследованиях псориатического артрита фазы III, в ходе плацебо-контролируемого периода нежелательные явления, связанные со снижением уровня

нейтрофилов, чаще отмечалось в группе пациентов, получавших препарат Трёмфея (0.9%), чем в группе плацебо (0%). В течение 1-го года терапии нежелательное явление в виде снижения числа нейтрофилов отмечалось у 0.9 % пациентов, получавших препарат Трёмфея. В большинстве случаев, снижение уровня нейтрофилов в крови было умеренным, преходящим, не связанным с инфекцией и не приводило к прекращению лечения.

#### *Гастроэнтерит*

В двух клинических исследованиях псориаза фазы III, в ходе плацебо-контролируемого периода, гастроэнтерит чаще отмечался в группе пациентов, получавших препарат Трёмфея (1.1%), по сравнению с группой плацебо (0.7%). На 264 неделе исследования у 5.8% всех пациентов, получавших препарат Трёмфея, был отмечен гастроэнтерит. Нежелательные реакции в виде гастроэнтерита были несерьёзными и не приводили к прекращению применения Трёмфея до 264 недели.

Частота гастроэнтерита, наблюдаемая в клинических исследованиях псориазического артрита, в ходе плацебо-контролируемого периода, была аналогична частоте в клинических исследованиях псориаза.

#### *Реакции в месте инъекции*

В двух клинических исследованиях псориаза III фазы на 48 неделе 0.7% инъекций препарата Трёмфея и 0.3% инъекций плацебо вызывали реакции в месте введения. На 264 неделе 0.4% инъекций препарата Трёмфея вызывали реакции в месте введения. Реакции в месте инъекции в основном были от легкой до умеренной степени, ни одна из них не была серьёзной и не привела к прекращению терапии препаратом Трёмфея.

В двух клинических исследованиях псориазического артрита фазы III, на 24-й неделе количество пациентов, которые сообщили об 1 или более реакциях в месте инъекции, было низким и несколько выше в группах Трёмфея, чем в группе плацебо; 5 (1.3%) пациентов в группе, получавших препарат Трёмфея каждые 8 недель, 4 (1.1%) пациентов в группе, получавших препарат Трёмфея каждые 4 недели и 1 (0.3%) пациентов в группе плацебо. Один пациент прекратил терапию препаратом Трёмфея из-за реакции в месте инъекции в ходе плацебо-контролируемого периода клинических исследований псориазического артрита. В течение 1-го года терапии доля пациентов, у которых возникала как минимум одна реакция в месте введения, составляла 1.6 % и 2.4 % в группах терапии препаратом Трёмфея каждые 8 недель или каждые 4 недели, соответственно. В целом, частота инъекций, связанная с реакциями в месте инъекции, наблюдаемая в клинических исследованиях псориазического артрита в ходе плацебо-контролируемого периода, аналогична частоте, наблюдаемой в клинических исследованиях псориаза.

#### *Иммуногенность*

Иммуногенность Трёмфеи оценивали с помощью чувствительного и устойчивого к лекарственным препаратам иммуноанализа.

При объединенном анализе исследований II и III фазы у пациентов с псориазом и псориазическим артритом образование антител к препарату было отмечено у 5 % (n=145), пациентов, получавших терапию препаратом Трёмфея в течение срока вплоть до 52-х недель. Среди пациентов, у которых было выявлено образование антител к препарату, примерно у 8 % (n=12), антитела были классифицированы как нейтрализующие, что составляет 0.4 % от общего числа пациентов, получавших препарат Трёмфея. В объединенном анализе исследований III фазы у пациентов с псориазом образование антител к препарату было выявлено примерно у 15 % пациентов, получавших препарат Трёмфея, в течение срока вплоть до 264-х недель терапии. Среди пациентов, у которых было выявлено образование антител к препарату, примерно у 5 % антитела были классифицированы как нейтрализующие, что составляет 0.76 % от общего числа пациентов, получавших препарат Трёмфея. Присутствие антител к препарату не

вызывало снижения эффективности препарата или развития реакций в месте введения препарата.

#### **Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях**

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза–риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях ЛП через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях РК.

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

<http://www.ndda.kz>

#### **4.9 Передозировка**

Однократное внутривенное введение препарата Тремфея в дозах вплоть до 987 мг (10 мг/кг) у здоровых добровольцев и однократное подкожное введение препарата Тремфея в дозах вплоть до 300 мг у пациентов с бляшечным псориазом в ходе клинических исследований не вызывали токсичности, требующей ограничения дозы. В случае передозировки пациент должен находиться под наблюдением на предмет любых признаков или симптомов побочных реакций и должно быть немедленно назначено соответствующее симптоматическое лечение.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

#### **5.1 Фармакодинамические свойства**

Фармакотерапевтическая группа: Иммуносупрессанты. Интерлейкина ингибиторы. Гуселькумаб.

Код АТХ L04AC16

Биологический препарат.

##### *Механизм действия*

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

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

##### *Фармакодинамические эффекты*

В ходе исследования I фазы было показано, что терапия гуселькумабом приводит к снижению экспрессии генов пути ИЛ-23/Th17 и профилей экспрессии генов, ассоциированных с псориазом, по сравнению с исходным уровнем, что показано при анализе мРНК, выделенной при биопсии поврежденной кожи пациентов с бляшечным псориазом на 12 неделе. В той же фазе I исследования применения гуселькумаба наблюдалось улучшение гистологических показателей псориаза на 12 неделе, в том числе снижение толщины эпидермиса и плотности Т-клеток. Кроме того, снижение

уровней ИЛ-17А, ИЛ-17F и ИЛ-22 в сыворотке крови по сравнению с группой плацебо наблюдалось у пациентов, получавших лечение гуселькумабом в исследованиях бляшечного псориаза фазы II и фазы III. Эти результаты согласуются с данными о клиническом преимуществе, полученными при лечении бляшечного псориаза гуселькумабом.

У пациентов с псориатическим артритом в исследованиях фазы III сывороточные уровни белков острой фазы С-реактивного белка, сывороточного амилоида А и ИЛ -6, а также эффекторных цитокинов Th17 ИЛ-17А, ИЛ-17F и ИЛ-22 были повышены на исходном уровне. Гуселькумаб снизил уровень этих белков в течение 4 недель от начала лечения. Гуселькумаб еще больше снизил уровни этих белков к 24 неделе по сравнению с исходным уровнем, а также с плацебо.

*Клиническая эффективность и безопасность*

*Бляшечный псориаз*

Эффективность и безопасность гуселькумаба оценивалась в трех рандомизированных, двойных слепых, активно-контролируемых исследованиях фазы III с участием взрослых пациентов с бляшечным псориазом от умеренной до тяжелой степени, которые являлись кандидатами для проведения фототерапии или системной терапии.

*VOYAGE 1 и VOYAGE 2*

В двух исследованиях (VOYAGE 1 и VOYAGE 2) оценивали эффективность и безопасность гуселькумаба в сравнении с плацебо и адалимумабом у 1829 взрослых пациентов. Пациенты рандомизированные в группу гуселькумаба (N=825), препарат вводили подкожно по 100 мг на 0-й и 4-й неделе, а затем каждые 8 недель на протяжении 48 недель (VOYAGE 1) и 20 недель (VOYAGE 2). Пациенты рандомизированные в группу адалимумаба (N=582), препарат вводили подкожно по 80 мг на 0-й неделе и 40 мг на 1-й неделе, затем 40 мг каждые две недели на протяжении 48 недель (VOYAGE 1) и 23 недель (VOYAGE 2). Пациентам, которые в результате рандомизации составили группу, получавших плацебо (n=422), вводили плацебо до 16-й недели, затем эти пациенты начали получать терапию гуселькумабом в дозе 100 мг на 16-й и 20-й неделях исследования, а после этого 1 раз в 8 недель в обоих исследованиях.

В исследовании VOYAGE 1 все пациенты, в том числе рандомизированные в группу адалимумаба на 0 неделе, начали получать гуселькумаб во время открытой фазы исследования каждые 8 недель на 52 неделе. В исследовании VOYAGE 2 все пациенты, рандомизированные в группу гуселькумаба на 0 неделе и достигшие ответа на терапию PASI 90 на 28-й неделе, были повторно рандомизированы в группу гуселькумаб в режиме 1 раз в 8 недель (поддерживающая терапия) или в группу плацебо (отмена лечения).

Пациенты, которым была отменена терапии проводилась повторная инициация терапии гуселькумабом (вводился во время повторной инициации, через 4 недели и затем каждые 8 недель), при ответе на терапию согласно индекса PASI менее чем на 50% на 28 неделе.

Пациенты, рандомизированные в группу адалимумаба на неделе 0, не ответившие на терапию адалимумабом, то есть не достигшие PASI 90, начали терапию гуселькумабом на 28-й неделе, затем — на 32-й неделе и в режиме 1 раз в 8 недель в последующем. В исследовании VOYAGE 2 все пациенты начали получать гуселькумаб во время открытой фазы каждые 8 недель на 76 неделе.

Основные характеристики заболевания для популяций в исследованиях VOYAGE 1 и VOYAGE 2 были сопоставимы: средняя BSA (площадь пораженной поверхности) составила 22% и 24%, исходный средний балл по шкале PASI составил 19 в обоих исследованиях, исходный средний балл по шкале DLQI (Индекс качества жизни при заболеваниях кожи) составил 14 и 14.5, исходный показатель тяжести заболевания по шкале IGA (Общая оценка состояния пациента исследователем) составил 25% и 23% для пациентов, а также 19% и 18% пациентов имели сопутствующий псориатический артрит, соответственно.

