

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tremfya 100 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
Tremfya 100 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Tremfya 100 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 100 mg guselkumabia 1 ml:ssa liuosta.

Tremfya 100 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

Yksi esitäytetty kynä sisältää 100 mg guselkumabia 1 ml:ssa liuosta.

Guselkumabi on ihmisen immunoglobuliini-G1-lambdan (IgG1 λ) monoklonaalinen vasta-aine, joka tuotetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjasoluissa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektioneste)

Liuos on kirkasta ja väritöntä tai vaaleankeltaista. Sen tavoite-pH on 5,8 ja likimääräinen osmolaarisuus on 367,5 mOsm/l.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Läiskäpsoriaasi

Tremfya on tarkoitettu keskivaikean tai vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon aikuisille, joille harkitaan systeemistä hoitoa.

Nivelpsoriaasi

Tremfya on yksinään tai yhdistelmänä metotreksaatin kanssa tarkoitettu aktiivisen nivelpsoriaasin hoitoon aikuisille potilaille, joiden vaste aiempaan taudin kulkuun vaikuttavaan reumalääkkeeseen (DMARD-lääkkeeseen) on ollut riittämätön tai jotka eivät ole sietäneet tällaista hoitoa (ks. kohta 5.1).

Haavainen paksusuolitulehdus

Tremfya on tarkoitettu keskivaikean tai vaikean aktiivisen haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon aikuisille potilaille, jotka eivät ole saaneet riittävästä vastetta tavanomaiseen tai biologiseen hoitoon, joilla vaste on hävinnyt tai jotka eivät ole sietäneet tällaista hoitoa.

Crohnin tauti

Tremfya on tarkoitettu keskivaikean tai vaikean aktiivisen Crohnin taudin hoitoon aikuisille potilaille, jotka eivät ole saaneet riittävästä vastetta tavanomaiseen tai biologiseen hoitoon, joilla vaste on hävinnyt tai jotka eivät ole sietäneet tällaista hoitoa.

4.2 Annostus ja antotapa

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu käytettäväksi sen käyttöaiheisiin kuuluvien sairauksien diagnosointiin ja hoitoon perehtyneen lääkärin ohjauksessa ja seurannassa.

Annostus

Läiskäpsoriaasi

Suosittelut annos on 100 mg injektiona ihon alle viikoilla 0 ja 4, minkä jälkeen hoitoa jatketaan kahdeksan viikon välein annettavilla ylläpitoannoksilla.

Jos potilaalla ei todeta vastetta 16 viikon hoidon jälkeen, hoidon lopettamista on harkittava.

Nivelpsoriaasi

Suosittelut annos on 100 mg injektiona ihon alle viikoilla 0 ja 4, minkä jälkeen hoitoa jatketaan kahdeksan viikon välein annettavilla ylläpitoannoksilla. Jos potilaalla on kliinisen arvion perusteella suuri nivelvaurioriski, voidaan harkita annoksen 100 mg antamista neljän viikon välein (ks. kohta 5.1).

Jos potilaalla ei todeta vastetta 24 viikon hoidon jälkeen, hoidon lopettamista on harkittava.

Haavainen paksusuolitulehdus

Suosittelut induktioannos on 200 mg infuusiona laskimoon viikolla 0, viikolla 4 ja viikolla 8. *Ks. Tremfya 200 mg infuusiokonsentraatin, liuosta varten, valmisteyhteenveto.*

Induktiohoito-ohjelman päättymisen jälkeen suositeltu ylläpitoannos viikosta 16 alkaen on 100 mg injektiona ihon alle kahdeksan viikon välein. Jos potilaalla ei todeta kliinisen arvion perusteella riittävää hoidollista hyötyä induktiohoidosta, voidaan vaihtoehtoisesti harkita ylläpitoannosta 200 mg injektiona ihon alle viikosta 12 alkaen ja sen jälkeen neljän viikon välein (ks. kohta 5.1). *Ks. 200 mg:n annosta koskevat tiedot Tremfya 200 mg injektionesteen, liuoksen, valmisteyhteenvedosta.*

Immunomodulaattoreiden ja/tai kortikosteroidien käyttöä voidaan jatkaa guselkumabihoiton aikana. Jos potilas on saanut vasteen guselkumabihoitoon, kortikosteroidien käyttöä voidaan vähentää tai kortikosteroidihoito voidaan lopettaa tavanomaisen hoitokäytännön mukaisesti.

Jos potilaalla ei ole havaittu hoidollista hyötyä 24 viikon jälkeen, hoidon lopettamista pitää harkita.

Crohnin tauti

Kumpaa tahansa seuraavista kahdesta induktiohoito-ohjelmasta suositellaan:

- 200 mg infuusiona laskimoon viikolla 0, viikolla 4 ja viikolla 8. *Ks. Tremfya 200 mg infuusiokonsentraatin, liuosta varten, valmisteyhteenveto.*
- tai
- 400 mg injektiona ihon alle (kahtena peräkkäisenä injektiona, joista kumpikin on 200 mg) viikolla 0, viikolla 4 ja viikolla 8. *Ks. Tremfya 200 mg injektionesteen, liuoksen, valmisteyhteenveto.*

Induktiohoito-ohjelman päättymisen jälkeen suositeltu ylläpitoannos viikosta 16 alkaen on 100 mg injektiona ihon alle kahdeksan viikon välein. Jos potilaalla ei todeta kliinisen arvion perusteella riittävää hoidollista hyötyä induktiohoidosta, voidaan vaihtoehtoisesti harkita ylläpitoannosta 200 mg injektiona ihon alle viikosta 12 alkaen ja sen jälkeen neljän viikon välein (ks. kohta 5.1). *Ks. 200 mg:n annosta koskevat tiedot Tremfya 200 mg injektionesteen, liuoksen, valmisteyhteenvedosta.*

Immunomodulaattoreiden ja/tai kortikosteroidien käyttöä voidaan jatkaa guselkumabihoiton aikana. Jos potilas on saanut vasteen guselkumabihoitoon, kortikosteroidien käyttöä voidaan vähentää tai kortikosteroidihoito voidaan lopettaa tavanomaisen hoitokäytännön mukaisesti.

Jos potilaalla ei ole havaittu hoidollista hyötyä 24 viikon jälkeen, hoidon lopettamista pitää harkita.

Väliin jäänyt annos

Jos annos on jäänyt väliin, se on annettava mahdollisimman pian. Sen jälkeen hoitoa jatketaan tavanomaisen hoitoaikataulun mukaisesti.

Erietyiset potilasryhmät

Iäkkäät

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

Iältään ≥ 65 -vuotiaista potilaista on vähän tietoja, ja iältään ≥ 75 -vuotiaista potilaista on hyvin vähän tietoja (ks. kohta 5.2).

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Tremfya-valmistetta ei ole tutkittu näillä potilasryhmillä. Näiden sairauksien ei yleisesti oleteta vaikuttavan merkittävästi monoklonaalisten vasta-aineiden farmakokinetiikkaan eikä annoksen muuttamista katsota tarpeelliseksi. Lisätietoja guselkumabin eliminaatiosta, ks. kohta 5.2.

Pediatriset potilaat

Tremfya-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Vain ihon alle. Injektiokohtia ovat vatsa, reisi ja olkavarren takaosa. Tremfya-valmistetta ei pidä injisoida ihoalueille, missä on aristusta, mustelma, punoitusta, kovettuma, paksuuntumista tai hilseilyä. Jos mahdollista, injektiokohtina ei pidä käyttää ihoalueita, joilla on psoriaasia.

