

核准日期：2019年12月26日

修改日期：2020年02月21日

2020年06月22日

2020年07月02日

## 古塞奇尤单抗注射液说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

### 【药品名称】

通用名称：古塞奇尤单抗注射液

商品名称：特诺雅®

英文名称：Guselkumab Injection

汉语拼音：Gusaiqiyou Dankang Zhusheye

### 【成份】

主要成份：古塞奇尤单抗。

辅料：L-组氨酸、L-组氨酸盐酸盐一水合物、聚山梨酯80、蔗糖、注射用水。

### 【性状】

透明的无色至浅黄色液体。

### 【适应症】

本品适用于适合系统性治疗的中重度斑块状银屑病成人患者。

### 【规格】

100 mg/1 mL/支

### 【用法用量】

本品应在医生的指导下及监督下使用，医生应具备斑块状银屑病的诊断及治疗经验。

### 剂量

本品推荐剂量为第0周和第4周时皮下给药100 mg，之后每8周接受一次相同剂量维持。

治疗16周后仍未应答的患者应考虑停止用药。

### 肾功能/肝功能损伤

尚未在这些患者群中研究过本品。因此无法提供推荐剂量。

## 给药方法

皮下给药。应尽量避免在出现银屑病症状的皮肤区域注射。

经过适当的皮下注射技术培训后，若医生认为适合，患者可自行注射本品。然而，医生仍要确保对患者进行适当的医学随访。应按照纸盒中提供的“使用指南”指导患者进行本品全剂量注射。

## 【不良反应】

### 安全性特征总结

最常见的药物不良反应（ADR）是上呼吸道感染。

### 不良反应列表

表1列出了银屑病临床研究及上市后经验中报告的药物不良反应。不良反应按MedDRA系统器官分类和频率分类，使用以下规则：十分常见（ $\geq 1/10$ ）、常见（ $\geq 1/100$ 至 $< 1/10$ ）、偶见（ $\geq 1/1,000$ 至 $< 1/100$ ）、罕见（ $\geq 1/10,000$ 至 $< 1/1,000$ ）、十分罕见（ $< 1/10,000$ ）、未知（无法从现有数据估算）。

表1： 不良反应列表

| 系统器官分类         | 频率   | ADR       |
|----------------|------|-----------|
| 感染及侵袭类疾病       | 十分常见 | 呼吸道感染     |
|                | 偶见   | 胃肠炎       |
|                | 偶见   | 单纯疱疹感染    |
|                | 偶见   | 癣菌感染      |
| 各类检查           | 常见   | 转氨酶升高     |
|                | 偶见   | 中性粒细胞计数降低 |
| 免疫系统疾病         | 偶见   | 超敏反应      |
|                | 偶见   | 速发过敏反应    |
| 神经系统疾病         | 常见   | 头痛        |
| 胃肠系统疾病         | 常见   | 腹泻        |
| 皮肤及皮下组织类疾病     | 偶见   | 荨麻疹       |
|                | 偶见   | 皮疹        |
| 各种肌肉骨骼及结缔组织疾病  | 常见   | 关节痛       |
| 全身性疾病及给药部位各种反应 | 常见   | 注射部位红斑    |
|                | 常见   | 输注部位反应    |
|                | 偶见   | 注射部位痛     |

### 特定的不良反应的描述

#### 胃肠炎

在两项III期临床研究的安慰剂对照期内，古塞奇尤单抗治疗组（1.1%）胃肠炎的发生率高于安慰剂治疗组（0.7%）。至第156周，接受古塞奇尤单抗治疗的受试者中有4.9%报告了胃肠炎。不良反应胃肠炎为非严重事件，156周内未导致古塞奇尤单抗停药。

### 注射部位反应

两项持续至48周的III期临床研究表明，0.7%的古塞奇尤单抗注射和0.3%的安慰剂注射发生了注射部位反应。至第156周，0.5%的古塞奇尤单抗注射发生了注射部位反应。不良反应注射部位红斑和注射部位痛的严重程度通常为轻度至中度，无严重不良反应；未导致本品停药。

### 免疫原性

使用敏感和耐药的免疫分析方法评估古塞奇尤单抗的免疫原性。根据II期和III期研究汇总分析，在长达52周的治疗中，接受古塞奇尤单抗治疗的患者中<6%出现抗药物抗体。在出现抗药物抗体的受试者中，约7%的受试者的抗体被归类为中和抗体，相当于所有接受古塞奇尤单抗治疗的患者中有0.4%出现中和抗体。根据III期研究汇总分析，在长达156周的治疗中，接受古塞奇尤单抗治疗的患者中大约有9%出现抗药物抗体。抗药物抗体与疗效降低或发生注射部位反应无关。

### **【禁忌】**

- 对活性成分或列出的任何辅料有严重超敏反应者禁用。
- 有重要临床意义的活动性感染者禁用（如活动性结核病）。
- 由于缺乏配伍性研究，因此禁止将本品与其他药物混合使用。

### **【注意事项】**

#### 可追踪性

为了提高生物药品的可追踪性，应明确记录所使用药品的名称和批号。

#### 感染

古塞奇尤单抗可能增加感染的风险。对有任何重要临床意义的活动性感染的患者，直至感染痊愈或得以充分治疗后方可开始本品治疗。

如果接受本品治疗的患者出现具有重要临床意义的慢性或急性感染体征或症状，应立即就医。如果患者出现具有重要临床意义的感染或严重感染或者使用标准治疗后无缓解，则应对其进行密切监测，且在感染痊愈前不应使用本品。

#### 治疗前结核病评估

开始本品治疗之前，应评估患者是否存在结核（TB）感染。在接受古塞奇尤单抗治疗的过程中及结束后，应密切监测受试者的活动性TB的体征和症状。在使用本品治疗前，应考虑对有隐性或活动性结核病既往病史且不能确定已接受足够疗程的患者进行抗结核病治疗。活动性TB感染患者不能接受本品治疗。

#### 超敏反应

上市后报告了严重超敏反应（包括速发过敏反应）。部分严重超敏反应发生在古塞奇尤单抗治疗几天后，包括荨麻疹和呼吸困难病例。一旦发生严重超敏反应，应立即停用本品，并给予适当的治疗。

## 免疫作用

在开始古塞奇尤单抗治疗之前，应根据现行的免疫接种指南，考虑完成所有相应的免疫接种。接受古塞奇尤单抗治疗的患者不应同时接种活疫苗。目前尚无对活疫苗或灭活疫苗应答的影响相关数据可用。

本品末次给药后至少停药12周，方可接种活病毒或活细菌疫苗；接种疫苗至少2周后，才可重新开始本品治疗。有关接种疫苗后合并使用免疫抑制剂的更多信息和指南，处方医生应参考特定疫苗的产品特征概要。

