ЛП-№(001697)-(РГ-RU) от 20.01.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.01.2023 № 703
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Тремфея, 100 мг, раствор для подкожного введения в шприцах.

Тремфея, 100 мг, раствор для подкожного введения в шприц-ручках.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1. Общее описание:

Гуселькумаб – это полностью человеческий иммуноглобулин G1 лямбда (IgG1λ), моноклональное антитело к интерлейкину (ИЛ)-23, продуцируемое клетками яичников китайского хомячка (CHO) с помощью технологии рекомбинантной ДНК.

2.2. Качественный и количественный состав:

Действующее вещество: гуселькумаб.

Тремфея, 100 мг, раствор для подкожного введения в шприцах

Каждый шприц содержит 100 мг гуселькумаба в 1 мл раствора.

Тремфея, 100 мг, раствор для подкожного введения в шприц-ручках

Каждая шприц-ручка содержит 100 мг гуселькумаба в 1 мл раствора.

Полный перечень вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для подкожного введения.

Прозрачная или слегка опалесцирующая, бесцветная жидкость или жидкость с коричневатым или коричневато-желтоватым или желтоватым оттенком, которая может содержать незначительное количество маленьких прозрачных или белых частиц белка.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Бляшечный псориаз

Препарат Тремфея показан для терапии бляшечного псориаза средней и тяжелой степени у взрослых пациентов, которым показана системная терапия.

Псориатический артрит

Препарат Тремфея в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом показан для

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.01.2023 № 703
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

терапии активного псориатического артрита у взрослых пациентов при отсутствии адекватного ответа или при непереносимости предшествующей терапии базисными противовоспалительными препаратами.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат Тремфея предназначен для применения под контролем и наблюдением врача. Введение препарата может осуществляться медицинским работником или пациентом самостоятельно, после обучения технике выполнения подкожных инъекций.

Каждый шприц и каждая шприц-ручка предназначены только для однократного использования.

Режим дозирования

Бляшечный псориаз

Рекомендуемая доза препарата Тремфея составляет 100 мг в виде подкожной инъекции.

Вторая инъекция осуществляется через 4 недели после первой, с последующими введениями 1 раз каждые 8 недель.

Следует рассмотреть прекращение терапии у пациентов с отсутствием ответа на терапию после 16 недель применения препарата.

Псориатический артрит

Препарат Тремфея рекомендуется применять в дозе 100 мг в виде подкожной инъекции, вторая инъекция осуществляется через 4 недели после первой, с последующими введениями 1 раз каждые 8 недель.

У пациентов с высоким риском повреждения суставов возможно рассмотреть применение препарата в дозе 100 мг с последующими введениями 1 раз каждые 4 недели.

Следует рассмотреть возможность прекращения применения препарата у пациентов с отсутствием ответа после 24 недель лечения.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты (в возрасте от 65 лет и старше)

Коррекция дозы не требуется.

Информация о применении у пациентов в возрасте от 65 лет и старше ограничена.

Пациенты с нарушением функции почек

Исследований препарата Тремфея у пациентов с нарушением функции почек не проводилось.

Рекомендации по дозированию отсутствуют.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.01.2023 № 703
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

Пациенты с нарушением функции печени

Исследований препарата Тремфея у пациентов с нарушением функции печени не проводилось.

Рекомендации по дозированию отсутствуют.

Дети (в возрасте до 18 лет)

Безопасность и эффективность препарата Тремфея у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат Тремфея предназначен для подкожных инъекций.

4.3. Противопоказания

Тяжелая степень гиперчувствительности к гуселькумабу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Клинически значимые активные инфекции (например, активный туберкулез).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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 момента ее разрешения или до начала адекватной терапии инфекции.

Инфекции наблюдались в клинических исследованиях у пациентов с бляшечным псориазом (23% против 21% для плацебо; ≤ 0,2% серьезных инфекций в обеих группах) и у пациентов с псориатическим артритом (21% в группах препарата Тремфея и плацебо; ≤ 0,8% серьезных инфекций в обеих группах).

Пациенты, получающие терапию препаратом Тремфея, должны быть проинформированы о том, что при появлении каких-либо признаков клинически значимой 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 отменять терапию препаратом Тремфея до момента разрешения инфекции.

Выявление туберкулеза до начала терапии

Перед началом терапии препаратом Тремфея необходимо обследовать пациентов на предмет наличия туберкулеза. Пациенты, получающие терапию препаратом Тремфея,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.01.2023 № 703
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

должны наблюдаться на предмет возникновения признаков и симптомов активного туберкулеза как во время, так и после терапии. Не следует применять препарат Тремфея у пациентов с активным туберкулезом. 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

Реакции гиперчувствительности тяжелой степени, в том числе анафилаксия, отмечались в пострегистрационном периоде применения препарата Тремфея. Некоторые реакции гиперчувствительности тяжелой степени возникали в первые дни после применения гуселькумаба, в том числе крапивница и одышка. При возникновении реакций гиперчувствительности тяжелой степени должно быть немедленно прекращено применение препарата Тремфея и инициирована соответствующая терапия.

Вакцинация

Следует рассмотреть необходимость выполнения всех полагающихся по возрасту пациента прививок, в соответствии с календарем прививок, до начала терапии препаратом Тремфея. У пациентов, получающих терапию препаратом Тремфея, живые вакцины не должны применяться (отсутствуют данные об ответе на введение живых или инактивированных вакцин).

В случае необходимости введения живой вирусной или бактериальной вакцины применение препарата Тремфея должно быть приостановлено на срок не менее 12 недель после введения последней дозы и может быть возобновлено не ранее, чем через 2 недели после вакцинации.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Взаимодействия с субстратами изоферментов CYP450

В исследованиях I фазы у пациентов с псориазом средней и тяжелой степени при однократном введении гуселькумаба изменения системной экспозиции (Cmax и AUCinf) мидазолама, S-варфарина, омепразола, декстрометорфана и кофеина не являлись клинически значимыми, что свидетельствует о малой вероятности возникновения лекарственного взаимодействия гуселькумаба и субстратов различных изоферментов CYP (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP1A2). При совместном применении с субстратами изоферментов CYP450 коррекция дозы гуселькумаба не требуется.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.01.2023 № 703
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

Живые вакцины/терапевтические инфекционные агенты

Живые вакцины не должны применяться у пациентов, получающих терапию препаратом Тремфея.

Сопутствующая иммуносупрессивная терапия или фототерапия

Эффективность и безопасность применения препарата Тремфея в комбинации с иммуносупрессорами, включая биологические препараты, или в комбинации с фототерапией, не изучались.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Способные к деторождению женщины должны использовать эффективные методы контрацепции во время терапии препаратом Тремфея и на протяжении как минимум 12 недель после ее отмены.

Беременность

Данные о применении гуселькумаба у беременных женщин отсутствуют. В исследованиях у животных не наблюдалось прямого или косвенного неблагоприятного влияния гуселькумаба на беременность, развитие эмбриона/плода, родоразрешение и постнатальное развитие. В качестве меры предосторожности желательно избегать применения препарата Тремфея во время беременности.

Лактация

В настоящее время неизвестно, происходит ли экскреция гуселькумаба в грудное молоко человека. Поскольку иммуноглобулины G экскретируются в грудное молоко человека, то нельзя исключать риск для младенца, находящегося на грудном вскармливании. Решение о прекращении грудного вскармливания во время терапии препаратом Тремфея и в течение срока вплоть до 12 недель после применения последней дозы или о прекращении терапии должно приниматься с учетом пользы грудного вскармливания для младенца и пользы препарата для здоровья матери.

Фертильность

Влияние препарата Тремфея на фертильность у человека не оценивалось. В исследованиях у животных не наблюдалось прямого или косвенного неблагоприятного влияния гуселькумаба на фертильность.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.01.2023 № 703
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Не проводилось исследований по оценке влияния применения препарата Тремфея на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми побочными действиями являются инфекции верхних дыхательных путей.

Табличное резюме нежелательных реакций

Побочные действия препарата Тремфея, отмеченные в ходе клинических исследований у пациентов с псориазом и в пострегистрационном периоде, представлены в Таблице 1. Частота побочных реакций была основана на тех, которые произошли в течение плацебо-контролируемых периодов исследования при псориазе (VOYAGE 1 и VOYAGE 2) и псориатическом артрите (DISCOVER 1 и DISCOVER 2). В основном, профиль безопасности был схожим по дозам и показаниям. Побочные действия приведены в соответствии с системно-органной классификацией и в порядке убывания их частоты с использованием следующих обозначений: очень часто (≥1/10 случаев), часто (≥1/100 и <1/10 случаев), нечасто (≥1/1000 и <1/100 случаев), редко (≥1/10000 и <1/1000 случаев), очень редко (<1/10000 случаев) и частота неизвестна (невозможно оценить частоту на основании доступных данных).

Таблица 1. Побочные действия.

Системно-органный класс	**Побочное действие и частота**
Инфекции и инвазии	Очень часто: инфекции дыхательных путей Нечасто: инфекции, вызываемые вирусом простого герпеса, грибковые инфекции кожи, гастроэнтерит
Лабораторные и инструментальные данные	Часто: повышение активности трансаминаз Нечасто: снижение числа нейтрофилов
Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто: гиперчувствительность, анафилактическая реакция
Нарушения со стороны нервной системы	Часто: головная боль

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.01.2023 № 703
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Часто: диарея
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	Нечасто: сыпь, крапивница
Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани	Часто: артралгия
Общие нарушения и реакции в месте введения препарата	Часто: реакции в месте инъекции

Описание отдельных нежелательных реакций

Повышение активности трансаминаз

В двух клинических исследованиях псориатического артрита фазы III, в ходе плацебо-контролируемого периода, повышение активности трансаминаз (включая повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), повышение активности печеночных ферментов, повышение активности трансаминаз, нарушение функциональных проб печени, гипертрансаминаземию) отмечалось более часто в группе пациентов, получавших терапию препаратом Тремфея (у 8,6 % пациентов в группе, получавшей 100 мг 1 раз каждые 4 недели и у 8,3 % пациентов в группе, получавшей 100 мг 1 раз каждые 8 недель), по сравнению с группой плацебо (4,6 %). В течение года терапии повышение активности трансаминаз отмечалось у 12,9 % пациентов, получавших препарат 1 раз каждые 4 недели и у 11,7% пациентов, получавших препарат 1 раз каждые 8 недель.

На основании лабораторной оценки увеличение количества случаев повышения активности печеночных ферментов наблюдалось у пациентов, получавших терапию препаратом Тремфея 1 раз каждые 4 недели по сравнению с пациентами, получавшими препарат Тремфея 1 раз каждые 8 недель или плацебо. Чаще всего повышение активности трансаминаз (АЛТ и АСТ) составляло ≤ 3 × верхняя граница нормы (ВГН). Повышение активности трансаминаз от > 3 × ВГН до ≤ 5 × ВГН и > 5 × ВГН встречалось редко (таблица 2).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.01.2023 № 703
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Таблица 2. Увеличение доли пациентов с повышением активности трансаминаз, по сравнению с исходным значением, в 2-х клинических исследованиях псориатического артрита фазы III.

