

# GUIDE

## Модуль 1

### Обоснование дизайна исследования

CP-430187

Дата подготовки: декабрь 2023 г.

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников

TOO «Johnson & Johnson Kazakhstan»

050040, Алматы қ., Тимирязев көшесі, 42 үй,  
пав. 23А

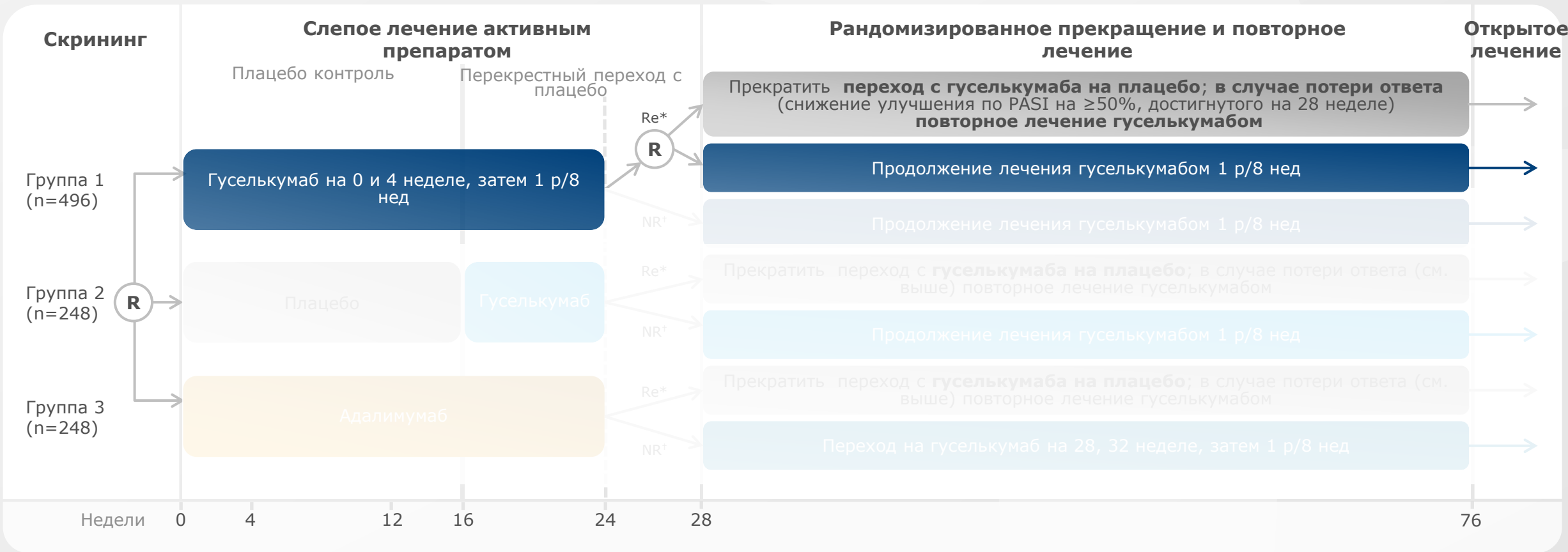
Тел.: +7 (727) 356-88-11



# Дизайн исследования VOYAGE 2<sup>1,2</sup>



VOYAGE 2



\*Re: ответ по PASI  $\geq 90$ ; † NR: ответ по PASI  $< 90$ .

NR - пациент, не ответивший на лечение; PASI - индекс площади поражения и тяжести псориаза; R - рандомизация; Re - пациент, ответивший на лечение; 1 р/8 нед - каждые 8 недель

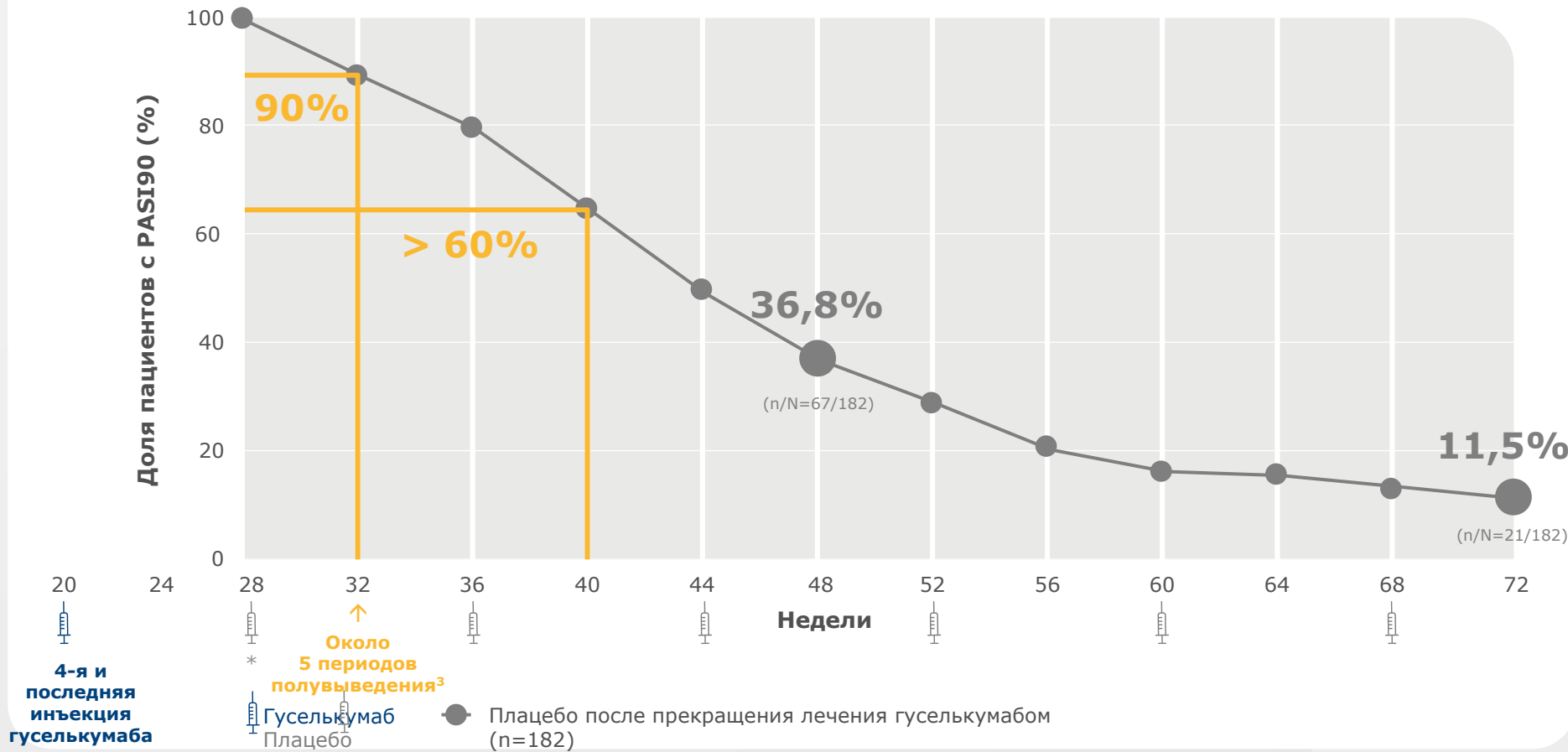
.1 Gordon K. et al, AAD 2018. Late breaker 6748; 2. Gordon K et al. J Invest Dermatol 2019;139:2437-2446.e1.