## 废弃物处置和其他操作注意事项

将预充式注射器从冰箱中取出后，将预充式注射器放在包装盒内，并在注射古塞奇尤单抗前等待30分钟，以达到室温。不得振摇预充式注射器。

在使用前，建议目视检查预充式注射器。本品溶液为透明的无色至浅黄色液体，可能含有少量白色或透明颗粒。如本品溶液混浊或变色，或颗粒较大，请勿使用。

每个古塞奇尤单抗包装均提供一份“使用指南”，其中详细描述了预充式注射器的制备和给药。

未用完的药品或废料应按当地要求进行处理。

## 对驾驶和使用机器能力的影响

古塞奇尤单抗对驾驶和使用机器的能力没有影响或其影响可忽略不计。

请置于儿童不易拿到处。

## **【孕妇及哺乳期妇女用药】**

### 有生育能力的女性

在治疗期间及治疗后至少12周内，有生育能力的女性应使用有效的避孕措施。

### 妊娠

尚无孕妇使用古塞奇尤单抗的数据，无法告知是否存在不良发育结果的药物相关风险。已知人IgG抗体可穿过胎盘屏障；因此，本品可能从母亲传播给发育中的胎儿。在胚胎胎仔发育以及出生前和出生后发育合并研究中，妊娠猴在器官形成期接受 $\leq 30$ 倍最大推荐人体剂量（MRHD）的古塞奇尤单抗皮下给药后，未在妊娠猴中观察到任何不良发育影响。在MRHD的6至30倍剂量下观察到新生仔死亡。这些非临床观察结果的临床意义尚不明确。

所有妊娠均有出生缺陷、胚胎丢失或其他不良结局的背景风险。尚不清楚目标人群出现重大出生缺陷和流产的估算的背景风险。

为防止意外，妊娠期间最好避免使用本品。

### 哺乳

尚不清楚古塞奇尤单抗是否会分泌至人乳汁中。已知产后几天人类IgG会分泌至乳汁中，不久之后降至低浓度；因此，不能排除在此期间母乳喂养婴儿的风险。应在考虑母乳喂养对儿童的益处以及古塞奇尤单抗治疗对母亲的益处的情况下，决定是否终止或避免开始古塞奇尤单抗治疗。

### 生育力

尚未评价古塞奇尤单抗对人类生育能力的影响。动物研究未发现本品对生育能力有直接或间接的有害作用。

### **【儿童用药】**

尚未确定古塞奇尤单抗用于18岁以下儿童和青少年的安全性和疗效。暂无可用数据。

### **【老年用药】**

老年人（≥65岁）无需调整给药剂量。

2636例暴露于本品的斑块状银屑病受试者中，共160例受试者的年龄≥65岁，13例受试者的年龄≥75岁。总体上，临床研究中接受本品的老年与年轻受试者之间未观察到安全性或有效性差异。65岁及以上的受试者数量不足以确定他们的反应是否与年轻受试者不同。

### **【药物相互作用】**

#### 活疫苗

接受本品治疗的患者应避免在治疗期间接种活疫苗。

群体药代动力学分析表明，布洛芬、乙酰水杨酸或对乙酰氨基酚合并使用不影响古塞奇尤单抗的清除率。

#### CYP450 底物

在慢性炎症中，CYP450酶的形成可因某些细胞因子水平（如IL-1、IL-6、IL-10、TNF $\alpha$ 、干扰素）的升高而发生改变。

一项在中重度银屑病受试者中进行的探索性药物间相互作用研究的结果表明，经CYP3A4、CYP2C9、CYP2C19和CYP1A2代谢的药物发生与临床相关的药物间相互作用的可能性较低，但不能排除经CYP2D6代谢的药物间相互作用的可能性。然而，由于研究中的受试者数量有限，结果变化很大。对于合并使用CYP450底物（特别是治疗指数狭窄的CYP450底物）的患者，在开始使用本品之前，应考虑监测药物的治疗效果或药物浓度，并考虑调整剂量。

## 合并免疫抑制治疗或光疗

尚未评估本品联合免疫抑制剂（包括生物制剂）或光疗时的安全性和疗效。

### 【药物过量】

在临床研究中，单次静脉给予健康志愿者最高987 mg（10 mg/kg）的古塞奇尤单抗时，以及单次皮下给予斑块状银屑病患者最高300 mg的古塞奇尤单抗时，未发现剂量限制性毒性。如果发生用药过量，监测患者的任何不良反应体征或症状，并立即提供适当的对症治疗。

### 【临床试验】

在3项随机、双盲、活性对照III期研究中，评估了中重度斑块状银屑病、并适合接受光疗或系统性治疗的成人患者接受古塞奇尤单抗的疗效和安全性。

#### VOYAGE 1和VOYAGE 2

两项研究（VOYAGE 1和VOYAGE 2）在1829例成人患者中评价了古塞奇尤单抗对比安慰剂和阿达木单抗的疗效和安全性。被随机分配至古塞奇尤单抗组（N=825）的患者在第0周和第4周时接受100 mg给药，之后每8周一次（q8w），直至第48周（VOYAGE 1）和第20周（VOYAGE 2）。被随机分配至阿达木单抗组（N=582）的患者在第0周接受80 mg给药，第1周接受40 mg给药，随后每隔一周接受40 mg给药（q2w），直至第48周（VOYAGE 1）和第23周（VOYAGE 2）。在两项研究中，被随机分配至安慰剂组的患者（N=422）在第16周、第20周以及之后每8周一次接受古塞奇尤单抗 100 mg给药。在VOYAGE 1中，所有受试者（包括第0周时随机分配至阿达木单抗组的受试者）在第52周开始接受开放性古塞奇尤单抗每8周一次治疗。在VOYAGE 2中，对于在第0周被随机分配至古塞奇尤单抗的患者，在第28周达到银屑病面积和严重程度指数（PASI）90的应答者被重新随机分配至继续接受每8周一次的古塞奇尤单抗治疗（维持治疗）或者接受安慰剂（退出治疗）。当退出治疗的受试者的相较于第28周PASI改善程度降低 $\geq 50\%$ 时，则再次开始古塞奇尤单抗治疗（再次治疗时给药，4周后和之后每8周一次治疗）。第0周时随机化至阿达木单抗组且PASI 90无应答者在第28、32周时接受古塞奇尤单抗治疗，之后每8周一次治疗。在VOYAGE 2中，所有受试者均是在第76周时开始接受开放性古塞奇尤单抗每8周一次治疗。

VOYAGE 1和2研究人群的基线疾病特征一致，两项研究的中位体表面积（BSA）分别为22%和24%，基线PASI评分中位数均为19，基线皮肤病生活质量指数（DLQI）评分中位数分别为14和14.5，分别有25%和23%的患者的基线研究者总体评估（IGA）评分为重度，分别有19%和18%的患者有银屑病关节炎病史。

在VOYAGE 1和2的所有患者中，分别有32%和29%未使用过常规系统性和生物制剂治疗，54%和57%既往接受过光疗，62%和64%既往接受过常规系统性治疗。两项研究中，21%的患者既往接受过生物治疗，其中11%接受过至少一种抗肿瘤坏死因子 $\alpha$ （TNF $\alpha$ ）制剂，约10%接受过抗IL-12/IL-23药物。