Kun potilas on saanut asianmukaisen opastuksen ihon alle annettavien injektioiden injektiotekniikkaan, hän voi injisoida Tremfya-injektiot itse, jos lääkäri katsoo sen tarkoituksenmukaiseksi. Lääkärin on kuitenkin varmistettava potilaan asianmukainen seuranta. Potilasta on neuvottava injisoimaan koko liuosmäärä kotelon sisältämissä Käyttöohjeissa annettujen ohjeiden mukaisesti.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen valmistelusta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Vakava yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Kliinisesti tärkeät aktiiviset infektiot (esim. aktiivinen tuberkuloosi, ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Infektiot

Guselkumabi saattaa lisätä infektioiden riskiä. Jos potilaalla on kliinisesti tärkeä aktiivinen infektio, hoitoa ei saa aloittaa ennen kuin infektio on parantunut tai sitä on hoidettu riittävästi.

Guselkumabihoitoa saavia potilaita pitää kehottaa hakeutumaan lääkäriin, jos heille ilmaantuu kliinisesti tärkeän kroonisen tai akuutin infektion oireita tai löydöksiä. Jos potilaalle kehittyy kliinisesti tärkeä tai vakava infektio tai potilas ei saa hoitovastetta tavanomaiseen hoitoon, potilaan tilaa on seurattava tarkoin ja hoito on keskeytettävä, kunnes infektio on parantunut.

Tuberkuloosin tutkiminen ennen hoitoa

Potilailta on tutkittava tuberkuloosi-infektio ennen hoidon aloittamista. Guselkumabihoitoa saavia potilaita pitää seurata hoidon aikana ja sen jälkeen aktiivisen tuberkuloosin oireiden ja löydösten havaitsemiseksi. Jos potilaalla on aiemmin ollut piilevä tai aktiivinen tuberkuloosi, jonka riittävästä hoidosta ei voida varmistua, tuberkuloosihoidon antamista on harkittava ennen hoidon aloittamista.

Yliherkkyys

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on raportoitu vakavia yliherkkyysreaktioita, mukaan lukien anafylaksiaa (ks. kohta 4.8). Osa vakavista yliherkkyysreaktioista ilmeni useita päiviä guselkumabihoiton jälkeen, mukaan lukien tapaukset, joihin liittyi urtikariaa ja hengenahdistusta. Jos ilmaantuu vakava yliherkkyysreaktio, guselkumabin antaminen on lopetettava heti, ja asianmukainen hoito on aloitettava.

Kohonnut maksan transaminaasipitoisuus

Nivelpsoriaasia koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa suurentuneiden maksaentsyymipitoisuuksien ilmaantuvuus oli guselkumabihoitoa neljän viikon välein saaneilla potilailla suurempi kuin guselkumabihoitoa kahdeksan viikon välein tai lumehoitoa saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8).

Määrättäessä guselkumabia neljän viikon välein nivelpsoriaasin hoitoon maksaentsyymipitoisuus suositellaan arvioimaan hoitoa aloitettaessa ja sen jälkeen potilaan tavanomaisen hoidon mukaisesti. Jos alaniiniaminotransferaasiarvon (ALAT) tai aspartaattiamiinotransferaasiarvon (ASAT) havaitaan suurentuneen ja epäillään lääkeaineen aiheuttamaa maksavauriota, hoito pitää keskeyttää tilapäisesti, kunnes diagnoosi on suljettu pois.

Rokotukset

Kaikkien asianmukaisten rokotusten antamista voimassa olevien rokotusohjeiden mukaisesti on harkittava ennen hoidon aloittamista. Guselkumabihoitoa saaville potilaille ei saa antaa samanaikaisesti eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita. Vasteesta eläville tai inaktivoituille rokotteille ei ole tietoja.

Ennen eläviä viruksia tai eläviä bakteereja sisältävien rokotusten antamista hoito pitää keskeyttää vähintään 12 viikoksi viimeisen annoksen antamisen jälkeen, ja hoitoa voidaan jatkaa aikaisintaan 2 viikon kuluttua rokotuksesta. Lääkkeen määräävän lääkärin pitää tarkistaa kyseisen rokotteiden valmisteyhteenvedosta lisätiedot ja ohjeet immunosuppressiivisten aineiden samanaikaisesta käytöstä rokotuksen jälkeen.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Polysorbaatti 80 -pitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,5 mg polysorbaatti 80:tä (E433) per esitäytetty ruisku / esitäytetty kynä, mikä vastaa 0,5 mg:aa/ml. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutukset CYP450:n substraattien kanssa

Keskivaikeaa tai vaikeaa läiskäpsoriaasia sairastavilla potilailla tehdyssä vaiheen I tutkimuksessa muutokset systeemissä altistuksessa (C_{max} ja AUC_{inf}) midatsolaamille, S-varfariinille, omepratsolille, dekstrometorfaanille ja kofeiinille eivät olleet guselkumabikerta-annoksen jälkeen kliinisesti oleellisia, mikä osoittaa, että yhteisvaikutukset guselkumabin ja eri CYP-entsyymien substraattien (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ja CYP1A2) välillä eivät ole todennäköisiä. Annosmuutokset eivät ole tarpeen, jos guselkumabia ja CYP450:n substraatteja annetaan samanaikaisesti.

Samanaikainen immunosuppressiivinen hoito tai valohoito

Guselkumabin tehoa ja turvallisuutta yhdistelmänä immunosuppressiivisten lääkeaineiden, mukaan lukien biologisten lääkkeiden, tai valohoidon kanssa ei ole tutkittu psoriaasia koskevissa tutkimuksissa. Nivelpsoriaasitutkimuksissa metotreksaatin samanaikainen käyttö ei näyttänyt vaikuttavan guselkumabin turvallisuuteen tai tehoon.

Haavaista paksusuolitulehdusta ja Crohnin tautia koskeneissa tutkimuksissa immunomodulaattoreiden (esim. atsatiopriini) tai kortikosteroidien samanaikainen käyttö ei näyttänyt vaikuttavan guselkumabin turvallisuuteen tai tehoon.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja vähintään 12 viikon ajan hoidon lopettamisen jälkeen.

Raskaus

Guselkumabin käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän tietoja. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkion tai sikiön kehitykseen, synnytykseen tai syntymänjälkeiseen kehitykseen (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi Tremfya-valmisteen käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö guselkumabi ihmisen rintamaitoon. Ihmisen IgG:t erittyvät tunnetusti rintamaitoon muutaman päivän ajan synnytyksen jälkeen. Pian sen jälkeen pitoisuudet pienenevät vähäisiksi. Näin ollen imetettävälle lapselle tänä ajanjaksona aiheutuvaa riskiä ei voida sulkea pois. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Tremfya-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille. Ks. kohdasta 5.3 tietoja guselkumabin erittymisestä eläinten (cynomolgus-apanoiden) maitoon.

Hedelmällisyys

Guselkumabin vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tremfya-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisin haittavaikutus oli hengitystieinfektiot (kliinisissä tutkimuksissa esiintyvyys noin 8 % haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla potilailla, 11 % Crohnin tautia sairastavilla potilailla ja 15 % psoriaasia ja nivelpsoriaasia sairastavilla potilailla).

Tremfya-hoitoa saaneiden psoriaasia, nivelpsoriaasia, haavaista paksusuolitulehdusta tai Crohnin tautia sairastavien potilaiden kokonaisturvallisuusprofiili on samankaltainen.