Из всех пациентов, включённых в исследование VOYAGE 1 и VOYAGE 2, 32% и 29% не принимали ни традиционную системную терапию ни биологическую терапию, 54% и 57% получали фототерапию, а 62% и 64% получали традиционную системную терапию, соответственно. В обоих исследованиях 21% ранее получали биологическую терапию, в том числе 11% получали хотя бы один ингибитор ФНО-альфа, и примерно 10% получали ингибиторы ИЛ-12/ИЛ-23.

Эффективность гуселькумаба оценивалась в отношении заболеваний всего кожного покрова, локальных поражений кожи (кожа волосистой части головы, рук, ног и ногтей), а также качества жизни и отзывов по результатам лечения от пациентов, полученных путём опроса пациентов. Первичной конечной точкой в VOYAGE 1 и VOYAGE 2 была доля пациентов, достигших по шкале IGA чистой или почти чистой кожи с минимальными участками, поражёнными псориазом, (IGA 0/1) и ответа PASI 90 на неделе 16 по сравнению с группой плацебо (см. таблицу 3).

#### *Заболевания всего кожного покрова*

Терапия гуселькумабом приводила к значительному улучшению показателей активности заболевания по сравнению с группой плацебо и адалимумаба на 16 неделе и в сравнении с группой адалимумаба на 24 и 48 неделе. Ключевые результаты эффективности для первичных и основных вторичных конечных точек представлены ниже в таблице 3.

**Таблица 3. Обзор клинического ответа в исследованиях VOYAGE 1 и VOYAGE 2**

	Количество пациентов (%)					
	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Плацебо (N=174)	Гуселькумаб (N=329)	Адалимумаб (N=334)	Плацебо (N=248)	Гуселькумаб (N=496)	Адалимумаб (N=248)
<b>Неделя 16</b>						
PASI 75	10 (5.7)	300 (91.2) <sup>a</sup>	244 (73.1) <sup>b</sup>	20 (8.1)	428 (86.3) <sup>a</sup>	170 (68.5) <sup>b</sup>
PASI 90	5 (2.9)	241 (73.3) <sup>c</sup>	166 (49.7) <sup>b</sup>	6 (2.4)	347 (70.0) <sup>c</sup>	116 (46.8) <sup>b</sup>
PASI 100	1 (0.6)	123 (37.4) <sup>a</sup>	57 (17.1) <sup>d</sup>	2 (0.8)	169 (34.1) <sup>a</sup>	51 (20.6) <sup>d</sup>
IGA 0/1	12 (6.9)	280 (85.1) <sup>c</sup>	220 (65.9) <sup>b</sup>	21 (8.5)	417 (84.1) <sup>c</sup>	168 (67.7) <sup>b</sup>
IGA 0	2 (1.1)	157 (47.7) <sup>a</sup>	88 (26.3) <sup>d</sup>	2 (0.8)	215 (43.3) <sup>a</sup>	71 (28.6) <sup>d</sup>
<b>Неделя 24</b>						
PASI 75	-	300 (91.2)	241 (72.2) <sup>e</sup>	-	442 (89.1)	176 (71.0) <sup>e</sup>
PASI 90	-	264 (80.2)	177 (53.0) <sup>b</sup>	-	373 (75.2)	136 (54.8) <sup>b</sup>
PASI 100	-	146 (44.4)	83 (24.9) <sup>e</sup>	-	219 (44.2)	66 (26.6) <sup>e</sup>
IGA 0/1	-	277 (84.2)	206 (61.7) <sup>b</sup>	-	414 (83.5)	161 (64.9) <sup>b</sup>
IGA 0	-	173 (52.6)	98 (29.3) <sup>b</sup>	-	257 (51.8)	78 (31.5) <sup>b</sup>
<b>Неделя 48</b>						
PASI 75	-	289 (87.8)	209 (62.6) <sup>e</sup>	-	-	-
PASI 90	-	251 (76.3)	160 (47.9) <sup>b</sup>	-	-	-
PASI 100	-	156 (47.4)	78 (23.4) <sup>e</sup>	-	-	-
IGA 0/1	-	265 (80.5)	185 (55.4) <sup>b</sup>	-	-	-
IGA 0	-	166 (50.5)	86 (25.7) <sup>b</sup>	-	-	-

<sup>a</sup> p <0.001 для сравнения между гуселькумабом и плацебо.

<sup>b</sup> p <0.001 сравнение гуселькумаба и адалимумаба для основных вторичных конечных точек

<sup>c</sup> p <0.001 для сравнения между гуселькумабом и плацебо для первичных конечных точек.

<sup>d</sup> Сравнений между гуселькумабом и адалимумабом не проводилось.

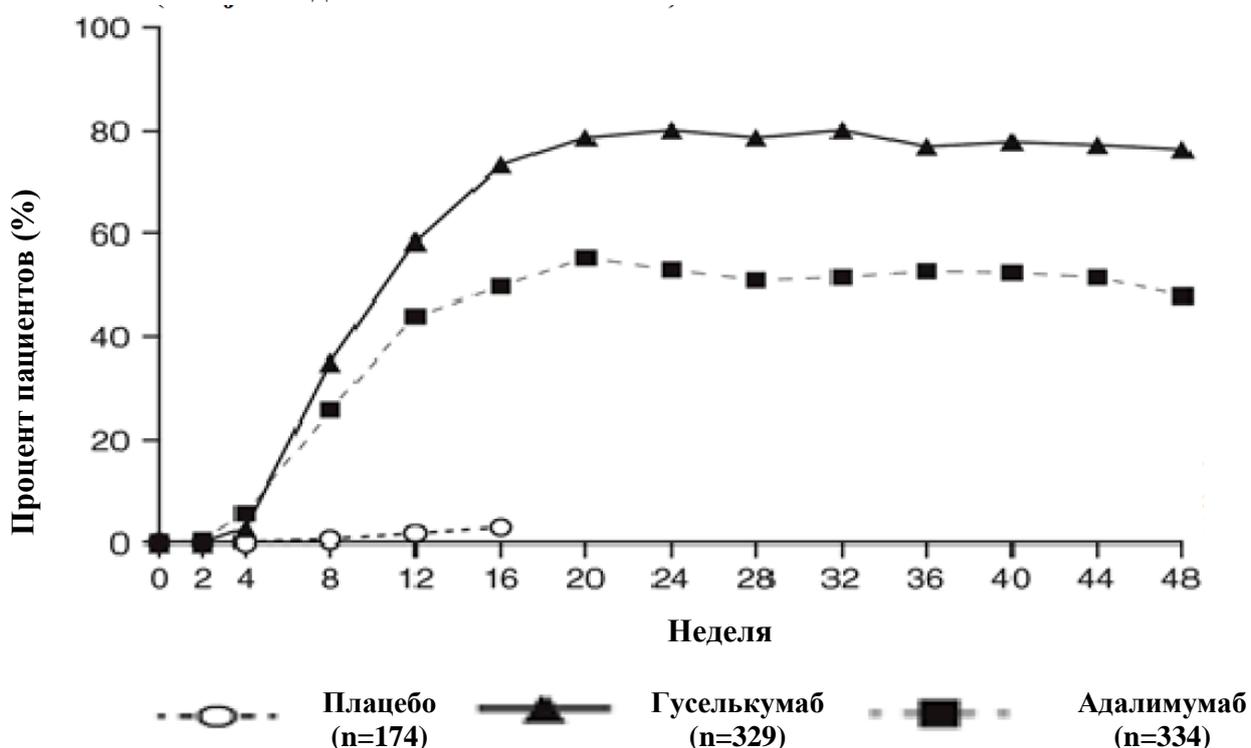
<sup>e</sup> p <0.001 для сравнения между гуселькумабом и адалимумабом.

#### *Ответ в долгосрочной перспективе*

Гуселькумаб продемонстрировал эффективность в отношении быстрого ответа на терапию со значительным более высоким процентным улучшением показателей по шкале PASI по сравнению с плацебо уже на 2-й неделе (p <0.001). Процент пациентов, достигших PASI 90, был численно выше в группе, получавшей гуселькумаб, по сравнению с группой, получавшей адалимумаб, начиная с 8 недели, при этом разница

