

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu tıbbi ürün ek izlemeye tabidir. Bu üçgen, yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Advers reaksiyonların nasıl bildirileceğine dair bölüm 4.8'e bakınız.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TREMFYA 100 mg/mL enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır enjektör
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her 1 mL kullanıma hazır enjektör 100 mg guselkumab içerir.

Rekombinant DNA teknolojisi ile Çin Hamster Over (CHO) hücrelerinde üretilen guselkumab, -tamamen insan immünoglobulin G1 lamda (IgG1 λ) monoklonal antikorudur (mAb).

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddelerin tam listesi için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti (enjeksiyon).

Çözelti berrak ve renksiz ila açık sarı renktedir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Plak tip psoriasis

TREMFYA sistemik tedavilere aday olan ve konvansiyonel sistemik tedavilere (örneğin siklosporin, metotreksat veya fototerapi) yanıt vermeyen, bunların kontrendike olduğu veya bu tedavileri tolere edemeyen erişkin hastalarda orta ile şiddetli plak tip psoriasis tedavisinde endikedir.

Psoriatik artrit

TREMFYA, önceki hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç (DMARD) tedavisine yetersiz yanıt veren ya da bu tedaviyi tolere edemeyen aktif psoriatik artriti (PsA) olan erişkin hastaların tedavisinde tek başına veya metotreksat (MTX) ile kombine kullanımda endikedir (bkz. Bölüm 5.1).

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Bu ilaç, endike olduğu hastalıkların teşhis ve tedavisinde deneyimli bir hekimin yönlendirmesi ve gözetimi altında kullanılmak üzere tasarlanmıştır.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Plak tip psoriasis

Tavsiye edilen doz, 0 ve 4. haftalarda subkutan enjeksiyon ile 100 mg, ardından 8 haftada bir (q8w) idame dozudur.

16 haftanın sonunda tedaviye hiç yanıt vermeyen hastalarda tedavinin kesilmesi değerlendirilmelidir.

Psoriatik artrit

Tavsiye edilen doz, 0 ve 4. haftalarda subkutan enjeksiyon ile 100 mg, ardından 8 haftada bir idame dozudur. Klinik karara göre eklem hasarı için yüksek risk taşıyan hastalarda, 4 haftada bir (q4w) 100 mg doz düşünülebilir (bkz. Bölüm 5.1).

24 haftalık tedavinin sonunda tedaviye hiç yanıt vermeyen hastalarda tedavinin sonlandırılması değerlendirilmelidir.

Uygulama şekli:

TREMFYA, subkutan yoldan uygulanır. Mümkünse psoriasis gözlenen deri alanlarını enjeksiyon bölgesi olarak kullanmaktan kaçınılmalıdır.

Hekimin uygun olacağına karar vermesi halinde ve subkutan enjeksiyon tekniği konusunda gerekli eğitimin verilmesinden sonra, hastalar TREMFYA'yı kendi kendine enjekte edebilir. Ancak hekim hastaların uygun şekilde tıbbi açıdan takip edilmesini sağlamalıdır. Hastalara, Kullanma Talimatı'ndaki uygulama şekline uygun olarak çözeltinin tamamını enjekte etmeleri söylenmelidir.

Uygulama öncesinde ilacın hazırlanmasına ilişkin talimatlar için Bölüm 6.6'ya bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/ Karaciğer yetmezliği

TREMFYA, bu hasta popülasyonlarında araştırılmamıştır. Doz önerisi yapılamamaktadır. Guselkumabın eliminasyonu hakkında daha fazla bilgi için, bkz. Bölüm 5.2.

Geriatrik popülasyon

Herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2). 65 yaş ve üzeri hastalarda sınırlı bilgi mevcuttur; 75 yaş ve üzeri hastalarda ise bilgiler çok sınırlıdır (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon

TREMFYA'nın güvenliliği ve etkililiği 18 yaşın altındaki çocuklarda ve ergenlerde henüz belirlenmemiştir. Bu konuda veri bulunmamaktadır.

4.3 Kontrendikasyonlar

Guselkumab veya yardımcı maddelerden (bkz. Bölüm 6.1) herhangi birine ciddi aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda ve klinik olarak önemli aktif enfeksiyon (örneğin, aktif tüberküloz bkz. Bölüm 4.4) varlığında kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Enfeksiyonlar

Guselkumab enfeksiyon riskini artırabilir. Klinik olarak önemli aktif enfeksiyonu olan hastalarda, enfeksiyon düzelene ya da uygun şekilde tedavi edilene dek tedaviye başlanmamalıdır.

Guselkumab ile tedavi edilen hastalara, klinik olarak önemli kronik veya akut bir enfeksiyonun bulgu veya belirtileri ortaya çıkarsa hekime danışmaları tavsiye edilmelidir. Eğer bir hastada klinik olarak önemli veya ciddi bir enfeksiyon gelişirse ya da hasta standart tedaviye yanıt vermiyorsa, hasta yakından izlenmeli ve enfeksiyon düzelene dek tedavi kesilmelidir.

Tüberküloz için ön tedavi değerlendirmesi

Tedaviye başlanmadan önce hastalar tüberküloz (TB) enfeksiyonu açısından değerlendirilmelidir. Guselkumab alan hastalar, tedavi süresince ve sonrasında, aktif tüberküloz bulgu ve belirtileri açısından yakından izlenmelidir. Yeterli tedaviyi aldığı doğrulanamayan, gizli veya aktif tüberküloz öyküsü olan hastalarda tedaviye başlanmadan önce antitüberküloz tedavi de düşünülmelidir.

Hipersensitivite

Pazarlama sonrası dönemde anafilaksi dahil ciddi hipersensitivite reaksiyonları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Ürtiker ve dispne vakaları dahil olmak üzere, guselkumab tedavisinden birkaç gün sonra bazı vakalar ortaya çıkmıştır. Ciddi bir aşırı duyarlılık reaksiyonu ortaya çıkması halinde, derhal guselkumab tedavisi bırakılmalı ve uygun tedaviye başlanmalıdır.

Karaciğer transaminaz yükseklikleri

Psoriatik artrit klinik çalışmalarında, guselkumab q4w ile tedavi edilen hastaların karaciğer enzim yüksekliği insidansında guselkumab q8w ya da plasebo ile tedavi edilen hastalara kıyasla bir artış gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Psoriatik artritte TREMFYA q4w reçete edilirken, başlangıçta ve sonrasında rutin hasta yönetimine göre karaciğer enzimlerinin değerlendirilmesi önerilmektedir. alanin aminotransferaz [ALT] veya aspartat aminotransferaz [AST] artışları gözlenmesi ve ilaçla indüklenen karaciğer hasarından şüphelenilmesi durumunda, bu tanı ekarte edilene kadar tedavi geçici olarak durdurulmalıdır.

Aşılar

Tedaviye başlanmadan önce mevcut aşılama kılavuzlarına uygun olarak tüm gerekli aşıların tamamlanması düşünülmelidir. Guselkumab ile tedavi edilen hastalarda aynı anda canlı aşılar kullanılmamalıdır. Canlı veya inaktif aşılarla verilen yanıt hakkında hiçbir veri mevcut değildir. Canlı viral veya canlı bakteriyel aşılama yapılmadan önce, tedaviye son dozdan itibaren en az 12 hafta süreyle ara verilmelidir. Aşılamadan en az 2 hafta sonra TREMFYA ile tedaviye devam edilebilir. Reçeteyi yazan hekim, ek bilgi ve aşılama sonrası immünosupresif ilaçların eşzamanlı kullanımına ilişkin yönlendirme için söz konusu aşının Kısa Ürün Bilgileri'ne başvurmalıdır.

İzlenebilirlik

Biyoteknolojik tıbbi ürünlerin izlenebilirliğini geliştirmek için, uygulanan ürünün ismi ve seri numarası açık bir şekilde kaydedilmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

CYP450 substratları ile etkileşimler

Orta şiddetli ila şiddetli plak psoriasis hastalarında yürütülen Faz 1 çalışmada, tek bir guselkumab dozunu takiben midazolam, S-varfarin, omeprazol, dekstrometorfan ve kafeinin sistemik maruziyetlerinde (C_{maks} ve EAA_{inf}) klinik olarak ilgili değişimler gözlenmemiş ve

guselkumab ile çeşitli CYP enzim substratları (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ve CYP1A2) arasında ilaç etkileşimlerinin beklenmediğini göstermiştir. Guselkumab ile CYP450 substratları birlikte uygulanırken, doz ayarı yapılmasına gerek yoktur.

Eşzamanlı immünosupresif tedavi veya fototerapi

Psoriasis çalışmalarında, guselkumabın, biyolojik ürünler de dahil olmak üzere, immünosupresanlar veya fototerapi ile birlikte uygulandığı durumdaki etkililiği ve güvenliliği değerlendirilmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi:B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlar tedavi süresince ve tedaviyi takip eden en az 12 hafta boyunca etkili doğum kontrol yöntemleri kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi

Guselkumabın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/embriyonal/fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3). Önlem olarak, TREMFYA'nın gebelik sırasında kullanılmasından kaçınılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Guselkumabın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. . İnsan IgG antikorlarının doğumdan sonraki ilk birkaç günde anne sütüne geçtiği ve kısa süre sonra konsantrasyonlarının azaldığı bilindiğinden, bu dönemde emzirilen bebeğe yönelik risk ekarte edilemez. Emzirmenin kesilip kesilmeyeceğine veya TREMFYA tedavisinden uzak durulup durulmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve tedavinin emziren anne açısından

faıdası dikkate alınmalıdır. Guselkumabın hayvan (sinomolgus maymunu) sütüne geçmesi hakkında bilgiler için, bkz. Bölüm 5.3.

Üreme yeteneęi/Fertilite

Guselkumabın insan fertilitesi üzerindeki etkisi değerlendirilmemiştir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, fertilitte ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

TREMFYA'nın araç ya da makine kullanma becerisi üzerine etkisi yoktur ya da ihmal edilebilecek düzeydedir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin zeti

Psoriasis ve psöriatik artrit klinik çalışmalarında hastaların yaklaşık %14'nde görülen en yaygın advers reaksiyon solunum yolu enfeksiyonları olmuştur.