根据总体皮肤病、局部疾病（头皮、手足和指甲）以及生活质量和患者报告结局评估古塞奇尤单抗的疗效。VOYAGE 1和2的联合主要终点是：相较于安慰剂，第16周时IGA评分为清除或极轻度（IGA 0/1）和达到PASI 90应答的患者比例（参见表2）。

### 总体皮肤病

在第16周（相对于安慰剂和阿达木单抗）以及第24周和第48周（相对于阿达木单抗），古塞奇尤单抗治疗使得疾病活动度的测量结果显著改善。研究主要终点和重要次要终点的临床疗效结果见下表2。

**表2: VOYAGE 1及VOYAGE 2研究临床应答汇总**

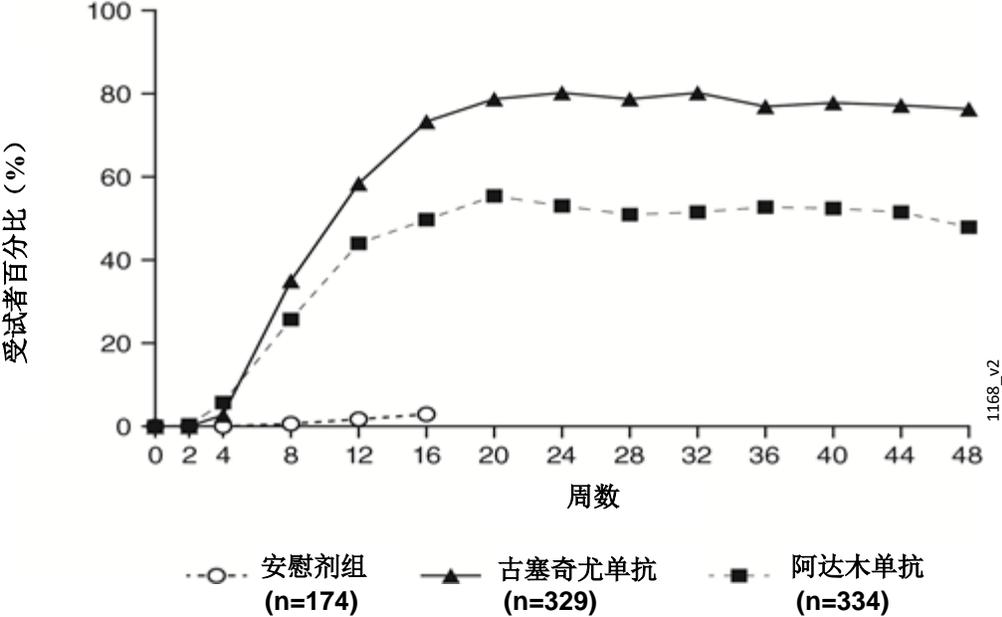
|            | 患者例数 (%)        |                               |                         |                 |                               |                         |
|------------|-----------------|-------------------------------|-------------------------|-----------------|-------------------------------|-------------------------|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

- <sup>a</sup> 古塞奇尤单抗与安慰剂之间比较的p值<0.001。
- <sup>b</sup> 古塞奇尤单抗和阿达木单抗之间重要次要终点比较的p值<0.001。
- <sup>c</sup> 古塞奇尤单抗和安慰剂之间联合主要终点比较的p值<0.001。
- <sup>d</sup> 未进行古塞奇尤单抗和阿达木单抗之间的比较。
- <sup>e</sup> 古塞奇尤单抗与阿达木单抗之间比较的p值<0.001。

### 随时间的应答

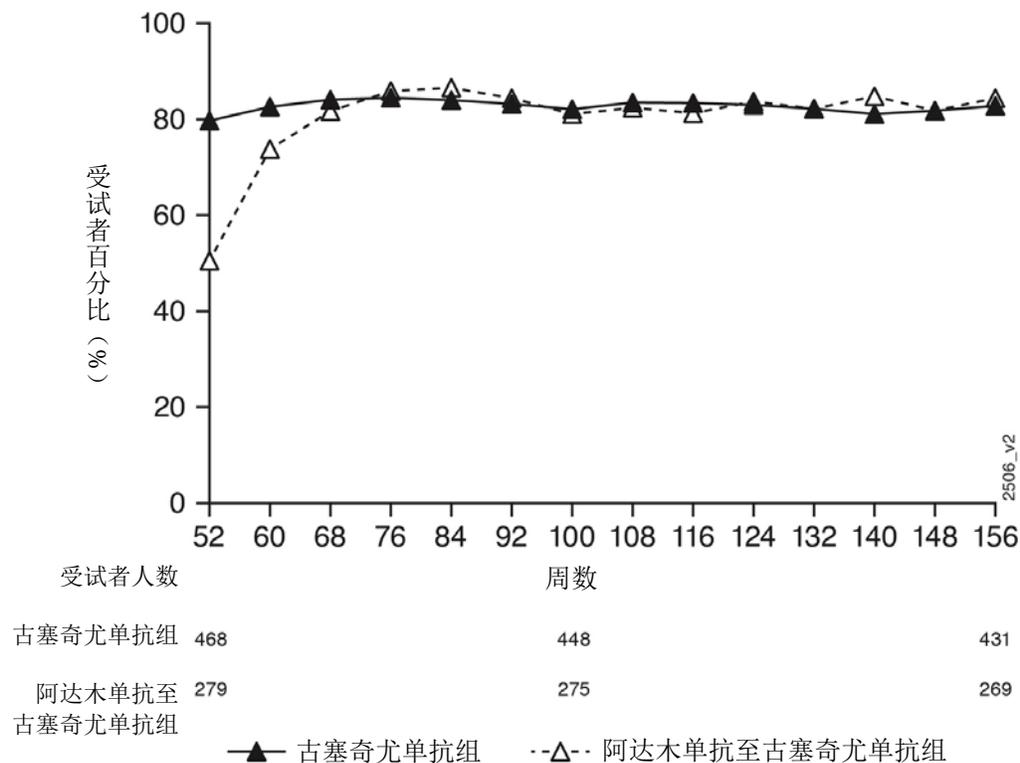
古塞奇尤单抗快速产生疗效，早在第2周时，PASI百分比改善显著高于安慰剂组（p<0.001）。从第8周开始，古塞奇尤单抗组达到PASI 90应答的患者百分比高于阿达木单抗组，在第20周左右差异达到最大值（VOYAGE 1和2），差异一直维持至第48周（VOYAGE 1）（见图1）。

**图1:** 根据访视总结的、至第48周VOYAGE 1中达到PASI 90应答的受试者百分比 (第0周时接受随机化的受试者)



在VOYAGE 1中，对于接受连续古塞奇尤单抗治疗的患者，从第52周至第156周的PASI 90应答率保持不变。对于第0周时随机化至阿达木单抗组且第52周时交叉至古塞奇尤单抗组的受试者，从第52周至第76周PASI 90应答率增加，之后维持至第156周（见图2）。

**图2:** VOYAGE 1开放期访视时获得PASI 90应答的受试者百分比



无论年龄、性别、人种、体重、斑块位置、基线PASI严重程度、是否并发银屑病关节炎以及既往是否接受过生物治疗，古塞奇尤单抗均显示出疗效和安全性。古塞奇尤单抗对于未使用过常规系统性治疗、未使用过生物治疗以及使用过生物治疗的患者均有效。