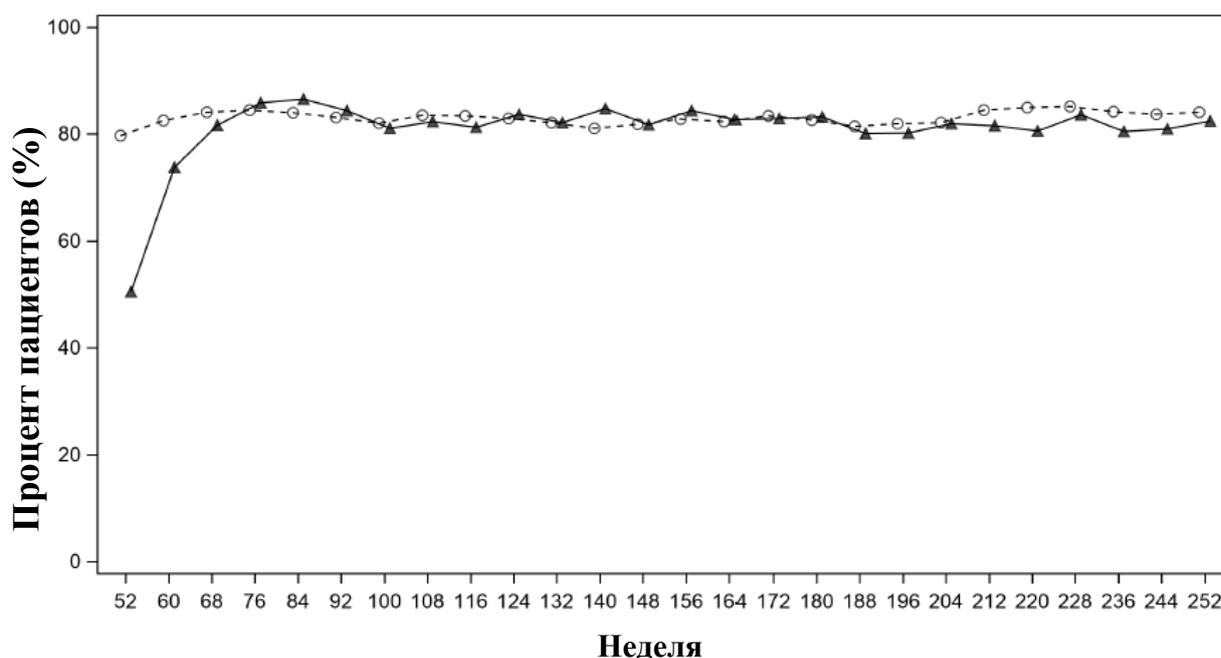
достигала максимума на 20 неделе (VOYAGE 1 и VOYAGE 2) и сохранялась до 48 недели (VOYAGE 1) (см. рисунок 1).

**Рисунок 1. Процент пациентов, у которых наблюдался ответ PASI 90 спустя 48 недель во время визита (пациенты, рандомизированные на неделе 0) в исследовании VOYAGE 1**



В исследовании VOYAGE 1 для пациентов, получавших непрерывное лечение гуселькумабом, показатель ответа PASI 90 сохранялся с 52 по 252 неделю. Для пациентов, рандомизированных в группу адалимумаба на неделе 0, которые перешли на гуселькумаб на 52 неделе, частота ответа PASI 90 увеличивалась с 52 недели по 76 неделю и затем сохранялась до 252 недель (см. рисунок 2).

**Рисунок 2. Процент пациентов, которые достигли PASI 90 во время визита открытой фазе исследования VOYAGE 1**



Кол-во пациентов	
Гуселькумаб	468 466 459 459 456 453 448 449 447 446 444 439 436 432 420 421 416 416 411 411 406 401 393 398 398 391
С адалимумаба на гуселькумаб	279 279 278 276 276 275 275 273 272 270 270 270 269 269 261 264 263 261 257 256 255 253 250 251 252 246

---⊖---
**Гуселькумаб**
—▲—
**С адалимумаба на гуселькумаб**

Эффективность и безопасность гуселькумаба была продемонстрирована независимо от возраста, пола, расы, массы тела, расположения бляшек, исходного значения индекса площади и тяжести псориаза PASI, сопутствующего псориатического артрита и предшествующего применения биологической терапии. Гуселькумаб был эффективен у пациентов, ранее не получавших системную терапию, биологическую терапию и у пациентов, ранее получавших биологическую терапию.

В исследовании VOYAGE 2 88.6% пациентов, получавших поддерживающую терапию гуселькумабом на 48 неделе, достигли PASI 90 по сравнению с 36.8% пациентами, которые прекратили терапию на 28 неделе ( $p < 0.001$ ). Потеря ответа PASI 90 была отмечена уже через 4 недели после прекращения применения гуселькумабом со средним временем до потери ответа PASI 90 примерно 15 недель. Среди пациентов, которые прекратили лечение и впоследствии возобновили прием гуселькумаба, 80% пациентов достигли ответа PASI 90 при оценке через 20 недель после начала повторного лечения.

В исследовании VOYAGE 2 среди 112 пациентов, рандомизированных в группу адалимумаба, которые не достигли PASI 90 на 28 неделе, 66% и 76% достигли PASI 90 после 20 и 44 недель применения гуселькумаба, соответственно. Кроме того, среди 95 пациентов, рандомизированных в группу гуселькумаба, которые не достигли PASI 90 на 28 неделе, 36% и 41% достигли PASI 90 на 20 и 44 неделе продолжения применения гуселькумаба, соответственно. Новых данных о безопасности, отмеченных у пациентов, которые перешли от терапии адалимумабом к гуселькумабу, получено не было.

#### *Локальные поражения кожи*

В исследовании VOYAGE 1 и VOYAGE 2 были отмечены значительные улучшения в отношении псориаза волосистой части головы, рук и ног, а также ногтей (согласно Общей оценки состояния кожи головы [ss-IGA], Общей оценки состояния кожи рук и/или ног [hf-PGA], Общей оценки состояния ногтей [f-PGA] и индекса тяжести псориаза ногтей [NAPSI], соответственно) у пациентов, получавших гуселькумаб, в сравнении с пациентами, получавшими плацебо, на 16 неделе ( $p < 0.001$ , таблица 4). Гуселькумаб продемонстрировал превосходство в сравнении с адалимумабом при псориазе кожи головы, рук и ног на 24-й неделе (исследование VOYAGE 1 и VOYAGE 2) и на 48-й неделе (исследование VOYAGE 1) ( $p \leq 0.001$ , за исключением псориаза рук и ног на 24-й неделе [исследование VOYAGE 2] и на 48-й неделе. [исследование VOYAGE 1],  $p < 0.05$ ).

**Таблица 4. Обзор ответа на терапию локальных поражений кожи в исследованиях VOYAGE 1 и VOYAGE 2**

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Плацебо	Гуселькумаб	Адалимумаб	Плацебо	Гуселькумаб	Адалимумаб
<b>ss-IGA (N)<sup>a</sup></b>	145	277	286	202	408	194
<b>ss-IGA 0/1<sup>b</sup>, n (%)</b>						
Неделя 16	21 (14.5)	231 (83.4) <sup>c</sup>	201 (70.3) <sup>d</sup>	22 (10.9)	329 (80.6) <sup>c</sup>	130 (67.0) <sup>d</sup>
<b>hf-PGA (N)<sup>a</sup></b>	43	90	95	63	114	56
<b>hf-PGA 0/1<sup>b</sup>, n (%)</b>						
Неделя 16	6 (14.0)	66 (73.3) <sup>c</sup>	53 (55.8) <sup>d</sup>	9 (14.3)	88 (77.2) <sup>c</sup>	40 (71.4) <sup>d</sup>
<b>f-PGA (N)<sup>a</sup></b>	88	174	173	123	246	124
<b>f-PGA 0/1, n (%)</b>						
Неделя 16	14 (15.9)	68 (39.1) <sup>e</sup>	88 (50.9) <sup>d</sup>	18 (14.6)	128 (52.0) <sup>e</sup>	74 (59.7) <sup>d</sup>

<b>NAPSI (N)<sup>a</sup></b>	99	194	191	140	280	140
<b>Процент улучшений, среднее значение (CO)</b>						
<b>Неделя 16</b>	-0.9 (57.9)	34.4 (42.4) <sup>e</sup>	38.0 (53.9) <sup>d</sup>	1.8 (53.8)	39.6 (45.6) <sup>e</sup>	46.9 (48.1) <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Включает пациентов исключительно со значениями по шкалам ss-IGA, f-PGA, hf-PGA >2 от исходных значений или исходных значений по шкале NAPSI >0

<sup>b</sup> Включает пациентов исключительно достигших значений >2-кратных улучшений от исходных значений по шкале ss-IGA и/или hf-PGA

<sup>c</sup> p <0.001 для сравнения гуселькумаба и плацебо для основных вторичных конечных точек

<sup>d</sup> сравнения гуселькумаба и адалимумаба не проводились

<sup>e</sup> p <0.001 для сравнения гуселькумаба и плацебо

*Качество жизни, связанное с состоянием здоровья/ результаты, основанные на опросе пациентов*

В исследовании VOYAGE 1 и VOYAGE 2 у пациентов, принимавших гуселькумаб по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, на 16 неделе, наблюдалось значительное улучшение качества жизни, связанного со здоровьем, которое измерялось с помощью Индекса качества жизни при заболеваниях кожи (DLQI), а также симптомов (зуд, боль, жжение, покалывание и стянутость кожи) и признаков псориаза (сухость кожи, растрескивание, образование псориагических чешуек, шелушение или отслаивание, покраснение и кровотечение) согласно Дневнику объективных и субъективных симптомов псориаза, у пациентов группы гуселькумаба в сравнении с пациентами группы плацебо на 16-й неделе (таблица 5). Признаки улучшения по результатам лечения, основанных на опросе пациентов, сохранялись до 24-й недели (исследование VOYAGE 1 и VOYAGE 2) и 48-й недели (исследование VOYAGE 1). В исследовании VOYAGE 1, у пациентов, получавших длительное лечение гуселькумабом, улучшения сохранялись во время открытой фазы исследования до 252 недель (таблица 6).