Advers reaksiyonların tablolaştırılmış listesi

Tablo 1'de psoriasis ve psöriatik artrit klinik çalışmalarında görülen ve pazarlama sonrası deneyimde elde edilen advers reaksiyonlar liste halinde verilmektedir. Advers reaksiyonlar MedDRA Sistem Organ Sınıfına göre sıklıklar aşağıdaki düzene göre tanımlanmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); nadir ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$); çok nadir ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tablo 1: Advers reaksiyonların listesi

Sistem Organ Sınıfı	Sıklık	Advers Reaksiyonlar
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	çok yaygın	Solunum yolu enfeksiyonu
	Yaygın olmayan	Herpessimpleks enfeksiyonları
	Yaygın olmayan	Tinea enfeksiyonları
	Yaygın olmayan	Gastroenterit
Bağışıklık sistem hastalıkları	Yaygın olmayan	Hipersensitivite
	Yaygın olmayan	Anafilaksi
Sinir sistemi hastalıkları	Yaygın	Bař ağrısı

Gastrointestinal hastalıklar	Yaygın	Diyare
Deri ve deri altı dokusu hastalıkları	Yaygın olmayan	Ürtiker
	Yaygın olmayan	Döküntü
Kas-iskelet bozuklukları ve bağ dokusu ve kemik hastalıkları	Yaygın	Artralji
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Yaygın	Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları
Araştırmalar	Yaygın	Transaminaz artışı
	Yaygın olmayan	Nötrofil sayısında azalma

Seçilmiş advers reaksiyonlara ilişkin açıklamalar

Transaminaz artışı

İki Faz III psoriatik artrit klinik çalışmasında, plasebo kontrollü dönem boyunca, advers olaylar olarak transaminaz artışları (ALT artışı, AST artışı, hepatik enzim artışı, transaminazların artışı, anormal karaciğer fonksiyon testi, hipertransaminazemi içerir) (Guselkumab ile tedavi edilen gruplarda (q4w grubunda %8,6 ve q8w grubunda %8,3) plasebo grubuna (%4,6) kıyasla daha sık bildirilmiştir. 1 yıl boyunca, advers olaylar olarak transaminazların artışı (yukarıdaki gibi) q4w grubunda hastaların %12,9’unda ve q8w grubunda hastaların %11,7’sinde raporlanmıştır.

Laboratuvar değerlendirmelerine göre, çoğu transaminaz (ALT ve AST) artışı ≤ 3 x normalin üst sınırıydı (NÜS). Transaminazların > 3 ila ≤ 5 x NÜS ve > 5 x NÜS’ye artışları düşük sıklıkta olup guselkumab q8w grubuna kıyasla guselkumab q4w grubunda daha sık meydana gelmiştir (Tablo 2). İki yıllık Faz III psoriatik artrit klinik çalışmasının sonuna kadar, şiddete ve tedavi grubuna göre benzer bir sıklık paterni gözlenmiştir.

Tablo 2:İki Faz III psoriatik artrit klinik çalışmasında başlangıç sonrası transaminaz artışları olan hastaların sıklığı

	24. Haftaya kadar ^a			1 Yılın Sonuna Kadar ^b	
	Plasebo N=370 ^c	guselkumab 100 mg q8w N=373 ^c	guselkumab 100 mg q4w N=371 ^c	guselkumab 100 mg q8w N=373 ^c	guselkumab 100 mg q4w N=371 ^c
ALT					
>1 ila ≤ 3 x NÜS	%30	%28,2	%35	%33,5	%41,2
>3 ila ≤ 5 x NÜS	%1,4	%1,1	%2,7	%1,6	%4,6
>5 x NÜS	%0,8	%0,8	%1,1	%1,1	%1,1
AST					
>1 ila ≤ 3 x NÜS	%20	%18,8	%21,6	%22,8	%27,8
>3 ila ≤ 5 x NÜS	%0,5	%1,6	%1,6	%2,9	%3,8
>5 x NÜS	%1,1	%0,5	%1,6	%0,5	%1,6

^a plasebo kontrollü dönem

^b başlangıçta plaseboya randomize edilen ve guselkumaba geçiş yapan hastalar dahil edilmemiştir

^c zaman dilimi içinde spesifik laboratuvar testi için en az bir başlangıç sonrası değerlendirme yapılan hastaların sayısı

Psoriasis klinik çalışmalarında 1 yıl boyunca guselkumab q8w dozu için gözlenen transaminaz artışları sıklığı (ALT ve AST), psoriatik artrit klinik çalışmalarında guselkumab q8w dozu ile gözlenene benzer olmuştur. Beş yıla kadar, transaminaz yüksekliği insidansı guselkumab tedavisinin yıl sayısına göre artış göstermemiştir. Transaminaz artışlarının çoğu ≤ 3 x NÜS'dür.

Çoğu durumda, transaminaz artışı geçici olup, tedavinin bırakılmasına yol açmamıştır.

Nötrofil sayısında azalma

İki Faz III psoriatik artrit klinik çalışmasında, plasebo kontrollü dönem boyunca advers olay olarak azalmış nötrofil sayımı guselkumab ile tedavi edilen grupta (%0,9) plasebo grubuna (%0) kıyasla daha sık bildirilmiştir. 1 yıl boyunca, advers olay olarak nötrofil sayısındaki azalma, guselkumab ile tedavi edilen hastaların %0,9'unda raporlanmıştır. Çoğu vakada, kandaki nötrofil sayımında azalma hafif, geçici ve enfeksiyonla ilişkisiz olmuş ve tedavinin sonlandırılmasına yol açmamıştır.

Gastroenterit

İki Faz III psoriasis klinik çalışmasının plasebo kontrollü dönemi boyunca gastroenterit guselkumab ile tedavi edilen grupta (% 1,1) plasebo grubuna (% 0,7) göre daha sık ortaya

çıkıştır. 264. Haftaya kadar, guselkumab ile tedavi edilen tüm hastaların %5,8'inde gastroenterit bildirilmiştir. Gastroenterit advers olayları ciddi olmayıp, 264. Haftayakadar guselkumab tedavisinin bırakılmasına yol açmamıştır. Psoriatik artrit klinik çalışmalarında plasebo kontrollü dönem boyunca gözlenen gastroenterit oranları, psoriasis klinik çalışmalarında gözlenen oranlara benzerdir.

Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları

İki Faz III psoriasis klinik çalışmasında 48. Hafta itibariyle, guselkumab enjeksiyonlarının % 0,7'si ve plasebo enjeksiyonlarının % 0,3'ü enjeksiyon bölgesi reaksiyonları ile ilişkili olmuştur. 264. Hafta itibariyle, guselkumab enjeksiyonlarının %0,4'ü enjeksiyon bölgesi reaksiyonları ile ilişkili olmuştur. Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları genel olarak hafif ila orta şiddetli olmuş; hiçbiri şiddetli olmamış ve bir tanesi guselkumab tedavisinin bırakılmasına yol açmıştır.

İki Faz III psoriatik artrit klinik çalışmasında, 24. Haftaya kadar 1 veya daha fazla enjeksiyon bölgesi reaksiyonu bildirilen hastaların sayısı düşük ve plasebo grubuna kıyasla guselkumab gruplarında biraz daha yüksek olmuştur; guselkumab q8w grubunda 5 (1,3%), q4w grubunda 4 (%1,1) hasta ve plasebo grubunda 1 (%0,3) hasta. Psoriatik artrit klinik çalışmalarının plasebo kontrollü döneminde, enjeksiyon bölgesi reaksiyonu nedeniyle bir hastanın guselkumab tedavisi sonlandırılmıştır. 1 yıl boyunca, 1 veya daha fazla enjeksiyon bölgesi reaksiyonları gösteren hastaların oranı guselkumab q8w ve q4w gruplarında sırasıyla %1,6 ve %2,4'tür. Genel olarak, psoriatik artrit klinik çalışmalarında plasebo kontrollü dönem boyunca gözlenen enjeksiyon bölgesi reaksiyonları ile ilişkili enjeksiyon oranı psoriasis klinik çalışmalarında gözlenen oranlara benzerdi.

İmmünojenisite

Guselkumabın immünojenisitesi hassas ve ilaç toleranslı bir immün analiz kullanılarak değerlendirilmiştir. Psoriasis ve psoriatik artrit hastalarında birleştirilmiş Faz II ve Faz III analizlerde, 52 haftaya kadar olan tedavi süresinde guselkumab ile tedavi edilen hastaların %5'inde (n=145) anti-ilaç antikorları gelişmiştir. Anti-ilaç antikorları gelişen hastaların yaklaşık %8 (n=12)'sinde nötralize edici olarak sınıflandıran antikorlar gelişmiştir; bu da, guselkumab ile tedavi edilen tüm hastaların % 0,4'üne denk gelir. Psoriasis hastalarının birleştirilmiş Faz III analizlerinde, 264. haftaya kadar olan tedavi süresinde guselkumab ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %15'inde anti-ilaç antikorları gelişmiştir. Anti-ilaç antikorları gelişen hastaların yaklaşık %5'inde nötralizan olarak sınıflandırılan antikorlar mevcuttur ve bu oran guselkumab ile tedavi edilen tüm hastaların %0,76'sına eşittir. Anti-ilaç antikorları daha

düşük etkililik ya da enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarının gelişimi ile ilişkili olmamıştır.

Şüpheli advers reaksiyonların bildirilmesi

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr, e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Klinik çalışmalarda, 987 mg'a (10 mg/kg) kadar dozlarda tek intravenöz guselkumab dozları sağlıklı gönüllülere ve 300 mg'a kadar tek subkutan guselkumab dozları plak psoriasis hastalarına uygulandığında doz sınırlayıcı toksisite görülmemiştir. Doz aşımı durumunda, hasta advers reaksiyonlara ilişkin bulgu ve belirtiler açısından izlenmeli ve hastaya uygun semptomatik tedavi zaman geçirilmeden uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: İmmunosupresanlar, interlökin inhibitörleri ATC kodu: L04AC16

Etki mekanizması

Guselkumab, interlökin 23 (IL23) proteinine yüksek özgünlük ve afinite ile seçici olarak bağlanan bir insan IgG1λ monoklonal antikorudur (mAb). IL-23, enflamatuvar ve immün yanıtlarda rol oynayan bir sitokindir. Guselkumab, IL-23'ün reseptörüne bağlanmasını engelleyerek IL-23'e bağlı hücre sinyal iletimini ve proenflamatuvar sitokin salımını inhibe eder. Plak psoriasis hastalarının cildinde IL-23 düzeylerinde artış görülür. *In vitro* modellerde, guselkumabın hücre yüzeyi IL-23 reseptörü ile etkileşimini engelleyerek IL-23'ün biyoaktivitesini inhibe edip, IL-23-aracılı sinyal iletimi, aktivasyon ve sitokin kaskadlarını bozduğu gösterilmiştir. Guselkumab plak psoriasis ve psoriatik artritte IL-23 sitokin yolağını bloke ederek klinik etkisini gösterir.