# Ответ по PASI90 сохранялся у некоторых пациентов даже после отмены гуселькумаба<sup>1,2</sup>

VOYAGE 2: Рандомизированное прекращение лечения, PASI90

- У около 90% пациентов к 32 неделе наблюдался ответ по PASI90, а через 52 недели после введения последней дозы гуселькумаба PASI90 сохранялся у 11,5% пациентов (NRI)



> 36%  
пациентов сохраняли  
ответ по PASI 90



Через 28 недель после последнего введения гуселькумаба



\*На 28 неделе те, кто достиг PASI90, были повторно рандомизированы.

PASI - индекс площади поражения и тяжести псориаза; NRI - замена недостающих значений данными об отсутствии ответа на лечение.

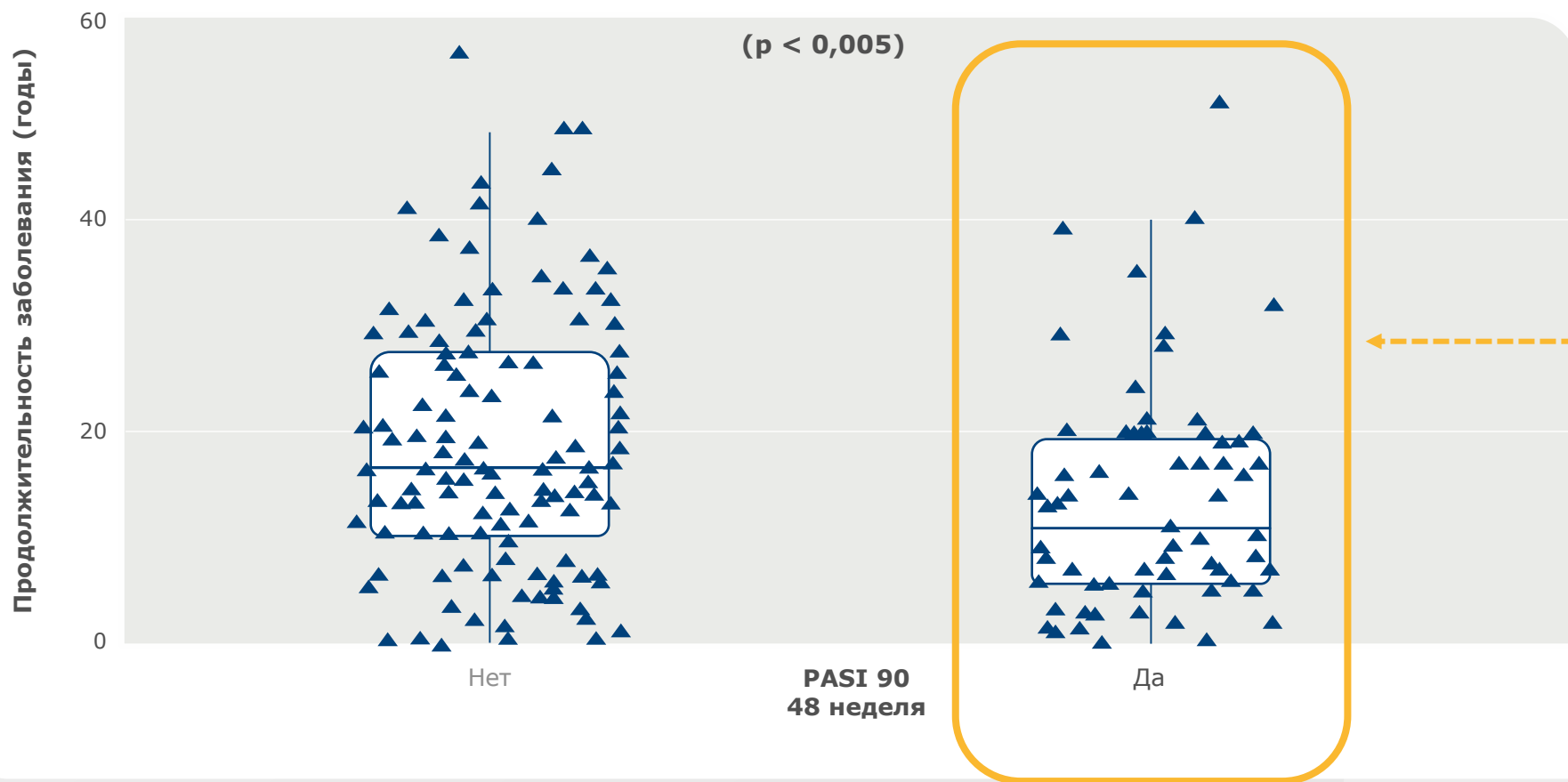
1. Gordon K. et al, AAD 2018. Late breaker 6748; 2. Gordon K, et al. J Invest Dermatol 2019;139:2437-2446.e1; 3. Тремфея® (гуселькумаб). Общая характеристика лекарственного препарата 2022.