**Таблица 5. Обзор результатов, основанных на опросе пациентов, в исследованиях VOYAGE 1 и VOYAGE 2 на 16-й неделе**

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Плацебо	Гуселькумаб	Адалимумаб	Плацебо	Гуселькумаб	Адалимумаб
<b>DLQI</b> пациенты с исходным значением	170	322	328	248	495	247
<b>Изменение от исходного уровня, среднее значение (стандартное отклонение)</b>						
<b>Неделя 16</b>	-0.6 (6.4)	-11.2 (7.2) <sup>c</sup>	-9.3 (7.8) <sup>b</sup>	-2.6 (6.9)	-11.3 (6.8) <sup>c</sup>	-9.7 (6.8) <sup>b</sup>
<b>PSSD Шкала симптомов,</b> пациенты с исходными значениями по шкале >0	129	248	273	198	410	200
<b>Шкала симптомов = 0, n (%)</b>						
<b>Неделя 16</b>	1 (0.8)	67 (27.0) <sup>a</sup>	45 (16.5) <sup>b</sup>	0	112 (27.3) <sup>a</sup>	30 (15.0) <sup>b</sup>
<b>PSSD Шкала признаков,</b> пациенты с исходными значениями по шкале >0	129	248	274	198	411	201
<b>Шкала признаков = 0, n (%)</b>						
<b>Неделя 16</b>	0	50 (20.2) <sup>a</sup>	32 (11.7) <sup>b</sup>	0	86 (20.9) <sup>a</sup>	21 (10.4) <sup>b</sup>

<sup>a</sup> p <0.001 для сравнения гуселькумаба и плацебо

<sup>b</sup> сравнения гуселькумаба и адалимумаба не проводились

<sup>c</sup> p <0.001 для сравнения гуселькумаба и плацебо для основных вторичных конечных точек

**Таблица 6. Обзор результатов, основанных на опросе пациентов в открытой фазе исследования VOYAGE 1**

	Гуселькумаб			Адалимумаб - Гуселькумаб		
	Неделя 76	Неделя 156	Неделя 252	Неделя 76	Неделя 156	Неделя 252
<b>DLQI</b> пациенты с исходным значением >1, n	445	420	374	264	255	235
Пациенты с DLQI 0/1	337 (75.7%)	308 (73.3%)	272 (72.7%)	198 (75.0%)	190 (74.5%)	174 (74.0%)
<b>PSSD Шкала симптомов,</b> пациенты с исходными значениями по шкале >0	347	327	297	227	218	200
Значения симптомов = 0, n (%)	136 (39.2%)	130 (39.8%)	126 (42.4%)	99 (43.6%)	96 (44.0%)	96 (48.0%)
<b>PSSD Шкала признаков,</b> пациенты с исходными значениями по шкале >0	347	327	297	228	219	201
Значение признаков = 0, n (%)	102 (29.4%)	94 (28.7%)	98 (33%)	71 (31.1%)	69 (31.5%)	76 (37.8%)

В исследовании VOYAGE 2 при применении гуселькумаба у пациентов наблюдались значительные улучшения исходных значений, связанных с качеством жизни, связанное с состоянием здоровья, показателей тревожности и депрессии, ограничений на работу на 16 неделе в отличие от группы плацебо, что было определено по Краткому опроснику по оценке состояния здоровья из 36 пунктов (SF-36), Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) и Опроснику выраженности ограничений трудовой деятельности (WLQ), соответственно.

Улучшения согласно SF-36, HADS и WLQ сохранялись до 48 недели и в открытой фазе исследования до 252 недели среди пациентов, рандомизированных для получения поддерживающей терапии на 28 неделе.

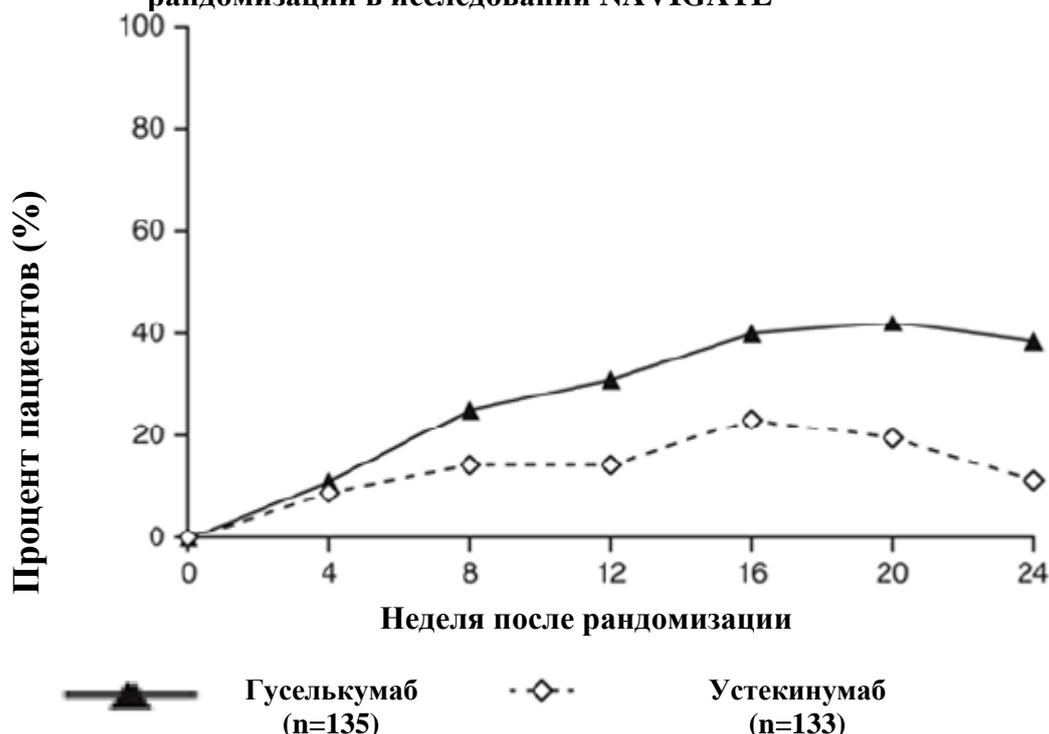
#### *Исследование NAVIGATE*

В исследовании NAVIGATE изучалась эффективность гуселькумаба у пациентов с недостаточным ответом (т.е. у которых не было «чистого» или «минимального» ответа, согласно IGA  $\geq 2$ ) на терапию устекинумабом на 16 неделе. Все пациенты (N=871) получали открытый (немаскированный) устекинумаб (45 мг  $\leq 100$  кг и 90 мг  $> 100$  кг) на 0-й и 4-й неделях. На 16 неделе 268 пациентов с показателем IGA  $\geq 2$  были рандомизированы для продолжения лечения устекинумабом (N=133) каждые 12 недель или для начала лечения гуселькумабом (N=135) на 16 и 20 неделе, и каждые последующие 8 недель. Исходные значения для рандомизированных пациентов были аналогичны значениям в исследовании VOYAGE 1 и VOYAGE 2.

После рандомизации первичной конечной точкой было количество посещений после рандомизации между 12 и 24 неделями, на которых пациенты достигли показателя IGA 0/1 и  $> 2$  кратного улучшения. Пациентов обследовали с четырехнедельными интервалами, в итоге всего четыре визита. Среди пациентов с недостаточным ответом на терапию устекинумабом во время рандомизации, значительное улучшение эффективности наблюдалось у пациентов, которые перешли на терапию гуселькумабом, в сравнении с пациентами, продолжавшими терапию устекинумабом. Между 12 и 24 неделями после рандомизации пациенты, получавшие гуселькумаб достигали показателя IGA 0/1 с улучшением на  $\geq 2$  степени в два раза чаще, чем пациенты, получавшие устекинумаб (в среднем 1.5 визита по сравнению с 0.7, соответственно,  $p < 0.001$ ). Кроме

того, через 12 недель после рандомизации большая часть пациентов, получавших гуселькумаб по сравнению с пациентами, получавшими устекинумаб достигла улучшения IGA 0/1 и  $\geq 2$  кратного улучшения (31.1% по сравнению с 14.3%, соответственно;  $p=0.001$ ) и ответа PASI 90 (48% по сравнению с 23% соответственно,  $p<0.001$ ). Различия в частоте ответа между пациентами, получавшими гуселькумаб и устекинумаб, были отмечены уже через 4 недели после рандомизации (11.1% и 9.0% соответственно) и достигли максимума через 24 недели после рандомизации (см. рисунок 3). Новых данных касаясь безопасности у пациентов, перешедших с устекинумаба на гуселькумаб, не выявлено

**Рисунок 3. Процент пациентов, достигших значения по шкале IGA «чистого» (0) или «минимального» (1) улучшения и, по крайней мере, 2-кратного улучшения с недели 0 по неделю 24 на контрольном визите после рандомизации в исследовании NAVIGATE**



#### Исследование ECLIPSE

Эффективность и безопасность гуселькумаба также изучались в двойном слепом исследовании в сравнении с секукинумабом. Пациенты были рандомизированы в группу гуселькумаба (N=534; 100 мг на неделе 0 и 4, и после каждые 8 недель) или в группу секукинумаба (N=514; 300 мг на неделе 0, 1, 2, 3, 4 и после каждые 4 недели). Последняя доза была принята на 44 неделе в обеих группах.

Исходные характеристики заболевания соответствовали популяции с бляшечным псориазом от умеренной до тяжелой степени со средним значением Площади пораженной поверхности BSA 20%, средним значением индекса площади и тяжести псориаза PASI 18 и Общей оценки состояния пациента исследователем - тяжелой степени для 24% пациентов.

Гуселькумаб превзошел секукинумаб по первичной конечной точке PASI 90 на 48 неделе (84.5% по сравнению с 70.0%,  $p < 0.001$ ). Сравнительные показатели индекса площади и тяжести псориаза PASI представлены в таблице 7.

