

Rx

TREMFYA



1. CÁC DẤU HIỆU LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Đề xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Tiêm dưới da (TDD).

2. THÀNH PHẦN ĐỊNH TÍNH VÀ ĐỊNH LƯỢNG

Thành phần dược chất

TREMFYA 100 mg dung dịch tiêm đóng sẵn trong bơm tiêm

Mỗi bơm tiêm đóng sẵn chứa 100 mg guselkumab trong 1 mL dung dịch.

Guselkumab là một kháng thể đơn dòng (mAb) globulin miễn dịch G1 lamda (IgG1 λ) người, được sản xuất trên tế bào buồng trứng chuột Hamster (CHO) Trung Quốc bằng công nghệ tái tổ hợp DNA.

Thành phần tá dược

Sucrose, Histidine, L-Histidine monohydrochloride monohydrate, Polysorbate 80, Nước pha tiêm.

3. DẠNG BÀO CHẾ

Dung dịch tiêm.

Dung dịch trong và không màu đến vàng nhạt.

4. ĐẶC TÍNH LÂM SÀNG

4.1. Chỉ định điều trị

Vảy nến thể mảng

TREMFYA được chỉ định điều trị bệnh vảy nến thể mảng trung bình đến nặng ở bệnh nhân người lớn có chỉ định điều trị toàn thân.

Viêm khớp vảy nến

TREMFYA đơn trị liệu hoặc phối hợp với methotrexate (MTX) được chỉ định để điều trị viêm khớp vảy nến thể hoạt động ở bệnh nhân người lớn đáp ứng không đầy đủ hoặc không dung nạp với một trị liệu dùng thuốc chống thấp khớp tác dụng chậm (DMARD) trước đó (xem mục 5.1).

4.2. Liều dùng và cách dùng

Thuốc này được sử dụng dưới sự hướng dẫn và giám sát của bác sĩ có kinh nghiệm trong chẩn đoán và điều trị các bệnh thuộc chỉ định của thuốc.

Liều dùng

Vảy nến thể mảng

Liều khuyến cáo là 100 mg tiêm dưới da vào tuần 0 và 4, tiếp nối bởi một liều duy trì mỗi 8 tuần (q8w).



Nên cân nhắc ngừng điều trị ở những bệnh nhân không đáp ứng sau 16 tuần điều trị.

Viêm khớp vảy nến

Liều khuyến cáo là 100 mg tiêm dưới da vào tuần 0 và 4, tiếp nối bởi một liều duy trì mỗi 8 tuần. Đối với bệnh nhân nguy cơ cao bị tổn thương khớp dựa trên đánh giá lâm sàng, có thể cân nhắc liều 100 mg mỗi 4 tuần (q4w) (xem mục 5.1).

Nên cân nhắc ngừng điều trị ở những bệnh nhân không đáp ứng sau 24 tuần điều trị.

Đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi (≥ 65 tuổi)

Không cần chỉnh liều (xem mục 5.2).

Thông tin trên bệnh nhân ≥ 65 tuổi còn hạn chế và trên bệnh nhân ≥ 75 tuổi còn rất hạn chế (xem mục 5.2)

Suy gan hoặc suy thận

TREMFYA chưa được nghiên cứu trên nhóm đối tượng này. Chưa có khuyến cáo về liều điều trị. Để có thêm thông tin về thải trừ guselkumab, xem mục 5.2.

Đối tượng bệnh nhân nhi

Tính an toàn và hiệu quả của TREMFYA trên trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi chưa được xác định. Chưa có dữ liệu liên quan.

Cách dùng

Tiêm dưới da. Nếu có thể, nên tránh tiêm tại vùng da có biểu hiện vảy nến.

Sau khi được hướng dẫn đầy đủ về kỹ thuật tiêm dưới da, bệnh nhân có thể tự tiêm TREMFYA nếu được bác sĩ xác định rằng điều này là phù hợp. Tuy nhiên, bác sĩ cần đảm bảo bệnh nhân được theo dõi phù hợp về mặt y khoa. Bệnh nhân nên được hướng dẫn để tiêm toàn bộ lượng dung dịch theo “Hướng dẫn sử dụng” được cung cấp trong hộp thuốc.

Để có hướng dẫn về chuẩn bị thuốc này trước khi sử dụng, xin xem mục 6.6.

4.3 Chống chỉ định

Quá mẫn nghiêm trọng với hoạt chất hoặc với bất kỳ tá dược nào nêu trong mục 2.

Các nhiễm trùng thể hoạt động quan trọng về lâm sàng (ví dụ như lao thể hoạt động, xem mục 4.4).

4.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng

Khả năng truy xuất thuốc

Để cải thiện khả năng truy xuất các thuốc sinh phẩm, nên ghi lại rõ tên thuốc và số lô của thuốc đã sử dụng.

Nhiễm trùng

Guselkumab có thể gây tăng nguy cơ nhiễm trùng. Không nên bắt đầu điều trị ở những bệnh nhân có bất kỳ nhiễm trùng thể hoạt động quan trọng về mặt lâm sàng cho đến khi nhiễm trùng đó được giải quyết hoặc được điều trị đầy đủ.

Nên hướng dẫn bệnh nhân điều trị với guselkumab tìm tư vấn y khoa nếu có các dấu hiệu hoặc triệu chứng của tình trạng nhiễm trùng cấp hoặc mạn quan trọng về mặt lâm sàng. Nếu bệnh nhân xuất hiện

một nhiễm trùng quan trọng về lâm sàng hoặc nghiêm trọng hoặc không đáp ứng với điều trị chuẩn, bệnh nhân nên được theo dõi sát và nên ngừng điều trị cho đến khi nhiễm trùng đó được giải quyết.

Đánh giá lao trước điều trị

Trước khi bắt đầu điều trị, bệnh nhân nên được đánh giá về tình trạng nhiễm lao. Nên theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng của lao hoạt động trên bệnh nhân dùng guselkumab trong suốt thời gian điều trị và sau điều trị. Nên cân nhắc điều trị kháng lao trước khi bắt đầu điều trị ở những bệnh nhân có tiền sử lao tiềm ẩn hoặc lao thể hoạt động, mà không thể xác định đã được điều trị đầy đủ hay không.

Quá mẫn

Đã có báo cáo về phản ứng quá mẫn nghiêm trọng xảy ra sau khi lưu hành thuốc (xem mục 4.8), bao gồm cả sốc phản vệ. Một số trường hợp phản ứng quá mẫn nghiêm trọng xảy ra vài ngày sau điều trị bằng guselkumab, bao gồm những trường hợp có mày đay và khó thở. Nếu xuất hiện một phản ứng quá mẫn nghiêm trọng, nên ngừng sử dụng guselkumab ngay và tiến hành điều trị thích hợp.

Tăng transaminase gan

Trong các nghiên cứu lâm sàng trên bệnh viêm khớp vảy nến, đã quan sát thấy tăng tỷ lệ mắc mới enzyme gan tăng ở bệnh nhân điều trị bằng guselkumab liều mỗi 4 tuần so với bệnh nhân điều trị bằng guselkumab liều mỗi 8 tuần hoặc giả dược (xem mục 4.8).

Khi kê đơn guselkumab liều mỗi 4 tuần trên bệnh nhân viêm khớp vảy nến, khuyến cáo nên đánh giá enzyme gan ở thời điểm ban đầu và ở các thời điểm đánh giá bệnh nhân định kỳ sau đó. Nếu thấy tăng aminotransferase [ALT] hoặc aspartate aminotransferase [AST] và nghi ngờ tổn thương gan do thuốc, nên tạm thời ngừng điều trị cho đến khi loại bỏ được chẩn đoán này.

Chủng ngừa

Trước khi bắt đầu điều trị, nên cân nhắc hoàn thành tất cả chủng ngừa theo hướng dẫn chủng ngừa hiện hành. Không nên sử dụng đồng thời vaccine sống ở những bệnh nhân điều trị với guselkumab. Chưa có dữ liệu về đáp ứng với vaccine sống hoặc bất hoạt.

Trước khi tiêm chủng virus hoặc vi khuẩn sống, nên tạm ngừng điều trị trong ít nhất 12 tuần sau liều cuối cùng và có thể dùng lại ít nhất 2 tuần sau tiêm chủng. Bác sĩ nên tham khảo Tóm tắt đặc tính sản phẩm của vaccine cụ thể để có thêm thông tin và hướng dẫn về sử dụng đồng thời các thuốc ức chế miễn dịch sau tiêm chủng.

4.5 Tương tác với các thuốc khác và các loại tương tác khác

Tương tác với chất nền CYP450

Trong một nghiên cứu Pha I trên những bệnh nhân vảy nến thể mảng trung bình đến nặng, thay đổi nồng độ toàn thân (C_{max} và AUC_{inf}) của midazolam, S-warfarin, omeprazole, dextromethorphan, và caffeine sau một liều duy nhất guselkumab đã không ảnh hưởng về mặt lâm sàng, cho thấy chưa chắc xảy ra tương tác giữa guselkumab và các chất nền của nhiều enzyme CYP (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, và CYP1A2). Không cần điều chỉnh liều khi dùng guselkumab đồng thời với các chất nền CYP450.

Kết hợp với điều trị ức chế miễn dịch hoặc quang trị liệu

Trong các nghiên cứu trên bệnh vảy nến, tính an toàn và hiệu quả của guselkumab khi kết hợp với thuốc ức chế miễn dịch, bao gồm cả sinh phẩm hoặc quang trị liệu chưa được đánh giá.



4.6 Khả năng sinh sản, phụ nữ có thai và cho con bú

Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản

Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản nên sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả trong thời gian điều trị và ít nhất 12 tuần sau điều trị.

Mang thai

Chưa có dữ liệu về việc sử dụng guselkumab trên phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy ảnh hưởng có hại trực tiếp hoặc gián tiếp đến thai kỳ, sự phát triển phôi/bào thai, quá trình sinh đẻ hoặc phát triển sau sinh (xem mục 5.3). Để thận trọng, tốt nhất nên tránh dùng TREMFYA trong thai kỳ.

Cho con bú

Chưa rõ liệu guselkumab có được bài tiết vào sữa mẹ hay không. IgG của người được biết là được tiết vào sữa mẹ trong vài ngày sau khi sinh, và giảm nhanh đến nồng độ thấp sau đó; vì vậy, không loại trừ được nguy cơ cho trẻ bú mẹ trong giai đoạn này. Việc quyết định ngừng cho con bú trong thời gian điều trị hay ngừng điều trị với liệu pháp TREMFYA cần được cân nhắc giữa lợi ích của việc cho trẻ bú mẹ và lợi ích của điều trị cho người mẹ. Xem mục 5.3 để có thông tin về bài tiết của guselkumab vào sữa ở động vật (khỉ cynomolgus).

Khả năng sinh sản

Ảnh hưởng của guselkumab đến khả năng sinh sản chưa được đánh giá. Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy ảnh hưởng có hại trực tiếp hoặc gián tiếp đến khả năng sinh sản (xem mục 5.3).

4.7 Ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc

TREMFYA không ảnh hưởng hoặc ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

4.8 Tác dụng không mong muốn

Tóm tắt dữ liệu an toàn

Phản ứng bất lợi thường gặp nhất là các nhiễm trùng đường hô hấp với xấp xỉ 14% bệnh nhân trong các nghiên cứu lâm sàng về bệnh vẩy nến và viêm khớp vẩy nến.

Bảng liệt kê phản ứng bất lợi

Bảng 1 cung cấp danh sách các phản ứng bất lợi từ các nghiên cứu lâm sàng cho bệnh vẩy nến và bệnh vẩy nến thể mảng cũng như từ kinh nghiệm hậu mãi. Các phản ứng bất lợi này được phân loại theo Hệ cơ quan của MedDRA và tần suất, sử dụng quy ước sau: rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$), rất hiếm gặp ($< 1/10.000$), chưa rõ (không thể ước lượng từ dữ liệu hiện có).

Bảng 1: Danh sách các phản ứng bất lợi

Hệ cơ quan	Tần suất	Phản ứng bất lợi
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	Rất thường gặp	Nhiễm trùng đường hô hấp
	Ít gặp	Nhiễm herpes simplex
	Ít gặp	Nhiễm nấm trên da
	Ít gặp	Viêm đường tiêu hóa
Rối loạn hệ miễn dịch	Ít gặp	Quá mẫn

	Ít gặp	Sốc phản vệ
Rối loạn hệ thần kinh	Thường gặp	Đau đầu
Rối loạn hệ tiêu hóa	Thường gặp	Tiêu chảy
Rối loạn da và mô dưới da	Ít gặp	Mày đay
	Ít gặp	Phát ban
Rối loạn cơ xương khớp và mô liên kết	Thường gặp	Đau khớp
Rối loạn toàn thân và tại chỗ tiêm	Thường gặp	Phản ứng tại chỗ tiêm
Xét nghiệm	Thường gặp	Transaminase tăng
	Ít gặp	Giảm số lượng bạch cầu trung tính

Mô tả phản ứng bất lợi chọn lọc

Transaminases tăng

Trong hai nghiên cứu lâm sàng Pha III cho bệnh viêm khớp vảy nến, trong suốt giai đoạn đối chứng với giả dược, đã ghi nhận báo cáo biến cố bất lợi tăng transaminases (bao gồm tăng ALT, tăng AST, tăng enzyme gan, bất thường xét nghiệm chức năng gan, transaminases trong máu cao) ở nhóm điều trị bằng guselkumab (8,6 % ở nhóm dùng chế độ liều mỗi 4 tuần và 8,3% ở nhóm dùng chế độ liều mỗi 8 tuần) với tần suất nhiều hơn so với nhóm dùng giả dược (4,6%). Trong 1 năm, đã ghi nhận báo cáo biến cố bất lợi tăng transaminases (như kể trên) ở 12,9% bệnh nhân thuộc nhóm dùng liều mỗi 4 tuần và 11,7% bệnh nhân thuộc nhóm dùng liều mỗi 8 tuần.