在VOYAGE 2中，第48周时接受古塞奇尤单抗维持治疗的患者中有88.6%为PASI 90应答者，而第28周时退出治疗的患者中有36.8%为PASI 90应答者（ $p < 0.001$ ）。早在古塞奇尤单抗停药后4周就观察到PASI 90失应答，至PASI 90失应答的中位时间约为15周。在退出治疗随后再次开始古塞奇尤单抗治疗的受试者中，开始再次治疗20周后，80%的受试者重新获得PASI 90应答。

在VOYAGE 2中，在随机化至阿达木单抗组且第28周时未能达到PASI 90应答的112例受试者中，分别有66%和76%的受试者在接受古塞奇尤单抗治疗20周和44周后达到PASI 90应答。此外，在随机化至古塞奇尤单抗组且第28周时未能达到PASI 90应答的95例受试者中，分别有36%和41%的受试者在继续接受额外的20周和44周古塞奇尤单抗治疗后达到了PASI 90应答。在从阿达木单抗转换到古塞奇尤单抗治疗的患者中，未观察到新的安全性问题。

### 局部疾病

在VOYAGE 1和2中，第16周时，相较于接受安慰剂治疗的受试者，接受古塞奇尤单抗治疗的受试者的头皮、手足和指甲银屑病显著改善（分别通过头皮特异性研究者总体评估[ss-IGA]、医生对手部和/或足部的总体评估[hf-PGA]、医生对指甲的总体评估[f-PGA]、

指甲银屑病严重程度指数[NAPSI]测量) ( $p < 0.001$ , 表3)。在第24周 (VOYAGE 1和2) 和第48周 (VOYAGE 1) 时, 古塞奇尤单抗与阿达木单抗相比在头皮和手足银屑病方面显示出优效性 ( $p \leq 0.001$ , 第24周[VOYAGE 2]和第48周[VOYAGE 1]的手足银屑病除外,  $p < 0.05$ )。

**表3: VOYAGE 1和VOYAGE 2局部疾病应答总结**

|                                 | VOYAGE 1    |                          |                          | VOYAGE 2   |                          |                          |
|---------------------------------|-------------|--------------------------|--------------------------|------------|--------------------------|--------------------------|
|                                 | 安慰剂组        | 古塞奇尤单抗                   | 阿达木单抗                    | 安慰剂组       | 古塞奇尤单抗                   | 阿达木单抗                    |
| <b>ss-IGA (N)<sup>a</sup></b>   | 145         | 277                      | 286                      | 202        | 408                      | 194                      |
| ss-IGA 0/1 <sup>b</sup> , n (%) |             |                          |                          |            |                          |                          |
| 16周                             | 21 (14.5)   | 231 (83.4) <sup>c</sup>  | 201 (70.3) <sup>d</sup>  | 22 (10.9)  | 329 (80.6) <sup>c</sup>  | 130 (67.0) <sup>d</sup>  |
| <b>hf-PGA (N)<sup>a</sup></b>   | 43          | 90                       | 95                       | 63         | 114                      | 56                       |
| hf-PGA 0/1 <sup>b</sup> , n (%) |             |                          |                          |            |                          |                          |
| 16周                             | 6 (14.0)    | 66 (73.3) <sup>e</sup>   | 53 (55.8) <sup>d</sup>   | 9 (14.3)   | 88 (77.2) <sup>e</sup>   | 40 (71.4) <sup>d</sup>   |
| <b>f-PGA (N)<sup>a</sup></b>    | 88          | 174                      | 173                      | 123        | 246                      | 124                      |
| f-PGA 0/1, n (%)                |             |                          |                          |            |                          |                          |
| 16周                             | 14 (15.9)   | 68 (39.1) <sup>e</sup>   | 88 (50.9) <sup>d</sup>   | 18 (14.6)  | 128 (52.0) <sup>e</sup>  | 74 (59.7) <sup>d</sup>   |
| <b>NAPSI (N)<sup>a</sup></b>    | 99          | 194                      | 191                      | 140        | 280                      | 140                      |
| 百分比改善, 均值 (SD)                  |             |                          |                          |            |                          |                          |
| 16周                             | -0.9 (57.9) | 34.4 (42.4) <sup>e</sup> | 38.0 (53.9) <sup>d</sup> | 1.8 (53.8) | 39.6 (45.6) <sup>e</sup> | 46.9 (48.1) <sup>d</sup> |

<sup>a</sup> 仅包括基线时ss-IGA、f-PGA、hf-PGA得分 $\geq 2$ 的受试者或基线NAPSI评分 $> 0$ 的受试者。

<sup>b</sup> 仅包括ss-IGA和/或hf-PGA较基线改善 $\geq 2$ 级的受试者。

<sup>c</sup> 古塞奇尤单抗和安慰剂之间重要次要终点比较的 $p$ 值 $< 0.001$ 。

<sup>d</sup> 未进行古塞奇尤单抗和阿达木单抗之间的比较。

<sup>e</sup> 古塞奇尤单抗与安慰剂之间比较的 $p$ 值 $< 0.001$ 。

### 健康相关生活质量/患者报告结局

在VOYAGE 1和2中, 观察到在第16周时, 相较于安慰剂组患者, 古塞奇尤单抗组患者的健康相关生活质量 (通过皮肤病生活质量指数[DLQI]测量) 和患者报告银屑病症状 (发痒、疼痛、烧灼感、刺痛和皮肤紧缩感) 和体征 (皮肤干燥、破裂、鳞屑、脱落或脱屑、发红和流血) (通过银屑病症状与体征日记评估) 显著改善 (表4)。依据患者报告结局, 症状改善一直保持到第24周 (VOYAGE 1和2) 和第48周 (VOYAGE 1)。在VOYAGE 1中, 对于接受连续古塞奇尤单抗治疗的受试者, 这些改善在开放期持续至第156周 (表5)。

**表4: 第16周VOYAGE 1和VOYAGE 2中患者报告结局的总结**

|                        | VOYAGE 1   |                          |                         | VOYAGE 2   |                          |                         |
|------------------------|------------|--------------------------|-------------------------|------------|--------------------------|-------------------------|
|                        | 安慰剂组       | 古塞奇尤单抗                   | 阿达木单抗                   | 安慰剂组       | 古塞奇尤单抗                   | 阿达木单抗                   |
| <b>DLQI, 有基线评分的受试者</b> | 170        | 322                      | 328                     | 248        | 495                      | 247                     |
| 较基线变化, 均值 (标准差)。       |            |                          |                         |            |                          |                         |
| 16周                    | -0.6 (6.4) | -11.2 (7.2) <sup>c</sup> | -9.3 (7.8) <sup>b</sup> | -2.6 (6.9) | -11.3 (6.8) <sup>c</sup> | -9.7 (6.8) <sup>b</sup> |

|   |         |                        |                        |     |                         |                        |
|---|---------|------------------------|------------------------|-----|-------------------------|------------------------|
| <b>PSSD症状评分</b> , 基线评分>0的受试者<br>症状评分=0, n (%) | 129     | 248                    | 273                    | 198 | 410                     | 200                    |
| 16周   | 1 (0.8) | 67 (27.0) <sup>a</sup> | 45 (16.5) <sup>b</sup> | 0   | 112 (27.3) <sup>a</sup> | 30 (15.0) <sup>b</sup> |
| <b>PSSD体征评分</b> , 基线评分>0的受试者<br>体征评分=0, n (%) | 129     | 248                    | 274                    | 198 | 411                     | 201                    |
| 16周   | 0       | 50 (20.2) <sup>a</sup> | 32 (11.7) <sup>b</sup> | 0   | 86 (20.9) <sup>a</sup>  | 21 (10.4) <sup>b</sup> |