**Таблица 7. Частота ответов PASI в исследовании ECLIPSE**

	Количество пациентов (%)	
	Гуселькумаб (N = 534)	Секукинумаб (N = 514)
<b>Первичная конечная точка</b> PASI 90 на неделе 48	451 (84.5%) <sup>a</sup>	360 (70.0%)

Основные вторичные конечные точки		
PASI 75 на неделе 12 и неделе 48	452 (84.6%) <sup>b</sup>	412 (80.2%)
PASI 75 на неделе 12	477 (89.3%) <sup>c</sup>	471 (91.6%)
PASI 90 на неделе 12	369 (69.1%) <sup>c</sup>	391 (76.1%)
PASI 100 на неделе 48	311 (58.2%) <sup>c</sup>	249 (48.4%)

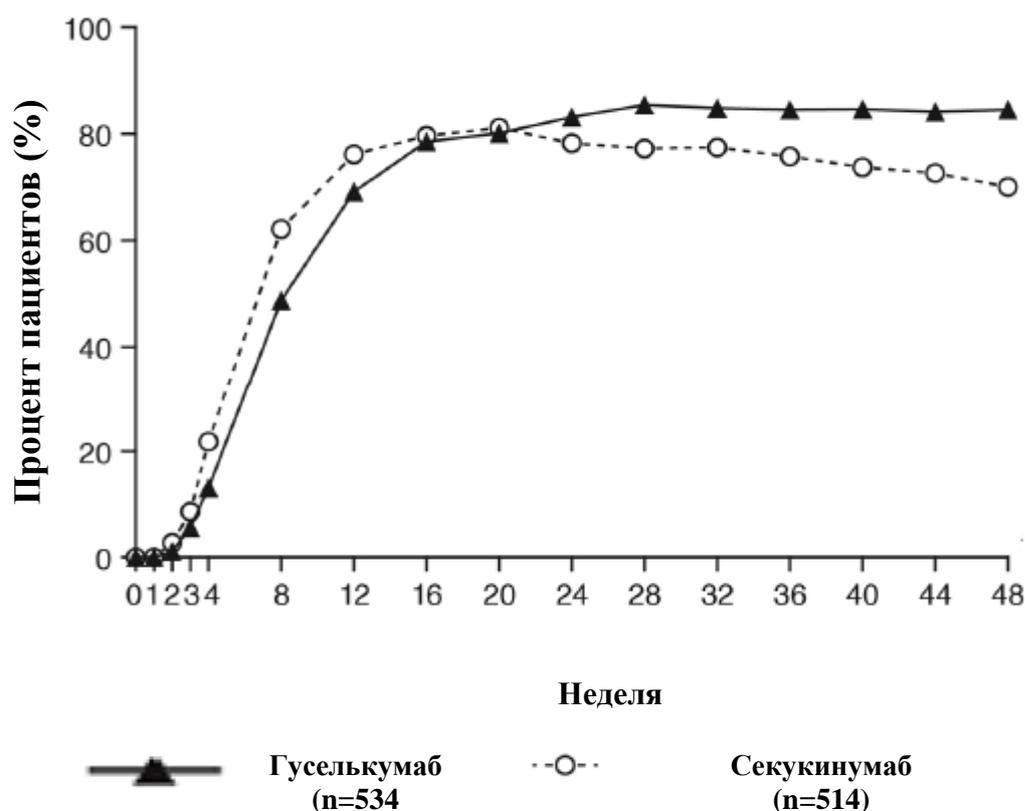
<sup>a</sup> p < 0.001 превосходство

<sup>b</sup> p < 0.001 не меньшая эффективность, p = 0.062 превосходство

<sup>c</sup> официальное статистическое тестирование не проводилось

Показатели PASI 90 для гуселькумаба и секукинумаба до 48 недели представлены на рисунке 4.

**Рисунок 4. Процент пациентов, достигших PASI 90 на 48 неделе при контрольном визите (пациенты, рандомизированные на неделе 0) в исследовании ECLIPSE**



#### Псориазический артрит (ПсА)

Было продемонстрировано что гуселькумаб улучшает симптомы, физические функции и качество жизни, связанное со здоровьем, а также снижает скорость прогрессирования периферических повреждений суставов у взрослых пациентов с активным ПсА.

#### *Исследования DISCOVER 1 и DISCOVER 2*

Безопасность и эффективность применения гуселькумаба по сравнению с плацебо была оценена в двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях III фазы (DISCOVER 1 и DISCOVER 2) с активным ПсА ( $\geq 3$  опухших сустава и  $\geq 3$  болезненных суставов, а также С-реактивный уровень белка (СРБ)  $\geq 0.3$  мг/дл в исследовании DISCOVER 1 и  $\geq 5$  опухших сустава, и  $\geq 5$  болезненных суставов и С-реактивный уровень белка (СРБ)  $\geq 0.6$  мг /дл в исследовании DISCOVER 2), несмотря на терапию традиционными синтетическими болезнью-модифицирующими антиревматическими препаратами (БМАРП), апремиласт, или терапию нестероидными противовоспалительными (НПВП). Пациенты участвовавшим в этих исследованиях был поставлен диагноз ПсА на основании критериев классификации псориазического

артрита (CASPAR) в течение средней продолжительности 4 года. В обоих исследованиях принимали участие пациенты с разными подтипами заболевания, в том числе: полиартикулярный артрит без признака ревматоидных узелков (40%), спондилит с периферическим артритом (30%), асимметричный периферический артрит (23%), дистальное межфаланговое поражение (7%) и мутилирующий артрит (1%). У более чем 65% и 42% пациентов, в обоих исследованиях соответственно, был выявлен энтезит и дактилит в начале исследования и более 75% пациентов имели поражение кожи псориазом с площадью поражения поверхности тела (BSA)  $\geq 3\%$ . В исследованиях DISCOVER 1 и DISCOVER 2 были оценены соответственно 381 и 739 пациентов, которые получали лечение гуселькумабом в дозе 100 мг на 0-й и 4-й неделях с последующим введением каждые 8 недель или гуселькумабом в дозе 100 мг каждые 4 недели или плацебо. На 24-й неделе пациенты, получавшие плацебо в обоих исследованиях, переходили на прием гуселькумаба в дозе 100 мг каждые 4 недели. Приблизительно 58% пациентов в обоих исследованиях продолжали принимать стабильные дозы метотрексата ( $\leq 25$  мг/неделя).

В обоих исследованиях более 90% пациентов ранее принимали традиционные синтетические БМАРП. В исследовании DISCOVER 1 31% пациентов ранее получали лечение анти-ФНО- $\alpha$  агентами. В исследовании DISCOVER 2 все пациенты не получали биологическую терапию.

#### *Признаки и симптомы*

Лечение гуселькумабом привело к значительным улучшениям в показателях активности заболевания по сравнению с применением плацебо на 24-ой неделе. Первичной конечной точкой в обоих исследованиях был процент пациентов, которые достигли ответа на терапию по критерию Американской коллегии ревматологии ACR20 на 24-ой неделе. Ключевые результаты эффективности приведены ниже в Таблице 8.

**Таблица 8. Клинические ответы в исследованиях DISCOVER 1 и DISCOVER 2**

	DISCOVER 1			DISCOVER 2		
	Плацебо (N=126)	100 мг каждые 8 недель (N=127)	100 мг каждые 4 недели (N=128)	Плацебо (N=246)	100 мг каждые 8 недель (N=248)	100 мг каждые 4 недели (N=245)
<b>ACR 20</b>						
Неделя 16	25.4%	52.0% <sup>b</sup>	60.2% <sup>b</sup>	33.7%	55.2% <sup>g</sup>	55.9% <sup>c</sup>
Отличие от плацебо (95% ДИ)	-	26.7 (15.3, 38.1)	34.8 (23.5, 46.0)	-	21.5 (13.1, 30.0)	22.2 (13.7, 30.7)
Неделя 24	22.2%	52.0% <sup>a</sup>	59.4% <sup>a</sup>	32.9%	64.1% <sup>a</sup>	63.7% <sup>a</sup>
Отличие от плацебо (95% ДИ)	-	29.8 (18.6, 41.1)	37.1 (26.1, 48.2)	-	31.2 (22.9, 39.5)	30.8 (22.4, 39.1)
<b>ACR 50</b>						
Неделя 16	12.7%	22.8% <sup>d</sup>	26.6% <sup>c</sup>	9.3%	28.6% <sup>g</sup>	20.8% <sup>c</sup>
Отличие от плацебо (95% ДИ)	-	10.2 (1.0, 19.3)	13.9 (4.4, 23.4)	-	19.3 (12.6, 25.9)	11.5 (5.2, 17.7)
Неделя 24	8.7%	29.9% <sup>b</sup>	35.9% <sup>b</sup>	14.2%	31.5% <sup>g</sup>	33.1% <sup>c</sup>
Отличие от плацебо (95% ДИ)	-	21.4 (12.1, 30.7)	27.2 (17.6, 36.8)	-	17.2 (10.0, 24.4)	18.8 (11.5, 26.1)
<b>ACR 70</b>						
Неделя 24	5.6%	11.8% <sup>d</sup>	20.3% <sup>b</sup>	4.1%	18.5% <sup>g</sup>	13.1% <sup>c</sup>
Отличие от плацебо (95% ДИ)	-	6.4 (-0.3, 13.1)	14.8 (6.9, 22.7)	-	14.5 (9.1, 19.9)	9.0 (4.1, 13.8)