Dựa trên đánh giá các xét nghiệm, phần lớn trường hợp tăng transaminase (ALT và AST) đều $\leq 3 \times$ giới hạn trên của giá trị bình thường (ULN). Tỷ lệ tăng transaminase > 3 đến $\leq 5 \times$ ULN và $> 5 \times$ ULN thấp, xảy ra thường xuyên hơn ở nhóm điều trị guselkumab với chế độ liều mỗi 4 tuần so với nhóm điều trị guselkumab với chế độ liều mỗi 8 tuần (Bảng 2). Đã quan sát thấy tần suất tương tự khi tính theo mức độ nặng và tính theo nhóm điều trị cho đến cuối nghiên cứu lâm sàng Pha III của bệnh viêm khớp vảy nến kéo dài 2 năm.

Bảng 2: Tần suất bệnh nhân tăng transaminase sau thời điểm ban đầu (post-baseline) trong hai nghiên cứu lâm sàng pha III cho bệnh viêm khớp vảy nến

	Đến tuần 24 ^a			Đến 1 năm ^b	
	Giả dược N=370 ^c	guselkumab 100 mg mỗi 8 tuần N=373 ^c	guselkumab 100 mg mỗi 4 tuần N=371 ^c	guselkumab 100 mg mỗi 8 tuần N=373 ^c	guselkumab 100 mg mỗi 4 tuần N=371 ^c
ALT					
>1 đến $\leq 3 \times$ ULN	30,0%	28,2%	35,0%	33,5%	41,2%
>3 đến $\leq 5 \times$ ULN	1,4%	1,1%	2,7%	1,6%	4,6%
>5 $\times$ ULN	0,8%	0,8%	1,1%	1,1%	1,1%
AST					
>1 đến $\leq 3 \times$ ULN	20,0%	18,8%	21,6%	22,8%	27,8%
>3 đến $\leq 5 \times$ ULN	0,5%	1,6%	1,6%	2,9%	3,8%
>5 $\times$ ULN	1,1%	0,5%	1,6%	0,5%	1,6%

^a giai đoạn đối chứng với giả dược

^b không bao gồm bệnh nhân được phân nhóm ngẫu nhiên dùng giả dược tại thời điểm ban đầu và chuyển chéo qua dùng guselkumab

^c số bệnh nhân được ít nhất một lần đánh giá sau thời điểm ban đầu bằng xét nghiệm cụ thể trong giai đoạn đó

Trong các nghiên cứu lâm sàng bệnh vảy nến, trong suốt 1 năm, tần suất tăng transaminase (ALT và AST) của guselkumab liều mỗi 8 tuần là tương tự với tần suất quan sát được trong các nghiên cứu lâm sàng bệnh viêm khớp vảy nến dùng liều guselkumab mỗi 8 tuần. Trong suốt 5 năm, tần suất mới mắc tăng transaminase không tăng theo số năm điều trị guselkumab. Phần lớn sự gia tăng transaminase là $\leq 3 \times$ ULN.

Phần lớn các trường hợp, sự gia tăng transaminase là thoáng qua và không dẫn tới việc ngừng điều trị.

Giảm bạch cầu trung tính

Trong 2 nghiên cứu lâm sàng Pha III cho bệnh viêm khớp vảy nến, trong suốt giai đoạn đối chứng với giả dược, đã ghi nhận báo cáo biến cố bất lợi giảm bạch cầu trung tính ở nhóm điều trị bằng guselkumab (0,9%) với tần suất nhiều hơn so với nhóm dùng giả dược (0%). Trong 1 năm, đã ghi nhận báo cáo biến cố bất lợi giảm bạch cầu trung tính ở 0,9% bệnh nhân điều trị bằng guselkumab. Phần lớn trường hợp giảm bạch cầu trong máu là nhẹ, thoáng qua, không liên quan đến nhiễm trùng và không cần phải ngừng điều trị.

Viêm đường tiêu hóa

Trong hai nghiên cứu lâm sàng Pha III cho bệnh vảy nến trong giai đoạn đối chứng giả dược, viêm đường tiêu hóa xuất hiện thường xuyên hơn ở nhóm điều trị guselkumab (1,1%) so với nhóm dùng giả dược (0,7%). Cho đến Tuần 264, có 5,8% bệnh nhân dùng guselkumab đã báo cáo viêm đường tiêu hóa. Phản ứng bất lợi viêm đường tiêu hóa là không nghiêm trọng và đã không dẫn đến ngừng điều trị guselkumab cho đến Tuần 264. Tỷ lệ viêm đường tiêu hóa trong các nghiên cứu lâm sàng cho bệnh viêm khớp vảy nến trong suốt giai đoạn đối chứng với giả dược là tương tự như quan sát thấy trong các nghiên cứu lâm sàng cho bệnh vảy nến.

Phản ứng tại chỗ tiêm

Trong hai nghiên cứu lâm sàng Pha III cho bệnh vảy nến kéo dài 48 tuần, 0,7% trong nhóm tiêm guselkumab và 0,3% trong nhóm tiêm giả dược có phản ứng tại chỗ tiêm. Cho đến Tuần 264, có 0,4% bệnh nhân dùng guselkumab đã báo cáo phản ứng tại chỗ tiêm. Những phản ứng tại chỗ tiêm nhìn chung ở mức độ nhẹ đến trung bình; không có trường hợp nghiêm trọng và có một trường hợp dẫn đến ngừng guselkumab.

Trong hai nghiên cứu lâm sàng Pha III cho bệnh viêm khớp vảy nến, số lượng bệnh nhân báo cáo 1 hoặc nhiều phản ứng tại chỗ tiêm là thấp và cao hơn một chút ở nhóm điều trị bằng guselkumab so với nhóm dùng giả dược; 5 (1,3%) bệnh nhân trong nhóm dùng guselkumab mỗi 8 tuần, 4 (1,1%) bệnh nhân trong nhóm dùng guselkumab mỗi 4 tuần và 1 (0,3%) bệnh nhân dùng giả dược. Một bệnh nhân đã ngừng dùng guselkumab do phản ứng tại chỗ tiêm trong giai đoạn đối chứng với giả dược của các nghiên cứu lâm sàng cho bệnh viêm khớp vảy nến. Trong 1 năm, tỷ lệ bệnh nhân báo cáo 1 hoặc nhiều phản ứng tại chỗ tiêm trong nhóm dùng guselkumab mỗi 8 tuần và mỗi 4 tuần tương ứng là 1,6% và 2,4%. Nhìn chung, tỷ lệ dùng thuốc có liên quan đến phản ứng tại chỗ tiêm quan sát thấy ở các thử nghiệm lâm sàng cho bệnh viêm khớp vảy nến trong suốt giai đoạn đối chứng với giả dược là tương tự với tỷ lệ quan sát thấy trong các thử nghiệm lâm sàng cho bệnh vảy nến.

Tính sinh miễn dịch

Tính sinh miễn dịch của guselkumab được đánh giá bằng cách sử dụng xét nghiệm miễn dịch nhạy và dung nạp thuốc.

Trong phân tích gộp Pha II và Pha III ở những bệnh nhân vảy nến và viêm khớp vảy nến, 5% bệnh nhân (n=145) điều trị bằng guselkumab đã xuất hiện kháng thể kháng thuốc trong 52 tuần điều trị. Trong số các bệnh nhân xuất hiện kháng thể kháng thuốc, khoảng 8% (n=12) có kháng thể được phân loại là trung hòa, tương đương với 0,4% của tất cả các bệnh nhân điều trị bằng guselkumab. Trong phân tích gộp Pha III ở những bệnh nhân vảy nến, khoảng 15% bệnh nhân dùng guselkumab xuất hiện kháng thể kháng thuốc trong 264 tuần điều trị. Trong số những bệnh nhân xuất hiện kháng thể kháng thuốc, có xấp xỉ 5% bệnh nhân có kháng thể trung hòa, tương đương với 0,76% trong tổng số bệnh nhân dùng guselkumab. Kháng thể kháng thuốc không liên quan đến hiệu quả thấp hơn hoặc phát triển các phản ứng tại chỗ tiêm.

Báo cáo phản ứng bất lợi nghi ngờ

Việc báo cáo phản ứng bất lợi nghi ngờ sau lưu hành thuốc là quan trọng. Việc báo cáo này cho phép theo dõi liên tục sự cân bằng của lợi ích/nguy cơ của thuốc. Nhân viên y tế được yêu cầu báo cáo phản ứng bất lợi nghi ngờ thông qua hệ thống báo cáo quốc gia.

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

4.9 Quá liều

Đã sử dụng tiêm tĩnh mạch một liều duy nhất guselkumab lên đến 987 mg (10 mg/kg) cho những người tình nguyện khỏe mạnh và tiêm dưới da liều duy nhất guselkumab lên đến 300 mg cho những bệnh nhân vảy nến thể mảng trong các nghiên cứu lâm sàng mà không thấy độc tính giới hạn liều (dose-limiting toxicity). Trong biến cố quá liều, phải theo dõi bệnh nhân về bất kỳ dấu hiệu hoặc triệu chứng của phản ứng bất lợi và phải thực hiện ngay điều trị triệu chứng thích hợp.

5. ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ

5.1 Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý điều trị: Ức chế miễn dịch, ức chế interleukin, mã ATC: L04AC16.

Cơ chế tác dụng

Guselkumab là một kháng thể đơn dòng (mAb) IgG1 λ của người gắn kết một cách có chọn lọc với protein interleukin 23 (IL-23) với độ đặc hiệu và ái lực cao. IL-23 là một cytokine liên quan đến các phản ứng viêm và đáp ứng miễn dịch. Bằng cách ngăn chặn IL-23 liên kết với thụ thể của nó, guselkumab ức chế tín hiệu tế bào phụ thuộc IL-23 và giải phóng cytokine tiền viêm.

Nồng độ IL-23 tăng lên trong da của bệnh nhân bị bệnh vảy nến thể mảng. Trong các mô hình *in vitro*, guselkumab đã được chứng minh là ức chế hoạt tính sinh học của IL-23 bằng cách ngăn chặn sự tương tác của nó với thụ thể IL-23 trên bề mặt tế bào, phá vỡ tín hiệu qua trung gian IL-23, sự hoạt hóa và điều hành cytokine. Guselkumab thể hiện tác dụng lâm sàng trong bệnh vảy nến thể mảng và viêm khớp vảy nến thông qua phong tỏa con đường cytokine IL-23.

Tác dụng dược lực học

Trong một nghiên cứu Pha I, điều trị bằng guselkumab làm giảm biểu hiện gen của con đường IL-23/Th17 và các biểu hiện gen liên quan đến bệnh vảy nến, như được trình bày bằng phân tích mRNA thu được từ sinh thiết da tổn thương của bệnh nhân bị bệnh vảy nến thể mảng ở Tuần 12 so với ban đầu. Trong cùng nghiên cứu Pha I này, điều trị với guselkumab dẫn đến cải thiện các đánh giá mô học của bệnh vảy nến ở Tuần 12, bao gồm giảm độ dày biểu bì và mật độ tế bào T. Hơn nữa, giảm nồng độ IL-17A, IL-17F và IL-22 trong huyết thanh so với giả dược đã được quan sát thấy ở bệnh nhân được điều trị bằng guselkumab trong các nghiên cứu Pha II và Pha III cho bệnh vảy nến thể mảng. Những kết quả này phù hợp với lợi ích lâm sàng quan sát được với điều trị guselkumab trong bệnh vảy nến thể mảng.

Trong những bệnh nhân viêm khớp vảy nến trong các nghiên cứu pha III, tại thời điểm ban đầu đã thấy tăng nồng độ protein phản ứng C, amyloid A huyết thanh, và IL-6, và Th17 cytokine phản ứng IL-17A, IL-17F và IL-22. Guselkumab làm giảm nồng độ các protein này trong 4 tuần kể từ khi bắt đầu điều trị. Guselkumab làm giảm hơn nữa nồng độ các protein này đến Tuần 24 so với thời điểm ban đầu và cũng như so với giả dược.