<sup>a</sup> 古塞奇尤单抗与安慰剂之间比较的p值<0.001。

<sup>b</sup> 未进行古塞奇尤单抗和阿达木单抗之间的比较。

<sup>c</sup> 古塞奇尤单抗与安慰剂之间重要次要终点比较的p值<0.001。

**表5: VOYAGE 1开放期患者报告结果总结**

|   | 古塞奇尤单抗 <sup>a</sup> |                    | 阿达木单抗-古塞奇尤单抗 <sup>b</sup> |                   |
|---|---------------------|--------------------|---------------------------|-------------------|
|   | 第76周                | 第156周              | 第76周                      | 第156周             |
| 基线时DLQI评分>1, n                                | 445                 | 411                | 264                       | 251               |
| DLQI 0/1的受试者                                  | 337 (75.7%)         | 307 (74.7%)        | 198 (75.0%)               | 190 (75.7%)       |
| <b>PSSD症状评分</b> , 基线评分>0的受试者<br>症状评分=0, n (%) | 347<br>136 (39.2%)  | 319<br>129 (40.4%) | 227<br>99 (43.6%)         | 214<br>96 (44.9%) |
| <b>PSSD体征评分</b> , 基线评分>0的受试者<br>体征评分=0, n (%) | 347<br>102 (29.4%)  | 319<br>93 (29.2%)  | 228<br>71 (31.1%)         | 215<br>69 (32.1%) |

在VOYAGE 2中, 第16周时, 古塞奇尤单抗组患者的健康相关生活质量、焦虑和抑郁以及工作限制指标(分别通过36项健康调查简表[SF-36]、医院焦虑抑郁量表[HADS]和工作限制问卷[WLQ]评估)较基线的改善显著大于安慰剂组。在第28周时被随机分配至接受维持治疗的受试者中, SF 36、HADS和WLQ的改善一直维持至第48周且开放期持续至第156周。

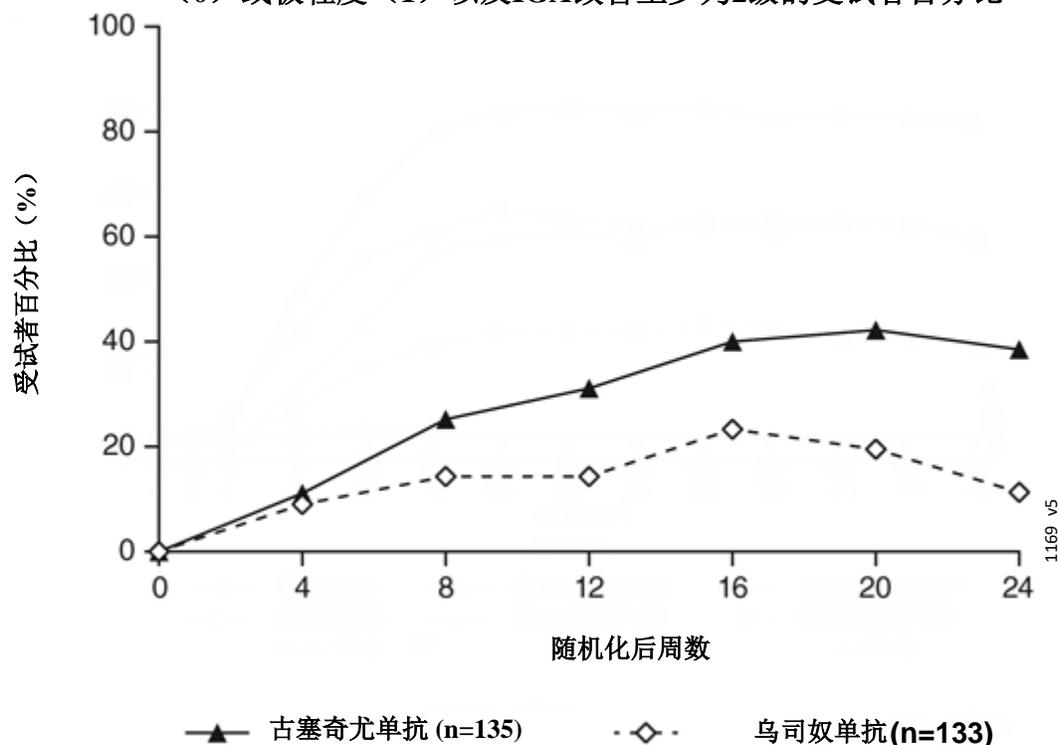
#### NAVIGATE

NAVIGATE研究在第16周对乌司奴单抗应答不足(即, 未达到“清除”或“极轻度”应答, 定义为IGA $\geq$ 2)的患者中评估了古塞奇尤单抗的疗效。所有患者(N=871)在第0周和第4周接受开放性乌司奴单抗治疗(45 mg $\leq$ 100 kg和90 mg>100 kg)。在第16周时, 268例IGA评分 $\geq$ 2的患者被随机分配至继续乌司奴单抗治疗(N=133), 每12周一次, 或开始在第16周和第20周进行古塞奇尤单抗治疗(N=135), 之后每8周一次。随机化受试者的基线特征与在VOYAGE 1和2中观察到的特征相似。

随机化之后, 主要终点是随机化后第12周和第24周之间患者IGA评分达到0/1以及改善 $\geq$ 2级的访视次数。每四周对患者进行一次检查, 共访视四次。在随机化时对乌司奴单抗应答不足的患者中, 转换至古塞奇尤单抗治疗的患者的疗效改善情况显著优于继续乌司奴单抗治疗的患者。随机化后12-24周, 古塞奇尤单抗组患者IGA评分达到0/1以及改善 $\geq$ 2级的访视次数是乌司奴单抗组患者IGA评分达到0/1以及改善 $\geq$ 2级的访视次数的2倍(访

视次数均值分别为1.5 vs 0.7,  $p < 0.001$ )。此外, 随机化后12周, 古塞奇尤单抗组达到IGA评分0/1且 $\geq 2$ 级改善(分别为31.1%和14.3%;  $p = 0.001$ )和PASI 90应答(分别为48%和23%,  $p < 0.001$ )的患者比例高于乌司奴单抗组。早在随机化后4周就观察到古塞奇尤单抗和乌司奴单抗治疗患者之间的应答率存在差异(分别为11.1%和9.0%), 并且在随机化后24周达到最大值(见图3)。在从乌司奴单抗转换为古塞奇尤单抗的患者中, 未观察到新的安全性问题。