	24 недели терапии[a]			1 год терапии[b]	
	Плацебо N=370	Тремфея 100 мг 1 раз в 8 недель N=373	Тремфея 100 мг 1 раз в 4 недели N=371	Тремфея 100 мг 1 раз в 8 недель N=373	Тремфея 100 мг 1 раз в 4 недели N=371
АЛТ					
от > 1 до ≤ 3 × ВГН	30,0 %	28,2 %	35,0 %	33,5 %	41,2 %
от > 3 до ≤ 5 × ВГН	1,4 %	1,1 %	2,7 %	1,6 %	4,6 %
> 5 × ВГН	0,8 %	0,8 %	1,1 %	1,1 %	1,1 %
АСТ					
от > 1 до ≤ 3 × ВГН	20,0 %	18,8 %	21,6 %	22,8 %	27,8 %
от > 3 до ≤ 5 × ВГН	0,5 %	1,6 %	1,6 %	2,9 %	3,8 %
> 5 × ВГН	1,1 %	0,5 %	1,6 %	0,5 %	1,6 %

[a] плацебо-контролируемый период
[b] пациенты изначально рандомизированы в группу препарата

Частота повышения активности трансаминаз (АЛТ и АСТ) в клинических исследованиях у пациентов с псориазом в течение 1-го года терапии препаратом Тремфея в режиме 1 раз каждые 8 недель была сопоставима с таковой в клинических исследованиях у пациентов с псориатическим артритом при терапии препаратом Тремфея в режиме 1 раз 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 ≤ 3 × ВГН.

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

Снижение числа нейтрофилов

В двух клинических исследованиях псориатического артрита фазы III, в ходе плацебо-контролируемого периода, побочное действие в виде снижения числа нейтрофилов чаще отмечалось в группе пациентов, получавших препарат Тремфея (0,9 %), по сравнению с группой плацебо (0 %). В течение 1-го года терапии побочное действие в виде снижения числа нейтрофилов отмечалось у 0,9 % пациентов, получавших препарат Тремфея. В большинстве случаев снижение числа нейтрофилов имело легкую степень, являлось преходящим, не ассоциировалось с инфекцией и не приводило к отмене терапии.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.01.2023 № 703
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

Гастроэнтерит

В двух клинических исследованиях фазы III, в ходе плацебо-контролируемого периода, гастроэнтерит чаще отмечался в группе пациентов, получавших препарат Тремфея (1,1 %), по сравнению с группой плацебо (0,7 %). На 264 неделе исследования у 5,8 % всех пациентов, получавших препарат Тремфея, был отмечен гастроэнтерит. Побочная реакция гастроэнтерит не являлась серьезной и не приводила к отмене терапии препаратом Тремфея на 264 неделе.

Реакции в месте введения

В двух клинических исследованиях III фазы на 48 неделе 0,7 % инъекций препарата Тремфея и 0,3 % инъекций плацебо вызывали реакции в месте введения. На 264 неделе 0,4 % инъекций препарата Тремфея вызывали реакции в месте введения. Реакции в месте введения в основном были от легкой до средней степени, ни одна из них не являлась серьезной и только в одном случае привели к прекращению терапии препаратом Тремфея.

В двух клинических исследованиях псориатического артрита фазы III в течение 24-х недель количество пациентов, у которых отмечалась как минимум одна реакция в месте введения, было незначительным, и в группе препарата Тремфея таких пациентов было немного больше, чем в группе плацебо: 5 (1,3 %) пациентов в группе, получавшей терапию препаратом Тремфея 1 раз в 8 недель, 4 (1,1 %) пациента в группе, получавшей терапию препаратом Тремфея 1 раз в 4 недели и 1 (0,3 %) пациент в группе плацебо. Один пациент прекратил терапию препаратом Тремфея из-за реакции в месте введения в ходе плацебо-контролируемого периода клинического исследования псориатического 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 Тремфея 1 раз в 8 недель или 1 раз в 4 недели, соответственно. В целом, частота инъекций, ассоциированных с реакциями в месте введения, наблюдаемая в клинических исследованиях псориатического артрита, в течение плацебо-контролируемого периода, была схожа с таковой в клинических исследованиях псориаза.

Иммуногенность

Иммуногенность препарата Тремфея оценивалась с использованием чувствительного метода иммунологического анализа, устойчивого к воздействию препарата.

При объединенном анализе исследований II и III фазы у пациентов с псориазом и псориатическим артритом образование антител к препарату было отмечено у 5 % пациентов,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.01.2023 № 703
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ-0009)

получавших терапию препаратом Тремфея в течение срока вплоть до 52-х недель. Среди пациентов, у которых было выявлено образование антител к препарату, примерно у 8 % антитела были классифицированы как нейтрализующие, что составляет 0,4 % от общего числа пациентов, получавших препарат Тремфея. В объединенном анализе исследований III фазы у пациентов с псориазом образование антител к препарату было выявлено примерно у 15 % пациентов, получавших препарат Тремфея, 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 Тремфея. Присутствие антител к препарату не вызывало снижения эффективности препарата или развития реакций в месте введения препарата.

Сообщения 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 лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Тел.: +7 (495) 698-45-38, +7 (499) 578-02-30

Эл. почта: info@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Казахстан

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

Адрес: 010000, г. Астана, ул. А.Иманова, д. 13

Тел.: + 7 (7172) 78-98-28

Эл.почта: pdlc@dari.kz

Сайт: www.ndda.kz

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.01.2023 № 703
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

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 псориазом в ходе клинических исследований не вызывали токсичности, требующей ограничения дозы. В случае возникновения передозировки следует наблюдать пациента на предмет жалоб или симптомов побочных действий препарата, и в случае необходимости немедленно начать симптоматическую терапию.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты, ингибиторы интерлейкинов.

Код АТХ: L04AC16.

Механизм действия

Гуселькумаб – это моноклональное человеческое антитело типа IgG1λ, которое селективно связывается с белком интерлейкина 23 (ИЛ-23) с высокой специфичностью и аффинностью. ИЛ-23 – это регуляторный цитокин, который влияет на дифференцировку, распространение и жизнеспособность субпопуляций Т-клеток (например, Th17 и Tc17) и незрелых субпопуляций иммунных клеток, являющихся источником эффекторных цитокинов, включая ИЛ-17A, ИЛ-17F и ИЛ-22, способствующих развитию воспалительных заболеваний. В исследованиях у людей было показано, что селективная блокада ИЛ-23 нормализует выработку этих цитокинов.

Концентрация ИЛ-23 повышена в коже 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 изменению профиля экспрессии генов, ассоциированных с псориазом. Это было продемонстрировано при помощи сравнения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.01.2023 № 703
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 6669)

результатов анализа матричной РНК, полученной из биопсийного материала пораженной кожи пациентов с псориазом на 12-ой неделе исследования, с исходными данными. В ходе того же исследования I фазы, терапия гуселькумабом приводила к улучшению гистологических показателей на 12-ой неделе, включая снижение толщины эпидермального слоя кожи и уменьшение удельного количества Т-клеток. Кроме того, в ходе исследований II фазы и III фазы бляшечного псориаза было показано снижение плазменных концентраций ИЛ-17А, ИЛ-17F и ИЛ-22 в группе пациентов, получавших терапию гуселькумабом, по сравнению с группой плацебо. Эти результаты соотносятся с положительным клиническим эффектом, наблюдаемым при применении гуселькумаба у пациентов с бляшечным псориазом.

В ходе исследования III фазы псориатического артрита наблюдаемые пациенты имели повышенные сывороточные концентрации белков острой фазы: С-реактивного белка, сывороточного амилоида А и ИЛ-6; Th17-эффекторных цитокинов ИЛ-17А, ИЛ-17F и ИЛ-22 в начале исследования. Гуселькумаб снижал концентрацию этих белков в течении 4-х недель после начала терапии. На 24-ой неделе терапия гуселькумабом приводила к снижению концентрации этих белков по сравнению с исходной и по сравнению с группой плацебо. У пациентов, получавших терапию препаратом Тремфея, на 24-ой неделе терапии концентрация ИЛ-17А и ИЛ-17F в сыворотке была схожа с таковой у демографически эквивалентной когорты здоровых добровольцев.

Иммуногенность

Бляшечный псориаз

Так же, как и другие белковые препараты, гуселькумаб обладает потенциальной иммуногенностью. При объединенном анализе исследований II и III фазы образование антител к гуселькумабу было отмечено у 5,5% пациентов, получавших терапию препаратом Тремфея в течение срока вплоть до 52-х недель. Среди пациентов, у которых было выявлено образование антител к препарату, примерно у 7% антитела были классифицированы как нейтрализующие, что составляет 0,4% от общего числа пациентов, получавших препарат Тремфея.

В анализе объединенных данных исследований III фазы примерно у 15 % пациентов, получавших терапию препаратом Тремфея, отмечено образование антител к препарату при продолжительности терапии вплоть до 264 недель. Примерно у 5 % пациентов из числа тех, у кого отмечались антитела к препарату, антитела классифицировались как

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.01.2023 № 703
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

нейтрализующие, что соответствует 0,76 % от общего числа пациентов, получавших терапию препаратом Тремфея.

Образование антител к препарату не было ассоциировано с более низкой его эффективностью или с развитием реакций в месте введения препарата.

Псориатический артрит

При объединенном анализе исследований III фазы (DISCOVER 1 and DISCOVER 2) образование антител к гуселькумабу было отмечено у 4,5 % (n=49) пациентов, получавших терапию препаратом Тремфея, в течение срока вплоть до 52-х недель терапии. Среди таких пациентов, 5 пациентов имели антитела, которые были классифицированы как нейтрализующие, и у 3-х пациентов развились реакции в месте введения препарата. В целом, небольшое количество пациентов, которые были положительными в отношении антител к гуселькумабу, ограничивает возможность сделать однозначный вывод о влиянии иммуногенности на фармакокинетику и эффективность гуселькумаба.

Клиническая эффективность и безопасность

Бляшечный псориаз (взрослые пациенты)

Эффективность и безопасность препарата Тремфея оценивали в четырех многоцентровых, рандомизированных, двойных слепых исследованиях III фазы с плацебо и/или активным контролем (VOYAGE 1, VOYAGE 2, NAVIGATE и ORION) у взрослых пациентов с хроническим бляшечным псориазом средней и тяжелой степени, которым показана системная терапия или фототерапия.

Исследования с использованием плацебо и адалимумаба в качестве контроля – VOYAGE 1 и VOYAGE 2

В исследовании VOYAGE 1 оценивались безопасность и эффективность препарата Тремфея по сравнению с плацебо и адалимумабом у 837 пациентов с бляшечным псориазом. Пациенты, рандомизированные в группу препарата Тремфея, получали препарат Тремфея в дозе 100 мг на неделях 0 и 4 и каждые 8 недель в дальнейшем. Пациенты, рандомизированные в группу адалимумаба, получали адалимумаб в дозе 80 мг на неделе 0 и 40 мг на неделе 1 подкожно с последующим применением в дозе 40 мг каждые 2 недели вплоть до недели 47. Все пациенты, включая рандомизированных в группу адалимумаба на неделе 0, получали препарат Тремфея в дозе 100 мг на неделе 52 и каждые 8 недель в дальнейшем. Пациенты, рандомизированные в группу плацебо, получали препарат Тремфея на неделях 16, 20 и каждые 8 недель в дальнейшем.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.01.2023 № 703
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

В исследовании VOYAGE 2 изучались безопасность и эффективность препарата Тремфея по сравнению с плацебо и адалимумабом у 992 пациентов с бляшечным псориазом. Пациенты, рандомизированные в группу препарата Тремфея, получали препарат Тремфея в дозе 100 мг на неделях 0, 4, 12 и 20. Пациенты, рандомизированные в группу адалимумаба, получали адалимумаб в дозе 80 мг на неделе 0 и в дозе 40 мг на неделе 1 подкожно с последующим получением дозы 40 мг каждые 2 недели вплоть до недели 23. Рандомизированные в группу плацебо пациенты получали препарат Тремфея в дозе 100 мг на неделях 16 и 20. Для оценки терапевтической пользы поддерживающей терапии препарата Тремфея рандомизированные в группу препарата Тремфея на неделе 0 пациенты, достигшие ответа PASI 90 к неделе 28, были повторно рандомизированы с целью продолжения поддерживающей терапии препаратом Тремфея или отмены терапии. У пациентов после отмены терапии возобновлялась терапия препаратом Тремфея (в дозах на момент начала возобновления терапии, 4 недели спустя и каждые 8 недель в дальнейшем) при снижении поражения PASI по меньшей мере на 50% по сравнению с неделей 28. Пациенты, рандомизированные в группу адалимумаба на неделе 0, не достигшие ответа PASI 90, получали препарат Тремфея на неделе 28, 32 и каждые 8 недель в дальнейшем. На неделе 76 все участники начинали получать терапию препаратом Тремфея в открытом режиме каждые 8 недель.