	DISCOVER 1			DISCOVER 2		
	Плацебо (N=126)	100 мг каждые 8 недель (N=127)	100 мг каждые 4 недели (N=128)	Плацебо (N=246)	100 мг каждые 8 недель (N=248)	100 мг каждые 4 недели (N=245)
<b>Изменение LS значений<sup>i</sup> DAS 28 (СРБ) от исходного уровня</b>						
Неделя 24 <sup>c</sup>	-0.70	-1.43 <sup>b</sup>	-1.61 <sup>b</sup>	-0.97	-1.59 <sup>b</sup>	-1.62 <sup>b</sup>
Отличие от плацебо (95% ДИ)	-	-0.73 (-0.98, -0.48)	-0.91 (-1.16, -0.66)	-	-0.61 (-0.80, -0.43)	-0.65 (-0.83, -0.47)
<b>Минимальная активность заболевания (MDA)</b>						
Неделя 24	11.1%	22.8% <sup>f</sup>	30.5% <sup>e</sup>	6.1%	25.0% <sup>e</sup>	18.8% <sup>e</sup>
Отличие от плацебо (95% ДИ)	-	11.9 (2.9, 20.9)	19.3 (9.7, 28.9)	-	18.9 (12.8, 25.0)	12.7 (7.0, 18.4)
<b>Пациенты с <math>\geq 3\%</math> BSA и IGA <math>\geq 2</math></b>						
	n=78	n=82	n=89	n=183	n=176	n=184
<b>IGA<sup>h</sup></b>						
Неделя 24	15.4%	57.3% <sup>b</sup>	75.3% <sup>b</sup>	19.1%	70.5% <sup>b</sup>	68.5% <sup>b</sup>
Отличие от плацебо (95% ДИ)	-	42.0 (28.9, 55.1)	60.0 (48.3, 71.8)	-	50.9 (42.2, 59.7)	49.8 (41.2, 58.4)
<b>PASI 90</b>						
Неделя 16	10.3%	45.1% <sup>e</sup>	52.8% <sup>e</sup>	8.2%	55.1% <sup>e</sup>	53.8% <sup>e</sup>
Отличие от плацебо (95% ДИ)	-	34.9 (22.2, 47.6)	42.6 (30.5, 54.8)	-	46.6 (38.4, 54.8)	45.6 (37.6, 53.6)
Неделя 24	11.5%	50.0% <sup>e</sup>	62.9% <sup>e</sup>	9.8%	68.8% <sup>e</sup>	60.9% <sup>e</sup>
Отличие от плацебо (95% ДИ)	-	38.6 (25.8, 51.4)	51.7 (39.7, 63.7)	-	58.6 (50.6, 66.6)	51.3 (43.2, 59.3)

<sup>a</sup> p < 0.001 (первичная конечная точка)

<sup>b</sup> p < 0.001 (основная вторичная конечная точка)

<sup>c</sup> p = 0.006 (основная вторичная конечная точка)

<sup>d</sup> не является статистически значимым p=0.086 основная вторичная конечная точка)

<sup>e</sup> номинальное p < 0.001

<sup>f</sup> номинальное p = 0.012

<sup>g</sup> формально не тестировался в процедуре иерархического тестирования, номинальное p < 0.001 (основная вторичная конечная точка)

<sup>h</sup> определяется как ответ IGA «чистый» (0) или «минимальный» (1) и  $\geq 2$ -кратное снижение от исходного уровня в оценке псориаза IGA

<sup>i</sup>Изменение LS значений = среднее изменение, рассчитанное методом наименьших квадратов

Клинический ответ сохранялся до 52 недели, что оценивалось по показателям ответа ACR 20/50/70, DAS 28 (СРБ), MDA, IGA и PASI 90 в DISCOVER 1 и DISCOVER 2 (см. таблицу 9).

**Таблица 9. Клинические ответы в исследованиях DISCOVER 1 и DISCOVER 2 на 52<sup>a</sup>-й неделе**

	DISCOVER 1		DISCOVER 2	
	Гуселькумаб 100 мг каждые 8 недель	Гуселькумаб 100 мг каждые 4 недели	Гуселькумаб 100 мг каждые 8 недель	Гуселькумаб 100 мг каждые 4 недели
<b>ACR 20</b>				

N <sup>b</sup> Ответ %	112 67.9%	124 75.8%	234 79.1%	228 75.9%
<b>ACR 50</b>				
N <sup>b</sup> Ответ %	113 43.4%	124 55.6%	234 51.3%	228 49.1%
<b>ACR 70</b>				
N <sup>b</sup> Ответ %	114 28.9%	124 29.8%	234 29.5%	228 28.1%
<b>Изменение DAS 28 (СРБ) от исходного уровня</b>				
N <sup>c</sup> Значение (SD)	112 -2.03 (1.250)	123 -1.99 (1.062)	234 -2.08 (1.121)	227 -2.11 (1.128)
<b>МАЗ</b>				
N <sup>b</sup> Ответ %	112 33.9%	124 40.3%	234 32.9%	228 36.8%
<b>Пациенты с <math>\geq 3\%</math> BSA и IGA <math>\geq 2</math> на исходном уровне</b>				
<b>IGA ответ</b>				
N <sup>b</sup> Ответ %	75 69.3%	88 83.0%	170 77.1%	173 84.4%
<b>PASI 90</b>				
N <sup>b</sup> Ответ %	75 66.7%	88 76.1%	170 77.1%	173 81.5%

<sup>a</sup> Нет группы плацебо после 24 недели

<sup>b</sup> Оцениваемые пациенты с наблюдаемым статусом ответа.

<sup>c</sup> У пациентов наблюдается изменение по сравнению с исходным уровнем.

Клинический ответ сохранялся до 100-й недели, что оценивалось по показателям ответа ACR 20/50/70, DAS 28 (СРБ), MDA, IGA и PASI 90 в исследовании DISCOVER 2 (см. Таблицу 10).

**Таблица 10. Клинические ответы в исследовании DISCOVER 2 на 100<sup>a</sup>-й неделе**

	Гуселькумаб 100 мг каждые 8 недель	Гуселькумаб 100 мг каждые 4 недели
<b>ACR 20</b>		
N <sup>b</sup> Ответ %	223 82.1%	219 84.9%
<b>ACR 50</b>		
N <sup>b</sup> Ответ %	224 60.7%	220 62.3%
<b>ACR 70</b>		
N <sup>b</sup> Ответ %	224 39.3%	220 38.6%
<b>Изменение DAS 28 (СРБ) от исходного уровня</b>		

N <sup>c</sup>	223	219
Значение (SD)	-2.37 (1.215)	-2.36 (1.120)
<b>MDA</b>		
N <sup>b</sup>	224	220
Ответ %	44.6%	42.7%
<i>Пациенты с <math>\geq 3\%</math> BSA и IGA <math>\geq 2</math> на исходном уровне</i>		
<b>IGA Response</b>		
N <sup>b</sup>	165	170
Ответ %	76.4%	82.4%
<b>PASI 90</b>		
N <sup>b</sup>	164	170
Ответ %	75.0%	80.0%

<sup>a</sup> Нет группы плацебо после 24 недели

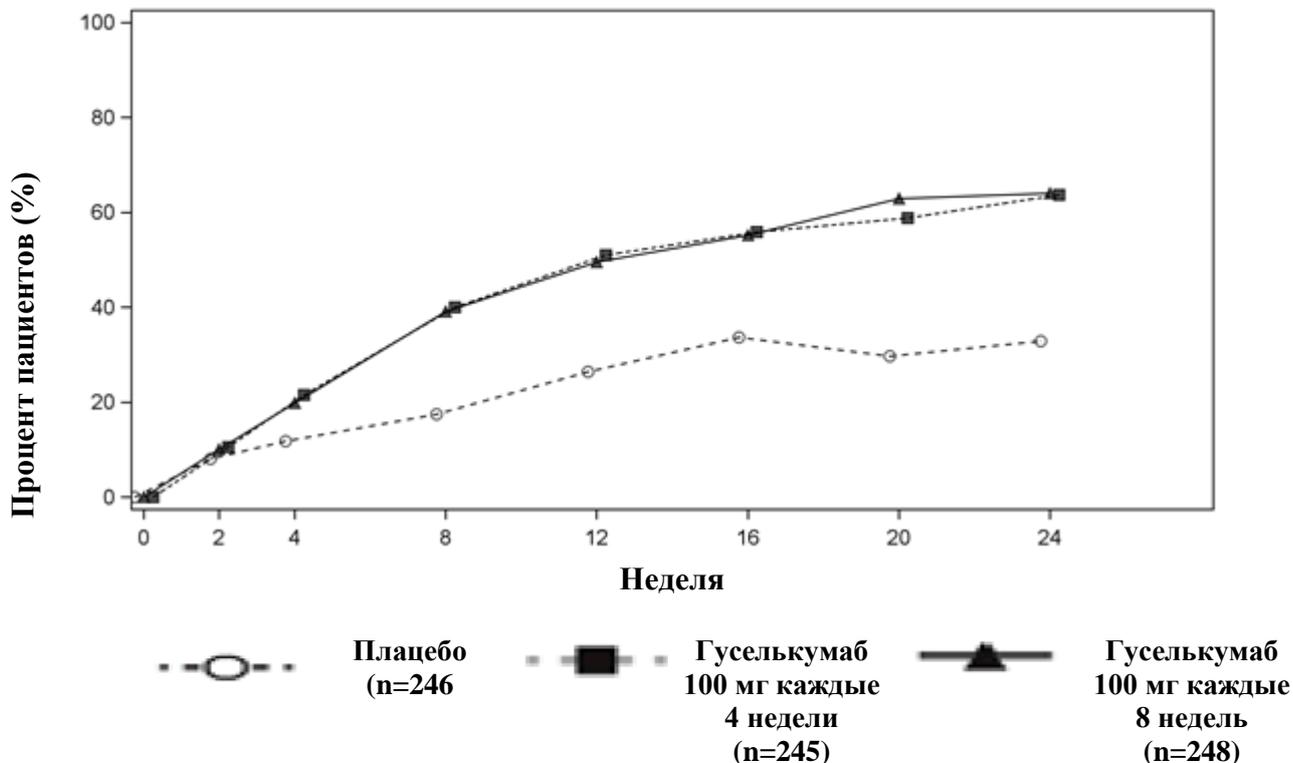
<sup>b</sup> Оцениваемые пациенты с наблюдаемым статусом ответа.