# Пациенты, у которых сохранился ответ по PASI90 через 28 недель после последнего введения гуселькумаба, имели значительно более короткую продолжительность заболевания, чем те, кто прекратил лечение

VOYAGE 2: Рандомизированное прекращение лечения, PASI90

Продолжительность заболевания после прекращения лечения гуселькумабом



В этой группе сохранился **ответ по PASI90**

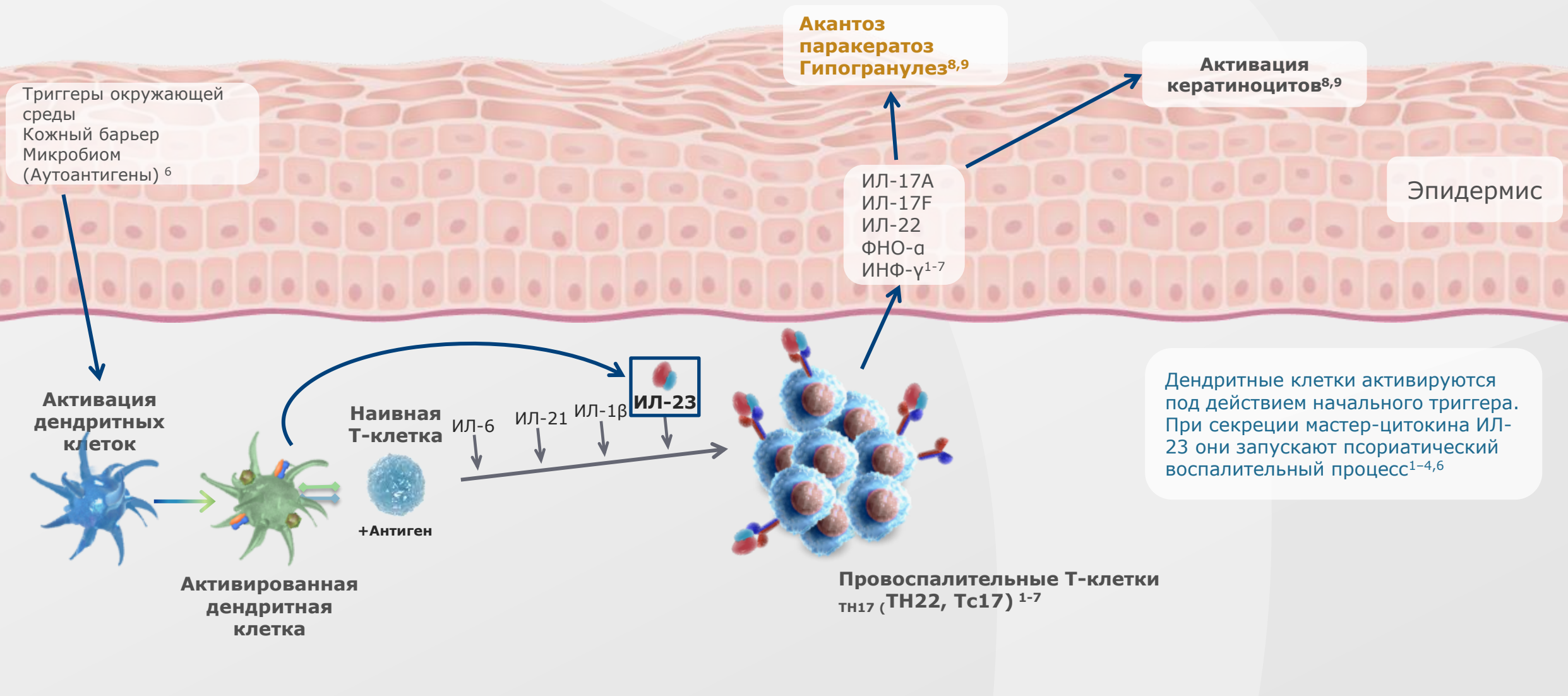


через **28** недель после последнего введения гуселькумаба





# Ранний псориаз<sup>1-9</sup>



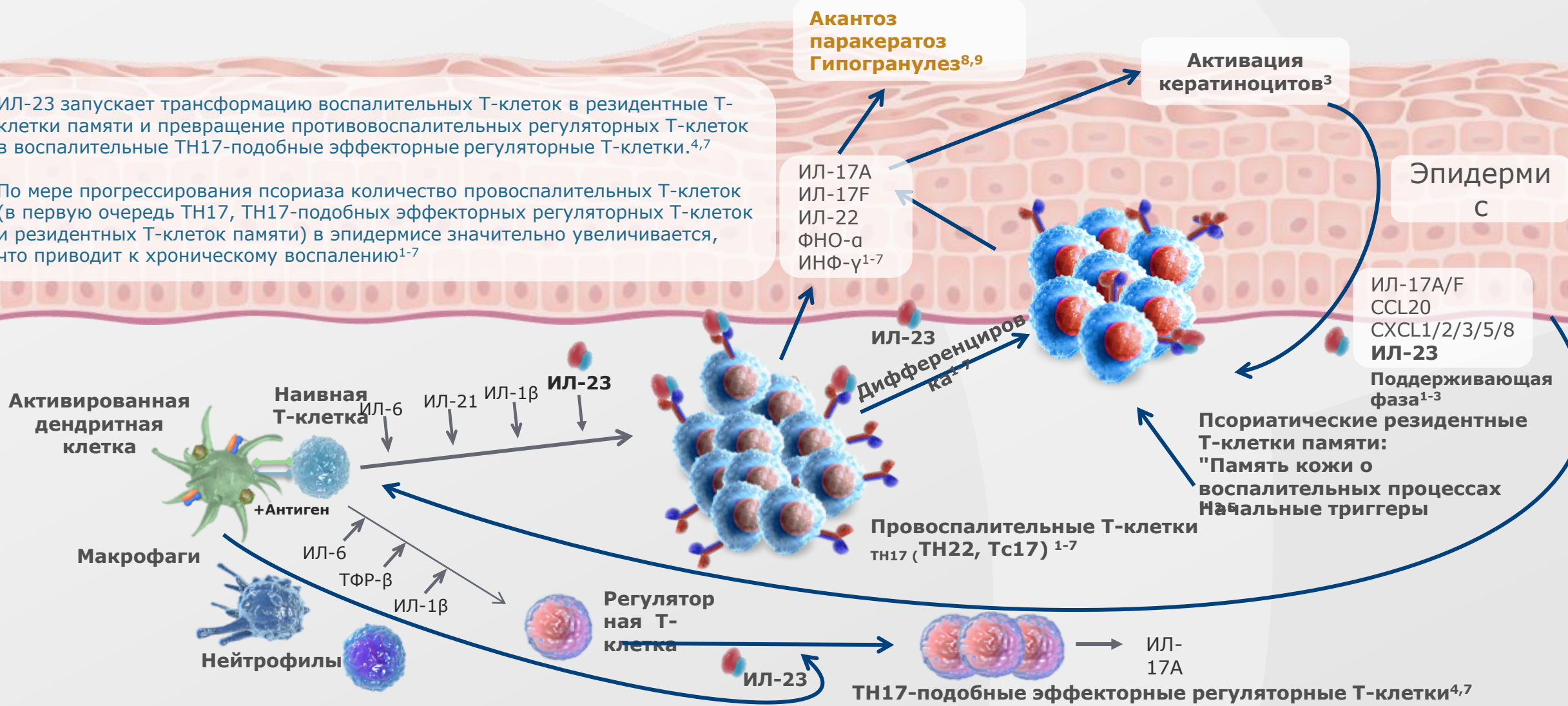
ИНФ-γ — интерферон; ИЛ — интерлейкин; Тс — цитотоксические Т-клетки; ТН — Т-хелпер; ФНО-α — фактор некроза опухоли альфа  
 1. Bovenschen HJ, et al. *J Invest Derm* 2011;131:1853–1860; 2. Cheuk S, et al. *J Immunol* 2014;192:3111–3120; 3. Clark RA. *Sci Transl Med* 2015;7:269rv1; 4. Ghoreschi K, et al. *Nature* 2010;467:967–971; 5. Matos TR, et al. *J Clin Invest* 2017;127:4031–4041; 6. Angsana J, et al. Представлено на собрании Европейской академии дерматовенерологии (EADV), Мадрид, Испания, 9–13 октября 2019 г. D3T01.1; 7. Kannan AK, et al. *Sci Rep* 2019;9:17675; 8. Chiricozzi A, et al. *Int J Mol Sci* 2018;19:179; 9. Krueger, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:116–124.