Farmakodinamik etkiler

Faz I çalışmada, plak psoriasis hastalarının lezyonel cilt biyopsilerinden elde edilen mRNA analizlerinde gösterildiği gibi guselkumab ile tedavi 12. haftada başlangıca göre azalmış IL-23/Th17 yolağı genlerinin ekspresyonuna ve psoriasis ilişkili gen ekspresyon profillerine neden

olmuştur. Aynı Faz I çalışmada, guselkumab ile tedavi, 12. haftada histolojik psoriasis ölçümlerinde, epidermal kalınlık ve T hücre yoğunluğunda görülen azalmalar dahil gelişmelere neden olmuştur. Ek olarak, Faz II ve Faz III plak tip psoriasis çalışmalarında guselkumab ile tedavi edilen hastaların serum IL-17A, IL-17F ve IL-22 düzeylerinde plaseboya kıyasla azalma gözlenmiştir. Bu sonuçlar, plak psoriasisde guselkumab tedavisi ile gözlenen klinik yarar ile uyumludur.

Faz III çalışmalarda yer alan psoriatik artrit hastalarında, başlangıçta serumdaki akut faz proteinleri C-reaktif protein, serum amiloid A ve IL-6 düzeylerinde ve Th17 efektör sitokinler IL-17A, IL-17F ve IL-22 düzeyleri yüksekliği mevcuttu. Guselkumab, tedaviye başlanmasından sonraki 4 hafta içinde bu proteinlerin düzeylerini azaltmıştır. Guselkumab 24. Haftada bu protein düzeylerini başlangıca göre ve plaseboya kıyasla daha da azaltmıştır.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Plak tip psoriasis

Guselkumabın etkililik ve güvenliliği, üç randomize, çift kör, aktif kontrollü Faz III çalışmada fototerapi veya sistemik tedavi için aday olan orta ila şiddetli plak psoriasisli yetişkin hastalarda değerlendirilmiştir.

VOYAGE 1 ve VOYAGE 2

İki çalışma (VOYAGE 1 ve VOYAGE 2), 1829 yetişkin hastada plasebo ve adalimumab karşısında guselkumab tedavisinin etkililik ve güvenliliğini değerlendirmiştir. Guselkumab grubuna randomize edilen hastalara (N=825) 0 ve 4. haftalarda, ondan sonra 48. haftaya kadar (VOYAGE 1) ve 20. haftaya kadar (VOYAGE 2) 8 haftada bir (q8w) 100 mg verildi. Adalimumab grubuna randomize edilen hastalara (N=582), 0. haftada 80 mg ve 1. haftada 40 mg, ardından 48. haftaya kadar (VOYAGE 1) ve 23. haftaya kadar (VOYAGE 2) iki haftada bir (q2w) 40 mg verildi. İki çalışmada da, plasebo grubuna randomize edilen hastalara (N=422) 16 ve 20. haftalarda, ondan sonra 8 haftada bir 100 mg guselkumab verildi. VOYAGE 1’de, 0. Haftada adalimumab alacak şekilde randomize edilenler de dahil olmak üzere, tüm hastalar 52. Haftada 8 haftada bir (q8w) açık etiketli guselkumab almaya başladılar. VOYAGE 2’de, 0. haftada guselkumab grubuna randomize edilen ve 28. haftada Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PASI) 90 yanıtı elde edilen hastalar, 8 haftada bir guselkumab ile tedaviye devam edecek (idame tedavisi) ya da plasebo alacak şekilde (bırakma tedavisi) yeniden randomize edildi. Bırakma tedavisi alan hastalar, 28. Hafta PASI düzelmesinde en az %50 kayıp yaşadıklarında guselkumab tedavisine yeniden başladılar (tedavi tekrarındaki dozlar, 4 hafta sonra ve daha sonrasında 8 haftada bir). 0. Haftada adalimumab alacak şekilde randomize edilen PASI 90

yanıtı elde edilmeyen hastalara 28 ve 32. Haftalarda ve ondan sonra 8 haftada bir guselkumab verilmeye başlandı. VOYAGE 2’de, 76. Haftada tüm hastalara 8 haftada bir olmak üzere açık etiketli guselkumab verilmeye başlandı.

VOYAGE 1 ve 2 çalışmalarında, sırasıyla medyan % 22 ve % 24’lük vücut yüzey alanı (VYAVYA), her iki çalışma için medyan 19’luk başlangıç PASI puanı, medyan 14 ve 14,5’lik dermatoloji yaşam kalitesi indeksi (DYKİ) puanı, hastaların % 25 ve % 23’ü için şiddetli olarak değerlendirilen başlangıçtaki araştırmacının genel değerlendirmesi (IGA) puanı ve hastaların % 19 ve % 18’inde psoriatik artrit öyküsü ile başlangıçtaki hastalık özellikleri çalışma popülasyonları arasında uyumluydu.

VOYAGE 1 ve 2 çalışmalarına alınan tüm hastaların sırasıyla % 32’si ve % 29’u daha önce hiç konvansiyonel sistemik ve biyolojik tedavi almamış, % 54’ü ve % 57’si daha önce fototerapi almış ve % 62’si ve % 64’ü daha önce konvansiyonel sistemik tedavi almıştı. Her iki çalışmada, en az bir anti-tümör nekroz faktörü alfa (TNF α) ajanı alan % 11 ve bir anti-IL-12/IL-23 ajanı alan yaklaşık % 10 olmak üzere hastaların % 21’i daha önce biyolojik tedavi almıştı.

Guselkumabın genel cilt hastalığı, bölgesel hastalık (saçlı deri, el ve ayaklar ve tırnaklar) ve yaşam kalitesi ile hasta bildirimli sonuçlar bakımından etkililiği değerlendirildi. VOYAGE 1 ve 2 çalışmalarının ortak primer sonlanım noktaları 16. haftada IGA puanı temiz veya minimal (IGA 0/1) olarak gelişim gösteren ve PASI 90 yanıtı elde edilen hastaların oranıydı (bkz. Tablo 2).

Genel cilt hastalığı

Guselkumab ile tedavi, 16. haftada plaseboya ve adalimumaba kıyasla ve 24 ve 48. haftalarda adalimumaba kıyasla, hastalık aktivitesi ölçeklerinde anlamlı düzelmeler gösterdi. Çalışmanın primer ve majör sekonder sonlanım noktalarına yönelik temel etkililik sonuçları Tablo 3’te gösterilmektedir.

Tablo 3: VOYAGE 1 ve VOYAGE 2’de görülen klinik yanıtların özeti

	Hasta sayısı (%)					
	Plasebo (N=174)	VOYAGE 1		Plasebo (N=248)	VOYAGE 2	
		guselkumab (N=329)	adalimumab (N=334)		guselkumab (N=496)	adalimumab (N=248)
16. Hafta						
PASI 75	10 (5,7)	300 (91,2) ^a	244 (73,1) ^b	20 (8,1)	428 (86,3) ^a	170 (68,5) ^b
PASI 90	5 (2,9)	241 (73,3) ^c	166 (49,7) ^b	6 (2,4)	347 (70) ^c	116 (46,8) ^b
PASI 100	1 (0,6)	123 (37,4) ^a	57 (17,1) ^d	2 (0,8)	169 (34,1) ^a	51 (20,6) ^d
IGA 0/1	12 (6,9)	280 (85,1) ^c	220 (65,9) ^b	21 (8,5)	417 (84,1) ^c	168 (67,7) ^b
IGA 0	2 (1,1)	157 (47,7) ^a	88 (26,3) ^d	2 (0,8)	215 (43,3) ^a	71 (28,6) ^d
24. Hafta						

PASI 75	-	300 (91,2)	241 (72,2) ^e	-	442 (89,1)	176 (71) ^e
PASI 90	-	264 (80,2)	177 (53) ^b	-	373 (75,2)	136 (54,8) ^b
PASI 100	-	146 (44,4)	83 (24,9) ^e	-	219 (44,2)	66 (26,6) ^e
IGA 0/1	-	277 (84,2)	206 (61,7) ^b	-	414 (83,5)	161 (64,9) ^b
IGA 0	-	173 (52,6)	98 (29,3) ^b	-	257 (51,8)	78 (31,5) ^b
48. Hafta						
PASI 75	-	289 (87,8)	209 (62,6) ^e	-	-	-
PASI 90	-	251 (76,3)	160 (47,9) ^b	-	-	-
PASI 100	-	156 (47,4)	78 (23,4) ^e	-	-	-
IGA 0/1	-	265 (80,5)	185 (55,4) ^b	-	-	-
IGA 0	-	166 (50,5)	86 (25,7) ^b	-	-	-

^a guselkumab ile plasebo karşılaştırması için $p<0,001$.

^b majör sekonder sonlanım noktalarına yönelik guselkumab ile adalimumab karşılaştırması için $p<0,001$.

^c ko-primer sonlanım noktalarına yönelik guselkumab ile plasebo karşılaştırması için $p<0,001$.

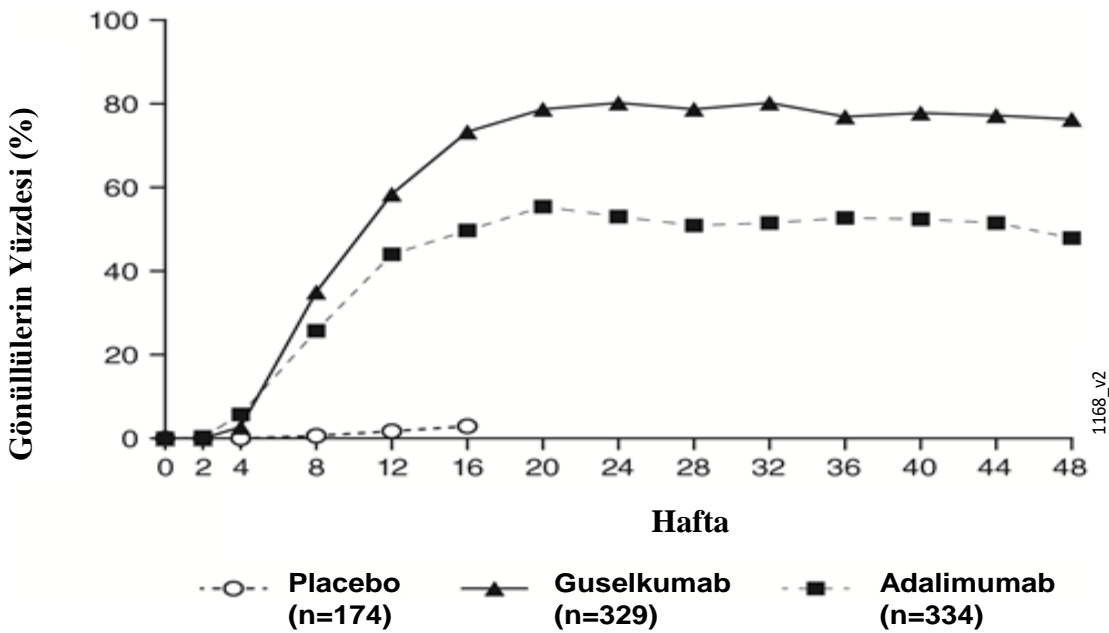
^d guselkumab ile adalimumab arasında karşılaştırma gerçekleştirilmemiştir.