<sup>c</sup> У пациентов наблюдается изменение по сравнению с исходным уровнем.

#### Ответ в долгосрочной перспективе

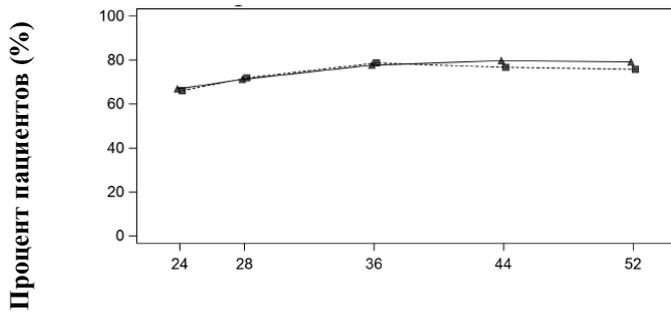
В исследовании DISCOVER 2 более высокий ответ ACR 20 наблюдался в обеих группах гуселькумаба по сравнению с плацебо уже на 4-й неделе, и разница в лечении продолжала увеличиваться с течением времени до 24-й недели (рис. 5).

**Рисунок 5. Ответ ACR 20 во время визита 24 недели в исследовании DISCOVER 2**



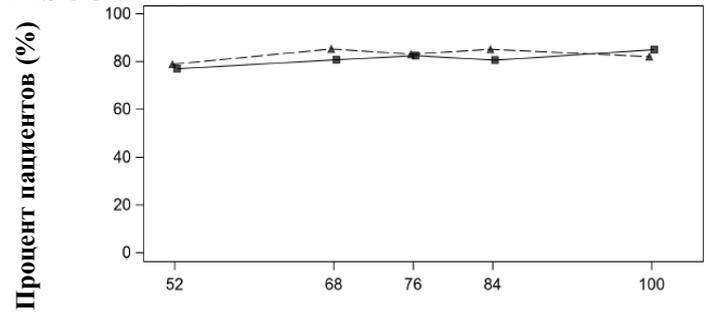
В исследовании DISCOVER 2 у пациентов, получавших непрерывное лечение гуселькумабом на 24-й неделе, ответ ACR 20 сохранялся с 24-й по 52-ю неделю (см. рисунок 6). У пациентов, получавших непрерывное лечение гуселькумабом на 52-й неделе, ответ ACR 20 сохранялся с 52-й по 100-ю неделю (см. рисунок 7).

**Рисунок 6. Ответ ACR 20 во время визита с 24 недели по 52 неделю в исследовании DISCOVER 2**



Кол-во пациентов	Недели				
	24	28	36	44	52
Гуселькумаб 100 мг каждые 8 недель	238	236	238	232	234
Гуселькумаб 100 мг каждые 4 недели	234	232	230	223	228

**Рисунок 7. Ответ ACR 20 во время визита с 52-й недели по 100-ю неделю в исследовании DISCOVER 2**



Кол-во пациентов	Недели				
	52	68	76	84	100
Гуселькумаб 100 мг каждые 8 недель	232	229	225	221	223
Гуселькумаб 100 мг каждые 4 недели	226	218	223	217	219

Ответы, наблюдаемые в группах гуселькумаба, были одинаковыми независимо от сопутствующего применения традиционных синтетических БМАРП, включая метотрексат (DISCOVER 1 и DISCOVER 2). Кроме того, возраст, пол, раса, масса тела и предыдущее применение традиционных синтетических БМАРП (DISCOVER 1 и DISCOVER 2) и предыдущего использования анти-ФНО- $\alpha$  (DISCOVER 1) не выявило различий в ответе на гуселькумаб среди этих подгрупп.

В исследованиях DISCOVER 1 и DISCOVER 2 улучшения были продемонстрированы по всем компонентам оценок ACR, включая оценку боли пациентом. На 24-й неделе в обоих исследованиях доля пациентов, достигших ответа по модифицированным критериям ответа ПсА (PsARC), была выше в группах гуселькумаба по сравнению с плацебо. Ответы PsARC сохранялись с 24-й по 52-ю неделю в исследовании DISCOVER 1 и на 100-й неделе в исследовании DISCOVER 2.

Дактилит и энтезит оценивали на основе объединенных данных из DISCOVER 1 и DISCOVER 2. На 24-й неделе среди пациентов с дактилитом на исходном уровне доля пациентов с разрешенным дактилитом была больше в группе, получавших гуселькумаб каждые 8 недель (59.4%, номинальное  $p < 0.001$ ) и в группе, получавших гуселькумаб каждые 4 недели (63.5%,  $p = 0.006$ ) по сравнению с плацебо (42.2%). На 24 неделе среди пациентов с энтезитом на исходном уровне доля пациентов с разрешенным энтезитом была больше в группе, получавших гуселькумаб каждые 8 недель (49.6%, номинальное  $p < 0.001$ ) и в группе, получавших гуселькумаб каждые 4 недели (44.9%,  $p = 0.006$ ) по сравнению с плацебо (29.4%). На 52-й неделе доля пациентов достигших полного устранения признаков дактилита (81.2% в группе терапии каждые 8 недель и 80.4% в группе терапии каждые 4 недели) и пациентов достигших полного устранения признаков энтезита (62.7% в группе терапии каждые 8 недель и 60.9% в группе терапии каждые 4

недели) сохранялись. В исследовании DISCOVER 2 среди пациентов с исходным дактилитом и энтезитом доля пациентов с полным устранением признаков дактилита (91.1% в группе терапии каждые 8 недель и 82.9% в группе терапии каждые 4 недели) и полным устранением признаков энтезита (77.5% в группе терапии каждые 8 недель и 67.7% в группе терапии каждые 4 недели) сохранялась на 100 неделе.

В исследованиях DISCOVER 1 и DISCOVER 2 пациенты, получавшие гуселькумаб, у которых был спондилит с периферическим артритом в качестве основного проявления, продемонстрировали большее улучшение по сравнению с исходным уровнем индекса активности заболевания анкилозирующего спондилита (BASDAI) по сравнению с плацебо на 24 неделе. Улучшение BASDAI сохранялось с 24-й по 52-ю неделю в исследовании DISCOVER 1 и на 100-й неделе в исследовании DISCOVER 2.

*Рентгенографический ответ*

В исследовании DISCOVER 2 ингибирование прогрессирования структурных повреждений измерялось рентгенологически и выражалось как среднее изменение по сравнению с исходным показателем модифицированного метода Ван-дер-Хейде-Шарпа (vdH-S). На 24 неделе группа, получавшая гуселькумаб каждые 4 недели продемонстрировала статистически значимо меньшее рентгенографическое прогрессирование, а группа, получавшая гуселькумаб каждые 8 недель показала численно меньшее прогрессирование, чем плацебо (таблица 11). Наблюдаемое преимущество режима дозирования гуселькумаба каждые 4 недели в отношении ингибирования рентгенографического прогрессирования (т.е. меньшее среднее изменение от исходного уровня показателем модифицированного метода vdH-S в группе каждые 4 недели по сравнению с плацебо) было наиболее выражено у пациентов с высоким значением С-реактивного белка и большим количеством суставов с эрозиями на исходном уровне.

**Таблица 11. Изменение общего показателя vdH-S по сравнению с исходным уровнем на 24 неделе в исследовании DISCOVER 2**

	N	Изменение LS значений <sup>c</sup> (95% ДИ <sup>d</sup> ) по сравнению с исходным уровнем модифицированного показателя vdH-S на 24 неделе
Плацебо	246	0.95 (0.61, 1.29)
Гуселькумаб 100 мг каждые 8 недель	248	0.52 <sup>a</sup> (0.18, 0.86)
Гуселькумаб 100 мг каждые 4 недели	245	0.29 <sup>b</sup> (-0.05, 0.63)

<sup>a</sup> не является статистически значимым  $p = 0.068$  (основная вторичная конечная точка)

<sup>b</sup>  $p = 0.006$  (основная вторичная конечная точка)

<sup>c</sup> Изменение LS значений = среднее изменение, рассчитанное методом наименьших квадратов

<sup>d</sup> ДИ = доверительный интервал

На 52 неделе среднее изменение общего модифицированного показателя vdH-S от исходного уровня было аналогичным в группах гуселькумаба каждые 8 недель и каждые 4 недели (таблица 12).