# Исследование хронического псориаза<sup>1-9</sup>

ИЛ-23 запускает трансформацию воспалительных Т-клеток в резидентные Т-клетки памяти и превращение противовоспалительных регуляторных Т-клеток в воспалительные TH17-подобные эффекторные регуляторные Т-клетки.<sup>4,7</sup>

По мере прогрессирования псориаза количество провоспалительных Т-клеток (в первую очередь TH17, TH17-подобных эффекторных регуляторных Т-клеток и резидентных Т-клеток памяти) в эпидермисе значительно увеличивается, что приводит к хроническому воспалению<sup>1-7</sup>



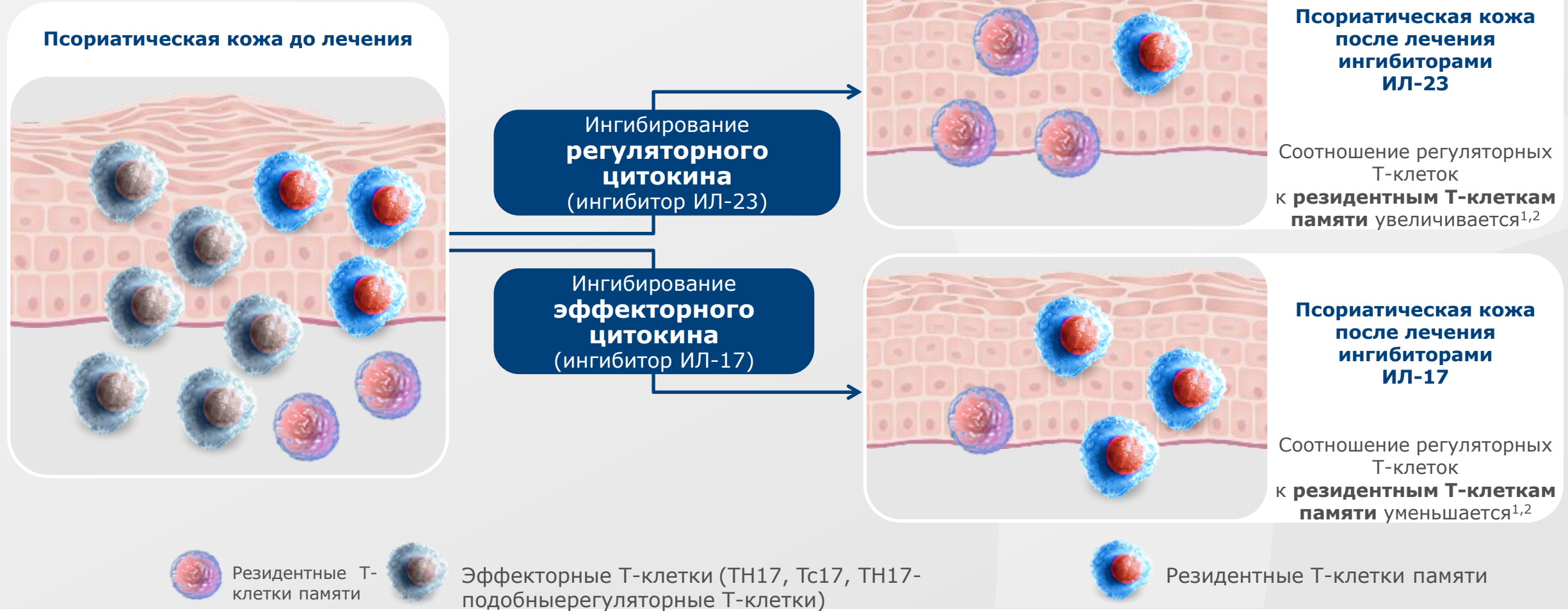
ИНФ-γ — интерферон; ИЛ — интерлейкин; Тс — цитотоксическая Т-клетка; ТФР-β - трансформирующий фактор роста бета; ТН — Т-хелперы; ТРМ — резидентная Т-клетка памяти.  
 1. Bovenschen HJ, et al. *J Invest Derm* 2011;131:1853–1860; 2. Cheuk S, et al. *J Immunol* 2014;192:3111–3120; 3. Clark RA. *Sci Transl Med* 2015;7:269rv1; 4. Ghoreschi K, et al. *Nature* 2010;467:967–971; 5. Matos TR, et al. *J Clin Invest* 2017;127:4031–4041; 6. Angsana J, et al. Представлено на собрании Европейской академии дерматовенерологии (EADV), Мадрид, Испания, 9–13 октября 2019 г. D3T01.1; 7. Kannan AK, et al. *Sci Rep* 2019;9:17675; 8. Chiricozzi A, et al. *Int J Mol Sci* 2018;19:179; 9. Krueger, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:116–124.