Совместные первичные конечные точки в исследованиях VOYAGE 1 и VOYAGE 2 представляли собой доли участников, достигших показателя IGA 0 (чистая кожа) или 1 (минимальные изменения), и доли участников, достигших ответа PASI 90 к неделе 16, при сравнении группы препарата Тремфея и группы плацебо. В обоих исследованиях вторичные конечные точки, основанные на сравнении данных в группах препарата Тремфея и адалимумаба, включали долю участников, достигших показателя IGA 0 (чистая кожа) или 1 (минимальные изменения) и ответов PASI 90 и PASI 75 к неделе 16, а также доли участников, достигших показателя IGA 0 (чистая кожа), показателя IGA 0 или 1 (чистая кожа или минимальные изменения), ответов PASI 75, PASI 90 и PASI 100 к неделе 24 и к неделе 48 в исследовании VOYAGE 1.

В целом, исходные характеристики болезни были схожими во всех группах в исследованиях VOYAGE 1 и VOYAGE 2. Большинство участников составляли мужчины европеоидной расы. Средний возраст составил приблизительно 44 года, средняя масса тела составила приблизительно 90 кг.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.01.2023 № 703
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

Исходные характеристики болезни были похожими в исследуемых популяциях в исследованиях VOYAGE 1 и VOYAGE 2, при этом медиана площади поврежденной поверхности тела составляла 22% и 24%, медиана исходного показателя PASI составляла 19 в обоих исследованиях, исходная степень тяжести по IGA была отмечена у 25% и 23% пациентов, а псориатический артрит в анамнезе отмечался у 19% и 18% пациентов, соответственно.

Из всех участников, включенных в исследования VOYAGE 1 и 2, 32% и 29% пациентов ранее не получали традиционную системную терапию и терапию биологическими препаратами; 54% и 57% получали предшествующую фототерапию, а 62% и 64% получали предшествующую традиционную системную терапию, соответственно. В обоих исследованиях 21% пациентов получал предшествующую терапию биологическими системными препаратами, при этом 11% получили по меньшей мере один ингибитор фактора некроза опухоли альфа (ФНОα), а приблизительно 10% получали терапию антагонистами IL-12/IL-23.

Обзор клинических результатов

Результаты PASI и IGA, VOYAGE 1 и VOYAGE 2

В исследованиях VOYAGE 1 и VOYAGE 2 ответ PASI 90 и показатель 0 или 1 по IGA (чистая кожа или минимальные изменения) были достигнуты у достоверно большей доли пациентов, рандомизированных в группу препарата Тремфея, по сравнению с группой плацебо к неделе 16 ($p < 0,001$ для всех сравнений) (см. таблицу 3).

Для препарата Тремфея показано преимущество по сравнению с адалимумабом по конечным точкам эффективности в виде ответов PASI 75, PASI 90 и показателей 0 или 1 (чистая кожа или минимальные изменения) по IGA к неделе 16 в обоих исследованиях ($p<0,001$ для всех сравнений). Также было показано преимущество препарата Тремфея перед адалимумабом в отношении ответов PASI 75, PASI 90, PASI 100, по частоте достижения показателя 0 по IGA (чистая кожа) и 0 или 1 по IGA (чистая кожа или минимальные изменения) к неделе 24 в обоих исследованиях и к неделе 48 в исследовании VOYAGE 1 ($p < 0,001$ для всех сравнений) (см. Таблицу 3).

Частота ответа на препарат Тремфея была схожа в разных подгруппах при разделении по возрасту, полу, расовой принадлежности, массе тела, локализации бляшек и исходному показателю PASI. Показатели частоты ответов у пациентов с одновременным наличием псориатического артрита были сходными с таковыми в общей популяции пациентов с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.01.2023 № 703
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ ТВ-0005)

бляшечным псориазом. Подтверждена эффективность препарата Тремфея у пациентов, ранее не получавших системную терапию, ранее получавших системную терапию, ранее не получавших биологические препараты и ранее получавших биологические препараты.

Таблица 3. Обзор клинических ответов в исследованиях VOYAGE 1 и VOYAGE 2 у пациентов с псориазом.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.01.2023 № 703
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

NA = не применимо.

[a] p < 0,001 для сравнения препарата Тремфея и плацебо.

[b] p < 0,001 для сравнения препарата Тремфея и адалимумаба по основным вторичным конечным точкам.

[c] p < 0,001 для сравнения препарата Тремфея и адалимумаба.

[d] p < 0,001 для сравнения препарата Тремфея и плацебо по совместным первичным конечным точкам.

[e] Сравнения между препарата Тремфея и адалимумабом не проводились.

Ответ с течением времени

Для препарата Тремфея показано быстрое наступление эффекта при достоверно более высоком процентном улучшении по PASI по сравнению с плацебо уже на неделе 2 (p < 0,001). Доля пациентов, достигших ответа PASI 90, была количественно выше для препарата Тремфея по сравнению с адалимумабом, начиная с недели 8, при этом отличие достигло максимума приблизительно на неделе 20 (VOYAGE 1 и VOYAGE 2) и сохранялось вплоть до недели 48 (VOYAGE 1). В исследовании VOYAGE 1 у пациентов, получавших постоянную терапию препаратом Тремфея, ответ PASI 90 сохранялся с недели 52 до недели 252.

Рисунок 1. Процентные доли пациентов, достигших ответа PASI 90 к неделе 48, по визитам (пациентов, рандомизированных на неделе 0) в ходе исследования VOYAGE 1.

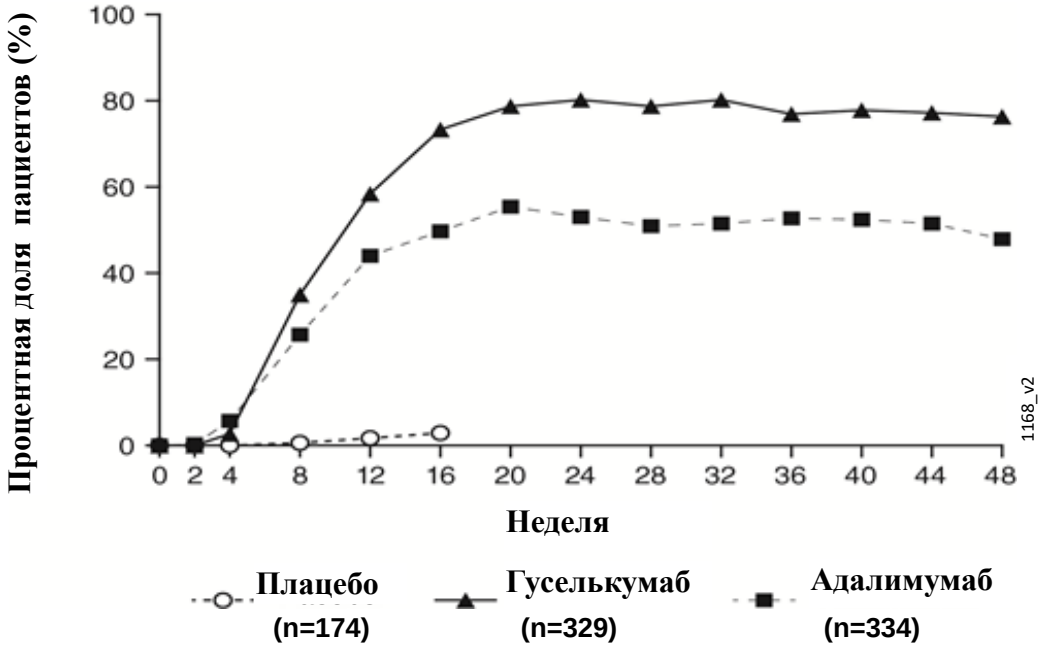
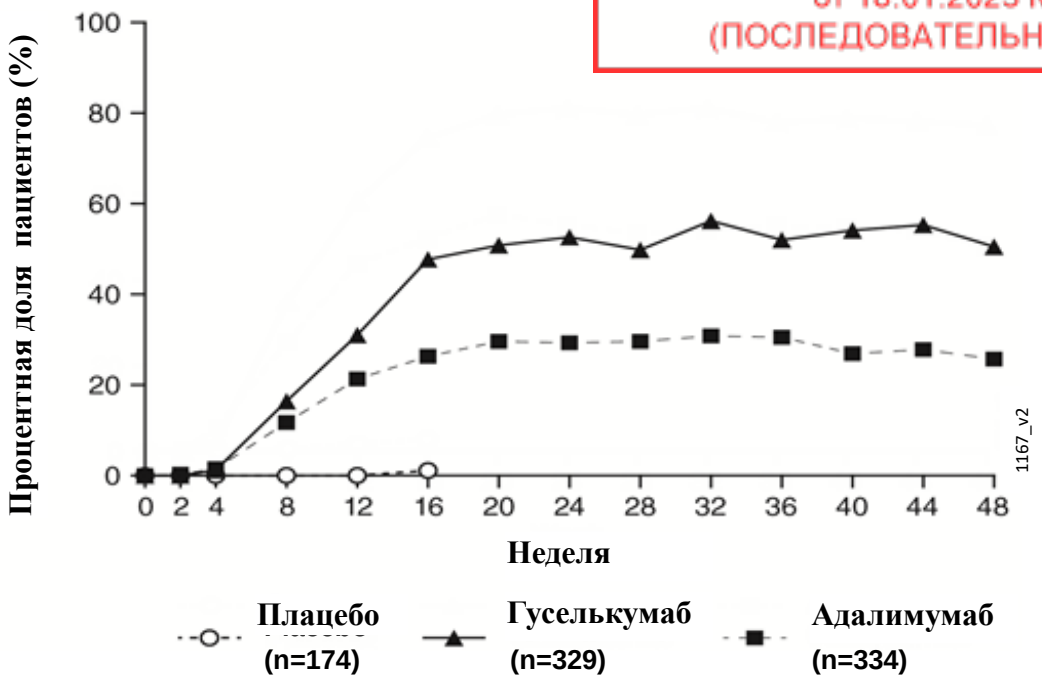


Рисунок 1. Процентные доли пациентов, достигших показателя IGA 0 (чистая кожа) к неделе 48, по визитам (пациентов, рандомизированных на неделе 0) в ходе исследования VOYAGE 1.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.01.2023 № 703
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)



Поддерживающая терапия и стойкость ответа

Для оценки поддерживающей терапии и стойкости ответа пациенты, изначально рандомизированные в группу препарата Тремфея с ответом PASI 90 к неделе 28 в исследовании VOYAGE 2, были повторно рандомизированы для продолжения поддерживающей терапии препаратом Тремфея или отмены терапии (то есть, получения плацебо). На неделе 48, 88,6 % пациентов в группе постоянной поддерживающей терапии достигли ответа PASI 90 по сравнению с группой отмены, где доля таких пациентов составила 36,8% (p <0,001). Утрата ответа PASI 90 была отмечена уже через 4 недели после отмены терапии, при этом медиана времени до утраты PASI 90 составила приблизительно 15 недель.