**图3:** 根据访视总结的、从随机化后第0周至第24周NAVIGATE中达到IGA评分清除(0)或极轻度(1)以及IGA改善至少为2级的受试者百分比



### ECLIPSE

在一项双盲研究中也比较了古塞奇尤单抗与司库奇尤单抗的疗效和安全性。受试者随机接受古塞奇尤单抗(N=534; 第0、4周时100 mg, 之后每8周一次)或司库奇尤单抗(N=514; 第0、1、2、3、4周时300 mg, 之后每4周一次)治疗。两个治疗组的末次给药时间均为第44周。

受试者的基线疾病特征与中重度斑块状银屑病人群一致, 中位BSA为20%, 中位PASI评分为18, 24%患者IGA评分为重度。

根据主要终点即第48周时PASI 90应答, 古塞奇尤单抗优效于司库奇尤单抗(84.5% vs. 70.0%,  $p < 0.001$ )。PASI应答率比较见表6。

**表6: ECLIPSE中的PASI应答率**

|      | 受试者例数 (%)       |                |
|------|-----------------|----------------|
|      | 古塞奇尤单抗组 (N=534) | 司库奇尤单抗 (N=514) |
| 主要终点 |                 |                |

|                           |                          |             |
|---------------------------|--------------------------|-------------|
| 第48周时的PASI 90应答<br>关键次要终点 | 451 (84.5%) <sup>a</sup> | 360 (70.0%) |
| 第12周和第48周时的PASI 75应答      | 452 (84.6%) <sup>b</sup> | 412 (80.2%) |
| 第12周时PASI 75应答            | 477 (89.3%) <sup>c</sup> | 471 (91.6%) |
| 第12周时PASI 90应答            | 369 (69.1%) <sup>c</sup> | 391 (76.1%) |
| 第48周时PASI 100应答           | 311 (58.2%) <sup>c</sup> | 249 (48.4%) |

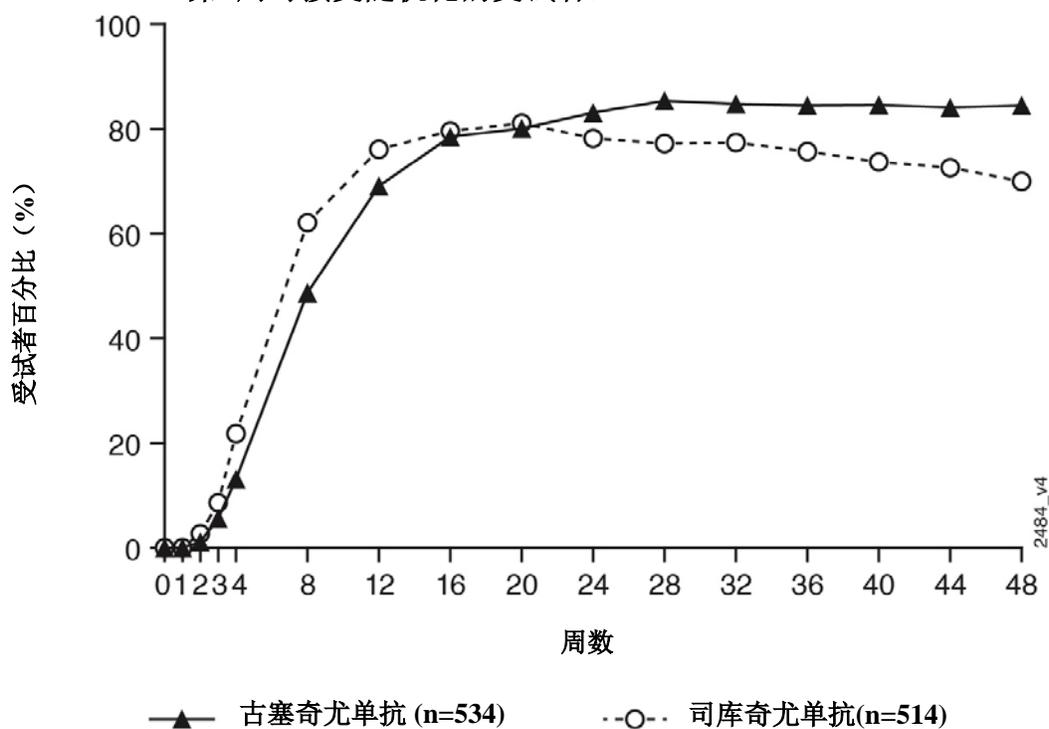
<sup>a</sup> 优效性 $p < 0.001$

<sup>b</sup> 非劣效性 $p < 0.001$ ，优效性 $p = 0.062$

<sup>c</sup> 不作正式的统计检验。

至 48 周的古塞奇尤单抗和司库奇尤单抗 PASI 90 应答率见图 4。

**图4: ECLIPSE研究中根据访视总结的、至第48周达到PASI 90应答的受试者百分比（第0周时接受随机化的受试者）**



## 【药理毒理】

### 药理作用

古塞奇尤单抗是一种人源单克隆IgG1 $\lambda$ 抗体，可选择性结合白介素23（IL-23）的p19亚单位并抑制其与IL-23受体的相互作用。IL-23是一种天然存在的细胞因子，参与正常的炎症和免疫反应。古塞奇尤单抗抑制促炎细胞因子和趋化因子的释放。

基于药效学标记物的探索性分析，相对于治疗前水平，古塞奇尤单抗可降低银屑病受试者的血清IL-17A、IL-17F和IL-22水平。这类药效学标记物与古塞奇尤单抗发挥临床效应的机制之间的关系尚不完全清楚。

## 毒理研究

### 生殖毒性

雄性豚鼠每周2次皮下给予古塞奇尤单抗 25 mg/kg后，未见到对生育力参数的影响（以mg/kg计，为人最大推荐剂量MRHD的15倍）。雌性豚鼠每周2次皮下给予古塞奇尤单抗 100 mg/kg后，未见到对生育力参数的影响（以mg/kg计，为MRHD的60倍）。

在胚胎胎仔发育毒性及围产期毒性联合研究中，妊娠食蟹猴从器官发生期至分娩期间每周皮下给予古塞奇尤单抗，对照组1只，10 mg/kg和50mg/kg组（以mg/kg计，分别为MRHD的6倍和30倍）各有3只动物的新生仔死亡。这些结果的临床意义尚不明确。猴幼仔从出生到6月龄期间，未见与古塞奇尤单抗相关的功能发育或免疫发育的影响。

产后第28天的母体食蟹猴乳汁中未检测到古塞奇尤单抗。

## 【药代动力学】

### 吸收

健康受试者单次皮下注射100 mg药物后，在给药后约5.5天时古塞奇尤单抗平均（±SD）血清浓度达到最大（ $C_{max}$ ），为 $8.09 \pm 3.68$  mcg/mL。