# Гипотеза: нормализует ли ингибирование ИЛ-23 соотношение про- и противовоспалительных клеток, восстанавливая иммунный гомеостаз?\*



ECLIPSE: резидентные Т-клетки памяти и регуляторные Т-клетки



\*Подлежит дальнейшему исследованию.

ИЛ - интерлейкин; Тс - цитотоксические Т-клетки

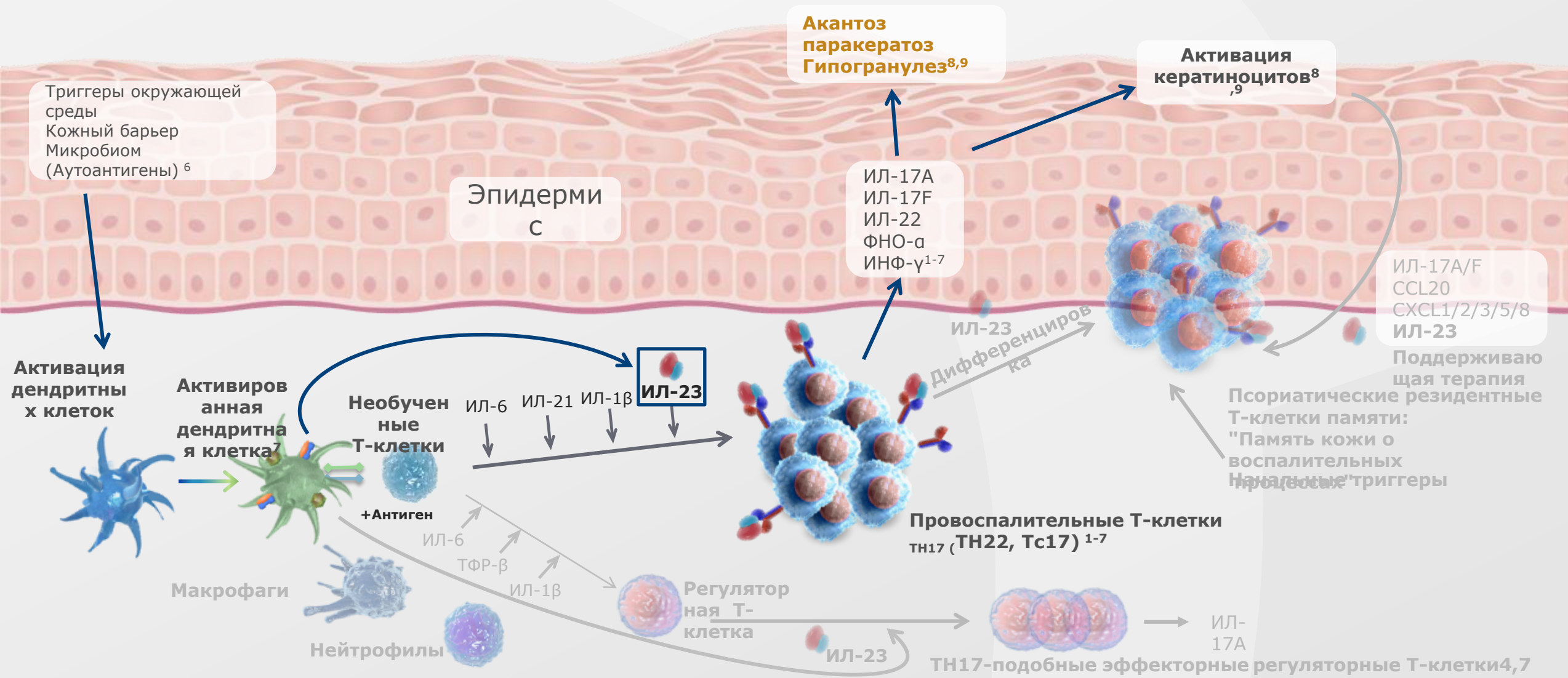
.1. Angsana J, et al. Представлено на собрании Европейской академии дерматовенерологии (EADV), Мадрид, Испания, 9–13 октября 2019 г. D3T01.1; 2. Mehta H et al. *J Invest Dermatol* 2021;141:1707–1718.e9.