^e guselkumab ile adalimumab karşılaştırması için $p<0,001$.

Zaman içerisinde yanıt

Guselkumab, plaseboya kıyasla 2. hafta kadar erken bir sürede PASI puanında anlamlı derecede daha yüksek gelişme yüzdesiyle hızlı etkililik başlangıcı sergiledi ($p<0,001$). PASI 90 yanıtı elde eden hastaların yüzdesi, 8. haftadan itibaren guselkumab için adalimumab karşısında sayısal olarak yüksek olup, aradaki fark 20. hafta civarında maksimuma ulaştı (VOGAYE 1 ve 2) ve 48. haftanın sonuna kadar korundu (VOYAGE 1) (bkz. Şekil 1).

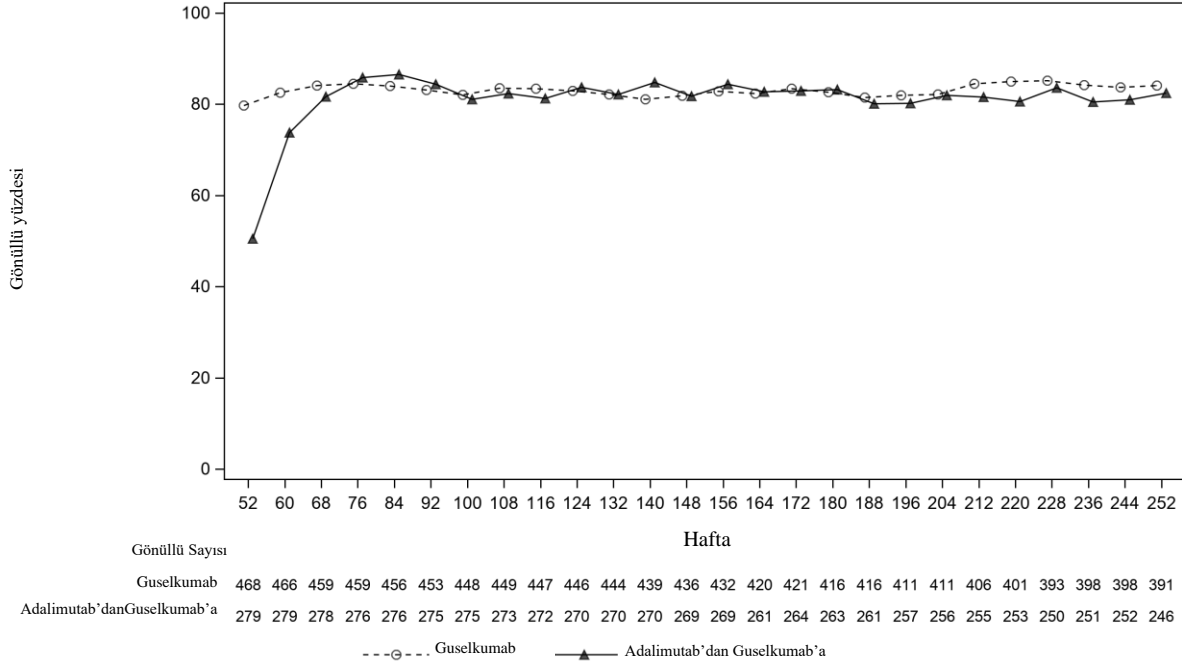
Şekil 1: VOYAGE 1’de vizite göre 48 hafta boyunca PASI 90 yanıtına ulaşan gönüllülerin yüzdesi (0. haftada randomize edilen gönüllüler)



VOYAGE 1’de, sürekli guselkumab tedavisi alan hastalarda, PASI 90 yanıt oranı 52. Haftadan 252. Haftaya kadar korunmuştur. 0. Haftada adalimumaba randomize edilip 52. Haftada

guselkumaba geçiş yapan hastalarda, PASI 90 yanıt oranı 52. Haftadan 76. Haftaya kadar artmış, daha sonrasında ise 252. Haftaya kadar korunmuştur (bkz. Şekil 2).

Şekil 2: VOYAGE 1’de açık etiketli fazda vizit bazında PASI 90 yanıtına ulaşan gönüllülerin yüzdesi



Guselkumabın etkililik ve güvenliliği, yaş, cinsiyet, ırk, vücut ağırlığı, plakların yeri, başlangıçtaki PASI şiddeti, eşzamanlı psoriatik artrit ve biyolojik tedavi öyküsü dikkate alınmaksızın ortaya konmuştur. Guselkumab, daha önce konvansiyonel sistemik tedavi almamış, daha önce biyolojik tedavi almamış ve daha önce biyolojik tedavi almış hastalarda etkililik sergilemiştir.

VOYAGE 2’de, 28. haftada tedaviyi bırakan hastaların % 36,8’ine kıyasla 48. haftada guselkumab idame tedavisi alan % 88,6 oranındaki hastada PASI 90 yanıtı gözlenmiştir ($p<0,001$). Guselkumab tedavisi bırakıldıktan 4 hafta sonra kadar erken bir sürede PASI 90 yanıtının kaybolduğu gözlenmiş ve PASI 90 yanıtının kaybolmasına kadar geçen medyan süre yaklaşık 15 hafta olmuştur. Tedavi kesilip daha sonra yeniden guselkumab almaya başlayan hastaların %80’inin, yeniden tedaviye başlandıktan 20 hafta sonra yapılan değerlendirmede, PASI 90 yanıtını yeniden elde ettikleri görülmüştür.

VOYAGE 2’de, adalimumab tedavisine randomize edilen ve 28. haftada PASI 90 yanıtı elde edemeyen 112 hastanın , 20 ve 44 haftalık guselkumab tedavisinden sonra, sırasıyla %66’sı ve %76’sı PASI 90 yanıtı elde etmiştir . Ayrıca, guselkumab tedavisine randomize edilen ve 28. haftada PASI 90 yanıtı edemeyen 95 hastanın, guselkumab tedavisine ilave 20 ve 44 hafta

devam ettikten sonra sırasıyla %36'sı ve %41'i PASI 90 yanıtı elde etmiştir. Adalimumab grubundan guselkumab grubuna geçiş yapan hastalarda yeni güvenilirlik bulguları gözlenmemiştir.

Bölgesel hastalık

VOYAGE 1 ve 2'de, plasebo ile tedavi edilen hastalara kıyasla guselkumab ile tedavi edilen hastalarda 16. haftada saçlı deriyle ilgili Araştırmacının Global Değerlendirmesi [ss-IGA], El ve/veya Ayaklarla ilgili Hekimin Global Değerlendirmesi [hf-PGA], Tırnakla ilgili Hekimin Global Değerlendirmesi [f-PGA] ve Tırnak Psoriasis Şiddet İndeksi [NAPSI] ile ölçülen saçlı deri, el ve ayak ve tırnak psoriasisinde anlamlı gelişmeler görülmüştür ($p<0,001$, Tablo 4). Guselkumab, 24. Haftada (VOYAGE 1 ve 2) ve 48. haftada (VOYAGE 1) saçlı deri ve el ve ayak psoriasis bakımından adalimumab karşısında üstünlük göstermiştir (24. haftada [VOYAGE 2] ve 48. haftada [VOYAGE 1] el ve ayak psoriasis için $p<0,05$, bunun dışında $p\leq 0,001$).

Tablo 4: VOYAGE 1 ve VOYAGE 2'de görülen bölgesel hastalık yanıtlarının özeti

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

^a Yalnızca, başlangıçtaki ss-IGA, f-PGA, hf-PGA puanı ≥ 2 ya da başlangıçtaki NAPSI puanı >0 olan gönüllüleri içerir.

^b Yalnızca, ss-IGA ve/veya hf-PGA puanında başlangıca göre ≥ 2 derecelik gelişme yaşanan gönüllüleri içerir.

^c majör sekonder sonlanım noktasına yönelik guselkumab ile plasebo karşılaştırması için $p<0,001$.

^d guselkumab ile adalimumab arasında karşılaştırma gerçekleştirilmemiştir.

^e guselkumab ile plasebo karşılaştırması için $p<0,001$.

Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi / Hasta bildirimli sonuçlar

VOYAGE 1 ve 2'de, 16. haftada plaseboya kıyasla guselkumab ile tedavi edilen hastalarda Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi (DLQI) ile ölçülen sağlıkla ilgili yaşam kalitesi ve Psoriasis

Belirti ve Bulgu Günlüğü (PSSD) ile ölçülen hasta bildirimli psoriasis belirtileri (kaşıntı, ağrı, yanma, batma ve cilt gerginliği) ve bulgularında (ciltte kuruluk, çatlama, soyulma, dökülme veya pullanma, kızarıklık ve kanama) anlamlı derecede daha fazla iyileşme göstermiştir (Tablo 5). Hasta bildirimli sonuçlarda gözlenen iyileşme bulguları, 24 hafta (VOYAGE 1 ve 2) ve 48 hafta (VOYAGE 1) boyunca korundu. VOYAGE 1’de, sürekli guselkumab alan hastalarda bu iyileşmeler açık etiketli fazda 252. Haftaya kadar korunmuştur (Tablo 6).

Tablo 5: VOYAGE 1 ve VOYAGE 2’de hasta bildirimli sonuçların özeti

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Plasebo	guselkumab	adalimumab	Plasebo	guselkumab	adalimumab
DLQI, başlangıç puanı olan gönüllüler	170	322	328	248	495	247
Başlangıca göre değişim, ortalama (standart sapma)						
16. Hafta	-0,6 (6,4)	-11,2 (7,2) ^c	-9,3 (7,8) ^b	-2,6 (6,9)	-11,3 (6,8) ^c	-9,7 (6,8) ^b
PSSD Belirti puanı, başlangıç puanı > 0 olan gönüllüler	129	248	273	198	410	200
Belirti puanı=0, n (%)						
16. Hafta	1 (0,8)	67 (27) ^a	45 (16,5) ^b	0	112 (27,3) ^a	30 (15) ^b
PSSD Bulgu puanı, başlangıç puanı > 0 olan gönüllüler	129	248	274	198	411	201
Bulgu puanı=0, n (%)						
16. Hafta	0	50 (20,2) ^a	32 (11,7) ^b	0	86 (20,9) ^a	21 (10,4) ^b

^a guselkumab ile plasebo karşılaştırması için p<0,001.

^b guselkumab ile adalimumab arasında karşılaştırma gerçekleştirilmemiştir.

^c majör sekonder sonlanım noktalarına yönelik guselkumab ile plasebo karşılaştırması için p<0,001.