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 1 luetellaan haittavaikutukset, joita esiintyi psoriaasia, nivelpsoriaasia, haavaista paksusuolitulehdusta ja Crohnin tautia koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa sekä valmisteen markkinoille tulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset. Haittavaikutukset on luokiteltu MedDRA-elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan seuraavaa käytäntöä noudattaen: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1. Haittavaikutusluettelo

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
Infektiot	Hyvin yleinen	Hengitystieinfektiot
	Melko harvinainen	<i>Herpes simplex</i> -infektiot
	Melko harvinainen	Silsainfektiot
	Melko harvinainen	Gastroenteriitti
Immuunijärjestelmä	Harvinainen	Yliherkkyys
	Harvinainen	Anafylaksia
Hermosto	Yleinen	Päänsärky
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Ripuli
Iho ja ihonalainen kudος	Yleinen	Ihottuma
	Melko harvinainen	Urtikaria
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Nivelkipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Melko harvinainen	Injektiokohdan reaktiot
Tutkimukset	Yleinen	Suurentunut transaminaasipitoisuus
	Melko harvinainen	Pienentynyt neutrofiilien määrä

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Suurentunut transaminaasipitoisuus

Kahdessa vaiheen III kliinisessä nivelpsoriaasitutkimuksessa lumekontrolloitujen jaksojen aikana raportoitiin haittavaikutuksina suurentuneita transaminaasipitoisuuksia (joita olivat suurentunut ALAT-arvo, suurentunut ASAT-arvo, suurentunut maksaentsyymipitoisuus, suurentunut transaminaasipitoisuus, poikkeavuudet maksan toimintakokeissa, hypertransaminasemia) guselkumabihoitoa saaneissa ryhmissä (100 mg ihon alle neljän viikon välein saaneessa ryhmässä 8,6 % ja 100 mg ihon alle kahdeksan viikon välein saaneessa ryhmässä 8,3 %) yleisemmin kuin lumeryhmässä (4,6 %). Suurentuneita transaminaasiarvoja (kuten edellä) raportoitiin 1. vuonna haittavaikutuksina 12,9 %:lla potilaista hoitoa neljän viikon välein saaneessa ryhmässä ja 11,7 %:lla potilaista hoitoa kahdeksan viikon välein saaneessa ryhmässä.

Transaminaasipitoisuuden (ASAT ja ALAT) suureneminen oli laboratoriotutkimusten perusteella useimmiten $\leq 3 \times \text{ULN}$ (ULN = upper limit of normal, viitearvojen yläraja). Transaminaasipitoisuus suureni harvoin tasoille $> 3 - \leq 5 \times \text{ULN}$ ja $> 5 \times \text{ULN}$, ja tällaista havaittiin guselkumabihoitoa neljän viikon välein saaneessa ryhmässä useammin kuin guselkumabihoitoa kahdeksan viikon välein saaneessa ryhmässä (taulukko 2). Kaksi vuotta kestäneen vaiheen III kliinisen nivelpsoriaasitutkimuksen loppuun mennessä havaittiin, että esiintyvyys vaikeusasteittain ja hoitoryhmittäin oli samankaltainen.

Taulukko 2. Suurentuneen transaminaasipitoisuuden esiintyvyys lähtötilanteen jälkeen kahdessa vaiheen III kliinisessä nivelpsoriaasitutkimuksessa

	24 viikon aikana ^a			1 vuoden aikana ^b	
	Lumelääke N = 370 ^c	guselkumabi 100 mg 8 viikon välein N = 373 ^c	guselkumabi 100 mg 4 viikon välein N = 371 ^c	guselkumabi 100 mg 8 viikon välein N = 373 ^c	guselkumabi 100 mg 4 viikon välein N = 371 ^c
ALAT					
> 1 – ≤ 3 x ULN	30,0 %	28,2 %	35,0 %	33,5 %	41,2 %
> 3 – ≤ 5 x ULN	1,4 %	1,1 %	2,7 %	1,6 %	4,6 %
> 5 x ULN	0,8 %	0,8 %	1,1 %	1,1 %	1,1 %
ASAT					
> 1 – ≤ 3 x ULN	20,0 %	18,8 %	21,6 %	22,8 %	27,8 %
> 3 – ≤ 5 x ULN	0,5 %	1,6 %	1,6 %	2,9 %	3,8 %
> 5 x ULN	1,1 %	0,5 %	1,6 %	0,5 %	1,6 %

^a lumekontrolloitu jakso

^b mukana ei ole lumehoitoon lähtötilanteessa satunnaistettuja ja myöhemmin guselkumabihoitoon siirtyneitä potilaita

^c niiden potilaiden lukumäärä, joista ajanjakson aikana vähintään yksi lähtötilanteen jälkeen tehty tietyn laboratoriotutkimuksen tulos

Kliinisissä psoriaasitutkimuksissa ensimmäisen vuoden aikana suurentuneen transaminaasipitoisuuden (ALAT ja ASAT) esiintyvyys oli guselkumabihoitoa kahdeksan viikon välein saaneessa ryhmässä samankaltainen kuin kliinisissä nivelpsoriaasitutkimuksissa guselkumabihoitoa kahdeksan viikon välein saaneessa ryhmässä. Suurentuneiden transaminaasipitoisuuksien ilmaantuvuus ei lisääntynyt viiden vuoden aikana kutakin guselkumabihoitovuotta kohden arvioituna. Transaminaasipitoisuuksien suureneminen oli useimmiten ≤ 3 x ULN.

Transaminaasipitoisuuden suureneminen oli useimmiten ohimenevää eikä johtanut hoidon lopettamiseen.

Yhdistetyissä vaiheen II ja vaiheen III kliinisissä Crohnin tautia koskeneissa tutkimuksissa suurentuneita transaminaasipitoisuuksia (käsittää suurentuneen ALAT-arvon, suurentuneen ASAT-arvon, suurentuneen maksaentsyymipitoisuuden, suurentuneen transaminaasipitoisuuden ja suurentuneet maksan toimintakokeiden tulokset) koskevia haittavaikutuksia raportoitiin koko lumekontrolloidun induktiojakson (viikot 0–12) aikana yleisemmin guselkumabihoitoa saaneissa ryhmissä (1,7 %:lla potilaista) kuin lumeryhmässä (0,6 %:lla potilaista). Yhdistetyissä vaiheen II ja vaiheen III kliinisissä Crohnin tautia koskeneissa tutkimuksissa suurentuneita transaminaasipitoisuuksia (käsittää suurentuneen ALAT-arvon, suurentuneen ASAT-arvon, suurentuneen maksaentsyymipitoisuuden, suurentuneen transaminaasipitoisuuden, poikkeavan maksan toiminnan ja suurentuneet maksan toimintakokeiden tulokset) koskevia haittavaikutuksia raportoitiin noin yhden vuoden raportointijakson aikana 3,4 %:lla potilaista 200 mg guselkumabia ihon alle neljän viikon välein saaneessa hoitoryhmässä ja 4,1 %:lla potilaista 100 mg guselkumabia ihon alle kahdeksan viikon välein saaneessa hoitoryhmässä verrattuna 2,4 %:iin lumeryhmässä.