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников

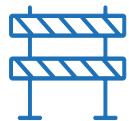




# Ранняя стадия псориаза по сравнению с хроническим псориазом<sup>1-9</sup>



ИНФ-γ — интерферон; ИЛ — интерлейкин; Тс — цитотоксическая Т-клетка; ТФР-β - трансформирующий фактор роста бета; ТН — Т-хелперы; TRM — резидентная Т-клетка памяти.  
 1. Bovenschen HJ, et al. *J Invest Derm* 2011;131:1853–1860; 2. Cheuk S, et al. *J Immunol* 2014;192:3111–3120; 3. Clark RA. *Sci Transl Med* 2015;7:269rv1; 4. Ghoreschi K, et al. *Nature* 2010;467:967–971; 5. Matos TR, et al. *J Clin Invest* 2017;127:4031–4041; 6. Angsana J, et al. Представлено на собрании Европейской академии дерматовенерологии (EADV), Мадрид, Испания, 9–13 октября 2019 г. D3T01.1; 7. Kannan AK, et al. *Sci Rep* 2019;9:17675; 8. Chiricozzi A, et al. *Int J Mol Sci* 2018;19:179; 9. Krueger, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:116–124.  
 Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников



Гуселькумаб изменяет механизм развития псориаза, воздействуя на **ключевой фактор** заболевания - **ингибирование ИЛ-23**



**1)** Ингибирование ИЛ-23 может изменить механизм развития заболевания таким образом, что контроль над заболеванием у пациентов с ранним и устойчивым ответом на гуселькумаб **может поддерживаться с увеличенным интервалом между курсами лечения или после прекращения лечения**



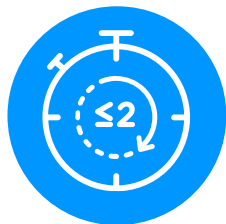
**2)** У пациентов с меньшей продолжительностью заболевания механизмы заболевания могут не проявляться и быть **обратимыми**

В исследовании GUIDE эти гипотезы изучаются на **клиническом и молекулярно-иммунологическом** уровнях



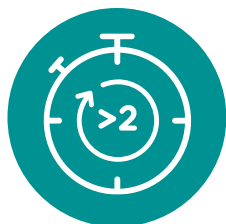
# GUIDE: Сокращения и определения<sup>1,2</sup>

## НПЗ небольшая продолжительность заболевания



**Пациенты с небольшой продолжительностью заболевания:**  
Пациенты с продолжительностью заболевания  $\leq 2$  лет от

## БПЗ большая продолжительность заболевания



**Пациенты с большой продолжительностью заболевания:**  
Пациенты с продолжительностью заболевания  $> 2$  лет от начала симптомов

## SR пациент с супер-ответом



Пациенты с 0 баллов по PASI с 20 недели и сохранением этого результата до 28 недели

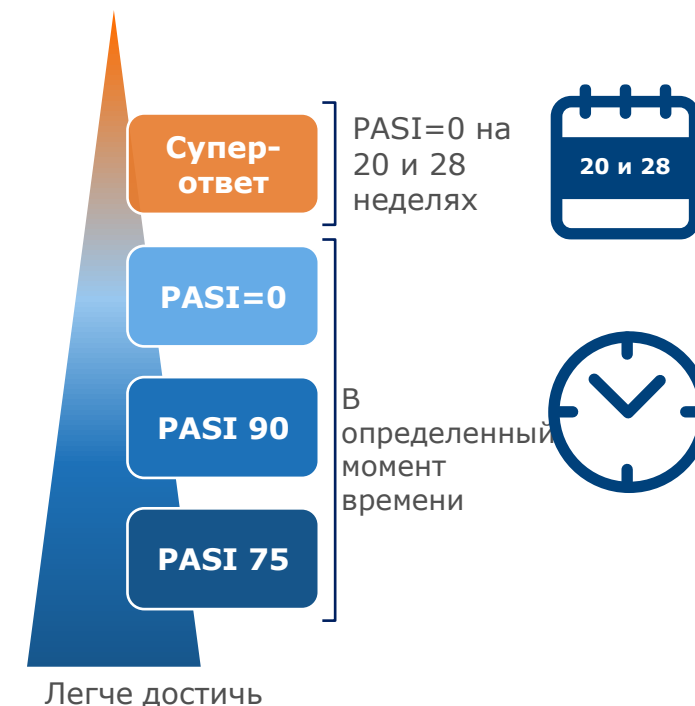
## Non-SR пациент, не ответивший на лечение