Tablo 6: VOYAGE 1’de açık etiketli fazda hasta tarafından bildirilen sonuçların özeti

	guselkumab			adalimumab-guselkumab		
	76. Hafta	156. Hafta	252. Hafta	76. Hafta	156. Hafta	252. Hafta
Başlangıçta DLQI puanı > 1, n DLQI puanı 0/1 olan gönüllüler	445 337 (%75,7)	420 308 (%73,3)	374 272 (%72,7)	264 198 (%75)	255 190 (%74,5)	235 174 (%74)
PSSD Belirti Puanı , başlangıç puanı > 0 olan gönüllüler Belirti puanı = 0, n (%)	347 136 (%39,2)	327 130 (%39,8)	297 126 (%42,4)	227 99 (%43,6)	218 96 (%44)	200 96 (%48)
PSSD Bulgu puanı , başlangıç puanı > 0 olan gönüllüler Bulgu puanı = 0, n (%)	347 102 (%29,4)	327 94 (%28,7)	297 98 (%33)	228 71 (%31,1)	219 69 (%31,5)	201 76 (%37,8)

VOYAGE 2’de, guselkumab ile tedavi edilen hastalarda, 36 maddeli Kısa Form (SF-36) sağlık anketi, Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HADS) ve Çalışma Kısıtlılıkları Anketi (WLQ) ile 16. haftada ölçülen sağlıkla ilgili yaşam kalitesi, anksiyete, depresyon ve çalışma kısıtlılığı ölçümlerinde plasebo ile karşılaştırıldığında başlangıca göre anlamlı derecede daha fazla iyileşme görülmüştür. SF-36, HADS ve WLQ puanlarındaki iyileşmelerin tümü 48 haftaya kadar ve açık uçlu fazda 28. haftada idame tedavisine randomize edilen hastalarda 252. haftaya kadar korunmuştur.

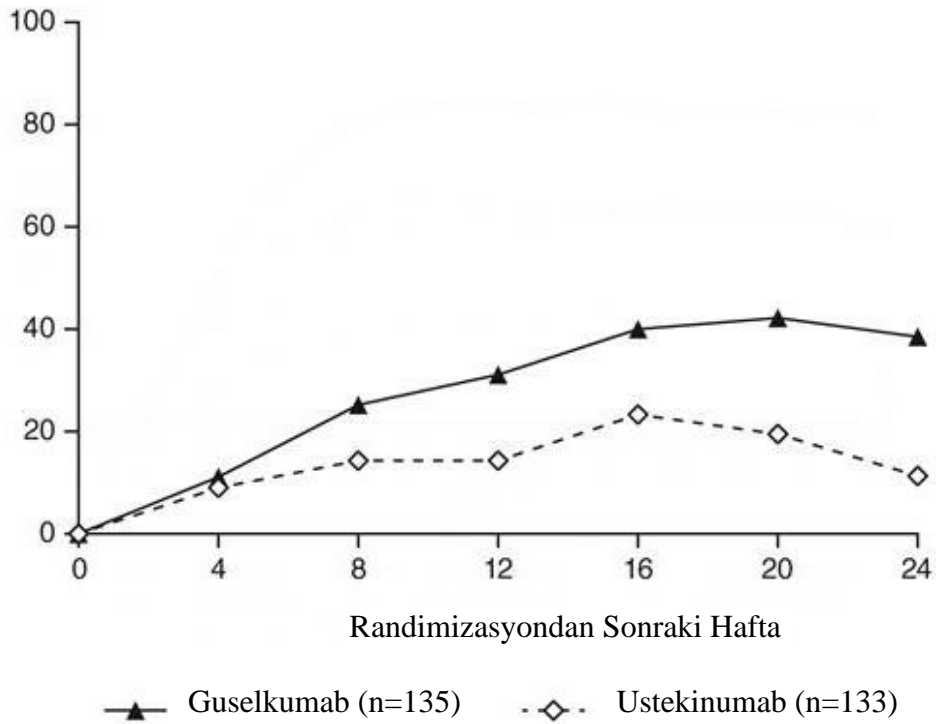
NAVIGATE

NAVIGATE çalışmasında, guselkumabın 16. haftada ustekinumaba yetersiz yanıt veren hastalardaki (yani IGA ≥ 2 olarak tanımlanan ‘temiz’ veya ‘minimal’ yanıt vermeyen hastalar) etkililiği araştırılmıştır. Tüm hastalara (N=871) 0 ve 4. haftalarda açık etiketli ustekinumab (45 mg ≤ 100 kg ve 90 mg > 100 kg) verilmiştir. 16. haftada, IGA puanı ≥ 2 olan 268 hasta ustekinumab tedavisine devam edecek (N=133) (q12w) ya da 16 ve 20. Haftalarda ve ondan sonra 8 haftada bir guselkumab tedavisi alacak (N=135) şekilde randomize edilmiştir. Randomize edilen hastaların başlangıç özellikleri VOYAGE 1 ve 2’de gözlenenlere benzer olmuştur.

Randomizasyondan sonra, primer sonlanım noktası hastaların 0/1 IGA puanı elde ettiği ve ≥ 2 derecelik gelişme yaşadığı 12. ve 24. Haftalar arasındaki randomizasyon sonrası ziyaret sayısıydı. Hastalar, toplam dört ziyaret için dört haftalık aralıklarla muayene edilmiştir. Randomizasyon sırasında ustekinumaba yetersiz yanıt veren hastalar arasında, guselkumab tedavisine geçiş yapan hastalarda etkililik bakımından ustekinumab tedavisine devam eden hastalara kıyasla anlamlı derecede daha fazla iyileşme gözlenmiştir. Randomizasyondan 12 ila 24 hafta sonra,

guselkumab alan hastalarda ≥ 2 puanlık iyileşme ile 0/1'lik IGA puanı ustekinumab alan hastalardan iki kat daha sık görülmüştür (ortalama 1,5 karşısında 0,7 ziyaret, $p < 0,001$). Ek olarak, randomizasyondan 12 hafta sonra ustekinumaba kıyasla guselkumab ile tedavi edilen daha fazla sayıda hastada 0/1'lik IGA puanı ve ≥ 2 derecelik iyileşme (% 31,1 karşısında % 14,3; $p=0,001$) ve PASI 90 yanıtı (% 48 karşısında % 23; $p < 0,001$) gözlenmiştir. Guselkumab ve ustekinumab ile tedavi edilen hastalar arasındaki yanıt oranı farklılıkları, randomizasyondan 4 hafta sonra kadar erken bir sürede gözlenmiştir (sırasıyla % 11,1 ve % 9) ve randomizasyondan 24 hafta sonra maksimum düzeye ulaşmıştır (Şekil 3). Ustekinumab tedavisinden guselkumab tedavisine geçiş yapan hastalarda yeni güvenlilik bulguları gözlenmemiştir.

Şekil 3: NAVIGATE çalışmasında randomizasyondan sonra ziyaret bazında 0. haftadan 24. haftaya kadar IGA puanında en az 2 derecelik iyileşme ile temiz (0) veya minimal (1) IGA puanına ulaşan hasta yüzdesi



ECLIPSE

Guselkumabın etkililik ve güvenliliği, çift kör bir çalışmada da secukinumab ile karşılaştırmalı olarak araştırılmıştır. Hastalar guselkumab tedavisine (N=534; 0 ve 4. Haftalarda ve daha sonrasında 8 haftada bir 100 mg) veya secukinumab tedavisine (N=514; 0, 1, 2, 3, 4. Haftalarda ve daha sonrasında 4 haftada bir 300 mg) randomize edilmiştir. Her iki tedavi grubunda, son doz 44. Haftada verilmiştir.

Başlangıç hastalık özellikleri; medyan VYA %20, medyan PASI puanı 18 ve IGA puanı hastaların %24'ü için şiddetli olmak üzere orta ila şiddetli bir plak psoriasis popülasyonu için uyumluydu.

Primer sonlanım noktası olarak 48. Haftadaki PASI 90 yanıtı ile ölçüldüğünde, guselkumab secukinumab karşısında üstünlük göstermiştir (%70 karşısında %84,5, $p < 0,001$). Karşılaştırmalı PASI yanıt oranları Tablo 7'de gösterilmektedir.

Tablo 7: ECLIPSE çalışmasında PASI yanıt oranları

	Hasta sayısı (%)	
	guselkumab (N=534)	secukinumab (N=514)
Primer Sonlanım Noktası		
48. Haftada PASI 90 yanıtı	451 (%84,5) ^a	360 (%70)
Major Sekonder Sonlanım Noktaları		
Hem 12 hem de 48. Haftada PASI 75 yanıtı	452 (%84,6) ^b	412 (%80,2)
12. Haftada PASI 75 yanıtı	477 (%89,3) ^c	471 (%91,6)
12. Haftada PASI 90 yanıtı	369 (%69,1) ^c	391 (%76,1)
48. Haftada PASI 100 yanıtı	311 (%58,2) ^c	249 (%48,4)

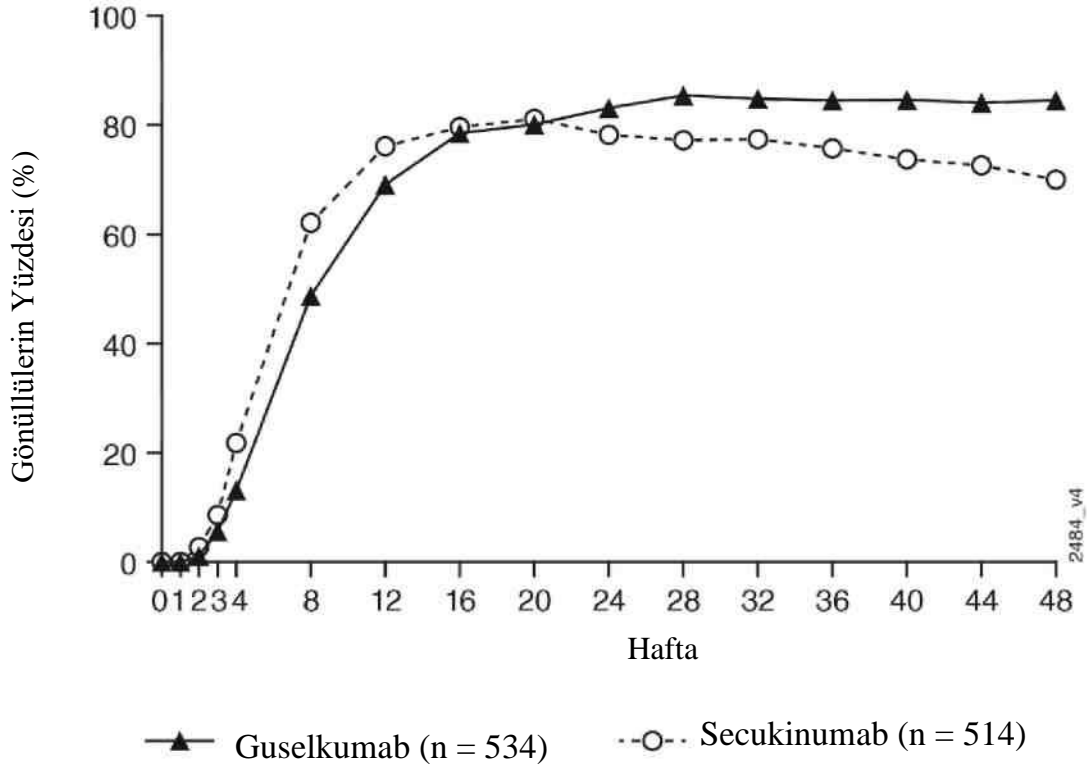
a üstünlük için $p < 0,001$

b non-inferiorite için $p < 0,001$, üstünlük için $p=0,062$

c formal istatistiksel test uygulanmamıştır

48. Haftaya kadar olan guselkumab ve secukinumab PASI 90 yanıt oranları Şekil 4'te sunulmaktadır.

Şekil 4: ECLIPSE çalışmasında 48. haftaya kadar PASI 90 yanıtı elde eden gönüllülerin vizit bazında yüzdesi (0. haftada randomize edilen gönüllüler)



Psoriatik artrit (PsA)

Guselkumabın aktif PsA olan erişkin hastalarda bulgu ve belirtilerde, fiziksel işlevlerde ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesinde iyileşme sağladığı ve periferik eklem hasarının progresyon hızını azalttığı gösterilmiştir.