Yhdistetyissä vaiheen II ja vaiheen III kliinisissä Crohnin tautia koskeneissa tutkimuksissa tehtyjen laboratoriotutkimusten perusteella kohonneiden ALAT- tai ASAT-arvojen yleisyys oli pienempi kuin nivelpsoriaasia koskeneissa vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa. Yhdistettyjen vaiheen II ja vaiheen III kliinisten Crohnin tautia koskeneiden tutkimusten lumekontrolloidun jakson (viikko 12) aikana guselkumabihoitoa saaneilla potilailla raportoitiin tasolle ≥ 3 x ULN kohonneita ALAT-arvoja (< 1 %:lla potilaista) ja ASAT-arvoja (< 1 %:lla potilaista). Yhdistetyissä vaiheen II ja vaiheen III kliinisissä Crohnin tautia koskeneissa tutkimuksissa tasolle ≥ 3 x ULN kohonneita ALAT-arvoja ja/tai ASAT-arvoja raportoitiin noin yhden vuoden raportointijakson aikana 2,7 %:lla potilaista 200 mg guselkumabia ihon alle neljän viikon välein saaneessa ryhmässä ja 2,6 %:lla potilaista 100 mg guselkumabia ihon alle kahdeksan viikon välein saaneessa ryhmässä verrattuna 1,9 %:iin lumeryhmässä. Transaminaasipitoisuuden suureneminen oli useimmiten ohimenevää eikä johtanut hoidon keskeyttämiseen.

Pienentynyt neutrofilimäärä

Pienentyneitä neutrofilimääriä raportoitiin kahdessa vaiheen III kliinisessä nivelpsoriaasitutkimuksessa lumekontrolloidun jakson aikana haittavaikutuksena guselkumabihoitoa saaneessa ryhmässä (0,9 %) yleisemmin kuin lumeryhmässä (0 %). Pienentyneitä neutrofilimääriä raportoitiin 1. vuonna haittavaikutuksena 0,9 %:lla guselkumabihoitoa saaneista potilaista. Veren neutrofilimäärän väheneminen oli useimmiten lievää, ohimenevää, infektiioon liittymätöntä, eikä se johtanut hoidon keskeyttämiseen.

Gastroenteriitti

Gastroenteriittiä esiintyi kahden vaiheen III kliinisen psoriaasitutkimuksen lumekontrolloidun jakson aikana yleisemmin guselkumabihoitoa saaneessa ryhmässä (1,1 %) kuin lumeryhmässä (0,7 %). Viikkoon 264 mennessä 5,8 % kaikista guselkumabihoitoa saaneista potilaista raportoi gastroenteriittiä. Haittavaikutuksena esiintyneet gastroenteriitit eivät olleet vakavia eivätkä johtaneet viikkoon 264 mennessä guselkumabihoiton keskeyttämiseen. Gastroenteriitin esiintyvyyden havaittiin olleen kliinisten nivelpsoriaasitutkimusten lumekontrolloidun jakson aikana samankaltainen kuin kliinisissä psoriaasitutkimuksissa.

Injektiokohdan reaktiot

Injektiokohdan reaktioita liittyi kahden vaiheen III kliinisen psoriaasitutkimuksen viikkoon 48 mennessä 0,7 %:iin guselkumabi-injektioista ja 0,3 %:iin lumeinjektioista. Viikkoon 264 mennessä 0,4 %:iin guselkumabi-injektioista liittyi injektio kohdan reaktioita. Injektio kohdan reaktiot olivat yleensä vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita, yksikään tapauksista ei ollut vakava; yksi tapaus johti guselkumabihoiton keskeyttämiseen.

Kahdessa vaiheen III kliinisessä nivelpsoriaasitutkimuksessa viikkoon 24 mennessä yhden tai useampia injektio kohdan reaktioita raportoineiden potilaiden lukumäärä oli pieni ja guselkumabiryhmissä hieman suurempi kuin lumeryhmässä: guselkumabihoitoa kahdeksan viikon välein saaneessa ryhmässä 5 (1,3 %) potilasta, guselkumabihoitoa neljän viikon välein saaneessa ryhmässä 4 (1,1 %) potilasta ja lumeryhmässä 1 (0,3 %) potilas. Yksi potilas lopetti guselkumabihoiton kliinisen nivelpsoriaasitutkimuksen lumekontrolloidun jakson aikana injektio kohdan reaktion vuoksi. Yhden tai useamman injektio kohdan reaktion raportoineiden potilaiden osuus 1. vuonna oli 1,6 % guselkumabihoitoa kahdeksan viikon välein saaneessa ryhmässä ja 2,4 % guselkumabihoitoa neljän viikon välein saaneessa ryhmässä. Sellaisten injektioiden lukumäärän, joihin liittyi injektio kohdan reaktioita, havaittiin olleen kliinisten nivelpsoriaasitutkimusten lumekontrolloidun jakson aikana yleisesti samankaltainen kuin kliinisissä psoriaasitutkimuksissa.

Vaiheen III kliinisessä haavaisen paksusuolitulehduksen ylläpitohoitoa koskeneessa tutkimuksessa viikkoon 44 mennessä yhden tai useampia guselkumabista aiheutuneita injektio kohdan reaktioita raportoineiden osuus oli 200 mg guselkumabia ihon alle neljän viikon välein (haavaisen paksusuolitulehduksen ylläpitohoitoa koskeneessa vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa 200 mg guselkumabia annettiin kahtena 100 mg:n injektiona) saaneiden potilaiden ryhmässä 7,9 % (2,5 %:ssa injektioista). 100 mg guselkumabia ihon alle kahdeksan viikon välein saaneessa ryhmässä ei raportoitu injektio kohdan reaktioita. Valtaosa injektio kohdan reaktioista oli lieviä eikä yksikään niistä ollut vakava.

Vaiheen II ja vaiheen III kliinisissä Crohnin tautia koskeneissa tutkimuksissa viikkoon 48 mennessä yhden tai useampia guselkumabista aiheutuneita injektio kohdan reaktioita raportoineiden osuus oli 4,1 % (0,8 %:ssa injektioista) hoitoryhmässä, joka sai 200 mg guselkumabia laskimoon induktiohoitona ja sen jälkeen 200 mg guselkumabia ihon alle neljän viikon välein, ja 1,4 % potilaista (0,6 %:ssa injektioista) ryhmässä, joka sai 200 mg guselkumabia laskimoon induktiohoitona ja sen jälkeen 100 mg ihon alle kahdeksan viikon välein. Injektio kohdan reaktiot olivat kaiken kaikkiaan lieviä eikä yksikään niistä ollut vakava.

Vaiheen III kliinisessä Crohnin tautia koskeneessa tutkimuksessa viikkoon 48 mennessä yhden tai useampia guselkumabista aiheutuneita injektio kohdan reaktioita raportoineiden osuus oli 7 %

(1,3 %:ssa injektioista) hoitoryhmässä, joka sai 400 mg ihon alle induktiohoitona ja sen jälkeen 200 mg ihon alle neljän viikon välein, ja 4,3 % potilaista (0,7 %:ssa injektioista) ryhmässä, joka sai 400 mg guselkumabia ihon alle induktiohoitona ja sen jälkeen 100 mg ihon alle kahdeksan viikon välein. Valtaosa injektio kohdan reaktioista oli lieviä eikä yksikään niistä ollut vakava.

Immunogeenisuus

Guselkumabin immunogeenisuutta tutkittiin herkän ja lääketta sietävän immunomäärityksen avulla.