Пациенты, несоответствующие критериям SR

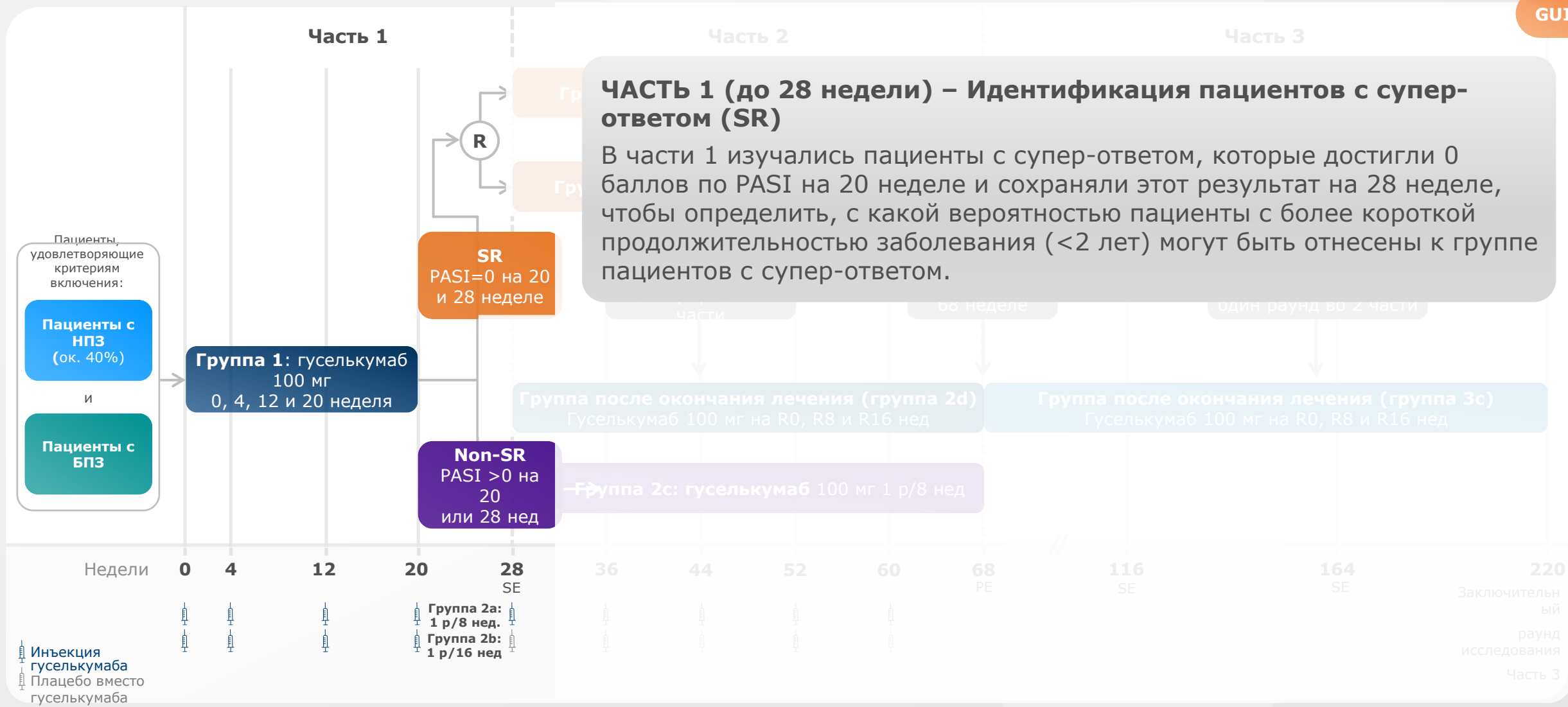
## Строгость полноты ответа

Сложнее достичь





# GUIDE: Дизайн исследования, часть 1<sup>1,2</sup>



**ЧАСТЬ 1 (до 28 недели) – Идентификация пациентов с супер-ответом (SR)**

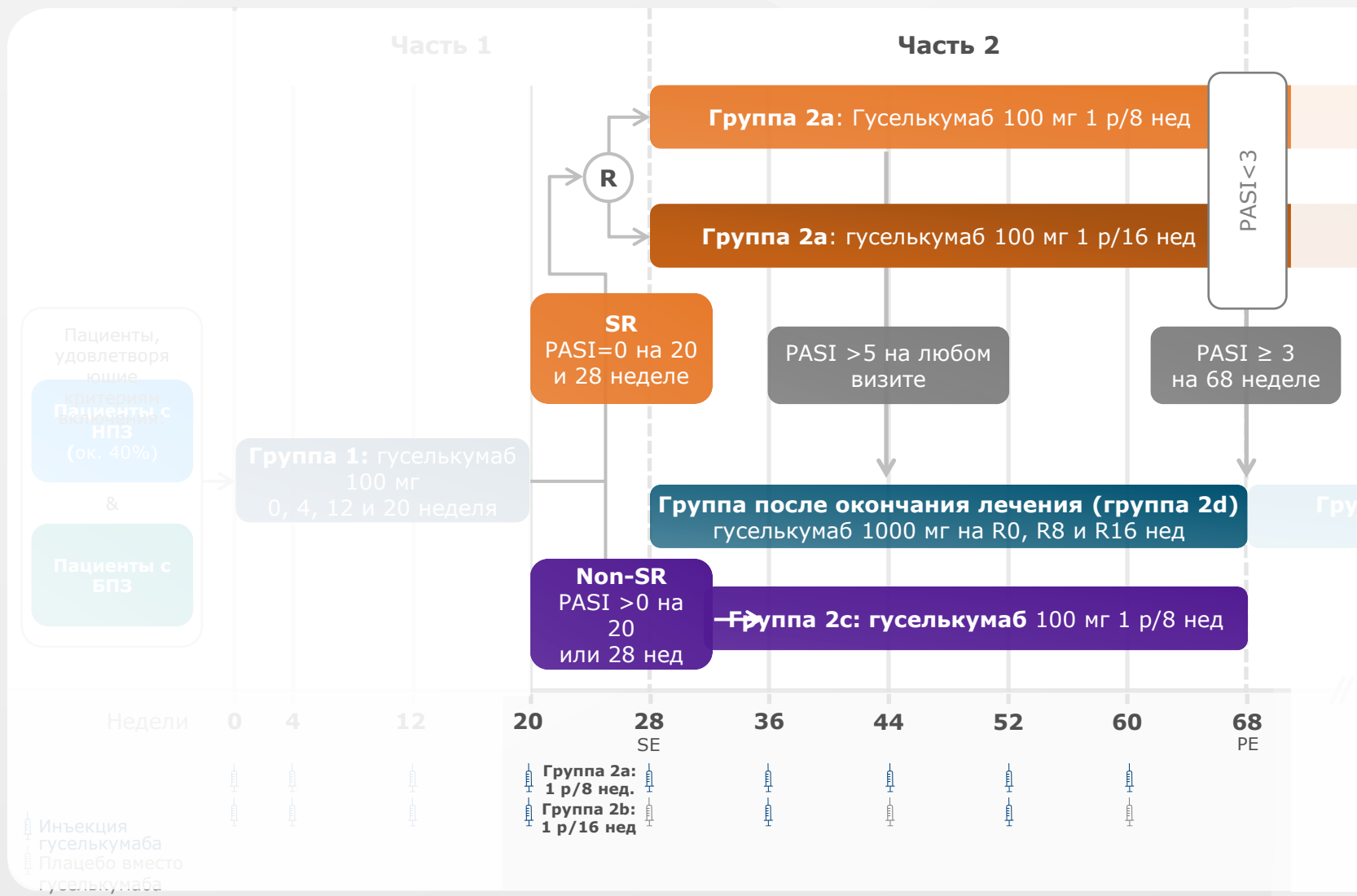
В части 1 изучались пациенты с супер-ответом, которые достигли 0 баллов по PASI на 20 неделе и сохраняли этот результат на 28 неделе, чтобы определить, с какой вероятностью пациенты с более короткой продолжительностью заболевания (<2 лет) могут быть отнесены к группе пациентов с супер-ответом.