An toàn và hiệu quả trên lâm sàng

Vảy nến thể mảng

Tính an toàn và hiệu quả của guselkumab đã được đánh giá trong ba nghiên cứu Pha III ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng hoạt chất ở bệnh nhân người lớn bị vảy nến thể mảng trung bình đến nặng có chỉ định quang trị liệu hoặc điều trị toàn thân.

VOYAGE 1 và VOYAGE 2

Hai nghiên cứu (VOYAGE 1 và VOYAGE 2) đã đánh giá tính an toàn và hiệu quả của guselkumab so

với giả dược và adalimumab trên 1829 bệnh nhân người lớn. Bệnh nhân ngẫu nhiên được dùng guselkumab (N=825) liều 100 mg vào Tuần 0 và 4, và mỗi 8 tuần sau đó (q8w) cho đến Tuần 48 (VOYAGE 1) và Tuần 20 (VOYAGE 2). Bệnh nhân ngẫu nhiên được dùng adalimumab (N=582) liều 80 mg vào Tuần 0 và liều 40 mg vào Tuần 1, tiếp nối bởi 40 mg mỗi 2 tuần (q2w) cho đến Tuần 48 (VOYAGE 1) và Tuần 23 (VOYAGE 2). Trong hai nghiên cứu, bệnh nhân ngẫu nhiên dùng giả dược (N=422) được dùng guselkumab 100 mg tại Tuần 16, 20 và q8w sau đó. Trong nghiên cứu VOYAGE 1, tất cả bệnh nhân, bao gồm bệnh nhân ngẫu nhiên dùng adalimumab tại Tuần 0, đã bắt đầu dùng guselkumab nhân mở mỗi 8 tuần tại Tuần 52. Trong nghiên cứu VOYAGE 2, bệnh nhân ngẫu nhiên dùng guselkumab tại Tuần 0 đạt đáp ứng chỉ số về độ nặng và diện tích da bị vảy nến (PASI) 90 tại tuần 28 lại được phân ngẫu nhiên hoặc tiếp tục dùng guselkumab mỗi 8 tuần (điều trị duy trì) hoặc dùng giả dược (rút khỏi điều trị). Bệnh nhân rút khỏi điều trị được tái điều trị với guselkumab (khởi liệu tại thời gian tái điều trị, 4 tuần sau đó và tiếp nối mỗi 8 tuần) khi bệnh nhân có biểu hiện mất ít nhất 50% cải thiện PASI đạt được tại Tuần 28. Bệnh nhân được phân ngẫu nhiên dùng adalimumab mà không có đáp ứng PASI 90 được dùng guselkumab tại tuần 28 và 32 và mỗi 8 tuần sau đó. Trong VOYAGE 2, tại Tuần 76, tất cả bệnh nhân được dùng guselkumab nhân mở với liều q8w.

Đặc tính bệnh lý tại thời điểm ban đầu là như nhau trong nhóm quần thể nghiên cứu VOYAGE 1 và 2 với trung vị diện tích bề mặt cơ thể (BSA) tương ứng là 22% và 24%, điểm PASI trung vị tại thời điểm ban đầu là 19 cho hai nghiên cứu, trung vị chỉ số chất lượng cuộc sống của bệnh da liễu (DLQI) tại thời điểm ban đầu là 14 và 14,5; điểm đánh giá tổng thể của nghiên cứu viên (IGA) về mức độ nặng tại thời điểm ban đầu là 25% và 23% bệnh nhân, và tiền sử viêm khớp vảy nến tương ứng là 19% và 18% bệnh nhân.

Trong tất cả bệnh nhân tham gia VOYAGE 1 và 2, có tương ứng 32% và 29% bệnh nhân chưa từng điều trị thuốc sinh học và thuốc toàn thân kinh điển, 54% và 57% trước đó đã điều trị bằng quang trị liệu, 62% và 64% trước đó đã điều trị thuốc toàn thân kinh điển. Trong cả hai nghiên cứu, 21% đã điều trị thuốc sinh học trước đó, bao gồm 11% dùng ít nhất một thuốc ức chế yếu tố hoại tử u alpha (TNF α), và khoảng 10% dùng một thuốc ức chế IL-12/IL-23.

Hiệu quả của guselkumab được đánh giá liên quan đến biểu hiện bệnh lý trên da nói chung, bệnh lý theo vùng (da đầu, tay, chân và móng) và chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Đồng tiêu chí chính trong VOYAGE 1 và 2 là tỷ lệ bệnh nhân đạt được điểm IGA sạch hoặc tối thiểu (IGA 0/1) và một đáp ứng PASI 90 tại tuần 16 so với giả dược (xem Bảng 3).

Bệnh lý da nói chung

Điều trị với guselkumab làm cải thiện đáng kể trong đánh giá hoạt tính bệnh so với giả dược và adalimumab tại Tuần 16 và so với adalimumab tại Tuần 24 và 48. Kết quả về hiệu quả chính của tiêu chí nghiên cứu chính và tiêu chí thứ cấp chủ yếu được trình bày trong Bảng 3 dưới đây.

Bảng 3: Tóm tắt đáp ứng lâm sàng trong VOYAGE 1 và VOYAGE 2

	Số lượng bệnh nhân (%)					
	Giả dược (N=174)	VOYAGE 1 guselkumab (N=329)	adalimumab (N=334)	Giả dược (N=248)	VOYAGE 2 guselkumab (N=496)	adalimumab (N=248)
Tuần 16						
PASI 75	10 (5,7)	300 (91,2) ^a	244 (73,1) ^b	20 (8,1)	428 (86,3) ^a	170 (68,5) ^b
PASI 90	5 (2,9)	241 (73,3) ^c	166 (49,7) ^b	6 (2,4)	347 (70,0) ^c	116 (46,8) ^b
PASI 100	1 (0,6)	123 (37,4) ^a	57 (17,1) ^d	2 (0,8)	169 (34,1) ^a	51 (20,6) ^d
IGA 0/1	12 (6,9)	280 (85,1) ^c	220 (65,9) ^b	21 (8,5)	417 (84,1) ^c	168 (67,7) ^b
IGA 0	2 (1,1)	157 (47,7) ^a	88 (26,3) ^d	2 (0,8)	215 (43,3) ^a	71 (28,6) ^d
Tuần 24						
PASI 75	-	300 (91,2)	241 (72,2) ^e	-	442 (89,1)	176 (71,0) ^e
PASI 90	-	264 (80,2)	177 (53,0) ^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
Tuần 48						
PASI 75	-	289 (87,8)	209 (62,6) ^c	-	-	-
PASI 90	-	251 (76,3)	160 (47,9) ^b	-	-	-
PASI 100	-	156 (47,4)	78 (23,4) ^c	-	-	-
IGA 0/1	-	265 (80,5)	185 (55,4) ^b	-	-	-
IGA 0	-	166 (50,5)	86 (25,7) ^b	-	-	-

^a $p < 0,001$ khi so sánh giữa guselkumab và giả dược.

^b $p < 0,001$ khi so sánh giữa guselkumab và adalimumab cho tiêu chí phụ chủ yếu.

^c $p < 0,001$ khi so sánh giữa guselkumab và giả dược cho đồng tiêu chí chính.

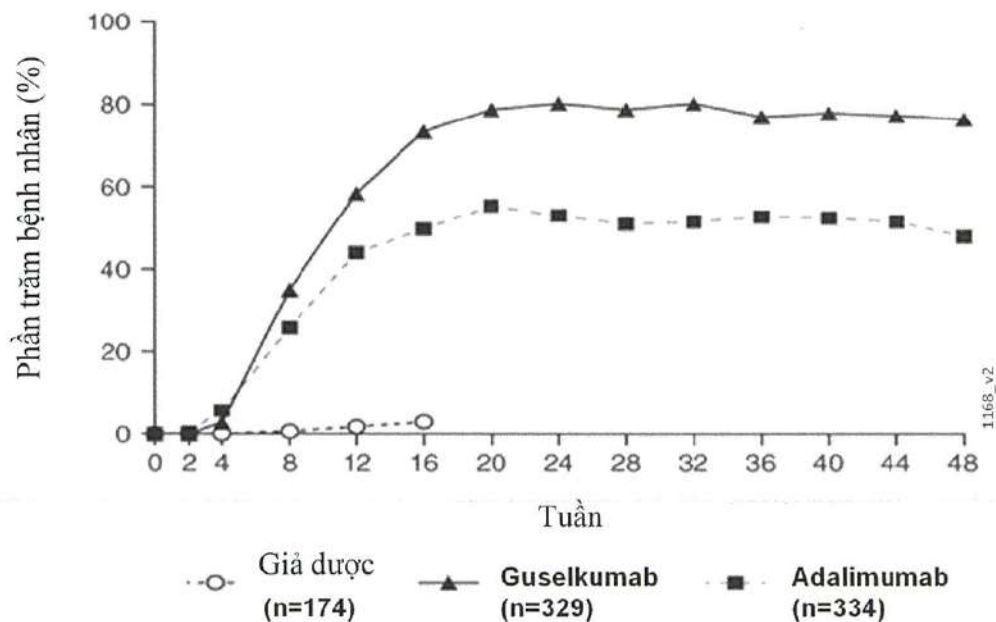
^d chưa tiến hành so sánh giữa guselkumab và adalimumab.

^e $p < 0,001$ khi so sánh giữa guselkumab và adalimumab.

Đáp ứng theo thời gian

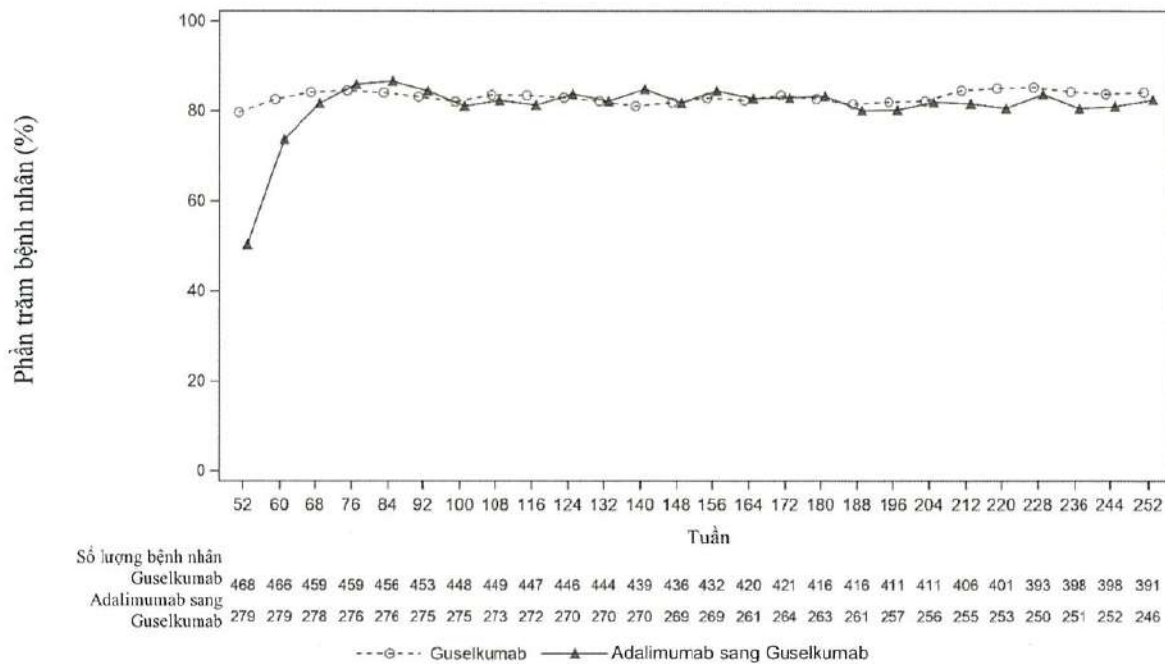
Guselkumab đã chứng tỏ khởi phát hiệu quả nhanh, với tỷ lệ phần trăm cao hơn đáng kể về cải thiện PASI so với giả dược tại thời điểm sớm Tuần 2 ($p < 0,001$). Tỷ lệ phần trăm bệnh nhân đạt đáp ứng PASI 90 là cao hơn đáng kể ở guselkumab so với adalimumab bắt đầu từ Tuần 8 với sự khác biệt đạt tối đa đạt được khoảng Tuần 20 (VOYAGE 1 và 2) và duy trì đến Tuần 48 (VOYAGE 1) (xem Hình 1).

Hình 1: Tỷ lệ phần trăm bệnh nhân đạt đáp ứng PASI 90 đến Tuần 48 qua thăm khám (bệnh nhân ngẫu nhiên tại tuần 0) trong VOYAGE 1



Trong VOYAGE 1, đối với những bệnh nhân tiếp tục điều trị guselkumab, tỷ lệ đáp ứng PASI 90 được duy trì từ Tuần 52 đến Tuần 252. Đối với bệnh nhân ngẫu nhiên dùng adalimumab tại Tuần 0 được bắt chéo dùng guselkumab tại Tuần 52, tỷ lệ đáp ứng PASI 90 đã tăng từ Tuần 52 đến Tuần 76 và duy trì đến Tuần 252 (xem Hình 2).