Следовательно, рекомендуется применение режима поддерживающей терапии каждые 8 недель.

Эффективность повторного лечения

В исследовании VOYAGE 2 у 80% пациентов, которым была отменена терапия, а в дальнейшем возобновлено лечение препаратом Тремфея, сохранился ответ PASI 90 при оценке через 20 недель после начала повторного лечения.

Эффективность и безопасность у пациентов после перехода с адалимумаба на препарат Тремфея

В исследовании VOYAGE 2 среди 112 получавших адалимумаб пациентов, у которых не удалось достигнуть ответа PASI 90 к неделе 28, 66% и 76% достигли ответа PASI 90 спустя

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.01.2023 № 703
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

20 и 44 недели лечения препаратом Тремфея, соответственно.

У пациентов после перехода с терапии адалимумабом на терапию гуселькумабом не отмечено новых проблем со стороны безопасности.

Анализы, связанные с регионарным псориазом

При псориазе с поражением волосистой части головы, кистей, стоп и ногтей, у пациентов, рандомизированных в группу препарата Тремфея, отмечены значительные улучшения по сравнению с группой плацебо к неделе 16. Показано превосходство препарата Тремфея по сравнению с адалимумабом при лечении псориаза с поражением волосистой части головы или кистей и стоп к неделе 24 (VOYAGE 1 и VOYAGE 2) и неделе 48 (VOYAGE 1) ($p \leq 0,001$ для всех сравнений, за исключением $p<0,05$ для hf-PGA 0/1 и f-PGA 0/1 к неделе 48 в исследовании VOYAGE 1 и для hf-PGA 0/1 к неделе 24 в исследовании VOYAGE 2).

Таблица 4. Обзор ответов при регионарном псориазе в исследованиях VOYAGE 1 и VOYAGE 2.

	VOYAGE 1			**VOYAGE 2**		
	Плацебо	**Тремфея**	**Адалимумаб**	**Плацебо**	**Тремфея**	**Адалимумаб**
Общая оценка исследователем состояния кожи головы (ss-IGA) (N) [a]	145	277	286	202	408	194
ss-IGA 0 [b, c], n (%)						
Неделя 16	11 (7,6%)	191 (69,0%)	155 (54,2%)	18 (8,9%)	256 (62,7%)	102 (52,6%)
Неделя 24	NA	193 (69,7%)	161 (56,3%)	NA	286 (70,1%)	109 (56,2%)
Неделя 48	NA	181 (65,3%)	146 (51,0%)	NA	NA	NA
ss-IGA 0/1 [b], n (%)						
Неделя 16	21 (14,5%)	231 (83,4%) [d]	201 (70,3%) [e]	22 (10,9%)	329 (80,6%) [d]	130 (67,0%) [e]
Неделя 24	NA	234 (84,5%)	198 (69,2%) [g]	NA	348 (85,3%)	131 (67,5%) [g]
Неделя 48	NA	217 (78,3%)	173 (60,5%) [g]	NA	NA	NA
Общая оценка врачом состояния кистей и/или стоп (hf-PGA) (N) [a]	43	90	95	63	114	56
hf-PGA 0 [b, c], n (%)						

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.01.2023 № 703
(НЕПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ-003)

Неделя 16	4 (9,3%)	57 (63,3%)	41 (43,2%)	8 (12,7%)	74 (64,9%)	29 (51,8%)
Неделя 24	NA	67 (74,4%)	47 (49,5%)	NA	86 (75,4%)	29 (51,8%)
Неделя 48	NA	64 (71,1%)	51 (53,7%)	NA	NA	NA
hf-PGA 0/1 [b], n (%)						
Неделя 16	6 (14,0%)	66 (73,3%) [f]	53 (55,8%) [e]	9 (14,3%)	88 (77,2%) [f]	40 (71,4%) [e]
Неделя 24	NA	71 (78,9%)	54 (56,8%) [g]	NA	93 (81,6%)	37 (66,1%) [h]
Неделя 48	NA	68 (75,6%)	59 (62,1%) [h]	NA	NA	NA
Общая оценка врачом состояния ногтей пальцев рук (f-PGA) (N) [a]	88	174	173	123	246	124
f-PGA 0 [c], n (%)						
Неделя 16	2 (2,3%)	16 (9,2%)	32 (18,5%)	6 (4,9%)	36 (14,6%)	24 (19,4%)
Неделя 24	NA	42 (24,1%)	45 (26,0%)	NA	73 (29,7%)	38 (30,6%)
Неделя 48	NA	74 (42,5%)	73 (42,2%)	NA	NA	NA
f-PGA 0/1, n (%)						
Неделя 16	14 (15,9%)	68 (39,1%) [f]	88 (50,9%) [e]	18 (14,6%)	128 (52,0%) [f]	74 (59,7%) [e]
Неделя 24	NA	98 (56,3%)	108 (62,4%) [i]	NA	154 (62,6%)	83 (66,9%) [i]
Неделя 48	NA	130 (74,7%)	107 (61,8%) [h]	NA	NA	NA
Индекс тяжести псориаза ногтей (NAPSI) [a] (N)	99	194	191	140	280	140
Процент поражения, средний (CO)						
Неделя 16	-0,9 (57,9)	34,4 (42,4) [f]	38,0 (53,9) [e]	1,8 (53,8)	39,6 (45,6) [f]	46,9 (48,1) [e]
Неделя 24	NA	49,8 (44,2)	49,4 (60,0) [i]	NA	55,0 (46,8)	53,7 (49,5) [i]
Неделя 48	NA	68,1 (43,0)	61,4 (49,2) [i]	NA	NA	NA

NA = не применимо.

[a] Включает только участников с показателями ss-IGA, f-PGA, hf-PGA ≥ 2 исходно или с исходным показателем NAPSI > 0.

[b] Включает только участников с улучшением на ≥ 2 степени от исходного уровня по показателям ss-IGA и/или hf-PGA.

[c] Для данной конечной точки не проводилось формального сравнения между любыми терапевтическими группами.

[d] p < 0,001 для сравнения препарата Тремфея и плацебо по основной вторичной конечной точке.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.01.2023 № 703
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

[e] Сравнения между препаратом Тремфея и адалимумабом не проводились.

[f] $p < 0,001$ для сравнения между препаратом Тремфея и плацебо.

[g] $p \leq 0,001$ для сравнения между препаратом Тремфея и адалимумабом.

[h] $p < 0,05$ для сравнения между препаратом Тремфея и адалимумабом.

[i] p = не существенно для сравнения между препаратом Тремфея и адалимумабом.

Параметры, регистрируемые самими пациентами

В исследованиях VOYAGE 1 и VOYAGE 2 с помощью PSSD оценивались параметры субъективных и объективных симптомов псориаза, регистрируемые самими пациентами; показатели специфического для конкретного заболевания качества жизни, связанного со здоровьем, оценивались на неделях 16, 24, 48, 76, 100, 124, 156, 172, 204, 228 и 252.

Дневник объективных и субъективных симптомов псориаза (PSSD)

В исследованиях VOYAGE 1 и VOYAGE 2 у пациентов, получавших препарат Тремфея, было показано существенное более выраженное улучшение объективных и субъективных симптомов по PSSD от исходного уровня по сравнению с плацебо к неделе 16 и по сравнению с адалимумабом к неделе 24 (VOYAGE 1 и VOYAGE 2) и неделе 48 (VOYAGE 1) (см. Таблицу 5). Показано более выраженное улучшение при применении препарата Тремфея по сравнению с плацебо уже на неделе 2.

У достоверно большей доли пациентов, получавших препарат Тремфея, было достигнуто клинически значимое улучшение (снижение на $\geq$ 40 пунктов) от исходного уровня по показателю субъективных симптомов и показателю объективных симптомов в PSSD по сравнению с плацебо к неделе 16 и по сравнению с адалимумабом к неделе 24 (VOYAGE 1 и VOYAGE 2) и к неделе 48 (VOYAGE 1) ($p \leq 0,002$, для всех сравнений). У достоверно большей доли пациентов, получавших препарат Тремфея, по сравнению с плацебо к неделе 16 и по сравнению с адалимумабом к неделе 24 (VOYAGE 1 и VOYAGE 2) и неделе 48 (VOYAGE 1), был достигнут показатель 0 по PSSD для субъективных и объективных симптомов (субъективные и объективные симптомы отсутствуют) ($p < 0,001$, для всех сравнений, за исключением $p = 0,003$ для значения 0 для объективных симптомов к неделе 24 в исследовании VOYAGE 2) (см. Таблицу 5).

Достоверно более выраженное улучшение по каждому из отдельных пунктов по шкале субъективных симптомов PSSD (зуд, боль, жжение, покалывание и чувство стягивания кожи) и по шкале объективных симптомов PSSD (сухость кожи, потрескивание, образование чешуек, шелушение, покраснение и кровотечение) было отмечено у пациентов, получавших препарат Тремфея, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо к неделе

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.01.2023 № 703
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

16, и по сравнению с участниками, получавшими адалимумаб к неделе 24 (VOYAGE 1 и VOYAGE 2) и неделе 48 (VOYAGE 1).

В исследовании VOYAGE 1 у пациентов, получавших постоянную терапию препаратом Тремфея, сохранялось улучшение показателя PSSD вплоть до недели 252.

Дерматологический индекс качества жизни (DLQI)

Достоверно более значимое улучшение показателя DLQI от исходного уровня наблюдалось у пациентов, получавших препарат Тремфея, по сравнению с плацебо к неделе 16 (для всех сравнений, $p < 0,001$). У достоверно большей доли пациентов, получавших препарат Тремфея, был достигнут показатель DLQI 0 или 1 (отсутствие влияния псориаза на качество жизни, связанное со здоровьем) по сравнению с плацебо к неделе 16 и по сравнению с адалимумабом к неделе 24 (VOYAGE 1 и VOYAGE 2) и неделе 48 (VOYAGE 1) (для всех сравнений, $p < 0,001$) (см. Таблицу 5).

В исследовании VOYAGE 1 у пациентов, получавших постоянную терапию препаратом Тремфея, сохранялось улучшение показателей DLQI вплоть до недели 252.

Таблица 5. Обзор параметров, регистрируемых самими пациентами, в исследованиях VOYAGE 1 и VOYAGE 2 при псориазе.