第0周和第4周以及之后每8周一次皮下注射100 mg 古塞奇尤单抗后，至第20周时古塞奇尤单抗血清浓度达到稳态。在两项III期研究中，平均（±SD）稳态血清古塞奇尤单抗谷浓度为 $1.15 \pm 0.73$  mcg/mL和 $1.23 \pm 0.84$  mcg/mL。

对健康受试者单次皮下注射100 mg 古塞奇尤单抗后，古塞奇尤单抗的绝对生物利用度估计约为49%。

### 分布

不同研究中，健康受试者单次静脉给药后，终末期分布容积（ $V_z$ ）的均值范围约为7-10 L。

### 生物转化

尚未确定古塞奇尤单抗的确切代谢途径。古塞奇尤单抗作为人源化IgG mAb，预期可通过与内源性IgG相同的分解代谢途径降解成小肽和氨基酸。

## 消除

不同研究中，健康受试者单次静脉给药后，全身清除率（CL）均值的范围为0.288 - 0.479 L/天。不同研究中，健康受试者的古塞奇尤单抗半衰期（ $T_{1/2}$ ）均值约为17天，在斑块状银屑病患者中约为15-18天。

## 线性/非线性

在健康受试者或斑块状银屑病患者中单次皮下注射10 mg - 300 mg药物后，古塞奇尤单抗的全身暴露量（ $C_{max}$ 和AUC）的增加比例接近于剂量的增加比例。

## 老年患者

未在老年患者中开展专项研究。在暴露于古塞奇尤单抗并纳入群体药代动力学分析的1384例斑块状银屑病患者中，70例患者 $\geq 65$ 岁，其中4例患者 $\geq 75$ 岁。群体药代动力学分析表明，与 $< 65$ 岁患者相比， $\geq 65$ 岁患者的CL/F估值无明显变化，表明老年患者无需调整剂量。

## 肾功能/肝功能损伤患者

尚未开展确定肾功能或肝功能损伤对古塞奇尤单抗药代动力学影响的专项研究。预期完整古塞奇尤单抗（一种IgG mAb）的肾脏清除率较低且非重要的清除途径；同样，由于IgG mAb主要经细胞内分解代谢清除，预期肝损伤不会影响古塞奇尤单抗的清除率。

### **【贮藏】**

2~8°C避光贮存。

### **【包装】**

古塞奇尤单抗 100 mg注射液，预充式注射器装。

装1 mL溶液的预充式玻璃注射器，配固定针头和针头罩，装有自动针头保护套。  
1支/盒（预充式注射器）。

### **【有效期】**

24个月

### **【执行标准】**

进口药品注册标准JS20190043

### **【进口药品注册证号】**

S20190044

### **【药品上市许可持有人】**

名称：Janssen-Cilag International NV

注册地址：Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, 比利时

**【生产企业】**

企业名称: Cilag AG

生产地址: Hochstrasse 201, 8200 Schaffhausen, 瑞士

**【境内联系机构】**

名称: 西安杨森制药有限公司

地址: 陕西省西安市高新区草堂科技产业基地草堂四路19号

邮政编码: 710304

电话号码: 400 888 9988

传真号码: (029) 8257 6616

网址: <http://www.xian-janssen.com.cn>

## 使用指南 古塞奇尤单抗 预充式注射器



一次性使用器械

### 重要事项

如果您的医生决定可由您或您的看护者在家注射古塞奇尤单抗，您应该接受培训，了解在注射前如何使用预充式注射器正确制备和注射古塞奇尤单抗。

请在使用古塞奇尤单抗预充式注射器前以及每次获得新一瓶本品时，阅读本使用指南。因为可能会有新信息。此使用指南不能替代您与医生关于您的医疗情况或治疗的谈话。开始注射前，也请仔细阅读包装说明书，并与医生或护士讨论您可能存在的任何问题。