Hình 2: Phần trăm bệnh nhân đạt được đáp ứng PASI 90 qua thăm khám trong pha nhân mở của VOYAGE 1



Tính an toàn và hiệu quả của guselkumab đã được xác định là không liên quan đến tuổi, giới tính, chủng tộc, cân nặng, vị trí mảng vảy nến, độ nặng PASI tại thời điểm ban đầu, viêm khớp vảy nến đồng thời, và điều trị trước đó với một thuốc sinh học. Guselkumab có hiệu quả ở những bệnh nhân chưa từng được điều trị thuốc toàn thân kinh điển, chưa từng dùng thuốc sinh học và đã dùng thuốc sinh học.

Trong VOYAGE 2, 88,6% bệnh nhân điều trị duy trì bằng guselkumab tại Tuần 48 là những người đạt đáp ứng PASI 90 so với 36,8% bệnh nhân rút khỏi điều trị tại Tuần 28 ($p < 0,001$). Mất đáp ứng PASI 90 đã ghi nhận sớm nhất là 4 tuần sau khi rút khỏi điều trị guselkumab với trung vị thời gian mất đáp ứng PASI 90 khoảng tuần 15. Trong số bệnh nhân rút khỏi điều trị và tái điều trị với guselkumab, 80% đã tái đạt được đáp ứng PASI 90 khi đánh giá ở tuần 20 sau khi rút khỏi điều trị.

Trong VOYAGE 2, trong số 112 bệnh nhân phân nhóm ngẫu nhiên dùng adalimumab không đạt đáp ứng PASI 90 tại Tuần 28, 66% và 76% đã đạt đáp ứng PASI 90 sau 20 tuần và 44 tuần điều trị với guselkumab. Ngoài ra, trong số 95 bệnh nhân ngẫu nhiên dùng guselkumab không đạt đáp ứng PASI 90 tại Tuần 28, 36% và 41% đã đạt đáp ứng PASI 90 trong 20 và 44 tuần sau đó khi điều trị tiếp tục với guselkumab. Không có phát hiện mới về an toàn ở bệnh nhân chuyển từ điều trị adalimumab sang guselkumab.

Bệnh lý theo vùng

Trong VOYAGE 1 và 2, khi so sánh với bệnh nhân dùng giả dược tại Tuần 16 ($p < 0,001$; Bảng 4), những bệnh nhân dùng guselkumab đã thấy cải thiện đáng kể vảy nến trên da đầu, bàn tay và bàn chân, và móng (được xác định bởi Đánh giá tổng thể của Nghiên cứu viên chuyên biệt cho da đầu [ss-IGA], Đánh giá tổng thể của Bác sĩ về tay và / hoặc chân [hf-PGA], Đánh giá tổng thể của Bác sĩ về móng tay [f-PGA] và Chỉ số về độ nặng của vảy nến móng [NAPSI]). Đã xác định guselkumab vượt trội so với adalimumab về vảy nến trên da đầu, tay và chân tại Tuần 24 (VOYAGE 1 và 2) và Tuần 48 (VOYAGE 1) ($p < 0,001$; ngoại trừ vảy nến bàn tay và bàn chân tại Tuần 24 [VOYAGE 2] và Tuần 48 [VOYAGE 1], $p < 0,05$).

Bảng 4: Tóm tắt đáp ứng bệnh lý theo vùng trong VOYAGE 1 và VOYAGE 2

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Già được	guselkumab	adalimumab	Già được	guselkumab	adalimumab
ss-IGA (N)^a	145	277	286	202	408	194
ss-IGA 0/1 ^b , n (%)						
Tuần 16	21 (14,5)	231 (83,4) ^c	201 (70,3) ^d	22 (10,9)	329 (80,6) ^c	130 (67,0) ^d
hf-PGA (N)^a	43	90	95	63	114	56
hf-PGA 0/1 ^b , n (%)						
Tuần 16	6 (14,0)	66 (73,3) ^c	53 (55,8) ^d	9 (14,3)	88 (77,2) ^c	40 (71,4) ^d
f-PGA (N)^a	88	174	173	123	246	124
f-PGA 0/1, n (%)						
Tuần 16	14 (15,9)	68 (39,1) ^c	88 (50,9) ^d	18 (14,6)	128 (52,0) ^c	74 (59,7) ^d
NAPSI (N)^a	99	194	191	140	280	140
Tỷ lệ phần trăm cải thiện, trung bình (SD)						
Tuần 16	-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 Chỉ bao gồm những đối tượng có điểm ss-IGA, f-PGA, hf-PGA ≥ 2 tại thời điểm ban đầu hoặc điểm NAPSI > 0 tại thời điểm ban đầu.

^b Chỉ bao gồm những đối tượng đạt độ cải thiện ≥ 2 so với ban đầu trong ss-IGA và/hoặc hf-PGA.

^c $p < 0,001$ khi so sánh giữa guselkumab và giả dược về tiêu chí phụ chủ yếu.

^d chưa tiến hành so sánh giữa guselkumab và adalimumab.

^e $p < 0,001$ khi so sánh giữa guselkumab và giả dược.

Chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe/ kết quả được báo cáo bởi bệnh nhân

Qua VOYAGE 1 và 2, nhóm bệnh nhân dùng guselkumab có sự cải thiện tốt hơn đáng kể về chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe được đánh giá bởi Chỉ số Chất lượng cuộc sống về da liễu (DLQI) và báo cáo của bệnh nhân về các triệu chứng vảy nến (ngứa, đau, nóng rát, chàm chích và căng da) và các dấu hiệu (khô da, nứt da, tróc vảy, lột da hoặc bong da, đỏ da và chảy máu) qua Nhật ký về triệu chứng và dấu hiệu bệnh vảy nến (PSSD) so với dùng giả dược tại Tuần 16 (Bảng 5). Dấu hiệu cải thiện kết quả được báo cáo bởi bệnh nhân đã được duy trì đến Tuần 24 (VOYAGE 1 và 2) và Tuần 48 (VOYAGE 1). Trong VOYAGE 1, đối với bệnh nhân tiếp tục dùng guselkumab, sự cải thiện này được duy trì trong pha nhân mở đến Tuần 252 (Bảng 6).

Bảng 5: Tóm tắt kết quả được báo cáo bởi bệnh nhân tại tuần 16 trong VOYAGE 1 và VOYAGE 2

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Già được	guselkumab	adalimumab	Già được	guselkumab	adalimumab
DLQI, bệnh nhân						
với điểm số tại thời điểm ban đầu	170	322	328	248	495	247
Thay đổi so với ban đầu, trung bình (lệch chuẩn)						
Tuần 16	-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
Điểm triệu chứng PSSD, bệnh nhân với điểm ban đầu > 0	129	248	273	198	410	200
Điểm triệu chứng = 0, n (%)						
Tuần 16	1 (0,8)	67 (27,0) ^a	45 (16,5) ^b	0	112 (27,3) ^a	30 (15,0) ^b
Điểm dấu hiệu PSSD, bệnh nhân với điểm ban đầu > 0	129	248	274	198	411	201
Điểm dấu hiệu = 0, n (%)						
Tuần 16	0	50 (20,2) ^a	32 (11,7) ^b	0	86 (20,9) ^a	21 (10,4) ^b

^a $p < 0,001$ khi so sánh giữa guselkumab và giả dược.

^b chưa thực hiện so sánh guselkumab với adalimumab.

^c $p < 0,001$ khi so sánh giữa guselkumab và giả dược về tiêu chí phụ chủ yếu.

Bảng 6: Tóm tắt kết quả báo cáo của bệnh nhân trong pha nhân mở của VOYAGE 1

	guselkumab			adalimumab-guselkumab		
	Tuần 76	Tuần 156	Tuần 252	Tuần 76	Tuần 156	Tuần 252
Điểm DLQI > 1 tại thời điểm ban đầu, n	445	420	374	264	255	235
Bệnh nhân có DLQI 0/1	337 (75,7%)	308 (73,3%)	272 (72,7%)	198 (75,0%)	190 (74,5%)	174 (74,0%)
Điểm triệu chứng PSSD , bệnh nhân với điểm ban đầu > 0	347	327	297	227	218	200
Điểm triệu chứng = 0, n (%)	136 (39,2%)	130 (39,8%)	126 (42,4%)	99 (43,6%)	96 (44,0%)	96 (48,0%)
Điểm dấu hiệu PSSD , bệnh nhân với điểm ban đầu > 0	347	327	297	228	219	201
Điểm dấu hiệu = 0, n (%)	102 (29,4%)	94 (28,7%)	98 (33,0%)	71 (31,1%)	69 (31,5%)	76 (37,8%)

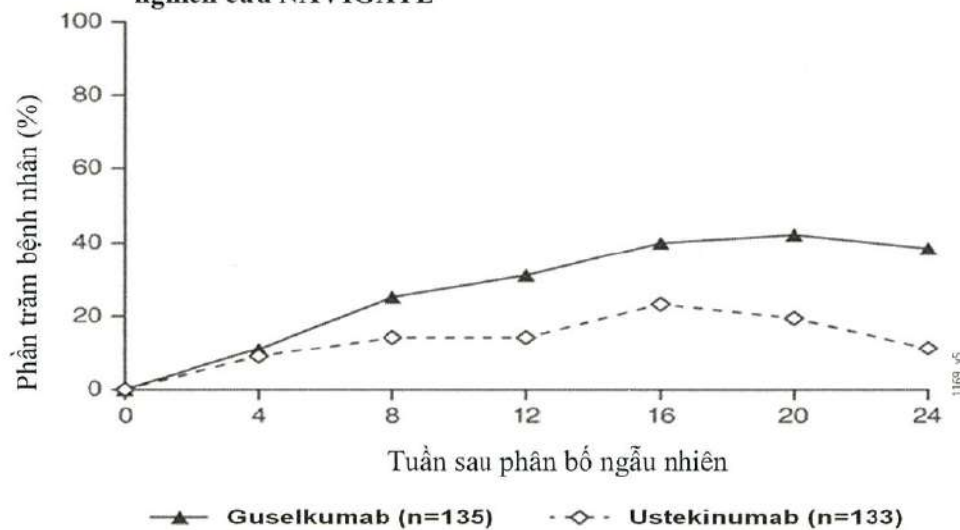
Trong VOYAGE 2, so với dùng giả dược, những bệnh nhân dùng guselkumab có cải thiện tốt hơn đáng kể so với ban đầu khi đánh giá về chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe, lo âu và trầm cảm, và giới hạn công việc tại Tuần 16, được đánh giá bởi Câu hỏi điều tra sức khỏe theo Biểu mẫu rút gọn 36 mục (SF-36), Thang điểm về lo âu và trầm cảm tại bệnh viện (HADS), và Câu hỏi giới hạn công việc (WLQ). Cải thiện trong SF-36, HADS và WLQ đã được duy trì đến Tuần 48 và trong giai đoạn nhân mở đến Tuần 252 trong số những bệnh nhân được phân ngẫu nhiên vào nhóm điều trị duy trì tại Tuần 28.

NAVIGATE

Nghiên cứu NAVIGATE đánh giá hiệu quả của guselkumab ở những bệnh nhân có đáp ứng không đầy đủ (bệnh nhân không đạt được đáp ứng “sạch” hoặc “tối thiểu” xác định bởi IGA ≥ 2) với ustekinumab tại Tuần 16. Tất cả bệnh nhân (N=871) được nhận ustekinumab nhân mở (45 mg $\leq$ 100 kg và 90 mg > 100 kg) tại Tuần 0 và 4. Tại tuần 16, 268 bệnh nhân với điểm IGA ≥ 2 được phân ngẫu nhiên hoặc dùng tiếp ustekinumab (N=133) mỗi 12 tuần, hoặc bắt đầu dùng guselkumab (N=135) tại Tuần 16, 20 và mỗi 8 tuần sau đó. Các đặc điểm ban đầu của bệnh nhân được phân ngẫu nhiên là tương tự như các ghi nhận trong VOYAGE 1 và 2.