	VOYAGE 1			**VOYAGE 2**		
	Плацебо	**Тремфея**	**Адалимумаб**	**Плацебо**	**Тремфея**	**Адалимумаб**
Изменения по шкале PSSD по субъективным симптомам от исходного уровня						
Участники с имеющимися исходными значениями	129	249	274	198	411	201
Среднее (СО)						
К неделе 16	-3,0 (19,6)	-41,9 (24,6) [a]	-35,4 (28,5) [b]	-8,3 (23,7)	-40,4 (26,5) [a]	-32,8 (24,9) [b]
К неделе 24	NA	-44,0 (24,6)	-36,0 (28,4) [d]	NA	-42,1 (26,8)	-31,9 (27,0) [d]
К неделе 48	NA	-45,3 (25,5)	-32,5 (31,1) [d]	NA	NA	NA
Достигнуто клинически значимое изменение по шкале PSSD для субъективных симптомов от исходного уровня (составляющее ≥ 40 пунктов)						
Участники с исходным показателем >40	78	174	188	154	280	138
n (%)						
К неделе 16	6 (7,7%)	128 (73,6%) [c]	124 (66,0%) [b]	19 (12,3%)	203 (72,5%) [c]	72 (52,2%) [b]
К неделе 24	NA	139 (79,9%)	120 (63,8%) [d]	NA	213 (76,1%)	73 (52,9%) [d]

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.01.2023 № 703
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

К неделе 48	NA	141 (81,0%)	113 (60,1%) [d]	NA	NA	NA
Достигнуто значение 0 по шкале PSSD для субъективных симптомов среди участников, у которых изначально этот показатель превышал 0						
Участники с исходным показателем >0	129	248	273	198	410	200
n (%)						
К неделе 16	1 (0,8%)	67 (27,0%) [c]	45 (16,5%) [b]	0	112 (27,3%) [c]	30 (15,0%) [b]
К неделе 24	NA	90 (36,3%)	59 (21,6%) [e]	NA	144 (35,1%)	45 (22,5%) [e]
К неделе 48	NA	104 (41,9%)	63 (23,1%) [d]	NA	NA	NA
Изменения по шкале PSSD по объективным симптомам от исходного уровня						
Участники с имеющимся исходным значением	129	249	274	198	411	201
Среднее (СО)						
К неделе 16	-4,1 (17,9)	-44,6 (22,0) [c]	-39,7 (26,4) [b]	-9,8 (22,8)	-42,9 (23,7) [c]	-34,6 (23,5) [b]
К неделе 24	NA	-47,2 (22,2)	-40,1 (26,5) [d]	NA	-44,5 (24,1)	-33,6 (25,3) [d]
К неделе 48	NA	-47,9 (23,1)	-36,6 (29,3) [d]	NA	NA	NA
Достигнуто клинически значимое изменение по шкале PSSD для объективных симптомов от исходного уровня (составляющее ≥ 40 пунктов)						
Участники с исходным показателем >40	95	197	221	166	305	153
n (%)						
К неделе 16	4 (4,2%)	144 (73,1%) [c]	149 (67,4%) [b]	24 (14,5%)	223 (73,1%) [c]	80 (52,3%) [b]
К неделе 24	NA	155 (78,7%)	144 (65,2%) [f]	NA	233 (76,4%)	79 (51,6%) [d]
К неделе 48	NA	162 (82,2%)	140 (63,3%) [d]	NA	NA	NA
Достигнуто значение 0 по шкале PSSD для объективных симптомов среди участников, у которых изначально этот показатель превышал 0						
Участники с исходным показателем >0	129	248	274	198	411	201
n (%)						
К неделе 16	0	50 (20,2%) [c]	32 (11,7%) [b]	0	86 (20,9%) [c]	21 (10,4%) [b]
К неделе 24	NA	73 (29,4%)	40 (14,6%) [d]	NA	114 (27,7%)	34 (16,9%) [g]
К неделе 48	NA	89 (35,9%)	51 (18,6%) [d]	NA	NA	NA
Изменение от исходного уровня по DLQI						

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.01.2023 № 703
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

Участники с имеющимся исходным значением	170	322	328	248	495	247
Среднее (СО)						
К неделе 16	-0,6 (6,4)	-11,2 (7,2) [a]	-9,3 (7,8) [b]	-2,6 (6,9)	-11,3 (6,8) [a]	-9,7 (6,8) [b]
К неделе 24	NA	-11,6 (7,6)	-9,5 (7,9) [b]	NA	-11,9 (7,0)	-9,9 (7,4) [b]
К неделе 48	NA	-11,8 (7,8)	-9,2 (8,3) [b]	NA	NA	NA
Достигнут показатель DLQI 0/1						
Участники с исходным показателем >1	168	320	319	246	491	246
n (%)						
К неделе 16	7 (4,2%)	180 (56,3%) [c]	123 (38,6%) [b]	8 (3,3%)	254 (51,7%) [c]	96 (39,0%) [b]
К неделе 24	NA	195 (60,9%)	126 (39,5%) [d]	NA	283 (57,6%)	101 (41,1%) [d]
К неделе 48		200 (62,5%)	124 (38,9%) [d]	NA	NA	NA

[a] p < 0,001 для сравнения между препаратом Тремфея и плацебо для основных вторичных конечных точек.

[b] Сравнения между препаратом Тремфея и адалимумабом не проводились.

[c] p < 0,001 для сравнения между препаратом Тремфея и плацебо.

[d] p < 0,001 для сравнения между препаратом Тремфея и адалимумабом.

[e] p < 0,001 для сравнения между препаратом Тремфея и адалимумабом для основных вторичных конечных точек.

[f] p = 0,002 для сравнения между препаратом Тремфея и адалимумабом.

[g] p = 0,003 для сравнения между препаратом Тремфея и адалимумабом.

Исследование с активным контролем у пациентов с недостаточным ответом на устекинумаб – NAVIGATE

В исследовании NAVIGATE изучались эффективность и безопасность перехода на препарат Тремфея у 268 пациентов, не достигших достаточного ответа (IGA ≥ 2) на устекинумаб на неделе 16, после исходной терапии устекинумабом (получение препарата на неделях 0 и 4). Пациенты были рандомизированы в группы, где либо продолжали терапию устекинумабом каждые 12 недель, либо получали терапию препаратом Тремфея в дозе 100 мг на неделях 16, 20 и каждые 8 недель в дальнейшем. Первичная конечная точка - число визитов после рандомизации в период между неделями 12 и 24, когда пациенты достигли IGA 0 или 1 (чистая кожа или минимальные изменения) и характеризовались улучшением по меньшей мере на 2 степени. Вторичные конечные точки включали число визитов после рандомизации в период между неделями 12 и 24, на которых пациенты достигли ответа PASI 90, число пациентов после рандомизации в период между неделями 12 и 24, на которых пациенты

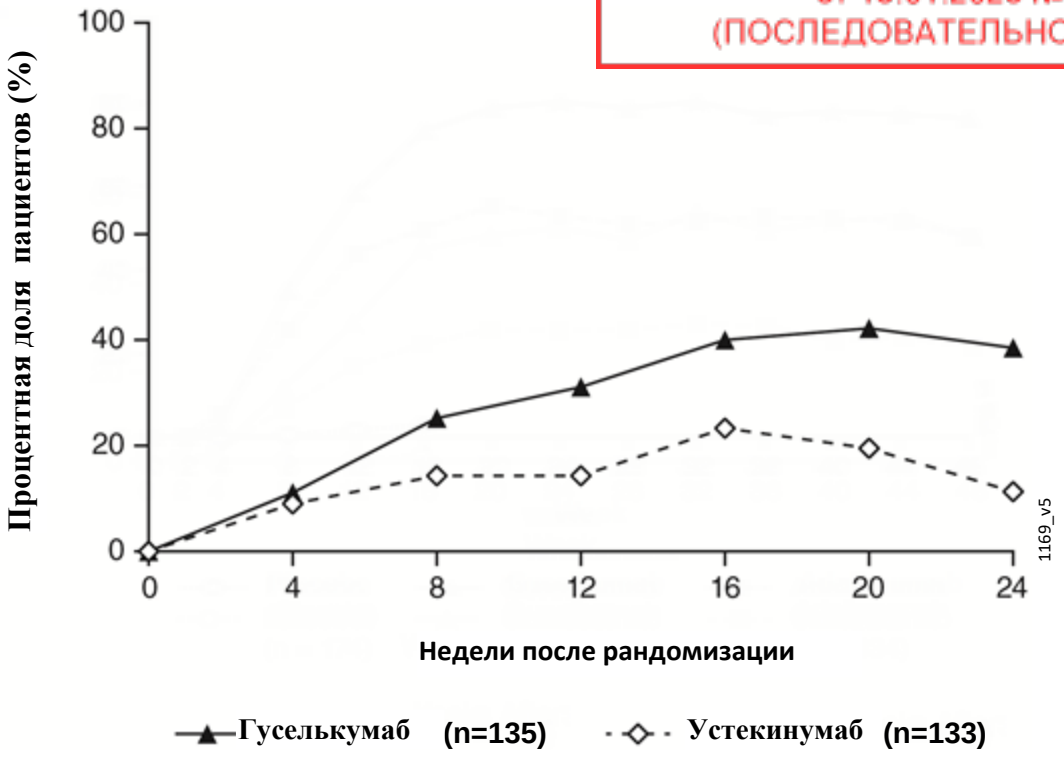
СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.01.2023 № 703
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

достигли IGA 0, и долю пациентов, достигших IGA 0 или 1 (чистая кожа или минимальные изменения), и улучшение по меньшей мере на 2 степени через 12 недель после рандомизации. Исходные характеристики для рандомизированных пациентов были похожи на отмеченные в исследованиях VOYAGE 1 и VOYAGE 2.

Среди пациентов с недостаточным ответом на устекинумаб достоверно более выраженное улучшение эффективности наблюдалось у пациентов, перешедших на терапию препаратом Тремфея, по сравнению с пациентами, продолжившими лечение устекинумабом. В период между 12 и 24 неделями после рандомизации у получавших препарат Тремфея пациентов в два раза чаще достигался показатель IGA 0 или 1 (чистая кожа или минимальные изменения) при улучшении по меньшей мере на 2 степени, по сравнению с пациентами, получавшими устекинумаб (в среднем этот исход наблюдался на 1,5 и 0,7 визитах, соответственно, $p < 0,001$). Похожие исходы наблюдались в отношении числа визитов, на которых пациенты достигли ответа PASI 90 или показателя IGA 0 (чистая кожа). Через 12 недель после рандомизации показатель IGA 0 или 1 (чистая кожа или минимальные изменения) и улучшение по меньшей мере на 2 степени также были достигнуты у большей доли пациентов в группе препарата Тремфея по сравнению с группой устекинумаба (31,1% и 14,3%, соответственно; $p = 0,001$), такая же закономерность отмечена для ответа PASI 90 (48% и 23%, соответственно; $p <0,001$). Отличия по частоте ответов между пациентами, получавшими препарат Тремфея и устекинумаб, были отмечены уже через 4 недели после рандомизации и достигли максимальной выраженности через 24 недели после рандомизации (см. Рисунок 3).