DISCOVER 1 ve DISCOVER 2

İki randomize, çift kör, plasebo kontrollü Faz III çalışmada (DISCOVER 1 ve DISCOVER 2), konvansiyonel sentetik (cs)DMARD, apremilast ya da nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) tedavisine rağmen aktif PsA (DISCOVER 1’de ≥ 3 şişmiş ve ≥ 3 hassas eklem ve C-reaktif protein (CRP) düzeyi $\geq 0,3$ mg/dL; DISCOVER 2’de ≥ 5 şişmiş ve ≥ 5 hassas eklem ve CRP düzeyi $\geq 0,6$ mg/dL) olan erişkin hastalarda plaseboya kıyasla guselkumabın etkililiği ve güvenliliği değerlendirilmiştir. Bu çalışmalardaki hastalarda, medyan olarak 4 yıldır Psoriatik Artrit sınıflandırma kriterlerine [CASPAR] göre PsA tanısı mevcuttu. Bu çalışmalara dahil edilen hastalarda, romatoid nodüller içermeyen poliartiküler artrit (%40), periferik artritli spondilit (%30), asimetrik periferik artrit (%23), distal interfalangeal tutulum (%7) ve artrit mutilans (%1) dahil olmak üzere farklı PsA alt tipleri mevcuttu. Başlangıçta, hastaların

%65’inde entezit ve %42’sinde daktilit ve hastaların %75’inden fazlasında $\geq 3\%$ VYA psoriasis deri tutulumu mevcuttu. DISCOVER 1 ve DISCOVER 2 çalışmalarında, 0 ve 4. Haftalarda ve sonrasında 8 haftada bir (q8w) guselkumab 100 mg ya da guselkumab 100 mg q4w veya plasebo uygulanan sırasıyla 381 ve 739 hasta değerlendirilmiştir. 24.haftada, her iki çalışmada da plasebo gönüllüleri 100 mg q4w almak üzere geçiş yapmıştır. İki çalışmadaki hastaların yaklaşık %58’i stabil dozlarda MTX (≤ 25 mg/hafta) almaya devam etmiştir.

İki çalışmada da hastaların %90’ından fazlası daha önce csDMARD kullanmıştı. DISCOVER 1’de, hastaların %31’i daha önce anti-TNF α tedavisi almıştı. DISCOVER 2’de, hastaların hiçbiri daha önce biyolojik tedavi almamıştı.

Bulgu ve belirtiler

Guselkumab tedavisi, 24. Haftada hastalık aktivitesi ölçümlerinde plaseboya kıyasla anlamlı iyileşmelere yol açtı. Her iki çalışmada birincil sonlanım noktası, 24. Haftada Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) 20 yanıtı elde edilen hastaların yüzdesiydi. Temel etkililik sonuçları Tablo 8’de gösterilmektedir.

Tablo 8: DISCOVER 1 ve DISCOVER 2’de görülen klinik yanıtlar

	DISCOVER 1			DISCOVER 2		
	Plasebo (N=126)	guselkumab 100 mg q8w (N=127)	guselkumab 100 mg q4w (N=128)	Plasebo (N=246)	guselkumab 100 mg q8w (N=248)	guselkumab 100 mg q4w (N=245)
ACR 20 yanıtı						
16. Hafta	%25,4	%52 ^b	%60,2 ^b	%33,7	%55,2 ^g	%55,9 ^c
Plaseboya göre farklılık (%95 GA)	-	26,7 (15,3 , 38,1)	34,8 (23,5 , 46)	-	21,5 (13,1 , 30)	22,2 (13,7 , 30,7)
24. Hafta	%22,2	%52 ^a	%59,4 ^a	%32,9	%64,1 ^a	%63,7 ^a
Plaseboya göre farklılık (%95 GA)	-	29,8 (18,6 , 41,1)	37,1 (26,1 , 48,2)	-	31,2 (22,9 , 39,5)	30,8 (22,4 , 39,1)
ACR 50 yanıtı						
16. Hafta	%12,7	%22,8 ^d	%26,6 ^c	%9,3	%28,6 ^g	%20,8 ^c
Plaseboya göre farklılık (%95 GA)	-	10,2 (1 , 19,3)	13,9 (4,4 , 23,4)	-	19,3 (12,6 , 25,9)	11,5 (5,2 , 17,7)
24. Hafta	%8,7	%29,9 ^b	%35,9 ^b	%14,2	%31,5 ^g	%33,1 ^c
Plaseboya göre farklılık (%95 GA)	-	21,4 (12,1 , 30,7)	27,2 (17,6 , 36,8)	-	17,2 (10 , 24,4)	18,8 (11,5 , 26,1)
ACR 70 yanıtı						
24. Hafta	%5,6	%11,8 ^d	%20,3 ^b	%4,1	%18,5 ^g	%13,1 ^c
Plaseboya göre farklılık (%95 GA)	-	6,4 (-0,3 , 13,1)	14,8 (6,9 , 22,7)	-	14,5 (9,1 , 19,9)	9 (4,1 , 13,8)

Başlangıca göre meydana gelen DAS 28 (CRP) LSOrtlamaⁱ değişimi						
24. Hafta ^c	-0,70	-1,43 ^b	-1,61 ^b	-0,97	-1,59 ^b	-1,62 ^b
Plaseboya göre farklılık (%95 GA)	-	(-0,98, -0,48)	(-1,16, -0,66)	-	(-0,80, -0,43)	(-0,83, -0,47)
Minimal Hastalık Aktivitesi (MDA)						
24. Hafta	%11,1	%22,8 ^f	%30,5 ^e	%6,1	%25 ^e	%18,8 ^e
Plaseboya göre farklılık (%95 GA)	-	11,9 (2,9, 20,9)	19,3 (9,7, 28,9)	-	18,9 (12,8, 25)	12,7 (7, 18,4)
≥ %3 VYA VE IGA ≥ 2 olan hastalar						
	n=78	n=82	n=89	n=183	n=176	n=184
IGA yanıtı^h						
24. Hafta	%15,4	%57,3 ^b	%75,3 ^b	%19,1	%70,5 ^b	%68,5 ^b
Plaseboya göre farklılık (%95 GA)	-	42 (28,9, 55,1)	60 (48,3, 71,8)	-	50,9 (42,2, 59,7)	49,8 (41,2, 58,4)
PASI 90 yanıtı						
16. Hafta	%10,3	%45,1 ^e	%52,8 ^e	%8,2	%55,1 ^e	%53,8 ^e
Plaseboya göre farklılık (%95 GA)	-	34,9 (22,2, 47,6)	42,6 (30,5, 54,8)	-	46,6 (38,4, 54,8)	45,6 (37,6, 53,6)
24. Hafta	%11,5	%50,0 ^e	%62,9 ^e	%9,8	%68,8 ^e	%60,9 ^e
Plaseboya göre farklılık (%95 GA)	-	38,6 (25,8, 51,4)	51,7 (39,7, 63,7)	-	58,6 (50,6, 66,6)	51,3 (43,2, 59,3)

^a p < 0,001 (birincil sonlanım noktası)

^b p < 0,001 (majör ikincil sonlanım noktası)

^c p = 0,006 (majör ikincil sonlanım noktası)

^d istatistiksel olarak anlamlı değil, p=0,086 (majör ikincil sonlanım noktası)

^e nominal p < 0,001

^f nominal p = 0,012

^g hiyerarşik test prosedüründe resmi olarak test edilmedi, nominal p < 0,001 (majör ikincil sonlanım noktası)

^h 0 (temizlenmiş) veya 1 (minimal) IGA yanıtı ve IGA psoriasis skorunda başlangıca göre ≥ 2 derece azalma olarak tanımlanır.

ⁱ LS ortalama değişim= en küçük kareler ortalama değişim

DISCOVER 1 ve DISCOVER 2 çalışmalarında klinik yanıt, ACR 20/50/70, DAS 28 (CRP), MDA, IGA ve PASI 90 yanıt oranları ile değerlendirildiği üzere 52. haftaya kadar korunmuştur. (bkz Tablo 9)

Tablo 9: 52. haftada DISCOVER 1 ve DISCOVER 2 klinik yanıtları^a

	DISCOVER 1		DISCOVER 2	
	guselkumab 100 mg q8w	guselkumab 100 mg q4w	guselkumab 100 mg q8w	guselkumab 100 mg q4w
ACR 20				
N ^b	112	124	234	228
% Yanıt	%67,9	%75,8	%79,1	%75,9

ACR 50				
N ^b	113	124	234	228
% Yanıt	%43,4	%55,6	%51,3	%49,1
ACR 70				
N ^b	114	124	234	228
% Yanıt	%28,9	%29,8	%29,5	%28,1
Başlangıca göre meydana gelen DAS 28 (CRP) değişimi				
N ^c	112	123	234	227
Ortalama (SD)	-2,03 (1,250)	-1,99 (1,062)	-2,08 (1,121)	-2,11 (1,128)
MDA				
N ^b	112	124	234	228
% Yanıt	%33,9	%40,3	%32,9	%36,8
<u>Başlangıçta ≥ %3 VYA ve IGA ≥ 2 olan hastalar</u>				
IGA Yanıt				
N ^b	75	88	170	173
% Yanıt	%69,3	%83	%77,1	%84,4
PASI 90				
N ^b	75	88	170	173
% Yanıt	%66,7	%76,1	%77,1	%81,5

^a 24. Haftadan sonra plasebo kolu bulunmamaktaydı.