Sau khi phân ngẫu nhiên, tiêu chí chính là số lần thăm khám giữa Tuần 12 và 24 mà bệnh nhân đạt được điểm IGA 0/1 và đạt độ cải thiện ≥ 2 . Bệnh nhân được thăm khám mỗi 4 tuần với tổng số lần thăm khám là 4. Trong số những bệnh nhân đáp ứng không đầy đủ với ustekinumab tại thời điểm phân ngẫu nhiên, những bệnh nhân chuyển sang dùng guselkumab ghi nhận cải thiện về hiệu quả tốt hơn đáng kể so với những bệnh nhân tiếp tục dùng ustekinumab. Giữa tuần 12 và 24 sau phân ngẫu nhiên, bệnh nhân dùng guselkumab đạt được điểm IGA 0/1 với độ cải thiện ≥ 2 là gấp đôi so với bệnh nhân dùng ustekinumab (trung bình 1,5 so với 0,7 thăm khám, $p < 0,001$). Hơn nữa, tại tuần 12 sau phân ngẫu nhiên, so với ustekinumab, tỷ lệ bệnh nhân dùng guselkumab đạt được điểm IGA 0/1 và độ cải thiện ≥ 2 (tương ứng 31,1% so với 14,3%; $p = 0,001$) và đáp ứng PASI 90 (tương ứng 48% so với 23%, $p < 0,001$) cao hơn. Sự khác biệt về tỷ lệ đáp ứng giữa bệnh nhân điều trị guselkumab và ustekinumab được ghi nhận sớm tại tuần 4 sau phân ngẫu nhiên (tương ứng 11,1% và 9%) và đạt tối đa tại 24 tuần sau phân ngẫu nhiên (xem Hình 3). Không có phát hiện mới về an toàn ở bệnh nhân chuyển từ ustekinumab sang guselkumab.

Hình 3: Phần trăm bệnh nhân đạt Điểm IGA sạch (0) hoặc tối thiểu (1) và ít nhất cải thiện 2 điểm trong IGA từ tuần 0 đến tuần 24 qua thăm khám sau phân ngẫu nhiên trong nghiên cứu NAVIGATE



ECLIPSE

Hiệu quả và an toàn của guselkumab được đánh giá trong một nghiên cứu mù đôi so sánh với secukinumab. Bệnh nhân được phân ngẫu nhiên dùng guselkumab (N=534; 100 mg tại Tuần 0, 4 và mỗi 8 tuần sau đó), hoặc secukinumab (N=514; 300 mg tại Tuần 0, 1, 2, 3, 4, và mỗi 4 tuần sau đó). Liệu cuối cùng vào tuần 44 cho cả hai nhóm.

Đặc điểm bệnh học tại thời điểm ban đầu là như nhau với một nhóm dân số bị vảy nến thể mảng trung bình đến nặng có trung vị BSA là 20%, trung vị điểm PASI là 18, và điểm IGA nặng ở 24% bệnh nhân.

Guselkumab đã vượt trội secukinumab khi được đánh giá bởi tiêu chí chính là đáp ứng PASI 90 tại Tuần 48 (84,5% so với 70,0%, $p < 0,001$). So sánh tỷ lệ đáp ứng PASI được trình bày tại Bảng 7.

Bảng 7: Tỷ lệ đáp ứng PASI trong ECLIPSE

	Số lượng bệnh nhân (%)	
	guselkumab (N=534)	secukinumab (N=514)
Tiêu chí chính		
Đáp ứng PASI 90 tại Tuần 48	451 (84,5%) ^a	360 (70,0%)
Tiêu chí phụ cơ bản		
Đáp ứng PASI 75 tại Tuần 12 và Tuần 48	452 (84,6%) ^b	412 (80,2%)
Đáp ứng PASI 75 tại Tuần 12	477 (89,3%) ^c	471 (91,6%)
Đáp ứng PASI 90 tại Tuần 12	369 (69,1%) ^c	391 (76,1%)
Đáp ứng PASI 100 tại Tuần 48	311 (58,2%) ^c	249 (48,4%)

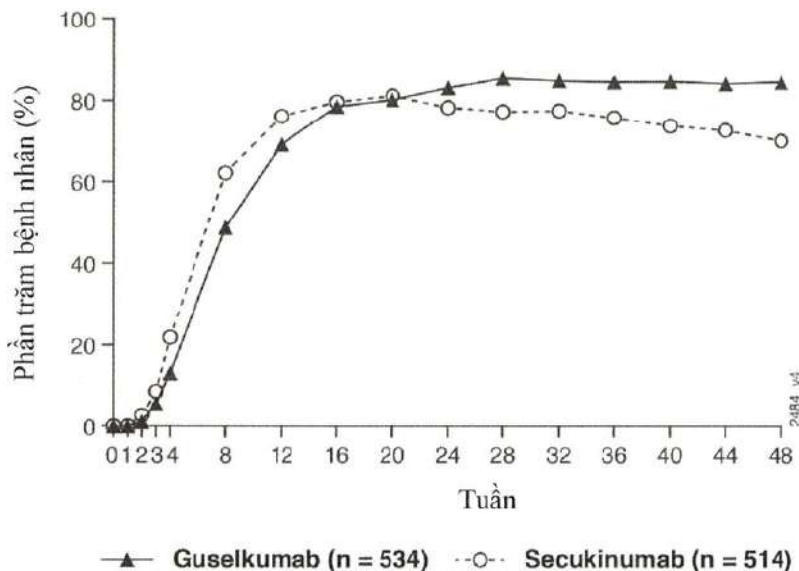
^a $p < 0,001$ cho vượt trội

^b $p < 0,001$ cho không vượt trội, $p=0,062$ cho vượt trội

^c không tiến hành thử nghiệm thống kê thông thường

Tỷ lệ đáp ứng PASI 90 đối với guselkumab và secukinumab PASI 90 đến Tuần 48 được trình bày trong Hình 4.

Hình 4: Phần trăm bệnh nhân đạt đáp ứng PASI 90 đến tuần 48 qua thăm khám (bệnh nhân được phân ngẫu nhiên tại tuần 0) trong ECLIPSE



Viêm khớp vảy nến (PsA)

Guselkumab đã cho thấy cải thiện dấu hiệu và triệu chứng, chức năng thực thể và chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe, và giảm tỷ lệ tiến triển tổn thương khớp ngoại vi ở bệnh nhân người lớn mắc viêm khớp vảy nến thể hoạt động.

DISCOVER 1 và DISCOVER 2

Hai nghiên cứu Pha III ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược (DISCOVER 1 và DISCOVER 2) đánh giá hiệu quả và an toàn của guselkumab so với giả dược ở bệnh nhân người lớn bị viêm khớp vảy nến thể hoạt động (≥ 3 khớp sưng và ≥ 3 khớp đau, và nồng độ protein phản ứng C (CRP) $\geq 0,3$ mg/dL trong nghiên cứu DISCOVER 1, và ≥ 5 khớp sưng và ≥ 5 khớp đau, và nồng độ CRP $\geq 0,6$ mg/dL trong nghiên cứu DISCOVER 2), mặc dù đã dùng các thuốc DMARD tổng hợp thường quy, apremilast, hoặc các trị liệu bằng thuốc chống viêm không steroid (NSAID). Những bệnh nhân trong các nghiên cứu này đã được chẩn đoán viêm khớp vảy nến dựa trên Tiêu chuẩn Phân loại viêm khớp vảy nến [CASPAR]) với trung vị điều trị là 4 năm. Những bệnh nhân với các thể bệnh viêm khớp vảy nến khác nhau được thu nhận vào cả hai nghiên cứu, bao gồm viêm đa khớp mà không có nốt thấp (40%), viêm cột sống kèm viêm khớp ngoại vi (30%), viêm khớp ngoại vi không đối xứng (23%), viêm khớp liên đốt xa (7%) và viêm khớp biến dạng nặng (arthritis mutilans) (1%). Trên 65% và 42% bệnh nhân mắc viêm điểm bám gân và viêm ngón tại thời điểm ban đầu, và trên 75% bệnh nhân có $\geq 3\%$ BSA liên quan đến vảy nến trên da. DISCOVER 1 và DISCOVER 2 đánh giá 381 và 739 bệnh nhân tương ứng, những bệnh nhân này được điều trị guselkumab 100 mg Tuần 0 và 4, sau đó dùng mỗi 8 tuần hoặc guselkumab 100 mg mỗi 4 tuần hoặc giả dược. Tại Tuần 24, bệnh nhân dùng giả dược trong cả hai nghiên cứu được chuyển sang dùng guselkumab 100 mg mỗi 4 tuần. Khoảng 58% bệnh nhân trong cả hai nghiên cứu tiếp tục dùng liều MTX ổn định (≤ 25 mg/tuần).

Trong cả hai nghiên cứu trên 90% bệnh nhân đã dùng DMARD tổng hợp thường quy trước đó. Trong nghiên cứu DISCOVER 1, 31% bệnh nhân đã điều trị bằng thuốc kháng TNF α trước đó. Trong nghiên cứu DISCOVER 2, tất cả bệnh nhân đều chưa dùng trị liệu sinh học trước đó.

Dấu hiệu và triệu chứng

Điều trị bằng guselkumab nhận được kết quả cải thiện đáng kể so với giả dược khi đo lường hoạt tính bệnh tại Tuần 24. Tiêu chí chính trong cả hai nghiên cứu là tỷ lệ bệnh nhân đạt đáp ứng theo thang điểm

Hội thấp khớp Hoa Kỳ ACR 20 tại Tuần 24. Kết quả về hiệu quả chính được thể hiện trong Bảng 8.

Bảng 8: Đáp ứng lâm sàng trong nghiên cứu DISCOVER 1 và DISCOVER 2

	Giả dược (N=126)	DISCOVER 1		Giả dược (N=246)	DISCOVER 2	
		guselkumab 100 mg mỗi 8 tuần (N=127)	guselkumab 100 mg mỗi 4 tuần (N=128)		guselkumab 100 mg mỗi 8 tuần (N=248)	guselkumab 100 mg mỗi 4 tuần (N=245)
Đáp ứng ACR 20						
Tuần 16	25,4%	52,0% ^b	60,2% ^b	33,7%	55,2% ^g	55,9% ^c
Khác biệt so với giả dược (95% CI)	-	26,7 (15,3; 38,1)	34,8 (23,5; 46,0)	-	21,5 (13,1; 30,0)	22,2 (13,7; 30,7)
Tuần 24	22,2%	52,0% ^a	59,4% ^a	32,9%	64,1% ^a	63,7% ^a
Khác biệt so với giả dược (95% CI)	-	29,8 (18,6; 41,1)	37,1 (26,1; 48,2)	-	31,2 (22,9; 39,5)	30,8 (22,4; 39,1)
Đáp ứng ACR 50						
Tuần 16	12,7%	22,8% ^d	26,6% ^c	9,3%	28,6% ^g	20,8% ^c
Khác biệt so với giả dược (95% CI)	-	10,2 (1,0; 19,3)	13,9 (4,4; 23,4)	-	19,3 (12,6; 25,9)	11,5 (5,2; 17,7)
Tuần 24	8,7%	29,9% ^b	35,9% ^b	14,2%	31,5% ^g	33,1% ^c
Khác biệt so với giả dược (95% CI)	-	21,4 (12,1; 30,7)	27,2 (17,6; 36,8)	-	17,2 (10,0; 24,4)	18,8 (11,5; 26,1)
Đáp ứng ACR 70						
Tuần 24	5,6%	11,8% ^d	20,3% ^b	4,1%	18,5% ^g	13,1% ^c
Khác biệt so với giả dược (95% CI)	-	6,4 (-0,3; 13,1)	14,8 (6,9; 22,7)	-	14,5 (9,1; 19,9)	9,0 (4,1; 13,8)
DAS 28 (CRP) LS thay đổi trung bìnhⁱ so với thời điểm ban đầu						
Tuần 24 ^e	-0,70	-1,43 ^b	-1,61 ^b	-0,97	-1,59 ^b	-1,62 ^b
Khác biệt so với giả dược (95% CI)	-	-0,73 (-0,98; -0,48)	-0,91 (-1,16; -0,66)	-	-0,61 (-0,80; -0,43)	-0,65 (-0,83; -0,47)
Hoạt tính bệnh tối thiểu (MDA)						
Tuần 24	11,1%	22,8% ^f	30,5% ^e	6,1%	25,0% ^e	18,8% ^e
Khác biệt so với giả dược (95% CI)	-	11,9 (2,9; 20,9)	19,3 (9,7; 28,9)	-	18,9 (12,8; 25,0)	12,7 (7,0; 18,4)
Bệnh nhân có $\geq 3\%$ BSA và IGA ≥ 2						
	n=78	n=82	n=89	n=183	n=176	n=184
Đáp ứng IGA^h						
Tuần 24	15,4%	57,3% ^b	75,3% ^b	19,1%	70,5% ^b	68,5% ^b
Khác biệt so với giả dược (95% CI)	-	42,0 (28,9; 55,1)	60,0 (48,3; 71,8)	-	50,9 (42,2; 59,7)	49,8 (41,2; 58,4)
Đáp ứng PASI 90						
Tuần 16	10,3%	45,1% ^e	52,8% ^e	8,2%	55,1% ^e	53,8% ^e
Khác biệt so với giả dược (95% CI)	-	34,9 (22,2; 47,6)	42,6 (30,5; 54,8)	-	46,6 (38,4; 54,8)	45,6 (37,6; 53,6)
Tuần 24	11,5%	50,0% ^e	62,9% ^e	9,8%	68,8% ^e	60,9% ^e
Khác biệt so với giả dược (95% CI)	-	38,6 (25,8; 51,4)	51,7 (39,7; 63,7)	-	58,6 (50,6; 66,6)	51,3 (43,2; 59,3)

^a p < 0,001 (tiêu chí chính)

^b p < 0,001 (tiêu chí phụ quan trọng)

^c p = 0,006 (tiêu chí phụ quan trọng)

^d không có ý nghĩa thống kê p=0,086 (tiêu chí phụ quan trọng)

^e p danh nghĩa < 0,001

^f p danh nghĩa = 0,012

^g không được xét nghiệm chính thức trong quy trình xét nghiệm theo trình tự. p danh nghĩa < 0,001 (tiêu chí phụ quan trọng)

^h được định nghĩa là đáp ứng IGA 0 (sạch) hoặc 1 (tối thiểu) và ≥ 2 - mức độ giảm so với thời điểm ban đầu trong điểm số vảy nến IGA

ⁱ LS thay đổi trung bình = thay đổi trung bình bình phương tối thiểu

35-
G T
NH
JH &
(viết
11-

Đáp ứng lâm sàng được duy trì đến Tuần 52 khi đánh giá bằng tỷ lệ đáp ứng ACR 20/50/70, DAS 28 (CRP), MDA, IGA và PASI 90 trong nghiên cứu DISCOVER 1 và DISCOVER 2 (xem Bảng 9).