Vaiheen II ja vaiheen III yhdistetyissä psoriaasi- ja nivelpsoriaasipotilaiden analyyseissä 5 %:lle (n = 145) guselkumabihoitoa saaneista potilaista kehittyi lääkevasta-aineita enintään 52 viikon hoidon aikana. Niistä potilaista, joille lääkevasta-aineita kehittyi, noin 8 %:lla (n = 12) vasta-aineet luokiteltiin neutraloiviksi, mikä vastaa 0,4 %:a kaikista guselkumabihoitoa saaneista potilaista. Vaiheen III yhdistetyissä psoriaasipotilaiden analyyseissä todettiin, että hoitoviikkoon 264 mennessä lääkevasta-aineita oli kehittynyt noin 15 %:lle guselkumabihoitoa saaneista potilaista. Niistä potilaista, joille lääkevasta-aineita kehittyi, noin 5 %:lla vasta-aineet luokiteltiin neutraloiviksi, mikä vastaa 0,76 %:a kaikista guselkumabihoitoa saaneista potilaista. Lääkevasta-aineisiin ei liittynyt hoidon tehon heikkenemistä eikä injektio kohdan reaktioiden kehittymistä.

Haavaista paksusuolitulehdusta sairastavista potilaista tehdyissä vaiheen II ja vaiheen III yhdistetyissä analyyseissä noin 12 %:lle (n = 58) guselkumabihoitoa enintään 56 viikon ajan saaneista potilaista kehittyi lääkevasta-aineita. Niistä potilaista, joille lääkevasta-aineita kehittyi, noin 16 %:lla (n = 9) oli neutraloiviksi luokiteltavia vasta-aineita, mikä vastaa 2 %:a kaikista guselkumabihoitoa saaneista potilaista. Lääkevasta-aineisiin ei liittynyt heikompaa tehoa eikä injektio kohdan reaktioiden kehittymistä.

Vaiheen II ja vaiheen III yhdistetyissä Crohnin tautia sairastavien potilaiden analyyseissä viikkoon 48 saakka guselkumabia laskimoon annettavana induktiohoitona ja sen jälkeen ihon alle annettavana ylläpitohoitona saaneista potilaista noin 5 %:lle (n = 30) kehittyi lääkevasta-aineita. Niistä potilaista, joille lääkevasta-aineita kehittyi, noin 7 %:lla (n = 2) oli neutraloiviksi luokiteltavia vasta-aineita, mikä vastaa 0,3 %:a guselkumabihoitoa saaneista potilaista. Vaiheen III analyyseissä viikkoon 48 saakka Crohnin tautia sairastavista potilaista, jotka saivat guselkumabihoitoa ihon alle annettavana induktiohoitona ja sen jälkeen ihon alle annettavana ylläpitohoitona, noin 9 %:lle (n = 24) kehittyi lääkevasta-aineita. Näistä potilaista 13 %:lla (n = 3) oli vasta-aineita, jotka luokiteltiin neutraloiviksi vasta-aineiksi, mikä vastaa 1 %:a guselkumabihoitoa saaneista potilaista. Lääkevasta-aineisiin ei liittynyt hoidon tehon heikkenemistä eikä injektio kohdan reaktioiden kehittymistä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa guselkumabia on annettu laskimoon enintään annoksina 1 200 mg sekä ihon alle enintään annoksina 400 mg yhdellä lääkkeen antoon liittyneellä käynnillä, eikä annosta rajoittavaa toksisuutta esiintynyt. Yliannostapauksessa potilasta on seurattava haittavaikutusten oireiden ja löydösten havaitsemiseksi, ja tarkoituksenmukaista oireenmukaista hoitoa on annettava heti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressantit, interleukiinin estäjät, ATC-koodi: L04AC16.

Vaikutusmekanismi

Guselkumabi on ihmisen IgG1λ monoklonaalinen vasta-aine, joka sitoutuu erittäin spesifisesti ja suurella affiniteetillä antigenin sitoutumiskohdan kautta selektiivisesti interleukiini-23-proteiiniin (IL-23). IL-23 on sytokiini, joka osallistuu inflammatorisiin ja immuunivasteisiin. Guselkumabi estää IL-23:n sitoutumisen reseptoriinsa ja estää siten IL-23-riippuvaista solusignalointia ja tulehdusta edistävien sytokiinien vapautumista.

Läiskäpsoriaasia sairastavan potilaan ihossa IL-23:n pitoisuus on koholla. Haavaista paksusuolitulehdusta tai Crohnin tautia sairastavilla potilailla koolonkudoksen IL-23-pitoisuus on koholla. Guselkumabin osoitettiin *in vitro* -malleissa estävän IL-23:n biologista aktiivisuutta salpaamalla sen vuorovaikutuksen solun pinnalla olevan IL-23-reseptorin kanssa ja keskeyttämällä siten IL-23-välitteisen signaalinvälityksen, aktivaation ja sytokiinikaskadit. Guselkumabin kliiniset hoitovaikutukset läiskäpsoriaasissa, nivelpsoriaasissa, haavaisessa paksusuolitulehduksessa ja Crohnin taudissa perustuvat IL-23:n sytokiinireitin salpaukseen.

Psoriaasissa, haavaisessa paksusuolitulehduksessa ja Crohnin taudissa Fc-gamma-reseptoria 1 (CD64) ilmentävien myeloidisolujen on osoitettu olevan tulehtuneessa kudoksessa IL-23:n pääasiallinen lähde. Guselkumabin on osoitettu *in vitro* salpaavan IL-23:a ja sitoutuvan CD64:ään. Nämä tulokset viittaavat siihen, että guselkumabi kykenee neutraloimaan IL-23:n tulehduksen lähdesoluissa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Guselkumabihoito johti vaiheen I tutkimuksessa IL-23/Th17-reitin geenien ilmentymisen ja psoriaasiin liittyvien geenien ilmentymisprofiilien vähenemiseen. Tämä osoitettiin läiskäpsoriaasia sairastavien potilaiden leesioista otettujen ihon biopsianäytteiden mRNA-analyysillä viikolla 12 lähtötilanteeseen verrattuna. Guselkumabihoito johti samassa vaiheen I tutkimuksessa psoriaasin histologisten mittareiden paranemiseen viikolla 12, mukaan lukien epidermiksen ohenemiseen ja T-solutiheyden vähenemiseen. Guselkumabihoitoa saaneilla potilailla havaittiin lisäksi vaiheen II ja vaiheen III läiskäpsoriaasitutkimuksissa seerumin IL-17A-, IL-17F- ja IL-22-pitoisuuksien pienenemistä. Nämä tulokset ovat yhdenmukaisia läiskäpsoriaasia sairastavilla potilailla guselkumabihoidosta havaitun kliinisen hyödyn kanssa.

Vaiheen III nivelpsoriaasitutkimuksissa akuutin vaiheen proteiinien C-reaktiivisen proteiinin, seerumin amyloidi A:n ja IL-6:n sekä Th17-efektorisytokiinien IL-17A, IL-17F ja IL-22 pitoisuus seerumissa oli lähtötilanteessa koholla. Guselkumabi pienensi näiden proteiinien pitoisuutta 4 viikon kuluessa hoidon aloittamisesta. Guselkumabi lisäksi pienensi näiden proteiinien pitoisuutta viikkoon 24 mennessä lähtötilanteeseen ja myös lumelääkkeeseen verrattuna.