**Таблица 12. Изменение общего модифицированного показателя vdH-S по сравнению с исходным уровнем на 52 неделе в DISCOVER 2**

	N <sup>a</sup>	Среднее изменение (SD <sup>b</sup> ) от исходного уровня общего модифицированного показателя vdH-S
<b>Неделя 52</b>		

Гуселькумаб 100 мг каждые 8 недель	235	0.97 (3.623)
Гуселькумаб 100 мг каждые 4 недели	229	1.07 (3.843)
<b>Неделя 100</b>		
Гуселькумаб 100 мг каждые 8 недель	216	1.50 (4.393)
Гуселькумаб 100 мг каждые 4 недели	211	1.68 (7.018)

<sup>a</sup> Оцениваемые пациенты наблюдали изменение в течение указанного периода времени <sup>b</sup> SD = стандартное отклонение

Примечание: нет группы плацебо после 24 недели

#### *Функциональный статус и качество жизни, связанное с состоянием здоровья*

В исследованиях DISCOVER 1 и DISCOVER 2 пациенты, получавшие гуселькумаб, продемонстрировали значительное улучшение ( $p < 0.001$ ) физических функций по сравнению с плацебо, по результатам опросника оценки состояния здоровья (HAQ-DI) на 24 неделе. Улучшения в HAQ-DI сохранялись с 24 по 52 неделю в исследовании DISCOVER 1 и на 100 неделю в исследовании DISCOVER 2.

Значительное улучшение по сравнению с исходным уровнем по суммарной оценке физических компонентов опросника SF-36 наблюдалось у пациентов, получавших гуселькумаб, по сравнению с плацебо на 24-й неделе в исследовании DISCOVER 1 ( $p < 0.001$  для обеих групп дозирования) и исследовании DISCOVER 2 ( $p = 0.006$  для группы каждые 4 недели). На 24-й неделе у пациентов, получавших гуселькумаб, в обоих исследованиях наблюдались значительные улучшения по сравнению с исходным уровнем по шкале функциональной оценки терапии хронического заболевания и утомляемости (FACIT-F) по сравнению с плацебо. В исследовании DISCOVER 2 наблюдались значительные улучшения качества жизни, связанное с состоянием здоровья по индекса качества жизни при заболеваниях кожи DLQI, наблюдалось у пациентов, получавших гуселькумаб, по сравнению с плацебо на 24 неделе. Улучшения в SF-36 PCS, FACIT-F и DLQI сохранялись с 24 по 52 неделю в исследовании DISCOVER 1 и на 100 неделю в исследовании DISCOVER 2.

#### *Дети*

Европейское агентство по лекарственным средствам отложило обязательство предоставлять результаты исследований применения Тремфея при терапии бляшечного псориаза и псориатического артрита в одной или нескольких подгрупп населения детского возраста (см. раздел 4.2 для получения информации об использовании препарата у детей).

## **5.2 Фармакокинетические свойства**

### *Абсорбция*

У здоровых добровольцев после однократной подкожной инъекции в дозе 100 мг средняя максимальная концентрация гуселькумаба в плазме крови ( $C_{max}$ ) составляла  $8.09 \pm 3.68$  мкг/мл и достигалась примерно через 5.5 дней от момента введения.

Равновесная плазменная концентрация гуселькумаба достигалась к 20-ой неделе после подкожного введения 100 мг гуселькумаба на 0-ой и 4-ой неделях с последующими введениями каждые 8 недель. В ходе 2 клинических исследований бляшечного псориаза III фазы среднее значение равновесной плазменной концентрации гуселькумаба составило соответственно  $1.15 \pm 0.73$  мкг/мл и  $1.23 \pm 0.84$  мкг/мл.

Фармакокинетика гуселькумаба у пациентов с псориатическим артритом была аналогичной, как у пациентов с псориазом. После подкожного введения 100 мг препарата Тремфея через 0, 4 недели и каждые 8 недель после этого средняя минимальная остаточная концентрация гуселькумаба в состоянии равновесия в сыворотке крови составляла приблизительно 1.2 мкг/л. После подкожного введения 100 мг препарата Тремфея каждые 4 недели средняя минимальная остаточная концентрация гуселькумаба в состоянии равновесия в сыворотке крови составляла приблизительно 3.8 мкг/мл.

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

#### *Распределение*

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

#### *Биотрансформация*

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

#### *Элиминация*

Средний системный клиренс (CL) после однократного внутривенного введения у здоровых добровольцев составлял в различных исследованиях от 0.288 до 0.479 л/сутки. Средний период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) гуселькумаба составлял в различных исследованиях около 17 суток у здоровых добровольцев и от 15 до 18 суток у пациентов с бляшечным псориазом.

Популяционный фармакокинетический анализ показал, что одновременный прием НПВП, пероральных кортикостероидов и традиционных синтетических БМАРП, таких как метотрексат, не влиял на клиренс гуселькумаба.

#### *Линейность (нелинейность)*

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

#### *Пожилые пациенты*

Специальные исследования применения препарата у пожилых пациентов не проводились. Среди 1384 пациентов с бляшечным псориазом, получавших терапию гуселькумабом в клинических исследованиях III фазы и включенных в популяционный фармакокинетический анализ, 70 пациентов были в возрасте от 65 лет и старше, включая 4-х пациентов в возрасте от 75 лет и старше. Среди 746 пациентов с псориатическим артритом, получавших терапию гуселькумабом в клинических исследованиях III фазы, всего 38 пациентов были в возрасте от 65 лет и старше, и ни одного в возрасте 75 лет и старше.

Популяционный фармакокинетический анализ пациентов с бляшечным псориазом и псориатическим артритом показал отсутствие существенных изменений параметров CL/F среди пациентов в возрасте от 65 лет и старше в сравнении с пациентами в возрасте младше 65 лет, что предполагает отсутствие необходимости коррекции дозы у пациентов пожилого возраста.

#### *Пациенты с нарушением функции почек или печени*

Не проводилось специальных исследований для оценки влияния нарушения функции почек или печени на фармакокинетику гуселькумаба. Ожидается, что почечная элиминация интактного гуселькумаба, моноклонального антитела типа IgG, будет низкой и имеет второстепенное значение; аналогичным образом не ожидается, что нарушения функции печени повлияют на клиренс гуселькумаба, поскольку

моноклональные антитела типа IgG в основном выводятся через внутриклеточный катаболизм.

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

Доклинические данные не показали наличия особого риска для человека на основе рутинных фармакологических исследований безопасности, токсического воздействия при повторном введении, токсического воздействия на репродуктивную функцию и до- и послеродовое развитие.

В исследованиях токсического воздействия при повторном введении гуселькумаба обезьяны *Cynomolgus* хорошо переносили повторное внутривенное и подкожное введение препарата. Еженедельная доза при подкожном введении составила 50 мг/кг для обезьяны, в результате значения воздействия (AUC) и  $C_{max}$  были по крайней мере в 49 раз и >200 раз выше, соответственно, в отличие от значений при клиническом исследовании фармакокинетики. Кроме того, не наблюдалось никаких иммунотоксичных побочных эффектов или нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы, отмеченных при проведении фармакологических исследований безопасности, исследований токсического воздействия при повторном введении или фармакологического исследования безопасности со стороны сердечно-сосудистой системы у обезьян *Cynomolgus*.

При гистопатологическом анализе животных, получавших лечение в течение 24 недель или после 12-недельного периода восстановления, в течение которого в сыворотке крови обнаруживалась активная субстанция, не наблюдалось предраковых изменений.

Исследования мутагенности или канцерогенности гуселькумаба не проводились.

Гуселькумаб не был обнаружен в грудном молоке обезьян *Cynomolgus*, анализ был проведен на 28 день после родов.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1 Перечень вспомогательных веществ**

Сахароза

L-гистидин

L-гистидина гидрохлорида моногидрат

Полисорбат 80

Вода для инъекций

### **6.2 Несовместимость**

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

### **6.3 Срок годности**

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

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

Хранить в оригинальной упаковке, в защищенном от света месте при температуре от 2 °C до 8 °C. Не замораживать! Не встряхивать!

Хранить в недоступном для детей месте.

### **6.5 Форма выпуска и упаковка**

По 1 мл раствора в шприце из стекла I типа, помещенном в автоинжектор для одноразового использования. 1 автоинжектор вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещается в картонную пачку.

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

Перед инъекцией необходимо достать одноразовый автоинжектор из холодильника и в течение 30 минут подержать её при комнатной температуре. Не встряхивать!

Перед использованием рекомендуется провести визуальный осмотр автоинжектора. Раствор является прозрачным, бесцветным или светло-желтым, и может содержать небольшое количество прозрачных или белых белковых частиц. Для растворов, содержащих белок, их появление допустимо.

Препарат Тремфея не следует применять, если раствор изменил цвет, является мутным или содержит видимые инородные частицы.

Подробная инструкции по подготовке и введению инъекции препарата Тремфея в автоинжекторе находится в упаковке.

Все количество неиспользованного препарата, а также отходы необходимо утилизировать в соответствии с региональными требованиями.

#### **6.7 Условия отпуска из аптек**

По рецепту

### **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

ООО «Джонсон & Джонсон»

Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, 17/2

Тел.: 8 (495) 755 83 57

Факс: 8 (495) 755 83 58

Адрес электронной почты: [DrugSafetyRU@ITS.JNJ.com](mailto:DrugSafetyRU@ITS.JNJ.com)

### **7.1 ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Казахстан

Филиал ООО «Джонсон & Джонсон» в Республике Казахстан

050040, г. Алматы,

ул. Тимирязева, 42, павильон №23 «А»

Тел.: +7 (727) 356 88 11

Факс: +7 (727) 356 88 13

Адрес электронной почты: [DrugSafetyKZ@its.jnj.com](mailto:DrugSafetyKZ@its.jnj.com)

### **8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

РК-ЛС-5№025157

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

Дата первой регистрации: 01.09.2021

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации):

### **10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте [www.ndda.kz](http://www.ndda.kz)