Bảng 9: Đáp ứng lâm sàng trong nghiên cứu DISCOVER 1 và DISCOVER 2 tại tuần 52^a

	<u>DISCOVER 1</u>		<u>DISCOVER 2</u>	
	guselkumab 100 mg mỗi 8 tuần	guselkumab 100 mg mỗi 4 tuần	guselkumab 100 mg mỗi 8 tuần	guselkumab 100 mg mỗi 4 tuần
ACR 20				
N ^b	112	124	234	228
% Đáp ứng	67,9%	75,8%	79,1%	75,9%
ACR 50				
N ^b	113	124	234	228
% Đáp ứng	43,4%	55,6%	51,3%	49,1%
ACR 70				
N ^b	114	124	234	228
% Đáp ứng	28,9%	29,8%	29,5%	28,1%
DAS 28 (CRP) thay đổi so với thời điểm ban đầu				
N ^c	112	123	234	227
Trung bình (SD)	-2,03 (1,250)	-1,99 (1,062)	-2,08 (1,121)	-2,11 (1,128)
MDA				
N ^b	112	124	234	228
% Đáp ứng	33,9%	40,3%	32,9%	36,8%
Bệnh nhân có $\geq 3\%$ BSA và IGA ≥ 2 tại thời điểm ban đầu				
Đáp ứng IGA				
N ^b	75	88	170	173
% Đáp ứng	69,3%	83,0%	77,1%	84,4%
PASI 90				
N ^b	75	88	170	173
% Đáp ứng	66,7%	76,1%	77,1%	81,5%

^a Không có nhánh giả được sau Tuần 24.

^b Những bệnh nhân quan sát thấy đáp ứng.

^c Những bệnh nhân quan sát thấy có thay đổi so với thời điểm ban đầu.

Đáp ứng lâm sàng được duy trì đến Tuần 100 khi đánh giá bằng tỷ lệ đáp ứng ACR 20/50/70, DAS 28 (CRP), MDA, IGA và PASI 90 trong nghiên cứu DISCOVER 2 (xem Bảng 10).

Bảng 10: Đáp ứng lâm sàng trong nghiên cứu DISCOVER 2 tại tuần 100^a

	guselkumab 100 mg mỗi 8 tuần	guselkumab 100 mg mỗi 4 tuần
ACR 20		
N ^b	223	219
% Đáp ứng	82,1%	84,9%
ACR 50		
N ^b	224	220
% Đáp ứng	60,7%	62,3%
ACR 70		
N ^b	224	220
% Đáp ứng	39,3%	38,6%
DAS 28 (CRP) thay đổi so với thời điểm ban đầu		
N ^c	223	219
Mean (SD)	-2,37 (1,215)	-2,36 (1,120)
MDA		
N ^b	224	220
% Đáp ứng	44,6%	42,7%
Bệnh nhân có $\geq 3\%$ BSA và IGA ≥ 2 tại thời điểm ban đầu		
Đáp ứng IGA		
N ^b	165	170
% Đáp ứng	76,4%	82,4%
PASI 90		
N ^b	164	170
% Đáp ứng	75,0%	80,0%

^a Không có nhóm giả dược sau Tuần 24.

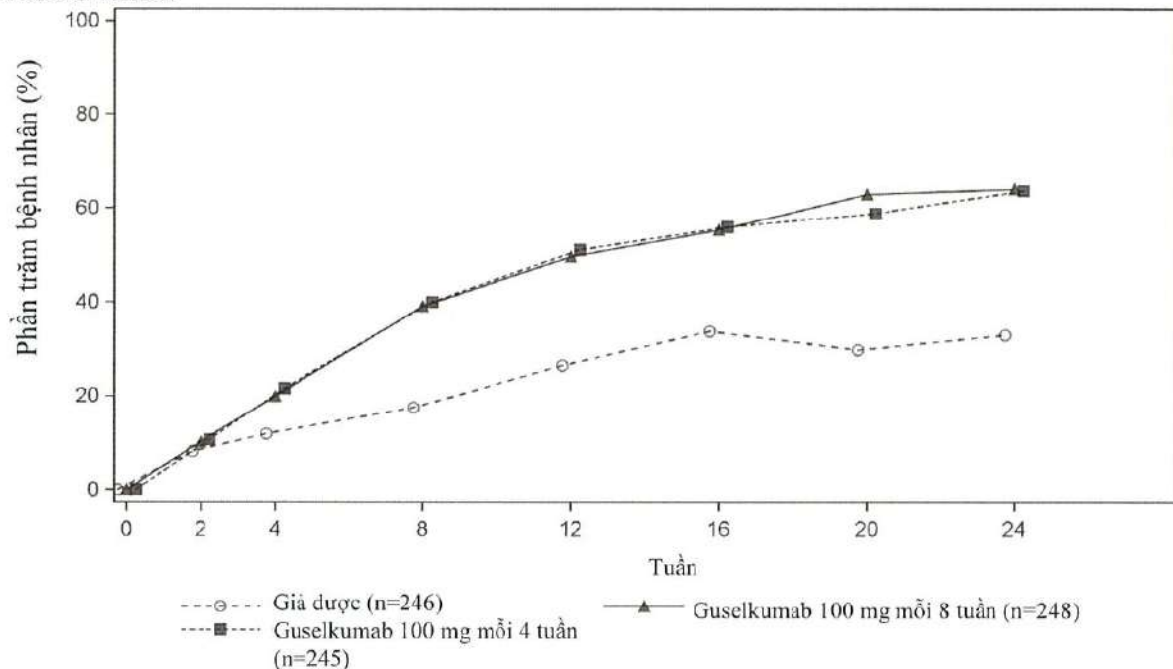
^b Những bệnh nhân quan sát thấy đáp ứng.

^c Những bệnh nhân quan sát thấy có thay đổi so với thời điểm ban đầu.

Đáp ứng theo thời gian

Trong nghiên cứu DISCOVER 2, ngay Tuần 4 đã sớm quan sát thấy đáp ứng ACR 20 cao hơn ở cả hai nhóm guselkumab so với giả dược và sự khác biệt trong trị liệu tiếp tục tăng theo thời gian đến Tuần 24 (Hình 5).

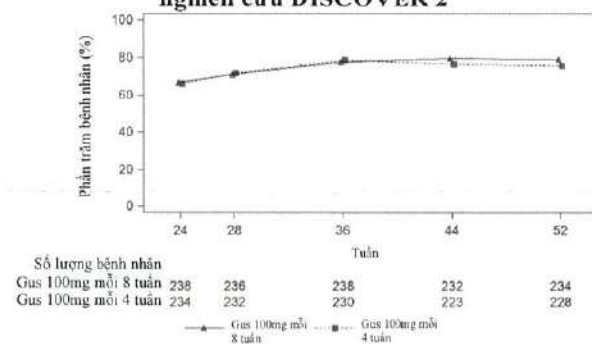
Hình 5: Đáp ứng ACR 20 ghi nhận qua thăm khám đến suốt tuần 24 trong nghiên cứu DISCOVER 2



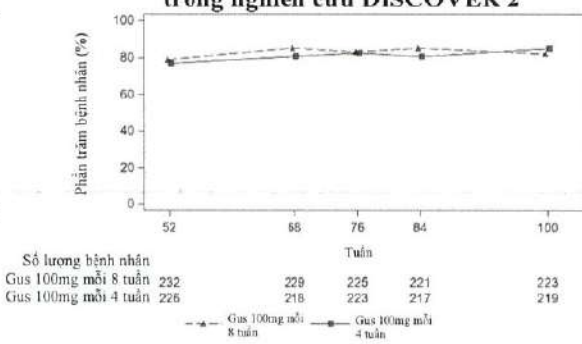
Trong nghiên cứu DISCOVER 2, những bệnh nhân điều trị bằng guselkumab liên tục tại tuần 24 có đáp ứng ACR 20 duy trì từ Tuần 24 đến Tuần 52 (xem Hình 6).

Những bệnh nhân điều trị bằng guselkumab liên tục tại tuần 52 có đáp ứng ACR 20 duy trì từ tuần 52 đến Tuần 100 (xem Hình 7).

Hình 6: Đáp ứng ACR 20 ghi nhận qua thăm khám từ tuần 24 đến tuần 52 trong nghiên cứu DISCOVER 2



Hình 7: Đáp ứng ACR 20 ghi nhận qua thăm khám từ tuần 52 đến tuần 100 trong nghiên cứu DISCOVER 2



Đáp ứng quan sát thấy trong các nhóm guselkumab là tương tự nhau dù có dùng đồng thời với DMARD tổng hợp thường quy hay không, bao gồm MTX (DISCOVER 1 và 2). Thêm vào đó, kiểm tra tuổi, giới tính, chủng tộc, cân nặng và sử dụng DMARD tổng hợp thường quy trước đó (DISCOVER 1 và 2) và dùng thuốc kháng TNF α trước đó (DISCOVER 1), không có sự khác biệt trong đáp ứng với guselkumab giữa các phân nhóm này.

Trong nghiên cứu DISCOVER 1 và 2, đã thấy cải thiện trong tất cả các thành phần của các điểm ACR bao gồm đánh giá đau trên bệnh nhân. Tại Tuần 24 trong cả hai nghiên cứu, tỷ lệ bệnh nhân đạt đáp ứng theo tiêu chí đáp ứng viêm khớp vẩy nến sửa đổi (PsARC) lớn hơn ở các nhóm guselkumab so với giả được. Đáp ứng PsARC được duy trì từ Tuần 24 đến Tuần 52 trong nghiên cứu DISCOVER 1 và Tuần 100 trong nghiên cứu DISCOVER 2.

Viêm ngón và viêm điểm bám gân được đánh giá dựa trên dữ liệu tổng hợp từ nghiên cứu DISCOVER 1 và 2. Tại Tuần 24, trong số những bệnh nhân viêm ngón tại thời điểm ban đầu, tỷ lệ giảm bệnh viêm ngón ở nhóm guselkumab liều mỗi 8 tuần (59,4%, p danh nghĩa < 0,001) và nhóm liều mỗi 4 tuần (63,5%, p=0,006) cao hơn so với giả được (42,2%). Tại Tuần 24, trong số những bệnh nhân viêm điểm bám gân tại thời điểm ban đầu, tỷ lệ giảm viêm điểm bám gân ở nhóm guselkumab liều mỗi 8 tuần (49,6%, p danh nghĩa < 0,001) và liều mỗi 4 tuần (44,9%, p=0,006) cao hơn so với giả được (29,4%). Tại Tuần 52, duy trì được tỷ lệ bệnh nhân giảm viêm ngón (81,2% trong nhóm liều mỗi 8 tuần và 80,4% trong nhóm liều mỗi 4 tuần) và giảm viêm điểm bám gân (62,7% trong nhóm liều mỗi 8 tuần và 60,9% trong nhóm liều mỗi 4 tuần). Trong nghiên cứu DISCOVER 2, trong số bệnh nhân viêm ngón và viêm điểm bám gân tại thời điểm ban đầu, tỷ lệ bệnh nhân giảm bệnh viêm ngón (91,1% ở nhóm liều mỗi 8 tuần và 82,9% ở nhóm liều mỗi 4 tuần) và giảm bệnh viêm điểm bám gân (77,5% ở nhóm liều mỗi 8 tuần và 67,7% ở nhóm liều mỗi 4 tuần) đã được duy trì tại Tuần 100.

Trong nghiên cứu DISCOVER 1 và 2, bệnh nhân ban đầu mắc bệnh viêm cột sống kèm viêm khớp ngoại vi được điều trị bằng guselkumab cho kết quả cải thiện chỉ số hoạt động bệnh viêm cột sống dính khớp (BASDAI) cao hơn so với giả được tại Tuần 24. Cải thiện BASDAI được duy trì từ Tuần 24 đến Tuần 52 trong nghiên cứu DISCOVER 1 và Tuần 100 trong nghiên cứu DISCOVER 2.