Haavaista paksusuolitulehdusta tai Crohnin tautia sairastavilla potilailla guselkumabihoito pienensi tulehdusmerkkiaineiden, mukaan lukien C-reaktiivisen proteiinin (CRP) ja ulosteen kalprotektiinin, pitoisuutta induktiohoitoviikkoon 12 saakka, ja pitoisuudet pysyivät pienentyneinä yhden ylläpitohoitovuoden ajan. IL-17A-, IL-22- ja IFNγ -proteiinien pitoisuus seerumissa oli pienentynyt jo viikolla 4, ja pitoisuudet pienenevät edelleen induktiohoitoviikkoon 12 saakka. Guselkumabi pienensi myös koolonin limakalvobiopsiasta mitattujen IL-17A:n, IL-22:n ja IFNγ:n RNA-pitoisuuksia viikon 12 aikapisteessä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Läiskäpsoriaasi

Guselkumabin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kolmessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, aktiivisella aineella kontrolloidussa vaiheen III tutkimuksessa aikuispotilailla, joilla oli keskivaikea tai vaikea läiskäpsoriaasi ja joille harkittiin valohoitoa tai systeemistä hoitoa.

VOYAGE 1 ja VOYAGE 2

Kahdessa tutkimuksessa (VOYAGE 1 ja VOYAGE 2) tutkittiin guselkumabin tehoa ja turvallisuutta 1829 aikuispotilaalla lumehoittoon ja adalimumabiin verrattuna. Guselkumabihoittoon satunnaistetut potilaat (N = 825) saivat 100 mg:n annoksia viikoilla 0 ja 4, ja sen jälkeen 8 viikon välein viikkoon 48 saakka (VOYAGE 1) ja viikkoon 20 saakka (VOYAGE 2). Adalimumabihoittoon satunnaistetut potilaat (N = 582) saivat 80 mg:n annoksen viikolla 0 ja 40 mg:n annoksen viikolla 1, ja sen jälkeen 40 mg joka toinen viikko viikkoon 48 saakka (VOYAGE 1) ja viikkoon 23 saakka (VOYAGE 2). Kummassakin tutkimuksessa lumehoittoon satunnaistetut potilaat (N = 422) saivat guselkumabia 100 mg:n annoksina viikoilla 16 ja 20 sekä sen jälkeen 8 viikon välein. VOYAGE 1-tutkimuksessa kaikki potilaat, myös adalimumabihoittoon viikolla 0 satunnaistetut potilaat, aloittivat avoimen vaiheen guselkumabihoidon (8 viikon välein) viikolla 52. Tutkimuksessa VOYAGE 2 guselkumabihoittoon viikolla 0 satunnaistetut potilaat, jotka olivat saaneet PASI 90 (Psoriasis Area and Severity Index) -vasteen viikolla 28, satunnaistettiin uudelleen joko jatkamaan guselkumabihoitoa kahdeksan viikon välein (ylläpitohoito) tai saamaan lumehoittoa (hoidon lopettaminen). Hoidon lopettamiseen satunnaistetut potilaat aloittivat guselkumabihoidon uudestaan (hoitoa annettiin hoidon uudestaan aloittamisajankohtana, 4 viikon kuluttua ja sen jälkeen 8 viikon välein), kun vähintään 50 % viikolla 28 todetusta PASI-vasteen paranemisesta oli hävinnyt. Adalimumabihoittoon viikolla 0 satunnaistetut potilaat, jotka eivät olleet saaneet PASI 90-vastetta, saivat guselkumabia viikoilla 28 ja 32 ja sen jälkeen 8 viikon välein. VOYAGE 2 -tutkimuksessa kaikki potilaat aloittivat avoimen vaiheen guselkumabihoidon (8 viikon välein) viikolla 76.

Sairauden ominaisuudet lähtötilanteessa olivat tutkimusten VOYAGE 1 ja 2 potilasjoukoissa yhdenmukaiset: kehon pinta-alan (body surface area, BSA) mediaani oli 22 % (VOYAGE 1) ja 24 % (VOYAGE 2), PASI-pisteiden mediaani lähtötilanteessa oli 19 kummassakin tutkimuksessa, DLQI (dermatology quality of life index) -pisteiden mediaani lähtötilanteessa oli 14 (VOYAGE 1) ja 14,5 (VOYAGE 2), lähtötilanteen IGA (investigator global assessment) -pisteet osoittivat vaikea-asteista sairautta 25 %:lla (VOYAGE 1) ja 23 %:lla (VOYAGE 2) potilaista ja nivelpsoriaasia oli aiemmin sairastanut 19 % (VOYAGE 1) ja 18 % (VOYAGE 2) potilaista.

Kaikista VOYAGE 1- ja VOYAGE 2 -tutkimuksissa mukana olleista potilaista 32 % (VOYAGE 1) ja 29 % (VOYAGE 2) ei ollut aiemmin saanut tavanomaista systeemistä tai biologista hoitoa, 54 % (VOYAGE 1) ja 57 % (VOYAGE 2) oli aiemmin saanut valohoitoa ja 62 % (VOYAGE 1) ja 64 % (VOYAGE 2) oli aiemmin saanut tavanomaista systeemistä hoitoa. Kummassakin tutkimuksessa 21 % oli saanut aiemmin biologista hoitoa: 11 % oli saanut vähintään yhtä tuumorenektositekijäalfasalpaajaa (TNF α -salpaaja) ja noin 10 % oli saanut IL-12/IL-23-salpaajaa.

Guselkumabin tehoa arvioitiin ihosairauden kokonaistilanteen, sairauden esiintymisalueen (päänahka, kädet ja jalkaterät sekä kynnet) ja elämänlaadun sekä potilaan raportoiman hoitotuloksen suhteen. VOYAGE 1 ja 2 -tutkimuksissa yhdistetty ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat parantumista tai minimaalista sairautta osoittavat IGA-pisteet (IGA 0/1) ja PASI 90 -vasteen viikolla 16 lumehoittoon verrattuna (ks. taulukko 3).

Ihosairauden kokonaistilanne

Guselkumabihoito paransi taudin aktiivisuutta osoittavia mittareita merkittävästi lume- ja adalimumabihoittoon verrattuna viikolla 16 sekä adalimumabihoittoon verrattuna viikoilla 24 ja 48. Ensisijaisen ja tärkeimmän toissijaisen tutkimuksen päätetapahtumien keskeiset tehoa koskevat tulokset esitetään jäljempänä taulukossa 3.

Taulukko 3. Yhteenvedo kliinisistä vasteista tutkimuksissa VOYAGE 1 ja VOYAGE 2

	Potilaiden lukumäärä (%)					
	Lumelääke (N = 174)	VOYAGE 1		Lumelääke (N = 248)	VOYAGE 2	
		guselkumabi (N = 329)	adalimumabi (N = 334)		guselkumabi (N = 496)	adalimumabi (N = 248)
Viikko 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
Viikko 24						
PASI 75	-	300 (91,2)	241 (72,2) ^c	-	442 (89,1)	176 (71,0) ^c
PASI 90	-	264 (80,2)	177 (53,0) ^b	-	373 (75,2)	136 (54,8) ^b
PASI 100	-	146 (44,4)	83 (24,9) ^c	-	219 (44,2)	66 (26,6) ^c
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
Viikko 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 guselkumabin ja lumehoidon vertailulle.

^b p < 0,001 guselkumabin ja adalimumabin tärkeimpien toissijaisten päätetapahtumien vertailulle.

^c p < 0,001 guselkumabin ja lumehoidon yhdistetyn ensisijaisen päätetapahtuman vertailulle.