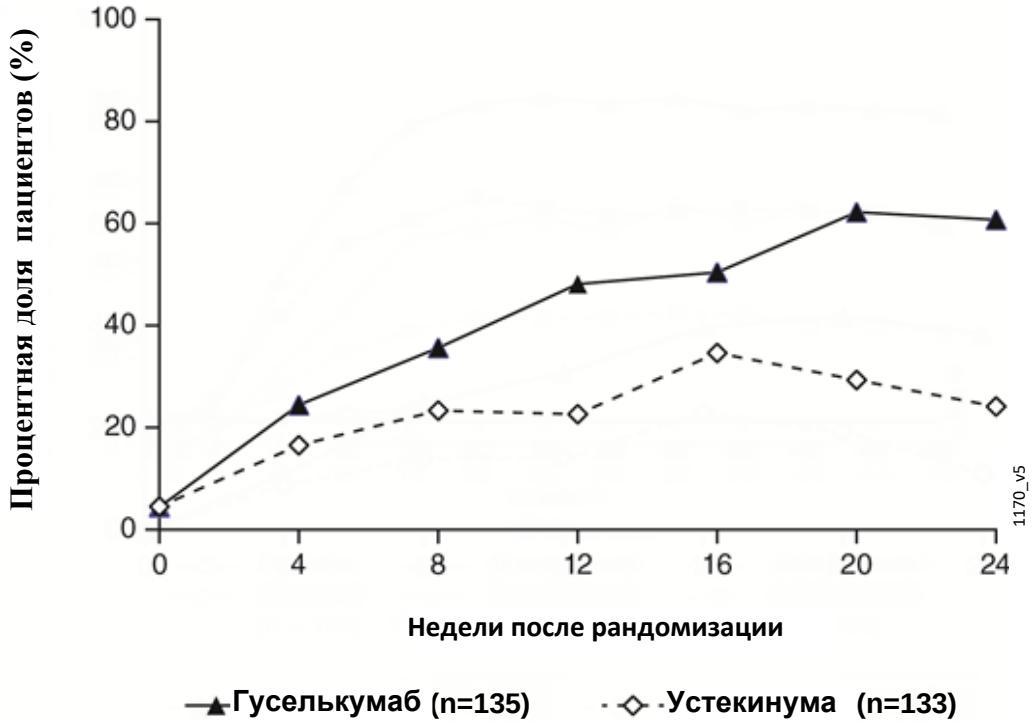
Рисунок 3. Процентные доли пациентов, достигших показателя IGA 0 (чистая кожа) или 1 (минимальные изменения) и улучшения по меньшей мере на 2 степени с недели 0 до недели 24 по визитам после рандомизации (число рандомизированных участников) в исследовании NAVIGATE.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.01.2023 № 703
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)



Новых сигналов со стороны безопасности у пациентов, перешедших с устекинумаба на препарат Тремфея, отмечено не было.

Рисунок 4. Процентные доли пациентов, достигших ответа PASI 90 с недели 0 до недели 24, по визитам после рандомизации (число рандомизированных пациентов) в исследовании NAVIGATE.



СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.01.2023 № 703
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

Плацебо-контролируемое исследование с использованием шприц-ручки – ORION

В исследовании ORION изучались эффективность, безопасность, фармакокинетика, иммуногенность, удобство в использовании и приемлемость введения препарата Тремфея с помощью шприц-ручки. В этом исследовании было рандомизировано 78 пациентов и они получали препарат Тремфея (100 мг на неделях 0 и 4 и каждые 8 недель в дальнейшем) или плацебо. Исходные характеристики рандомизированных пациентов были сопоставимы с отмеченными в исследованиях VOYAGE 1 и VOYAGE 2. Совместные первичные конечные точки включали долю пациентов, достигших IGA 0 или 1 к неделе 16, и долю пациентов, достигших ответа PASI 90 к неделе 16. Вторичные конечные точки включали долю пациентов, достигших IGA 0 к неделе 16, и долю пациентов, достигших ответа PASI 100 к неделе 16.

У достоверно большей доли пациентов в группе препарата Тремфея был достигнут показатель IGA 0 или 1 или ответ PASI 90 к неделе 16 (80,6% и 75,8%, соответственно, $p<0,001$ для обеих конечных точек) по сравнению с группой плацебо (0% для обеих конечных точек). Доля пациентов, достигших IGA 0 к неделе 16, была достоверно выше в группе препарата Тремфея по сравнению с группой плацебо (56,5% и 0%; $p < 0,001$). Доля пациентов, достигших ответа PASI 100 к неделе 16, была достоверно выше в группе препарата Тремфея по сравнению с группой плацебо (50,0% и 0%; $p < 0,001$).

Опыт применения пациентами

Опыт применения шприц-ручки оценивался по шкале от 0 (наихудший) до 10 (наилучший) при помощи валидированного опросника по самостоятельному введению препарата (SIAQ) при учете ответов, относящихся к 6 доменам (ощущения при проведении инъекций, самовосприятие, уверенность в себе, боль и кожные реакции во время и после проведения инъекции, простота использования устройства для самостоятельного введения препарата и удовлетворенность самостоятельным введением препарата), на неделях 0, 4 и 12. К неделе 12 средний показатель «удовлетворенности самостоятельным введением препарата» составил 9,18 (при этом 10 означает «очень удовлетворен»), а средний показатель «простоты использования» составил 9,24 (при этом 10 означает «очень простой»). Средние показатели для других доменов к неделе 12 составили от 8,43 до 9,84.

Исследование с использованием секукинумаба в качестве активного контроля – ECLIPSE

Эффективность и безопасность препарата Тремфея также изучались в двойном слепом

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.01.2023 № 703
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

исследовании в сравнении с секукинумабом. Пациенты были рандомизированы и получали препарат Тремфея (N=534; 100 мг на неделях 0, 4 и каждые 8 недель в дальнейшем) или секукинумаб (N=514; 300 мг на неделях 0, 1, 2, 3, 4 и каждые 4 недели в дальнейшем). Последняя доза в обеих терапевтических группах вводилась на неделе 44. Демографические характеристики и характеристики болезни были сходными в двух терапевтических группах и соответствовали таковым у участников, включенных в ключевые исследования псориаза III фазы с применением препарата Тремфея и секукинумаба. Первичная конечная точка – доля участников, достигших ответа PASI 90 к неделе 48. Основные вторичные конечные точки включали доли участников, достигших ответа PASI 75 к неделям 12 и 48, ответа PASI 90 к неделе 12, ответа PASI 75 к неделе 12, ответа PASI 100 к неделе 48, показателя IGA 0 (чистая кожа) к неделе 48 и показателя IGA 0 (чистая кожа) или 1 (минимальные изменения) к неделе 48.

Препарат Тремфея превзошел секукинумаб по первичной конечной точке в виде ответа PASI 90 к неделе 48 (84,5% и 70,0%, p<0,001). Сопоставимые показатели частоты клинических ответов представлены в Таблице 6.

Таблица 6. Обзор показателей частоты клинических ответов в исследовании ECLIPSE.

	Число пациентов (%)	
	Тремфея (N=534)	**Секукинумаб (N=514)**
Первичная конечная точка		
Ответ PASI 90 к неделе 48	451 (84,5%) [a]	360 (70,0%)
Основные вторичные конечные точки		
Ответ PASI 75 к неделям 12 и 48	452 (84,6%) [b]	412 (80,2%)
Ответ PASI 75 к неделе 12	477 (89,3%) [c]	471 (91,6%)
Ответ PASI 90 к неделе 12	369 (69,1%) [c]	391 (76,1%)
Ответ PASI 100 к неделе 48	311 (58,2%) [c]	249 (48,4%)
IGA 0 (чистая кожа) к неделе 48	332 (62,2%) [c]	259 (50,4%)
IGA 0 (чистая кожа) или 1 (минимальные изменения) к неделе 48	454 (85,0%) [c]	385 (74,9%)

[a] p<0,001 для не меньшей эффективности и превосходства.

[b] p<0,001 для не меньшей эффективности, p=0,062 для превосходства.

[c] Формальная статистическая проверка не проводилась.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.01.2023 № 703
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 6003)

Ответ PASI 90 впервые отмечен в период между неделями 2 и 3 в группах препарата Тремфея и секукинумаба. Более высокая частота ответа PASI 90 в группе секукинумаба наблюдалась в период между неделями 4 и 12. Показатели частоты ответов были сходными между двумя группами на неделях 16 и 20. Частота ответа на препарат Тремфея была выше в период с недели 24 до недели 48.

Псориатический артрит

Безопасность и эффективность препарата Тремфея оценивались у 1120 пациентов в двух рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях (DISCOVER 1 и DISCOVER 2) у взрослых пациентов с активным псориатическим артритом (≥ 3 припухших суставов, ≥ 3 болезненных суставов и уровень СРБ (С-реактивный белок) ≥0,3 мг/дл в исследовании DISCOVER 1 и ≥5 припухших суставов, ≥5 болезненных суставов и уровень СРБ ≥0,6 мг/дл в исследовании DISCOVER 2) с недостаточным ответом на стандартную терапию (например, на традиционные синтетические БМАРП (болезнь-модифицирующие антиревматические препараты), апремиласт или нестероидные противовоспалительные препараты [НПВП]). У пациентов в этих исследованиях был установлен диагноз псориатического артрита по меньшей мере в течение 6 месяцев на основе классификационных критериев псориатического артрита (CASPAR), а медиана продолжительности псориатического артрита исходно составляла 4 года.

В исследовании DISCOVER 1 приблизительно 30% пациентов ранее получали до 2-х антагонистов фактора некроза опухоли (анти-ФНОα), в то время как в исследовании DISCOVER 2 ни один пациент ранее не получал биологических препаратов. Приблизительно у 58% пациентов из обоих исследований одновременно применялся метотрексат. В оба исследования были включены пациенты с различными подтипами псориатического артрита, включая полиартикулярный артрит без ревматоидных узелков (40%), спондилит с периферическим артритом (30%), ассиметричный периферический артрит (23%), поражение дистальных межфаланговых суставов (7%) и мутилирующий артрит (<1%). Исходно более чем у 65% пациентов выявлялся энтезит и более чем у 42% – дактилит, при этом у более 75% пациентов отмечалось поражение псориазом ≥3% площади поверхности тела (ППТ).

В исследовании DISCOVER 1 изучался 381 пациент, получавший плацебо подкожно, препарат Тремфея 100 мг подкожно на неделях 0, 4 и каждые 8 недель в дальнейшем или препарат Тремфея 100 мг подкожно каждые 4 недели. В исследовании DISCOVER 2

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.01.2023 № 703
(РАССЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

изучалось 739 пациентов, получавших плацебо подкожно, препарат Тремфея 100 мг подкожно на неделях 0, 4 и каждые 8 недель в дальнейшем или препарат Тремфея 100 мг подкожно каждые 4 недели. На неделе 24 получавшие плацебо пациенты в обоих исследованиях переводились на препарат Тремфея в дозе 100 мг подкожно каждые 4 недели. В обоих исследованиях первичной конечной точкой была процентная доля пациентов, достигших ответа ACR20 к неделе 24. Вторичные конечные точки включали изменение от исходного уровня по опроснику оценки состояния здоровья с индексом инвалидизации (HAQ-DI), IGA, ACR 50, ACR 70, SF-36 PCS, SF-36 MCS и изменения общего модифицированного показателя Шарпа/ван дер Хайде (DISCOVER 2) от исходного уровня к неделе 24. Кроме этого, в качестве вторичной конечной точки в исследовании DISCOVER 2 использовался показатель разрешения клинических проявлений энтезита и дактилита на основе объединенных данных из исследований DISCOVER 1 и DISCOVER 2.

Признаки и симптомы

По данным обоих исследований у пациентов, получавших препарат Тремфея в дозе 100 мг каждые 8 недель и в дозе 100 мг каждые 4 недели, был показан более выраженный клинический ответ в виде ACR20, ACR50 и ACR70 по сравнению с плацебо к неделе 24 (Таблица 7). Эти ответы сохранялись на протяжении периода с недели 24 до недели 52 в исследовании DISCOVER 1 и до недели 100 в исследовании DISCOVER 2. Наличие ответов не зависело от предшествующего применения ингибиторов ФНОα (DISCOVER 1) и сопутствующего применения традиционных синтетических БМАРП (исследования DISCOVER 1 и DISCOVER 2). Кроме этого, в обоих исследованиях при оценке влияния возраста, пола, расовой принадлежности, массы тела и предшествующего применения традиционных синтетических БМАРП не было выявлено отличий в отношении ответа на препарат Тремфея в соответствующих подгруппах.