古塞奇尤单抗预充式注射器适用于皮下注射，不适用于肌肉或静脉注射。注射后，针头可缩回到注射装置内，并固定住。



### 储存信息

在2°C-8°C的冰箱中储存。不要冷冻。

**请将本品和其它药品放在儿童无法接触的地方。**

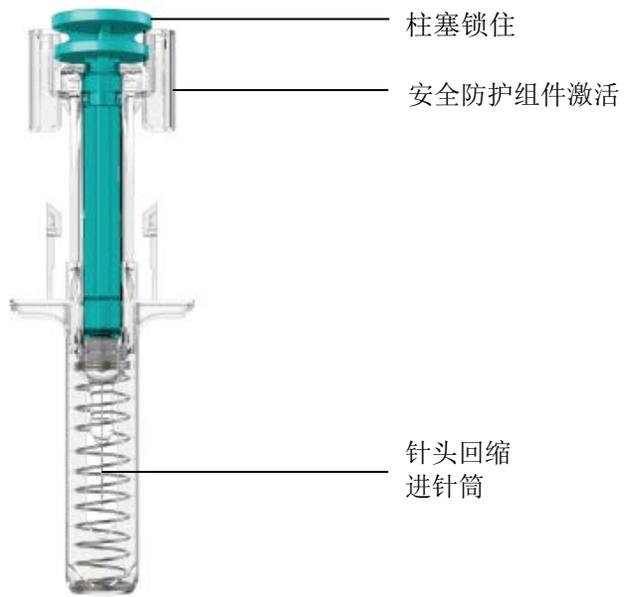
任何时候都不要振摇预充式注射器。

# 目视检查预充式注射器

## 注射前



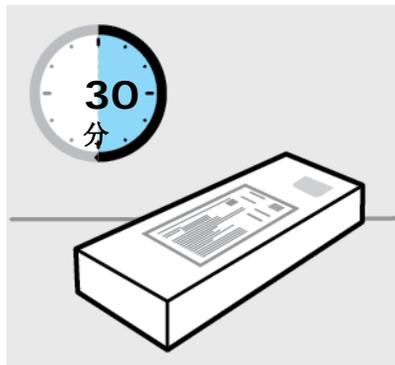
注射后



**您将需要以下物品：**

- 1个酒精棉签
- 1个棉球或纱布
- 1个创可贴
- 1个锐利物品收集盒（见步骤3）

## 1. 注射准备



### 检查纸盒

从冰箱中取出装有预充式注射器的包装盒。

将预充式注射器置于包装盒中，使用前在室温下放在平面上**至少30分钟**。

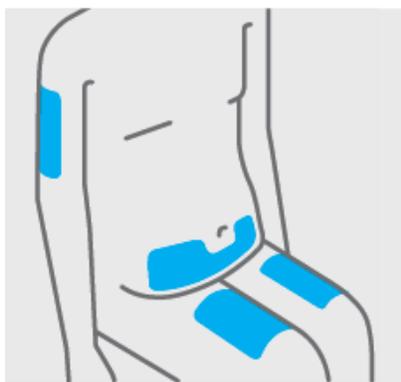
**请勿**以任何其他方式进行加热。

**检查**纸盒后面的有效期（“EXP”）。

如超过有效期，**请勿**使用。

如果纸盒上的穿孔破损，**不要**注射。

如需续药，请联系您的医生或药剂师。



### 选择注射部位

选择以下部位进行注射：

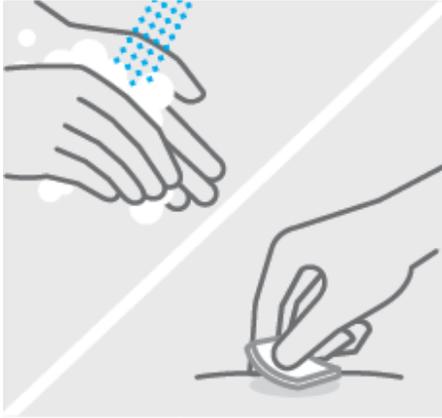
- **大腿前部**（推荐）
- 下腹部

**不要**在肚脐5厘米范围内注射。

- 上臂后侧（如果由看护者注射）

**不要**在压痛、青肿、发红、鳞状或变硬的皮肤区域注射。

不要在有疤痕或伸展纹的区域注射。

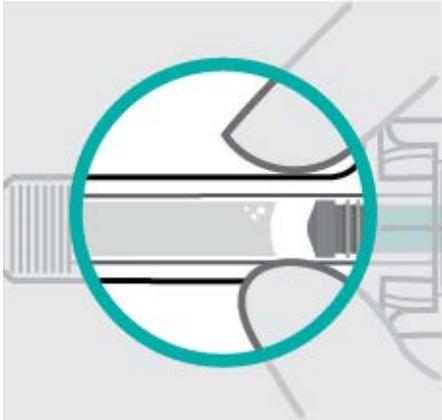


### 清洁注射部位

仔细用肥皂和热水清洗双手。

用酒精棉签擦拭注射部位，晾干。

清洁后，**请勿**触碰注射部位或对其吹风或扇风。



### 检查液体

从纸盒中取出预充式注射器。

通过观察窗检查液体。本品应是澄清至浅黄色，并且可能含有微小的白色或澄清的颗粒。

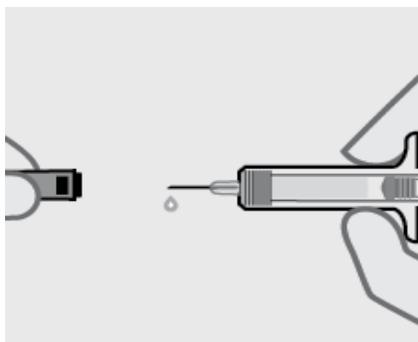
也可能看到一个或多个气泡。

这是正常现象。

如药液混浊或变色，或颗粒较大，**请勿**注射。

如果您不确定，请联系您的医生或药剂师续药。

## 2. 使用预充式注射器注射古塞奇尤单抗



### 取下针帽

握住注射器针筒，并直接拔出针帽。

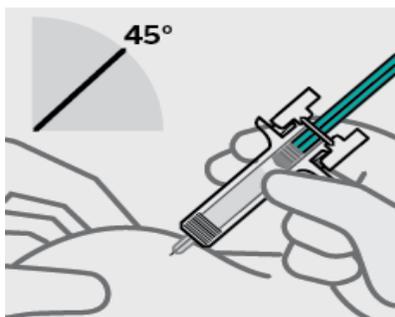
如有一滴液体漏出，属于正常现象。

**取下针帽后5分钟内注射药物。**

**不要**将针帽重新装回去，因为这可能会损坏针头。

**不要**碰触针头或使其接触任何表面。

如果古塞奇尤单抗预充式注射器掉落，**请勿**使用。如需续药，请联系您的医生或药剂师。



### 手指位置和插入针头

将大拇指、食指和中指直接放在**手指凸缘**下方，如图所示。

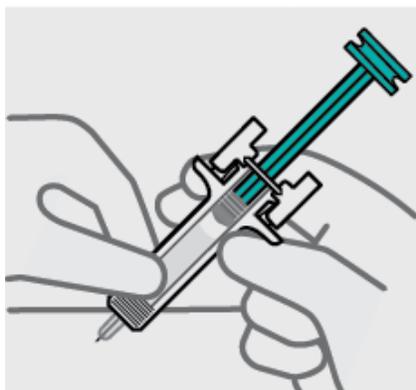
**请勿**触碰柱塞或手指凸缘上方区域，因为这可能会启动针头保护装置。

用另一只手捏住注射部位的皮肤。

将注射器调整到相对皮肤45度角的位置。

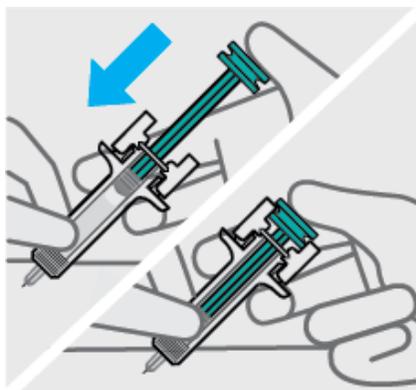
必须捏住足够多的皮肤以便进行**皮下注射**，而非肌内注射。

像握飞镖一样快速插入针头。



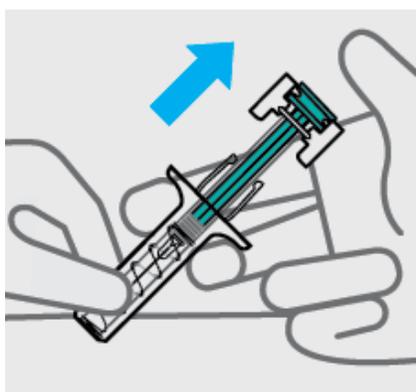
松开捏住的皮肤和调整手的位置

捏住皮肤的那只手松开后，握住注射器针筒。



推柱塞

将另一只手的大拇指放在柱塞上，  
一直接下去直到按不动。



松开柱塞

安全防护组件将包住针头并将其锁住，  
将针头从皮肤上拔出。

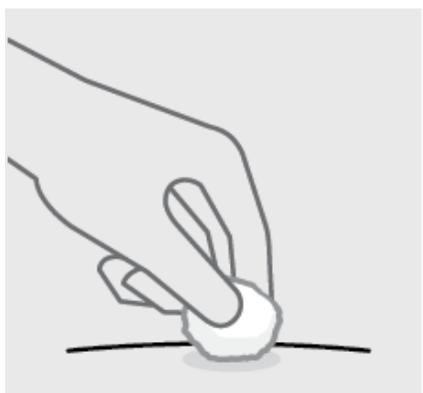
### 3.注射后



#### 扔掉用过的预充式注射器

使用后，立即将用过的注射器放入锐利物品收集盒中。

当收集盒装满时，请确保按照您的医生或护士的指导处理容器。



#### 检查注射部位

注射部位可能有少量出血或渗出液体。用棉球或纱布按住注射部位皮肤，直至停止出血。

**请勿**摩擦注射部位的皮肤。

如果需要，在注射部位贴上创可贴。

注射步骤全部完成！



#### 需要帮助？

无论有任何问题，均可电话咨询您的医生。如需其他帮助或者提供反馈意见，请参见包装说明书中的当地代表联系信息。