Đáp ứng trên X quang

Trong nghiên cứu DISCOVER 2, ức chế tiến triển tổn thương cấu trúc được đo trên hình ảnh X quang và thể hiện bằng thay đổi trung bình tổng điểm số van der Heijde-Sharp sửa đổi (vdH-S) so với thời điểm ban đầu. Tại Tuần 24, nhóm điều trị guselkumab mỗi 4 tuần cho thấy tiến triển trên hình ảnh X quang ít hơn đáng kể có ý nghĩa thống kê và nhóm điều trị guselkumab mỗi 8 tuần cho thấy tiến triển ít hơn về mặt số lượng so với giả được (Bảng 11). Lợi ích quan sát được của chế độ liều guselkumab mỗi 4 tuần về ức chế tiến triển trên hình ảnh X quang (tức là, thay đổi trung bình điểm số so với thời điểm ban đầu về tổng điểm vdH-S sửa đổi trong nhóm dùng liều mỗi 4 tuần ít hơn so với giả được) được công bố nhiều nhất ở những bệnh nhân tại thời điểm ban đầu có giá trị protein phản ứng C cao và số lượng khớp mòn nhiều.

Bảng 11: Thay đổi tổng điểm vdH-S sửa đổi tại Tuần 24 so với thời điểm ban đầu trong nghiên cứu DISCOVER 2		
	N	LS thay đổi trung bình ^c (95% CI ^d) điểm vdH-S sửa đổi tại Tuần 24 so với thời điểm ban đầu
Giả được	246	0,95 (0,61; 1,29)
guselkumab 100 mg mỗi 8 tuần	248	0,52 ^a (0,18; 0,86)
guselkumab 100 mg mỗi 4 tuần	245	0,29 ^b (-0,05; 0,63)

^a không đáng kể có ý nghĩa thống kê p = 0,068 (tiêu chí phụ quan trọng)

^b p = 0,006 (tiêu chí phụ quan trọng)

^c LS thay đổi trung bình = thay đổi trung bình bình phương tối thiểu

^d CI = độ tin cậy

Tại Tuần 52 và Tuần 100, thay đổi trung bình tổng điểm vdH-S sửa đổi so với thời điểm ban đầu là tương tự ở nhóm guselkumab mỗi 8 tuần và nhóm mỗi 4 tuần (Bảng 12).

Bảng 12: Thay đổi tổng điểm vdH-S sửa đổi tại tuần 52 và tuần 100 so với thời điểm ban đầu trong nghiên cứu DISCOVER 2		
	N ^a	Thay đổi trung bình (SD ^b) tổng điểm vdH-S sửa đổi so với thời điểm ban đầu
Tuần 52		
guselkumab 100 mg mỗi 8 tuần	235	0,97 (3,623)
guselkumab 100 mg mỗi 4 tuần	229	1,07 (3,843)
Tuần 100		
guselkumab 100 mg mỗi	216	1,50 (4,393)

8 tuần guselkumab 100 mg mỗi 4 tuần	211	1,68 (7,018)
---	-----	--------------

^a Những bệnh nhân quan sát thấy thay đổi trong giai đoạn xác định

^b SD = độ lệch chuẩn

Lưu ý: không có nhóm giả được sau Tuần 24

Chức năng thực thể và chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe

Trong nghiên cứu DISCOVER 1 và 2, những bệnh nhân điều trị bằng guselkumab cho thấy cải thiện đáng kể ($p < 0,001$) về chức năng thực thể so với giả được khi đánh giá bằng Bộ câu hỏi đánh giá sức khỏe-chỉ số khuyết tật (HAQ-DI) tại Tuần 24. Cải thiện HAQ-DI được duy trì từ Tuần 24 đến Tuần 52 trong nghiên cứu DISCOVER 1 và Tuần 100 trong nghiên cứu DISCOVER 2.

Những bệnh nhân điều trị bằng guselkumab đã có cải thiện về điểm số Tóm tắt thành phần thực thể (PCS) SF-36 so với thời điểm ban đầu lớn hơn đáng kể so với giả được tại Tuần 24 trong nghiên cứu DISCOVER 1 ($p < 0,001$ cho cả hai nhóm liều) và DISCOVER 2 ($p = 0,006$ trong nhóm dùng liều mỗi 4 tuần). Tại tuần 24, đã quan sát thấy điểm Đánh giá chức năng của các liệu pháp điều trị bệnh mạn tính-mệt mỏi (FACIT-F) ở nhóm điều trị bằng guselkumab tăng so với thời điểm ban đầu cao hơn so với giả được ở cả hai nghiên cứu. Trong nghiên cứu DISCOVER 2, đã quan sát thấy cải thiện chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe đánh giá bằng Chỉ số chất lượng cuộc sống của bệnh da liễu (DLQI) ở nhóm bệnh nhân điều trị bằng guselkumab cao hơn giả được tại Tuần 24. Cải thiện điểm SF-36 PCS, FACIT-F và DLQI được duy trì từ Tuần 24 đến Tuần 52 trong nghiên cứu DISCOVER 1 và Tuần 100 trong nghiên cứu DISCOVER 2.

Dân số bệnh nhân nhi

Cơ quan quản lý thuốc Châu Âu đã trì hoãn yêu cầu nộp kết quả nghiên cứu guselkumab ở một hoặc nhiều phân nhóm dân số trẻ em bị vảy nến thể mảng và viêm khớp vảy nến (xem mục 4.2 để có thông tin về sử dụng trên bệnh nhân nhi).

5.2 Đặc tính dược động học

Hấp thu

Sau liều duy nhất tiêm dưới da 100 mg ở đối tượng khỏe mạnh, guselkumab đạt nồng độ tối đa trong huyết thanh (C_{max}) trung bình ($\pm$ SD) $8,09 \pm 3,68$ mcg/mL vào khoảng ngày 5,5 sau tiêm.

Nồng độ guselkumab huyết thanh đạt được trạng thái ổn định ở Tuần 20 sau tiêm dưới da guselkumab 100 mg tại Tuần 0 và 4, và mỗi 8 tuần sau đó. Nồng độ đáy ở trạng thái ổn định của guselkumab trong huyết thanh trung bình ($\pm$ SD) trong hai nghiên cứu Pha III cho bệnh nhân vảy nến thể mảng là $1,15 \pm 0,73$ mcg/mL và $1,23 \pm 0,84$ mcg/mL.

Dược động học của guselkumab ở những bệnh nhân viêm khớp vảy nến là tương tự với những bệnh nhân vảy nến. Sau khi tiêm dưới da guselkumab 100 mg tại Tuần 0, 4 và mỗi 8 tuần sau đó, nồng độ đáy guselkumab trong huyết thanh ở trạng thái ổn định cũng xấp xỉ 1,2 mcg/mL. Sau khi tiêm dưới da guselkumab 100 mg mỗi 4 tuần, nồng độ đáy guselkumab trong huyết thanh ở trạng thái ổn định là xấp xỉ 3,8 mcg/mL.

Sinh khả dụng tuyệt đối của guselkumab sau tiêm dưới da liều duy nhất guselkumab 100 mg vào khoảng 49% ở người khỏe mạnh.

Phân phối

Thể tích phân phối trung bình pha cuối (V_z) sau liều duy nhất đường tĩnh mạch ở người khỏe mạnh vào khoảng 7 đến 10 L trong toàn bộ các nghiên cứu.

Chuyển dạng sinh học

Chưa mô tả được con đường chuyển hóa chính xác của guselkumab. Cũng như IgGmAb người, guselkumab được cho là bị phân hóa thành các peptide nhỏ và amino acid thông qua con đường dị hóa giống như IgG nội sinh.

Thải trừ

Thanh thải toàn thân trung bình (CL) sau liều duy nhất đường tĩnh mạch ở người khỏe mạnh trong khoảng 0,288 đến 0,479 L/ngày trong các nghiên cứu. Thời gian bán thải trung bình ($T_{1/2}$) của guselkumab khoảng 17 ngày ở người khỏe mạnh và khoảng 15 đến 18 ngày ở người bị vảy nến thể mảng trong các nghiên cứu.

Phân tích dược động học quần thể cho thấy dùng đồng thời với các NSAID, các corticosteroid đường uống và các DMARD tổng hợp thường quy như methotrexate không ảnh hưởng tới độ thanh thải của guselkumab.

Tuyến tính / không tuyến tính

Nồng độ toàn thân của guselkumab (C_{max} và AUC) đã tăng trong khoảng tuyến tính với liều sau khi tiêm dưới da liều duy nhất từ 10 mg đến 300 mg ở người khỏe mạnh hoặc ở bệnh nhân vảy nến thể mảng.

Người cao tuổi

Chưa có nghiên cứu đặc hiệu ở bệnh nhân cao tuổi. Trong số 1384 bệnh nhân bị vảy nến thể mảng sử dụng guselkumab trong các thử nghiệm lâm sàng Pha III và trong các phân tích dược động học quần thể, có 70 bệnh nhân ≥ 65 tuổi, bao gồm 4 bệnh nhân ≥ 75 tuổi. Trong số 746 bệnh nhân viêm khớp vảy nến đã dùng guselkumab trong các thử nghiệm lâm sàng Pha III, có tổng số 38 bệnh nhân tuổi từ 65 trở lên và không có bệnh nhân nào từ 75 tuổi trở lên.

Phân tích dược động học quần thể trên bệnh nhân vảy nến thể mảng và viêm khớp vảy nến cho thấy không có sự thay đổi rõ ràng trong CL/F ước tính ở bệnh nhân ≥ 65 tuổi so với bệnh nhân < 65 tuổi, điều này gợi ý không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân cao tuổi.

Bệnh nhân suy thận hoặc suy gan

Chưa có nghiên cứu đặc hiệu để xác định ảnh hưởng của suy thận hoặc suy gan đến dược động học của guselkumab. Sự thải trừ qua thận của guselkumab nguyên vẹn là một IgG mAb, được cho là thấp và ít quan trọng; tương tự, suy gan không được cho là ảnh hưởng đến thanh thải guselkumab do các IgG mAb được đào thải chủ yếu qua chuyển hóa bên trong tế bào.

5.3 Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Dữ liệu tiền lâm sàng cho thấy không có nguy hại đặc hiệu cho người dựa trên các nghiên cứu quy ước về dược lý an toàn, độc tính liều lặp lại, độc tính đến khả năng sinh sản và sự phát triển trước và sau khi sinh.

Các nghiên cứu về độc tính liều lặp lại ở khỉ cynomolgus, guselkumab được dung nạp tốt qua đường tiêm dưới da và tĩnh mạch. Liều tiêm dưới da mỗi tuần 50 mg/kg cho khỉ đã tạo ra các giá trị nồng độ (AUC) và C_{max} tăng cao tương ứng ít nhất 49 lần và > 200 lần so với nồng độ trong các nghiên cứu dược động học ở người. Hơn nữa, không ghi nhận tác dụng dược lý an toàn trên tim mạch hoặc nhiễm độc miễn dịch bất lợi trong khi tiến hành các nghiên cứu độc tính liều lặp lại hoặc trong một nghiên cứu dược lý an toàn trên tim mạch ở khỉ cynomolgus.

Không quan sát thấy những kiểu thay đổi như ở giai đoạn trước khi phát triển khối u trong các đánh giá mô bệnh học của động vật đã dùng đến 24 tuần, hoặc sau giai đoạn hồi phục 12 tuần mà được chất có

thể được phát hiện trong huyết thanh.

Chưa tiến hành nghiên cứu về khả năng đột biến hoặc gây ung thư với guselkumab.

Không xác định được guselkumab trong sữa của khỉ cynomolgus khi định lượng tại ngày 28 sau sinh.

6. ĐẶC TÍNH DƯỢC HỌC

6.1 Tiêu chuẩn chất lượng

Tiêu chuẩn cơ sở.

6.2 Tính tương kỵ

Không có các nghiên cứu về tính tương thích; không được trộn thuốc này với các thuốc khác.

6.3 Hạn dùng

2 năm kể từ ngày sản xuất.

6.4 Thận trọng đặc biệt khi bảo quản

Bảo quản trong tủ lạnh (2°C – 8°C). Không để đông lạnh.

Bảo quản trong bao bì gốc để tránh ánh sáng.

6.5 Quy cách đóng gói

Hộp 1 bơm tiêm x 1ml.

6.6 Thận trọng đặc biệt khi tiêu hủy và xử lý khác

Sau khi lấy bơm tiêm đóng sẵn ra khỏi tủ lạnh, bảo quản bơm tiêm trong hộp và đợi khoảng 30 phút trước khi tiêm để đạt nhiệt độ phòng. Không lắc bơm tiêm đóng sẵn thuốc.