Таблица 7. Клинические ответы в исследованиях DISCOVER 1 и DISCOVER 2.

	DISCOVER 1			**DISCOVER 2**		
	Плацебо (N=126)	**Тремфея 100 мг каждые 8 недель (N=127)**	**Тремфея 100 мг каждые 4 недели (N=128)**	**Плацебо (N=246)**	**Тремфея 100 мг каждые 8 недель (N=248)**	**Тремфея 100 мг каждые 4 недели (N=245)**
Ответ ACR 20						
Неделя 16	25,4%	52,0% [b]	60,2% [b]	33,7%	55,2% [g]	55,9% [c]

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.01.2023 № 703
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

Week 24	22,2%	52,0% [a]	59,4% [a]	32,9%	64,1% [a]	63,7% [a]
Ответ ACR 50						
Неделя 16	12,7%	22,8% [d]	26,6% [c]	9,3%	28,6% [g]	20,8% [c]
Неделя 24	8,7%	29,9% [b]	35,9% [b]	14,2%	31,5% [g]	33,1% [c]
Ответ ACR 70						
Неделя 24	5,6%	11,8% [d]	20,3% [b]	4,1%	18,5% [g]	13,1% [c]
DAS 28 (СРБ) – среднее изменение по методу наименьших квадратов от исходного уровня (скорректированное среднее)						
Неделя 24	-0,70	-1,43 [b]	-1,61 [b]	-0,97	-1,59 [b]	-1,62 [b]
Минимальная активность болезни (MDA)						
Неделя 24	11,1%	22,8% [f]	30,5% [e]	6,1%	25,0% [e]	18,8% [e]
Модифицированные критерии ответа со стороны псориатического артрита (PsARC)						
Неделя 24	31,0%	59,8% [e]	72,7% [e]	44,7%	72,6% [e]	68,6% [e]

[a] p<0,001 (первичная конечная точка).

[b] p<0,001 (основная вторичная конечная точка).

[c] p=0,006 (основная вторичная конечная точка).

[d] Статистически не значимое различие, p=0,086 (основная вторичная конечная точка).

[e] Номинальное p<0,001.

[f] Номинальное p=0,012.

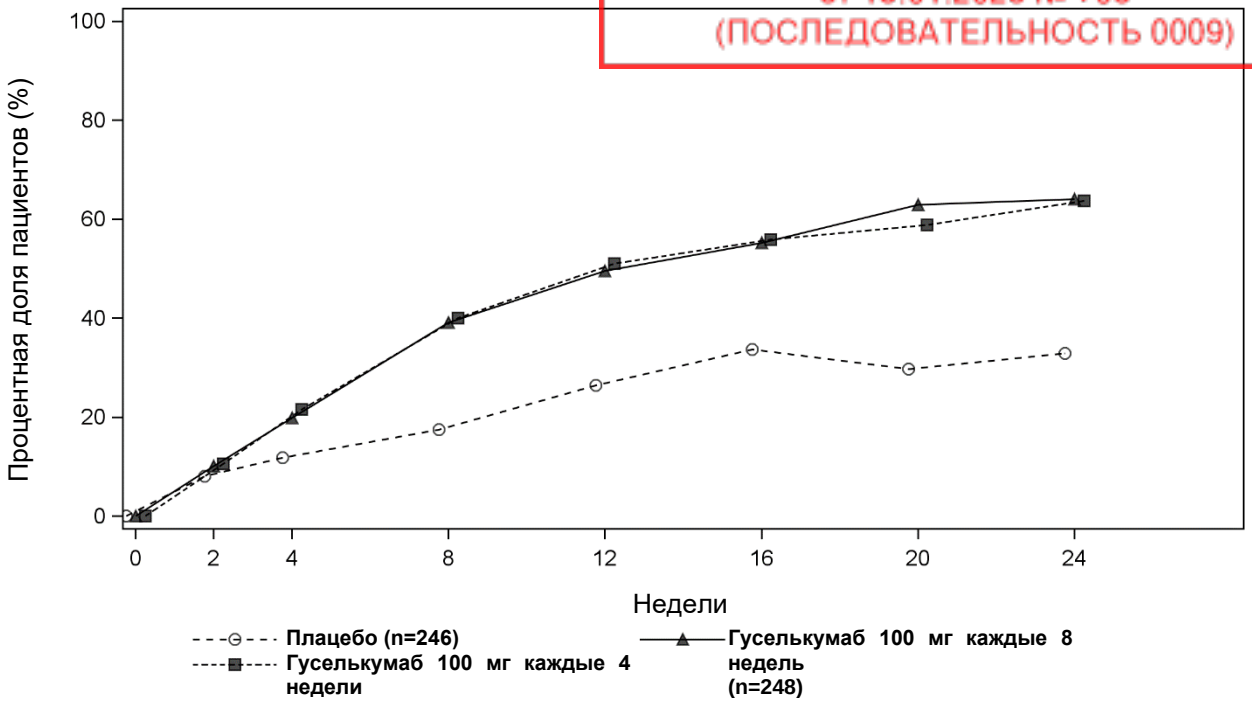
[g] Формального тестирования на основе иерархической последовательности процедуры тестирования не проводилось: номинальное p < 0,001 (основная вторичная конечная точка).

В исследованиях DISCOVER 1 и 2 у получавших препарат Тремфея пациентов, у которых основная клиническая картина включала спондилит с периферическим артритом, было показано более выраженное улучшение по сравнению с исходным уровнем по Батскому индексу активности заболевания при анкилозирующем спондилите (BASDAI) по сравнению с плацебо к неделе 24. Улучшение по BASDAI сохранялось с недели 24 до недели 52 в исследовании DISCOVER 1 и до недели 100 в исследовании DISCOVER 2.

В исследовании DISCOVER 2 в обеих группах применения препарата Тремфея отмечен более выраженный ответ ACR 20 по сравнению с группой плацебо уже на неделе 4, и различие продолжало возрастать с течением времени вплоть до недели 24 (Рисунок 5).

Рисунок 5. Пациенты, достигшие ответа ACR 20, по визитам вплоть до недели 24 в исследовании DISCOVER 2.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.01.2023 № 703
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)



Ответ ACR 20 в исследовании DISCOVER 2 сохранялся в период с недели 24 до недели 100. В исследованиях DISCOVER 1 и DISCOVER 2 процентное улучшение медианного значения по сравнению с исходным уровнем наблюдалось для всех компонентов критериев ответа по ACR (см. Таблицу 8). Медиана процентного улучшения сохранялась в период с недели 24 до недели 52 в исследовании DISCOVER 1 и до недели 100 в исследовании DISCOVER 2.

Таблица 8. Медиана процентного улучшения от исходного уровня по компонентам ACR к неделе 24 [a].

	DISCOVER 1			**DISCOVER 2**		
		Тремфея			**Тремфея**	
	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)**
Число припухших суставов	60,0%	83,3%	87,5%	65,5%	85,7%	81,5%
Число болезненных суставов	37,8%	66,7%	66,7%	33,3%	60,0%	66,7%
Оценка боли пациентом	8,2%	37,5%	39,3%	11,6%	37,2%	38,5%

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.01.2023 № 703
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

Общая оценка пациентом	10,2%	42,9%	44,0%	13,3%	34,0%	37,1%
Общая оценка врачом	32,4%	58,3%	70,2%	34,6%	62,9%	63,9%
Индекс инвалидизации (HAQ-DI)	6,9%	25,0%	33,3%	8,3%	27,3%	33,3%
СРБ	21,2%	24,4%	37,4%	17,5%	53,2%	48,2%

[a] на основе наблюдаемых данных.

Ответ со стороны пораженной псориазом кожи

В исследованиях DISCOVER 1 и DISCOVER 2 среди пациентов с псориазом от легкой до тяжелой степени (ППТ ≥3% и IGA ≥2) исходно у большей доли пациентов в обеих группах с применением препарата Тремфея был достигнут ответ со стороны псориаза, определяемый как IGA 0 (чистая кожа) или 1 (минимальные изменения) и снижение на ≥ 2 степени от исходного уровня по сравнению с группой плацебо к неделе 24. Результаты по конечным точкам ответа со стороны пораженной псориазом кожи в исследованиях DISCOVER 1 и DISCOVER 2 представлены в Таблице 9. Ответы со стороны конечных точек по IGA и PASI сохранялись с недели 24 до недели 52 в исследовании DISCOVER 1 и до недели 100 в исследовании DISCOVER 2.

Таблица 9. Ответы со стороны псориаза кожи у участников с исходным поражением ≥ 3% площади поверхности тела и показателем IGA ≥ 2.

	DISCOVER 1			**DISCOVER 2**		
		Тремфея			**Тремфея**	
	Плацебо (n=78)	**100 мг каждые 8 недель (n=82)**	**100 мг каждые 4 недели (n=89)**	**Плацебо (n=183)**	**100 мг каждые 8 недель (n=176)**	**100 мг каждые 4 недели (n=184)**
Ответ по IGA *IGA 0/1 и улучшение на ≥2 степени*						
Неделя 24	15,4%	57,3% [a]	75,3% [a]	19,1%	70,5% [a]	68,5% [a]
Ответ PASI 90						
Неделя 16	10,3%	45,1% [b]	52,8% [b]	8,2%	55,1% [b]	53,8% [b]
Неделя 24	11,5%	50,0% [b]	62,9% [b]	9,8%	68,8% [b]	60,9% [b]
Ответ PASI 100						
Неделя 16	7,7%	23,2% [c]	32,6% [b]	3,8%	27,3% [b]	33,2% [b]

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.01.2023 № 703
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

Неделя 24	6,4%	25,6% [a]	44,9% [b]	2,7%	45,5% [b]	44,6% [b]

[a] p < 0,001 (основная вторичная конечная точка).

[b] Номинальное p < 0,001.

[c] Номинальное p=0,006.

Энтезит и дактилит

Течение энтезита и дактилита изучалось на основе объединенных данных исследований DISCOVER 1 и DISCOVER 2. Среди пациентов с исходным наличием дактилита разрешение его клинических проявлений наблюдалось у большей доли пациентов в группах препарата Тремфея 100 мг каждые 8 недель и препарата Тремфея 100 мг каждые 4 недели к неделе 24 по сравнению с группой плацебо (Таблица 10). Среди участников с исходным наличием энтезита разрешение его клинических проявлений отмечалось у большей доли пациентов в группах препарата Тремфея 100 мг с применением препарата каждые 8 недель и каждые 4 недели к неделе 24 по сравнению с плацебо (Таблица 10). На основе комбинированных данных исследований DISCOVER 1 и DISCOVER 2 разрешение клинических проявлений дактилита и энтезита сохранялось с недели 24 до недели 52. В исследовании DISCOVER 2 у пациентов с исходным наличием дактилита и энтезита разрешение их клинических проявлений сохранялось до недели 100.

Таблица 10. Разрешение клинических проявлений дактилита и энтезита к неделе 24; объединенные данные исследований DISCOVER 1 и DISCOVER 2.