БПЗ — большая продолжительность заболевания; PASI — индекс площади поражения и тяжести псориаза; ПК — первичная конечная точка; R — рандомизация; НПЗ — небольшая продолжительность заболевания; ВК — вторичная конечная точка; SR — пациент с супер ответом.  
 1. Schäkel K et al. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2023. doi.org/10.1111/jdv.19236 [Электронная публикация до выхода в печать]; 2. Eyerich K et al. *BMJ Open* 2021;11:e049822.





# GUIDE: Дизайн исследования, часть 2<sup>1,2</sup>



**ЧАСТЬ 2 (до 68 недели) – Контроль над заболеванием с удлинением интервала применения для пациентов с супер-ответом**

На основании данных о пациентах с супер-ответом на 28 неделе, во второй части исследования изучается вопрос о том, является ли 16-недельный интервал дозирования сопоставимым по эффективности с 8-недельным интервалом дозирования (по показателю PASI <3) в течение 68 недель. Оценка по первичной конечной точке доли пациентов с супер-ответом, достигших aPASI <3, будет проводиться на 68 неделе.

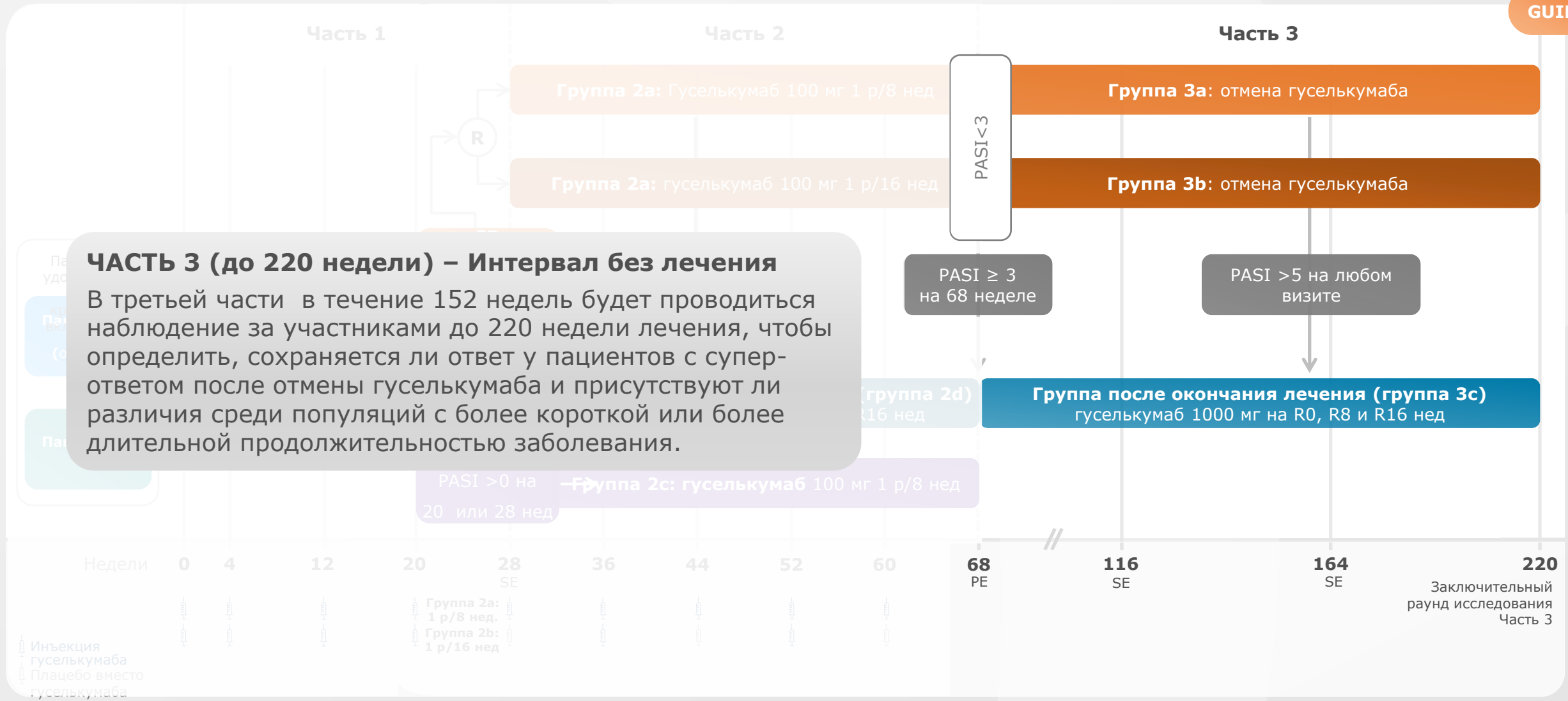
БПЗ — большая продолжительность заболевания; PASI — индекс площади поражения и тяжести псориаза; ПК — первичная конечная точка; R — рандомизация; НПЗ — небольшая продолжительность заболевания; ВК — вторичная конечная точка; SR — пациент с супер ответом.  
 1. Schäkel K et al. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2023. doi.org/10.1111/jdv.19236 [Электронная публикация до выхода в печать]; 2. Eyerich K et al. *BMJ Open* 2021;11:e049822.



# GUIDE: Дизайн исследования, часть 2<sup>1,2</sup>



GUIDE



## ЧАСТЬ 3 (до 220 недели) – Интервал без лечения

В третьей части в течение 152 недель будет проводиться наблюдение за участниками до 220 недели лечения, чтобы определить, сохраняется ли ответ у пациентов с супер-ответом после отмены гуселькумаба и присутствуют ли различия среди популяций с более короткой или более длительной продолжительностью заболевания.

БПЗ — большая продолжительность заболевания; PASI — индекс площади поражения и тяжести псориаза; ПК — первичная конечная точка; R — рандомизация; НПЗ — небольшая продолжительность заболевания; ВК — вторичная конечная точка.  
1. Schäkel K et al. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2023. doi.org/10.1111/jdv.19236 [Электронная публикация до выхода в печать]; 2. Eyerich K et al. *BMJ Open* 2021;11:e049822.