Trước khi tiêm, khuyến cáo nên quan sát để kiểm tra bơm tiêm đóng sẵn hoặc thuốc tiêm đóng sẵn. Dung dịch phải trong, không màu đến vàng nhạt, và có thể chứa ít phần tử nhỏ màu trắng hoặc trong. Không nên dùng TREMFYA nếu dung dịch vẩn đục hoặc đổi màu, hoặc chứa những phần tử lớn.

“Hướng dẫn sử dụng” được cung cấp trong mỗi hộp thuốc để mô tả đầy đủ về cách chuẩn bị và sử dụng bơm tiêm đóng sẵn.

Phải hủy bỏ bất kỳ thuốc nào không sử dụng hoặc chất thải y tế theo yêu cầu địa phương.

7. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT

Sản xuất bởi: Cilag AG

Hochstrasse 201, 8200 Schaffhausen, Thụy Sĩ.

8. CƠ SỞ ĐĂNG KÝ: Công ty TNHH Johnson & Johnson (Việt Nam)

Mọi câu hỏi/Báo cáo tác dụng ngoại ý/Than phiền chất lượng sản phẩm xin liên hệ:

ĐT: +84 28 38214828

E-mail: jacvndrugsafety@its.jnj.com

Tài liệu tham khảo: EU PI 15/07/2022

Phiên bản: PI_TREMFYA_EU PI 15Jul2022_v2

Ngày sửa đổi: 28/03/2025

XXXXXX

Hướng dẫn sử dụng TREMIFYA Bơm tiêm đóng sẵn



DÙNG MỘT LẦN

Quan trọng

Nếu bác sĩ quyết định bạn hoặc người chăm sóc có thể tiêm TREMFYA tại nhà thì bạn nên được huấn luyện cách để chuẩn bị và tiêm TREMFYA sử dụng bơm tiêm đóng sẵn thuốc trước khi bạn thực hiện tiêm.

Vui lòng đọc Hướng dẫn sử dụng trước khi dùng TREMFYA dạng bơm tiêm đóng sẵn và trước mỗi lần tiêm sau đó. Có thể có thông tin mới. Hướng dẫn này không thay thế cho việc trao đổi với bác sĩ về tình trạng y khoa hoặc cách điều trị của bạn. Vui lòng đọc kỹ Hướng dẫn trước khi bắt đầu tiêm và trao đổi với bác sĩ hoặc y tá nếu bạn có bất kỳ câu hỏi nào.

TREMIFYA dạng bơm tiêm đóng sẵn được dùng để tiêm dưới da, không tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch. Sau khi tiêm, kim sẽ rút vào thân của thiết bị và bị khóa.



Thông tin bảo quản

Bảo quản trong tủ lạnh 2° đến 8°C. **Không để đông lạnh.**

Bảo quản TREMFYA và các thuốc khác xa tầm tay trẻ em.

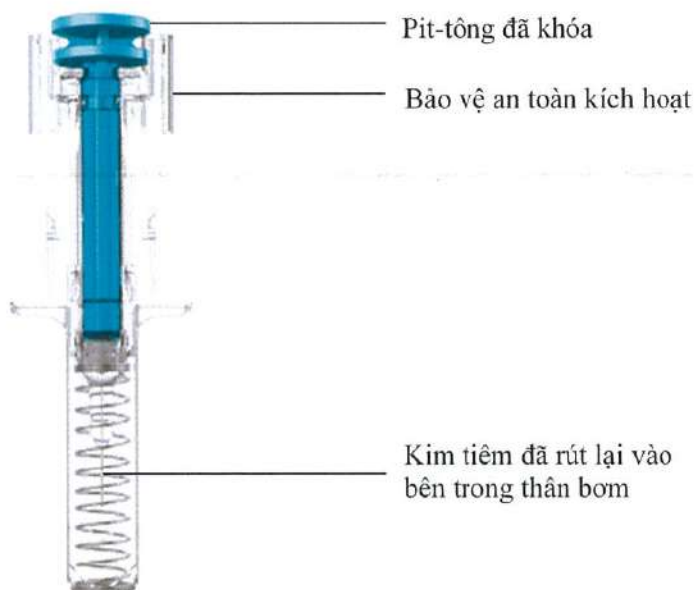
Không được lắc bơm tiêm đóng sẵn.

Mô tả Bơm tiêm đóng sẵn

Trước khi tiêm



Sau khi tiêm



Bạn sẽ cần những thứ sau:

- 1 miếng gạc tẩm cồn
- 1 miếng bông hoặc gạc
- 1 băng dính
- 1 dụng cụ để đồ sắc nhọn (xem bước 3)

1. Chuẩn bị trước khi tiêm



Kiểm tra hộp thuốc

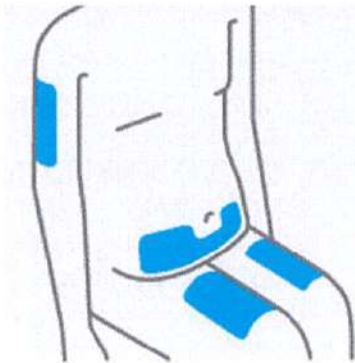
Lấy hộp thuốc chứa bơm tiêm đóng sẵn ra khỏi tủ lạnh. Để bơm tiêm đóng sẵn trong hộp thuốc và đặt trên mặt phẳng tại nhiệt độ phòng **tối thiểu 30 phút** trước khi sử dụng.

Không làm ấm bằng bất kỳ cách nào.

Kiểm tra ngày hết hạn (“HD [EXP]”) trên vỏ hộp thuốc.

Không sử dụng nếu quá ngày hết hạn.

Không tiêm nếu đường đục lỗ trên hộp thuốc bị mở. Gọi cho bác sĩ hoặc dược sĩ để có hộp thuốc thay thế.



Chọn vị trí tiêm

Bạn nên chọn những vị trí sau để tiêm:

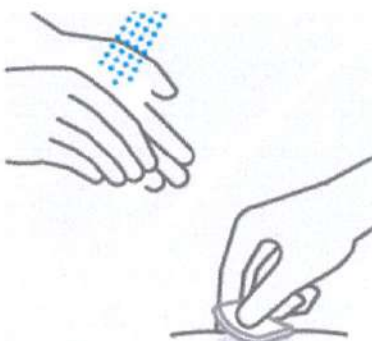
- **Mặt trước đùi** (được khuyến cáo)
- Bụng dưới

Không được tiêm vào vùng 5 cm xung quanh rốn.

- Mặt ngoài cánh tay trên (nếu do người chăm sóc tiêm giúp bạn).

Không tiêm vào vùng da bị đau, bầm tím, đỏ, có vảy hoặc căng cứng.

Không tiêm vào vùng bị sẹo hoặc bị kéo căng.

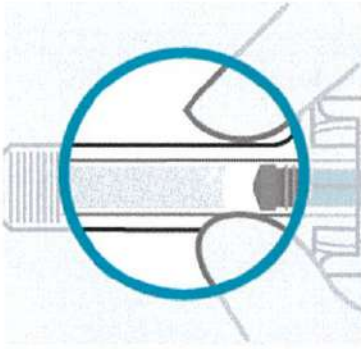


Làm sạch chỗ tiêm

Rửa sạch tay với xà phòng và nước ấm.

Lau vùng được chọn tiêm bằng gạc tẩm cồn và để khô.

Không chạm vào, quạt hoặc thổi chỗ tiêm sau khi bạn đã làm sạch.



Kiểm tra dung dịch

Lấy bơm tiêm đóng sẵn ra khỏi hộp.

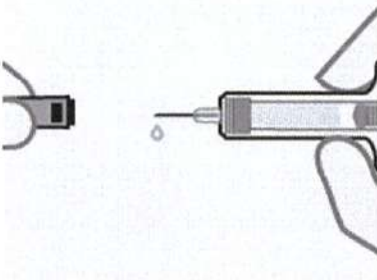
Kiểm tra dung dịch qua cửa sổ. Dung dịch trong đến vàng nhạt và có thể chứa các phần tử nhỏ xíu màu trắng hoặc trong. Bạn có thể thấy một hoặc vài bọt khí, điều đó là bình thường.

Không tiêm dung dịch nếu vẩn đục hoặc đổi màu, hoặc có các phần tử lớn. Nếu không chắc chắn, bạn nên gọi cho bác sĩ hoặc dược sĩ để có thuốc thay thế.

2. Tiêm TREMFYA sử dụng bơm tiêm đóng sẵn thuốc

Tháo nắp kim tiêm

Giữ thân bơm tiêm và kéo thẳng để tháo nắp kim tiêm. Bình thường bạn sẽ thấy một giọt dung dịch.

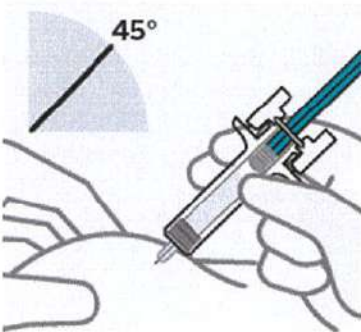


Tiêm trong vòng 5 phút từ khi tháo nắp kim tiêm.

Không lắp lại nắp kim tiêm vì có thể làm hỏng kim tiêm.

Không chạm vào kim tiêm hoặc không để kim tiêm chạm vào bất kỳ bề mặt nào.

Không dùng TREMFYA dạng bơm tiêm đóng sẵn nếu bị rơi. Gọi cho bác sĩ hoặc dược sĩ để có thuốc thay thế.



Cố định ngón tay và đâm kim

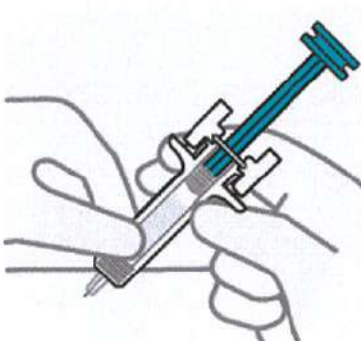
Đặt ngón cái, ngón trỏ và ngón giữa **ngay dưới gờ đặt ngón tay trên thân bơm tiêm**, như hình vẽ.

Không chạm vào pit-tông hoặc phía trên gờ đặt ngón tay do có thể gây kích hoạt dụng cụ an toàn của kim.

Sử dụng tay kia để véo da tại chỗ tiêm. Đặt bơm tiêm nghiêng một góc 45 độ so với mặt da.

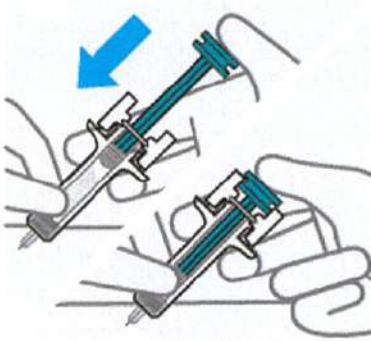
Điều quan trọng là véo đủ da để **tiêm dưới da** và không tiêm vào cơ.

Đâm kim tiêm thật nhanh.



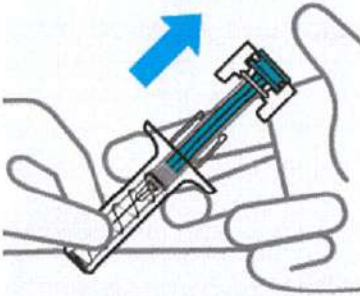
Bỏ véo da và thay đổi vị trí tay

Sử dụng tay còn lại để cầm vào thân bơm tiêm.



Ấn pit-tông

Đặt ngón cái của tay đối diện lên pit-tông và ấn pit-tông **đi xuống cho đến khi nó ngừng lại.**



Ngừng ấn pit-tông

Phần bảo vệ sẽ bao phủ kim tiêm và khóa nó bên trong, rút kim tiêm khỏi da.

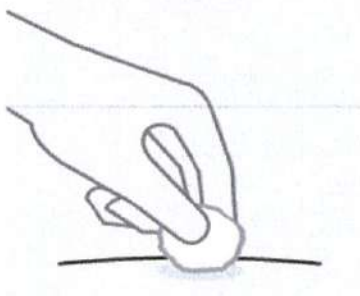
3. Sau khi tiêm



Vứt bỏ bơm tiêm đã sử dụng

Bỏ bơm tiêm đã sử dụng vào bình chứa vật sắc nhọn sau khi sử dụng.

Đảm bảo thải bỏ thùng rác như hướng dẫn của bác sĩ hoặc y tá khi thùng rác đầy.



Kiểm tra chỗ tiêm

Có thể có lượng nhỏ máu hoặc dung dịch tại chỗ tiêm. Dùng bông hoặc gạc ấn lên da cho đến khi ngừng chảy máu.

Không xoa chỗ tiêm.

Nếu cần, dán băng dính lên chỗ tiêm để che chỗ tiêm.

Bạn đã hoàn tất việc tiêm thuốc!



Cần trợ giúp?

Gọi cho bác sĩ nếu bạn có bất kỳ câu hỏi nào. Để có thêm sự trợ giúp hoặc để chia sẻ thông tin của bạn vui lòng tham khảo tờ hướng dẫn sử dụng để có thông tin liên hệ của người đại diện tại địa phương.