^b Gözlemlenmiş yanıt durumundaki değerlendirilebilir gönüllüler.

^c Gönüllüler başlangıçtan itibaren gözlemlenmiş değişime sahiptirler.

DISCOVER 2 çalışmasında, ACR 20/50/70, DAS 28 (CRP), MDA, IGA ve PASI 90 yanıt oranlarıyla değerlendirilen klinik yanıt 100. Haftaya kadar korunmuştur (bkz. Tablo 10).

Tablo 10: DISCOVER 2’de 100. haftada klinik yanıtlar^a

	guselkumab 100 mg q8w	guselkumab 100 mg q4w
ACR 20		
N ^b	223	219
% Yanıt	%82,1	%84,9
ACR 50		
N ^b	224	220
% Yanıt	%60,7	%62,3
ACR 70		
N ^b	224	220
% Yanıt	%39,3	%38,6
Başlangıca göre meydana gelen DAS 28 (CRP) değişimi		
N ^c	223	219
Ortalama (SD)	-2,37 (1,215)	-2,36 (1,12)
MDA		
N ^b	224	220
% Yanıt	%44,6	%42,7
<u>Başlangıçta ≥ %3 BSA ve IGA ≥ 2 olan hastalar</u>		
IGA Yanıtı		
N ^b	165	170
% Yanıt	%76,4	%82,4
PASI 90		
N ^b	164	170

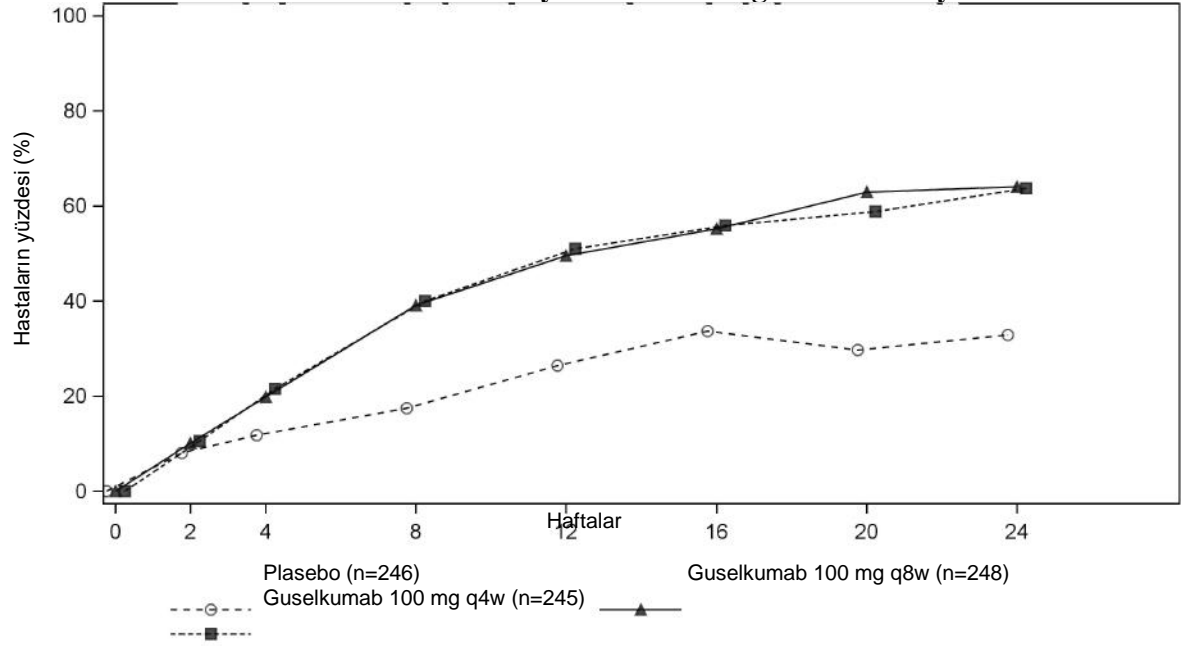
% Yanıt	%75	%80
---------	-----	-----

- a 24. Haftadan sonra plasebo kolu yoktur.
- b Gözlenen yanıt durumuna sahip değerlendirilebilir hastalar.
- c Başlangıca göre değişim gözlenen hastalar.

Zaman içerisinde yanıt

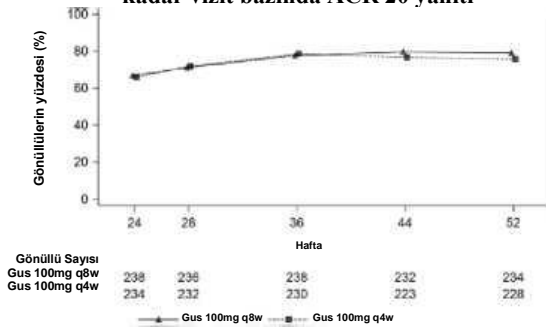
DISCOVER 2’de, plaseboya kıyasla her iki guselkumab grubunda 4. hafta gibi erken bir sürede daha büyük ACR 20 yanıtı gözlenmiştir ve tedavi farkı 24. haftaya kadar zaman içinde artmaya devam etmiştir (Şekil 5).

Şekil 5: DISCOVER 2’de 24. haftaya kadar vizite göre ACR 20 yanıtı

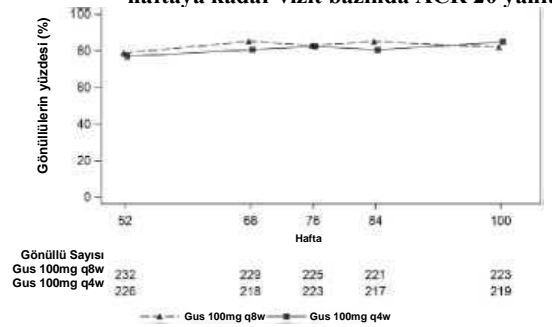


DISCOVER 2’de, 24. haftada devamlı guselkumab tedavisi alan gönüllüler için ACR 20 yanıtı 24. haftadan 52. haftaya kadar korunmuştur (bkz Şekil 6). 52. Haftada sürekli guselkumab tedavisi alan hastalar için, ACR 20 yanıtı 52. Haftadan 100. Haftaya kadar korunmuştur (bkz. Şekil 7).

Şekil 6: DISCOVER 2’de 24. haftadan 52. haftaya kadar vizit bazında ACR 20 yanıtı



Şekil 7: DISCOVER 2’de 52. haftadan 100. haftaya kadar vizit bazında ACR 20 yanıtı



Guselkumab gruplarında gözlenen yanıtlar, MTX dahil eşzamanlı csDMARD kullanımından bağımsız olarak benzerlik göstermiştir (DISCOVER 1 ve 2). Ek olarak yaş, cinsiyet, ırk, vücut ağırlığı ve daha önceki csDMARD kullanımı (DISCOVER 1 ve 2) ve daha önceki anti-TNF α kullanımı (DISCOVER 1) incelendiğinde, bu alt gruplar arasında guselkumaba verilen yanıtta farklılıklar saptanmamıştır.

DISCOVER 1 ve 2’de, hastanın ağrı değerlendirmesi dahil ACR skorlarının tüm bileşenlerinde iyileşmeler gösterilmiştir. Her iki çalışmada 24. haftada, modifiye PsA yanıt kriterleri (PsARC) yanıtı elde eden hastaların oranı plaseboya kıyasla guselkumab gruplarında daha fazla olmuştur. PsARC yanıtları DISCOVER 1’de 24. haftadan 52. Haftaya, DISCOVER 2’de ise 100. Haftaya kadar korunmuştur.

Daktilit ve entezit DISCOVER 1 ve 2’ye ait karma verilere dayanarak değerlendirilmiştir. 24. Haftada, başlangıçta daktiliti olan hastalar arasında daktilit düzelmesi yaşayan hastaların oranı, plaseboya (%42,2) kıyasla guselkumab q8w (%59,4 , nominal $p < 0,001$) ve q4w (%63,5, $p = 0,006$) gruplarında daha fazla olmuştur. 24. Haftada, başlangıçta enteziti olan hastalar arasında entezit düzelmesi yaşayan hastaların oranı, plaseboya (%29,4) kıyasla guselkumab q8w (%49,6, nominal $p < 0,001$) ve q4w (%44,9 , $p = 0,006$) gruplarında daha fazla olmuştur. 52. haftada daktilit düzelmesi olan (q8w grubunda %81,2 ve q4w grubunda %80,4) ve entezit düzelmesi olan (q8w grubunda %62,7 ve q4w grubunda %60,9) gönüllülerin oranı korunmuştur. DISCOVER 2’de, başlangıçta daktilit ve enteziti olan hastalar arasında daktiliti iyileşen (q8w grubunda %91,1 ve q4w grubunda %82,9) ve enteziti iyileşen (q8w grubunda %77,5 ve q4w grubunda %67,7) hastaların oranı 100. Haftada korunmuştur.

DISCOVER 1 ve 2’de, ilk başvuruda periferik artritle birlikte spondiliti olan guselkumab ile tedavi edilen hastalar, 24. Haftada plaseboya kıyasla Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI) skorunda başlangıca göre daha fazla iyileşme göstermiştir. BASDAI’daki iyileşme DISCOVER 1’de 24. haftadan 52. haftaya ve DISCOVER 2’de 100. Haftaya kadar korunmuştur.

Radyografik yanıt

DISCOVER 2’de, yapısal hasar progresyonunun inhibisyonu, radyografik olarak ölçülmüş ve toplam modifiye van der Heijde-Sharp (vdH-S) skorunda başlangıca göre meydana gelen ortalama değişim olarak ifade edilmiştir. 24. Haftada, guselkumab q4w grubu plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az radyografik progresyon ve guselkumab q8w grubu ise plaseboya kıyasla sayısal olarak daha az progresyon göstermiştir (Tablo 11). Guselkumab q4w dozlama rejimiyle radyografik progresyonun inhibisyonu üzerinde gözlenen yarar

(plaseboya kıyasla q4w grubunda toplam modifiye vdH-S skorunda başlangıca göre daha küçük değişim) en belirgin olarak başlangıçta C-reaktif protein değeri yüksek olan ve çok sayıda erozyonlu eklemi bulunan hastalarda görülmüştür.

Tablo 11: DISCOVER 2’de 24. haftada toplam modifiye vdH-S skorunda başlangıca göre meydana gelen değişim		
	N	24. Haftada modifiye vdH-S skorunda başlangıca göre meydana gelen LS Ortalama değişimi^c (%95 GA^d)
Plasebo	246	0,95 (0,61 , 1,29)
guselkumab 100 mg q8w	248	0,52 ^a (0,18 , 0,86)
guselkumab 100 mg q4w	245	0,29 ^b (-0,05 , 0,63)

^a istatistiksel olarak anlamlı değil, p=0,068 (majör ikincil sonlanım noktası)

^b p = 0,006 (majör ikincil sonlanım noktası)

^c LS ortalama değişimi = en küçük kareler ortalama değişimi

^d GA = güven aralığı

52. Haftada ve 100. Haftada, toplam modifiye vdH-S skorunda başlangıca göre meydana gelen değişim guselkumab q8w ve q4w gruplarında benzerdi (Tablo 12).