		Тремфея	
	Плацебо	**100 мг каждые 8 недель**	**100 мг каждые 4 недели**
Дактилит			
Пациентов с исходным наличием дактилита (n)	154	160	159
Разрешение дактилита к неделе 24	42,2%	59,4% [b]	63,5% [a]
Энтезит			
Пациентов с исходным наличием энтезита (n)	255	230	243
Разрешение энтезита к неделе 24	29,4%	49,6% [c]	44,9% [a]

[a] p=0,006 (основная вторичная конечная точка)

[b] Не проводилось формального тестирования на основе иерархического порядка процедуры тестирования, номинальное p=0,001 (основная вторичная конечная точка)

[c] Не проводилось формального тестирования на основе иерархического порядка процедуры тестирования, номинальное p<0,001 (основная вторичная конечная точка)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.01.2023 № 703
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

Рентгенологический ответ

В исследовании DISCOVER 2 проводилось рентгенологическое измерение выраженности ингибирования прогрессии структурных повреждений; это ингибирование было выражено как среднее изменение от исходного уровня по общему модифицированному показателю Шарпа/ван дер Хайде (vdH-S) к неделе 24.

Применение препарата Тремфея каждые 4 недели обеспечивало ингибирование прогрессии структурного повреждения по сравнению с применением плацебо к неделе 24. Для применения препарата Тремфея каждые 8 недель не показано статистически значимого ингибирования структурного повреждения по сравнению с плацебо к неделе 24. Эти результаты представлены в Таблице 11.

Таблица 11. Изменение показателя vdH-S от исходного уровня к неделе 24 в исследовании DISCOVER 2.

	N	**Среднее изменение по методу наименьших квадратов показателя vdH-S от исходного уровня к неделе 24**
Плацебо	246	0,95
Тремфея 100 мг каждые 4 недели	245	0,29 [a]
Тремфея 100 мг каждые 8 недель	248	0,52 [b]

[a] p=0,006 (основная вторичная конечная точка)

[b] Статистически не значимое p=0,068 (основная вторичная конечная точка)

Среднее изменение общего модифицированного vdH-S от исходного уровня было с хожим в группах применения гуселькумаба каждые 8 недель и каждые 4 недели к неделе 52 (0,97 и 1,07, соответственно) и к неделе 100 (1,50 и 1,68, соответственно).

Физическое функционирование и качество жизни, связанное со здоровьем

У пациентов, получавших препарат Тремфея в дозах 100 мг каждые 8 недель и 100 мг каждые 4 недели в исследованиях DISCOVER 1 и DISCOVER 2, показано более выраженное среднее улучшение физического функционирования от исходного уровня по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, при оценке с помощью HAQ-DI к неделям 16 и 24. Улучшение по HAQ-DI сохранялось с недели 24 к неделе 52. В обоих исследованиях доли пациентов с ответом по HAQ-DI (улучшение на ≥0,35 по показателю HAQ-DI) были выше в обеих терапевтических группах с применением препарата Тремфея по сравнению с плацебо к неделям 16 и 24. Доля лиц, ответивших по HAQ-DI, сохранялась в период с недели 24 до недели 52 в исследовании DISCOVER 1 и до недели 100 в исследовании DISCOVER 2.

К неделе 24 у пациентов в группах с применением препарата Тремфея в дозе 100 мг каждые

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.01.2023 № 703
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

8 недель и каждые 4 недели в исследованиях DISCOVER 1 и DISCOVER 2 показано более выраженное улучшение от исходного уровня по физическому компоненту шкалы SF-36 при отсутствии ухудшения по психическому компоненту шкалы SF-36 по сравнению с плацебо. К неделе 24 отмечен стойкий эффект в отношении физического функционирования, ролевого физического функционирования, интенсивности боли, общего здоровья, социального функционирования и жизненной активности, но не со стороны ролевого эмоционального функционирования и психического здоровья. У пациентов в терапевтических группах с применением препарат Тремфея в дозах 100 мг каждые 8 недель и каждые 4 недели в исследованиях DISCOVER 1 и DISCOVER 2 отмечено более выраженное уменьшение утомляемости по сравнению с плацебо при использовании шкалы FACIT-утомляемость к неделе 24. В исследовании DISCOVER 2 отмечено более выраженное улучшение качества жизни, связанного со здоровьем, по дерматологическому индексу качества жизни (DLQI) у получавших гуселькумаб пациентов по сравнению с плацебо к неделе 24. В исследовании DISCOVER 2 также наблюдалось более выраженное уменьшение нарушения трудоспособности и снижения активности согласно опроснику для оценки влияния болезни на производительность труда и повседневную активность (WPAI)-ПсА по сравнению с плацебо к неделе 24. Улучшение показателей SF-36 PCS, SF-36 MCS, FACIT-F, DLQI и WPAI-ПсА сохранялось с недели 24 до недели 52 в исследовании DISCOVER 1 и до недели 100 в исследовании DISCOVER 2.

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 ± 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 III фазы псориатического артрита среднее значение (± стандартное отклонение) остаточной равновесной плазменной концентрации гуселькумаба составило соответственно 1,15 ± 0,73 мкг/мл и 1,23 ± 0,84 мкг/мл.

Фармакокинетика гуселькумаба у пациентов с псориатическим артритом была схожей с фармакокинетикой у пациентов с бляшечным псориазом. После подкожного введения 100

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.01.2023 № 703
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 8089)

мг гуселькумаба на 0-ой и 4-ой неделях с последующими введениями каждые 8 недель, средняя равновесная остаточная концентрация гуселькумаба в сыворотке составляла приблизительно 1,2 мкг/мл. После подкожного введения 100 мг гуселькумаба каждые 4 недели средняя равновесная остаточная концентрация гуселькумаба в сыворотке 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.

Линейность

Системная экспозиция гуселькумаба (C_{max} и площадь под кривой «концентрация-время» (AUC)) после однократного подкожного введения в дозах от 10 мг до 300 мг здоровым добровольцам и пациентам с бляшечным псориазом увеличивалась примерно пропорционально дозе.

Особые группы пациентов

Дети (в возрасте до 18 лет)

Безопасность и эффективность применения гуселькумаба у детей в возрасте до 18 лет не установлены.

Пожилые пациенты (в возрасте от 65 лет и старше)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.01.2023 № 703
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

Не проводилось специальных исследований у пожилых пациентов. Среди 1384 пациентов с бляшечным псориазом, получавших терапию препаратом Тремфея в клинических исследованиях III фазы и включенных в популяционный фармакокинетический анализ, 70 пациентов были в возрасте от 65 лет и старше, включая 4-х участников в возрасте от 75 лет и старше. Популяционный фармакокинетический анализ 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. Среди 746 пациентов с псориатическим артритом, получавших терапию препаратом Тремфея, в клинических исследованиях III фазы и включенных в популяционный фармакокинетический анализ, в общей сложности 38 пациентов были в возрасте 65 лет или старше, и ни одного пациента в возрасте 75 лет и старше.

Пациенты с нарушением функции почек

Не проводилось специальных исследований для оценки влияния нарушения функции почек на фармакокинетику гуселькумаба.

Пациенты с нарушением функции печени

Не проводилось специальных исследований для оценки влияния нарушения функции печени на фармакокинетику гуселькумаба.

5.3. Данные доклинической безопасности

В исследованиях токсичности повторных доз у яванских макак гуселькумаб хорошо переносился в дозах до 50 мг/кг внутривенно каждую неделю на протяжении 5 недель или 50 мг/кг подкожно на протяжении до 24 недель. Влияния на сердечно-сосудистую, дыхательную функцию и функцию нервной системы, а также на клинические и патологоанатомические показатели отмечено не было. Пороговые коэффициенты безопасности для дозы без наблюдавшихся побочных эффектов (50 мг/кг 1 раз в неделю) составили приблизительно 206 раз и 50 раз для AUC_{last} и C_{max}, соответственно, при сравнении с таковыми после однократного применения дозы 100 мг подкожно у пациентов с псориазом.

Канцерогенность и мутагенность

Рутинные исследования генотоксичности и канцерогенности не проводились, поскольку крупные белки не могут проникать в клетки и взаимодействовать с ДНК или хромосомным материалом.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.01.2023 № 703
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

Репродуктивная токсичность

В исследовании токсикологического действия на пренатальное и постнатальное развитие (ePPND), в котором беременным яванским макакам вводился гуселькумаб подкожно в дозах до 50 мг/кг/нед со дня беременности 20 до естественных родов, не наблюдалось влияния на репродуктивную функцию или развитие плода. Пиковые сывороточные концентрации у беременных обезьян были в 152 раза и 36 раз выше для C_{max} и AUC по сравнению с наблюдаемыми у пациентов с псориазом после однократного применения дозы 100 мг подкожно. Выявление гуселькумаба в образцах сыворотки новорожденных яванских макак указывало на трансплацентарное проникновение препарата. Гуселькумаб не выявлялся в грудном молоке спустя 4 недели после родов. В терапевтических группах с применением гуселькумаба (10 или 50 мг/кг/нед подкожно) отмечалось некоторое повышение частоты выкидышей по сравнению с контрольными группами, при этом явной зависимости от дозы не наблюдалось. Клиническая значимость этих явлений неизвестна.

При иммунизации новорожденных обезьян гемоцианином фиссуреллы в возрасте от 4 до 6 месяцев не отмечалось нарушений способности детенышей обеспечивать Т-клеточно-зависимый антительный ответ на иммунизацию гемоцианином фиссуреллы.

Фертильность

В исследованиях фертильности на самцах и самках морских свинок не было отмечено влияния на параметры фертильности. Согласно результатам исследований, не отмечено влияния на репродуктивные параметры самцов и самок, в том числе, гуселькумаб не выявлялся при иммуногистохимическом анализе ни в каких тканях репродуктивной системы самок при проведении трех анализов в разные моменты времени после спаривания в ходе одного исследования механизма действия. Пороговые коэффициенты безопасности для C_{max} и AUC_{last} при применении дозы 100 мг/кг 2 раза в неделю без наблюдавшихся побочных эффектов составили по меньшей мере 106 и 12 раз по сравнению с наблюдаемыми после однократного применения дозы 100 мг подкожно у пациентов с псориазом.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Сахароза

L-гистидин

L-гистидина гидрохлорида моногидрат

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.01.2023 № 703
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

Полисорбат 80

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

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

6.3. Срок годности

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света месте.

Не замораживать. Не встряхивать.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 1 мл раствора в шприце из стекла I типа с устройством защиты иглы. По 1 шприцу в лотке или без лотка вместе с листком-вкладышем и инструкцией по применению в пачке картонной с контролем первого вскрытия.

По 1 мл раствора в шприце из стекла I типа, помещенном в шприц-ручку для одноразового использования. По 1 шприц-ручке в лотке или без лотка вместе с листком-вкладышем и инструкцией по применению в пачке картонной с контролем первого вскрытия.

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

Весь неиспользованный лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ООО «Джонсон & Джонсон»

Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2

Тел.: +7 (495) 755 83 57

Факс: +7 (495) 755 83 58

Эл. почта: DrugSafetyRU@its.jnj.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.01.2023 № 703
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

ООО «Джонсон & Джонсон»

Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2

Тел.: +7 (495) 755 83 57

Факс: +7 (495) 755 83 58

Эл. почта: DrugSafetyRU@its.jnj.com

Республика Казахстан

Филиал ООО «Джонсон & Джонсон» в Республике Казахстан

050040, Казахстан, г. Алматы, ул. Тимирязева, 42, павильон 23 «А»

Тел.: +7 (727) 356 88 11

Факс: +7 (727) 356 88 13

Эл. почта: DrugSafetyKZ@its.jnj.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Тремфея доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» http://eec.eaeunion.org/