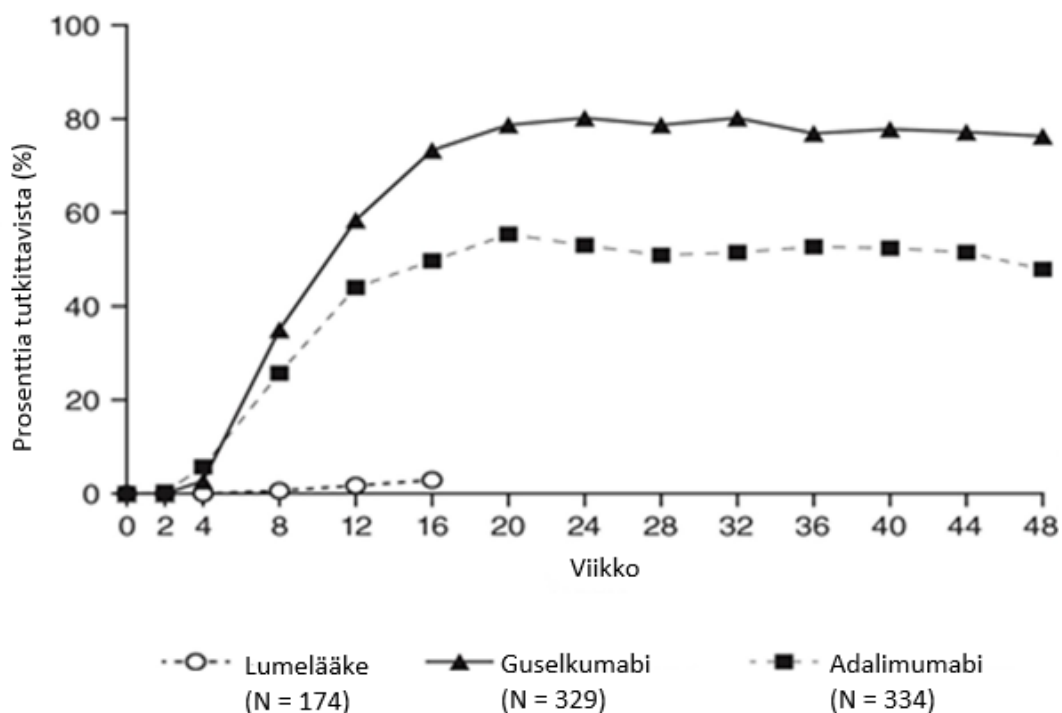
^d guselkumabin ja adalimumabin välillä ei tehty vertailuja.

^e p < 0,001 guselkumabin ja adalimumabin väliselle vertailulle.

Ajan mittaan todettu vaste

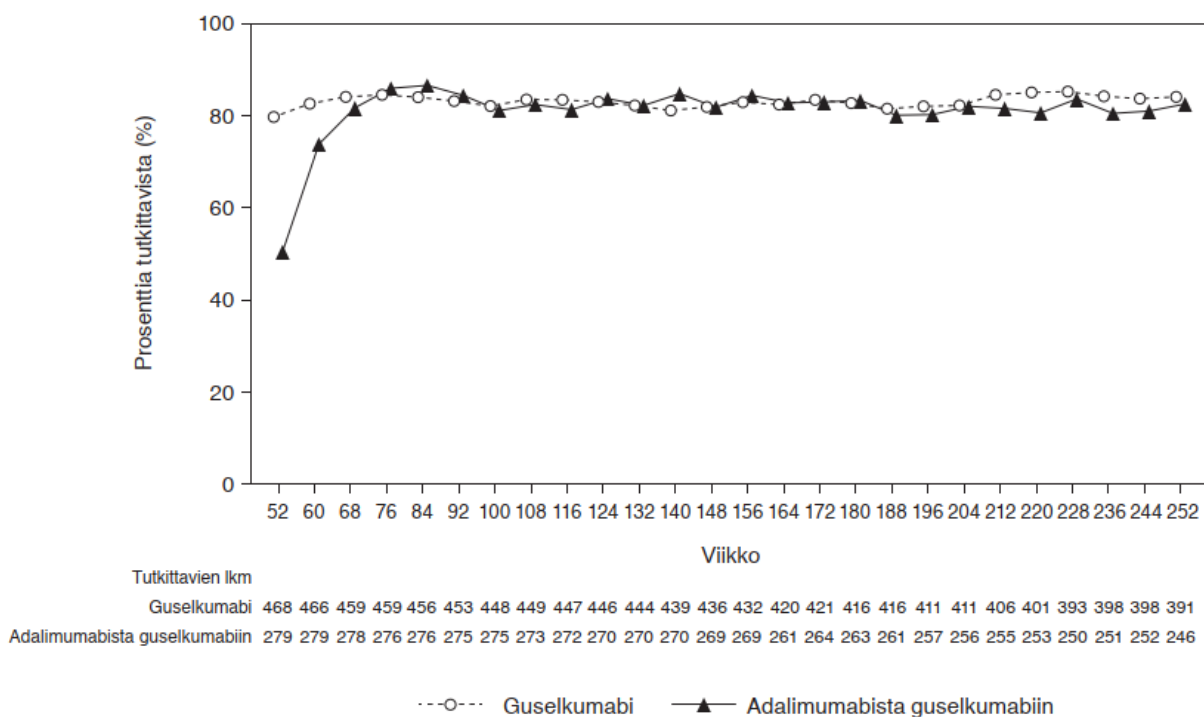
Guselkumabin vaikutuksen todettiin alkavan nopeasti, ja PASI-indeksin paranemisprosentti oli merkittävästi suurempi lumehoitoon verrattuna jo viikolla 2 (p < 0,001). PASI 90 -vasteen saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuus oli guselkumabihoidossa numeerisesti suurempi kuin adalimumabihoidossa, mikä oli todettavissa alkaen viikosta 8, ja ero oli suurimmillaan noin viikolla 20 (VOYAGE 1 ja 2) ja säilyi viikkoon 48 saakka (VOYAGE 1) (ks. kuva 1).

Kuva 1. PASI 90 -vasteen viikkoon 48 saakka saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuus tutkimuksen VOYAGE 1 tutkimuskäynneittäin (potilaat satunnaistettu viikolla 0)



VOYAGE 1 -tutkimuksessa jatkuvaa guselkumabihoitoa saavien tutkittavien PASI 90 -vaste säilyi viikosta 52 viikkoon 252. Potilailla, jotka satunnaistettiin viikolla 0 adalimumabihoitoon ja siirtyivät viikolla 52 guselkumabihoitoon, PASI 90 -vasteluku suureni viikosta 52 viikkoon 76 ja säilyi sen jälkeen viikkoon 252 saakka (ks. kuva 2).

Kuva 2. PASI 90 -vasteen saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuus tutkimuksen VOYAGE 1 avoimessa vaiheessa tutkimuskäynneittäin



Guselkumabin teho ja turvallisuus osoitettiin riippumatta iästä, sukupuolesta, rodusta, painosta, läiskien sijainnista, sairauden vaikeusasteesta lähtötilanteessa PASI-pisteiden perusteella, samanaikaisesta nivelpsoriaasista ja aiemmasta biologisesta hoidosta. Guselkumabin teho todettiin potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet tavanomaista systeemistä tai biologista hoitoa, sekä potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet biologista hoitoa.