Tablo 12: DISCOVER 2’de 52. haftada ve 100. haftada toplam modifiye vdH-S skorunda başlangıca göre meydana gelen değişim		
	N ^a	Toplam modifiye vdH-S skorunda başlangıca göre meydana gelen ortalama değişim (SD^b)
52. Hafta		
Guselkumab 100 mg q8w	235	0,97 (3,623)
Guselkumab 100 mg q4w	229	1,07 (3,843)
100. Hafta		
guselkumab 100 mg q8w	216	1,5 (4,393)
guselkumab 100 mg q4w	211	1,68 (7,018)

^a Belirtilen zaman dilimi için değişim gözlenen değerlendirilebilir hastalar

^b SD = standart sapma

Not: 24. Haftadan sonra plasebo grubu yoktur

Fiziksel işlev ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesi

DISCOVER 1 ve 2’de, guselkumab ile tedavi edilen hastalar 24. Haftada Sağlık Değerlendirmesi Anketi-Yeti Yitimi İndeksi (HAQ-DI) ile değerlendirilen fiziksel fonksiyonlarda plaseboya kıyasla anlamlı (p<0,001) iyileşme gösterdi. HAQ-DI’daki iyileşmeler DISCOVER 1’de 24. haftadan 52. haftaya ve DISCOVER 2’de 100. Haftaya kadar korunmuştur.

DISCOVER 1 (her iki doz grubu için $p < 0,001$) ve DISCOVER 2 (q4w grubu için $p = 0,006$) çalışmalarında, guselkumab ile tedavi edilen hastalarda 24. Haftada SF-36 Fiziksel Bileşen Özet (PCS) skorunda plaseboya kıyasla başlangıca göre anlamlı derecede daha büyük iyileşme gözlenmiştir. Her iki çalışmada 24. Haftada, plaseboya kıyasla guselkumab ile tedavi edilen hastalarda Kronik Hastalık Tedavisinin İşlevsel Değerlendirmesi-Yorgunluk (FACIT-F) skorunda başlangıca göre daha büyük bir artış gözlenmiştir. DISCOVER 2’de, 24. Haftada Dermatoloji Yaşam Kalitesi İndeksi (DLQI) ile ölçülen sağlıkla ilgili yaşam kalitesinde plaseboya kıyasla guselkumab ile tedavi edilen hastalarda daha büyük iyileşmeler gözlenmiştir. SF-36 PCS, FACIT-F ve DLQI skorlarındaki iyileşmeler DISCOVER 1’de 24. Haftadan 52. Haftaya ve DISCOVER 2’de 100. Haftaya kadar korunmuştur.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Sağlıklı gönüllülerde 100 mg’lık tek subkutan guselkumab enjeksiyonunu takiben ortalama (\pm SS) maksimum serum konsantrasyonu (C_{maks}) dozdan yaklaşık 5,5 gün sonra $8,09 \pm 3,68$ mcg/mL’ye ulaşmıştır.

0 ve 4. haftalarda ve ondan sonra 8 haftada bir 100 mg subkutan guselkumab uygulamalarını takiben 20. haftaya kadar kararlı durum serum dip guselkumab konsantrasyonlarına ulaşılmıştır. İki Faz III çalışmada plak tip psoriasisli hastalarda ortalama (\pm SS) kararlı durum dip serum guselkumab konsantrasyonları $1,15 \pm 0,73$ mcg/mL ve $1,23 \pm 0,84$ mcg/mL olmuştur.

Guselkumabın psoriatik artritli hastalardaki farmakokinetiği, psoriasisli hastalardakine benzerdi. 0 ve 4. Haftalarda ve sonrasında 8 haftada bir 100 mg guselkumab subkutan yoldan uygulandığında, ortalama kararlı durum dip serum guselkumab konsantrasyonu yaklaşık 1,2 mcg/mL olarak bulunmuştur. 4 haftada bir 100 mg guselkumab subkutan yoldan uygulandığında, ortalama kararlı durum dip serum guselkumab konsantrasyonu yaklaşık 3,8 mcg/mL olarak bulunmuştur.

Sağlıklı gönüllülerde, 100 mg’lık tek subkutan enjeksiyonu takiben guselkumabın mutlak biyoyararlanımı yaklaşık % 49 olarak hesaplanmıştır.

Dağılım:

Sağlıklı gönüllülerde tek intravenöz uygulamayı takiben terminal faz (V_z) sırasında medyan dağılım hacmi çalışmalar genelinde 7 ila 10 L aralığında olmuştur.

Biyotransformasyon:

Guselkumabın metabolizma yolu henüz kesin olarak karakterize edilmemiştir. Bir insan IgG monoklonal antikoru olarak guselkumabın, endojen IgG ile aynı şekilde katabolik yollar aracılığıyla küçük peptidlere ve amino asitlere parçalanması beklenmektedir.

Eliminasyon:

Sağlık gönüllülerde tek intravenöz uygulamayı takiben medyan sistemik klirens (CL) çalışmalar genelinde günde 0,288 ila 0,479 L aralığında olmuştur. Çalışmalarda guselkumabın ortalama yarılanma ömrü ($T_{1/2}$) sağlıklı gönüllülerde yaklaşık 17 gün ve plak psoriasis hastalarında 15 ila 18 gün olmuştur.

Popülasyon farmakokinetiği analizleri, eşzamanlı NSAİİ, oral kortikosteroid ve metotreksat gibi csDMARD kullanımının guselkumabın klirensini etkilemediğini göstermiştir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Sağlıklı gönüllüler veya plak psoriasis hastalarında guselkumaba sistemik maruziyet (C_{maks} ve EAA), 10 mg ila 300 mg arasında değişen dozlar subkutan yoldan tek seferde enjekte edildikten sonra yaklaşık olarak dozla orantılı biçimde artmıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda spesifik çalışmalar gerçekleştirilmemiştir. Faz III klinik çalışmalarda Guselkumab ile tedavi edilen ve popülasyon farmakokinetiği analizine dahil edilen 1384 plak psoriasis hastasının, 4'ü 75 yaş veya üzeri olmak üzere 70'i 65 yaş veya üzeri hastalardı. Faz III klinik çalışmalarda guselkumab ile tedavi edilen 746 psoriatik artrit hastasının toplam 38'i 65 yaş veya üzerindediydi ve 75 yaş veya üzerinde olan hiç hasta yoktu.

Plak tip psoriasis ve psoriatik artrit hastalarında gerçekleştirilen popülasyon farmakokinetiği analizleri, ≥ 65 yaş hastaların hesaplanmış CL/F değerinde < 65 yaş hastalara göre belirgin farklılıklar göstermemiş ve yaşlı hastalar için doz ayarlamasına gerek olmadığını ortaya koymuştur.

Böbrek/Karaciğer yetmezliği

Böbrek veya karaciğer yetmezliğinin guselkumabın farmakokinetiği üzerindeki etkisini belirlemek için spesifik çalışmalar gerçekleştirilmemiştir. Bir IgG monoklonal antikoru olan bozulmamış guselkumabın renal eliminasyonunun düşük ve önemsiz miktarda olması

beklenmektedir; benzer şekilde, IgG monoklonal antikoları esas olarak intrasellüler katabolizma aracılığıyla elimine olduğundan, karaciğer yetmezliğinin guselkumabın klirensini etkilemesi beklenmemektedir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Güvenlilik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi, üreme toksisitesi ve pre ve post-natal gelişim gibi konvansiyonel çalışmalar esas alındığında, klinik dışı veriler insanlar için herhangi bir spesifik tehlike ortaya koymamıştır.

Sinomolgus maymunlarında yapılan tekrarlı doz toksisite çalışmalarında, guselkumab intavenöz ve subkutan uygulama yollarından iyi tolere edilmiştir. Maymunlarda haftalık 50 mg/kg'lık subkutan doz insan klinik PK çalışmasında ölçülenlerden en az 49 kat daha yüksek maruziyet (EAA) ve >200 kat daha yüksek C_{maks} değerlerine neden olmuştur. Ek olarak, sinomolgus maymunlarında tekrarlı doz toksisite çalışmaları sırasında veya hedefe yönelik kardiyovasküler güvenlilik farmakolojisi çalışmasında advers immünotoksisite veya kardiyovasküler güvenlilik farmakolojisi etkilerine rastlanmamıştır.

24 haftaya kadar tedavi edilen hayvanların histopatolojik değerlendirmelerinde veya etkin maddenin serumda saptanabilir olduğu 12 haftalık iyileşme dönemini takiben preneoplastik değişimler gözlenmemiştir.

Guselkumab ile mutajenisite veya karsinojenisite çalışmaları gerçekleştirilmemiştir.

Guselkumab postnatal 28. gün ölçülen sinomolgus maymunlarının sütünde saptanamamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Histidin

Histidin monohidroklörür monohidrat

Polisorbat 80

Sukroz

Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Herhangi bir geçimsizlik çalışması yapılmadığından başka tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°C - 8°C arası sıcaklıklarda (buzdolabında) saklayınız. Dondurmayınız.

Kullanıma hazır enjektörü ışıktan korumak için dış kutusunda saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Otomatik iğne siperi içerisine monte edilmiş sabit iğneli ve iğne kılıflı kullanıma hazır cam enjektör içerisinde 1 mL çözelti.

TREMFYA, bir adet kullanıma hazır enjektör içeren paketlerde sunulur.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanıma hazır enjektör buzdolabından çıkartıldıktan sonra, kullanıma hazır enjektör dış kartonunun içinde bırakılır ve TREMFYA'yı enjekte etmeden önce 30 dakika boyunca oda sıcaklığına gelmesi beklenir. Kullanıma hazır enjektör çalkalanmamalıdır.

Kullanmadan önce kullanıma hazır enjektörün görsel incelemesi önerilir. Çözelti berrak, renksiz ila açık sarı renkte olmalıdır ve az miktarda küçük beyaz veya şeffaf partiküller içerebilir. Çözeltide bulanıklaşma, renk değişikliği veya büyük partiküller görülürse, TREMFYA kullanılmamalıdır.

Her paket, kullanıma hazır enjektörün hazırlanması ve uygulanmasını ayrıntılı olarak tanımlayan bir 'Kullanma Talimatı' ile birlikte verilir.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Johnson and Johnson Sıhhi Mal. San. ve Tic. Ltd. Şti.

Kavacık/Beykoz/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2021/14

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 29.01.2021

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