Tutkimuksessa VOYAGE 2 guselkumabia ylläpitohoitoon viikolla 48 saaneista potilaista 88,6 % oli saanut PASI 90 -vasteen verrattuna 36,8 %:iin potilaista, joiden hoito lopetettiin viikolla 28 ($p < 0,001$). PASI 90 -vasteen häviäminen todettiin jo 4 viikkoa guselkumabihoidon lopettamisen jälkeen, ja ajan mediaani PASI 90 -vasteen häviämiseen oli noin 15 viikkoa. Niistä potilaista, joiden hoito lopetettiin ja joille sen jälkeen aloitettiin guselkumabihoito uudestaan, 80 % oli saanut PASI 90 -vasteen uudelleen, kun vastetta arvioitiin 20 viikkoa hoidon uudestaan aloittamisen jälkeen.

VOYAGE 2 -tutkimuksessa adalimumabihoitoon satunnaistetuista 112 potilaasta, jotka eivät olleet saavuttaneet PASI 90 -vastetta viikolla 28, 66 % saavutti PASI 90 -vasteen 20 guselkumabihoitoviikon jälkeen, ja 76 % saavutti PASI 90 -vasteen 44 guselkumabihoitoviikon jälkeen. Lisäksi guselkumabihoitoon satunnaistetuista 95 potilaasta, jotka eivät olleet saavuttaneet PASI 90 -vastetta viikolla 28, 36 % saavutti PASI 90 -vasteen vielä 20 viikon ajan jatkettun guselkumabihoidon jälkeen, ja 41 % saavutti PASI 90 -vasteen vielä 44 viikon ajan jatkettun guselkumabihoidon jälkeen. Adalimumabihoidosta guselkumabihoitoon siirtyneillä potilailla ei havaittu uusia turvallisuutta koskevia löydöksiä.

Erityisalueiden sairaus

Tutkimuksissa VOYAGE 1 ja 2 päänahassa, käsissä ja jalkaterissä sekä kynsipsoriaasissa (mitattiin päänahkaspesifisellä tutkijan kokonaisarviolla [Scalp-specific Investigator Global Assessment, ss-IGA], lääkärin kokonaisarviolla käsistä ja/tai jalkateristä [Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet, hf-PGA], lääkärin kokonaisarviolla kynsistä [Fingernail Physician's Global Assessment, f-PGA] ja kynsipsoriaasin vaikeusasteindeksillä [Nail Psoriasis Severity Index, NAPSI]) todettiin viikolla 16 merkittävää paranemista guselkumabihoitoa saaneilla potilailla verrattuna lumehoitoa saaneisiin potilaisiin ($p < 0,001$, taulukko 4). Guselkumabi osoitettiin adalimumabia paremmaksi päänahan sekä käsien ja jalkaterien psoriaasin osalta viikolla 24 (VOYAGE 1 ja 2) sekä viikolla 48 (VOYAGE 1) ($p \leq 0,001$, lukuun ottamatta käsien ja jalkaterien psoriaasia viikolla 24 [VOYAGE 2] ja viikolla 48 [VOYAGE 1], $p < 0,05$).

Taulukko 4. Yhteenveto erityisalueiden sairauden vasteista tutkimuksissa VOYAGE 1 ja VOYAGE 2

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

- ^a käsittää vain potilaat, joiden lähtötilanteen ss-IGA-, f-PGA-, hf-PGA-pisteet ≥ 2 tai lähtötilanteen NAPSI-pisteet > 0 .
- ^b käsittää vain potilaat, jotka saavuttivat ss-IGA- ja/tai hf-PGA-arvioinneissa ≥ 2 yksikön paranemisen lähtötilanteesta.
- ^c $p < 0,001$ guselkumabin ja lumehoidon vertailulle tärkeimmän toissijaisen päätetapahtuman osalta.
- ^d guselkumabin ja adalimumabin välillä ei tehty vertailuja.
- ^e $p < 0,001$ guselkumabin ja lumehoidon vertailulle.

Terveysteen liittyvä elämänlaatu / potilaiden raportoimat hoitotulokset

Tutkimuksissa VOYAGE 1 ja 2 todettiin guselkumabihoitoa saaneilla potilailla lumehoitoa saaneisiin potilaisiin verrattuna viikolla 16 merkittävästi suurempaa terveyteen liittyvän elämänlaadun paranemista. Tämä mitattiin ihoon liittyvällä elämänlaatuindeksillä (Dermatology Life Quality Index, DLQI) sekä potilaan raportoimilla psoriaasin oireilla (kutina, kipu, kirvely, pistely ja ihon kiristäminen) ja löydöksillä (ihon kuivuus, halkeilu, suomaisuus, irtoaminen tai hilseily, punoitus ja verenvuoto), joita mitattiin psoriaasin oireita ja löydöksiä koskevalla päiväkirjalla (Psoriasis Symptoms and Signs Diary, PSSD) (taulukko 5). Potilaiden raportoimien hoitotulosten perusteella oireiden paraneminen säilyi viikkoon 24 (VOYAGE 1 ja 2) ja viikkoon 48 (VOYAGE 1) saakka. VOYAGE 1 -tutkimuksessa oireiden paraneminen säilyi jatkuvaa guselkumabihoitoa saaneilla potilailla avoimessa vaiheessa viikkoon 252 saakka (taulukko 6).

Taulukko 5. Yhteenveto potilaiden viikolla 16 raportoimista hoitotuloksista tutkimuksissa VOYAGE 1 ja VOYAGE 2

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Lumelääke	guselkumabi	adalimumabi	Lumelääke	guselkumabi	adalimumabi
DLQI, potilaiden lähtötilanteen pisteet	170	322	328	248	495	247
Muutos lähtötilanteesta, keskiarvo (keskihajonta)						
Viikko 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
PSSD-oireita koskevat pisteet, potilaiden lähtötilanteen pisteet > 0	129	248	273	198	410	200
Oireita koskevat pisteet = 0, n (%)						
Viikko 16	1 (0,8)	67 (27,0) ^a	45 (16,5) ^b	0	112 (27,3) ^a	30 (15,0) ^b
PSSD-löydöksiä koskevat pisteet, potilaiden lähtötilanteen pisteet > 0	129	248	274	198	411	201
Löydöksiä koskevat pisteet = 0, n (%)						
Viikko 16	0	50 (20,2) ^a	32 (11,7) ^b	0	86 (20,9) ^a	21 (10,4) ^b

^a $p < 0,001$ guselkumabin ja lumehoidon vertailulle.

^b guselkumabin ja adalimumabin välillä ei tehty vertailuja.

^c $p < 0,001$ guselkumabin ja lumehoidon vertailulle tärkeimmän toissijaisen päätetapahtuman osalta.

Taulukko 6. Yhteenveto potilaiden raportoimista hoitotuloksista tutkimuksen VOYAGE 1 avoimessa vaiheessa

	guselkumabi			adalimumabi-guselkumabi		
	Viikko 76	Viikko 156	Viikko 252	Viikko 76	Viikko 156	Viikko 252
DLQI-pisteet > 1 lähtötilanteessa, n	445	420	374	264	255	235

Potilaita, joiden DLQI-pisteet 0/1	337 (75,7 %)	308 (73,3 %)	272 (72,7 %)	198 (75,0 %)	190 (74,5 %)	174 (74,0 %)
PSSD-oireita koskevat pisteet, potilaiden lähtötilanteen pisteet > 0	347	327	297	227	218	200
Oireita koskevat pisteet = 0, n (%)	136 (39,2 %)	130 (39,8 %)	126 (42,4 %)	99 (43,6 %)	96 (44,0 %)	96 (48,0 %)
PSSD-löydöksiä koskevat pisteet, potilaiden lähtötilanteen pisteet > 0	347	327	297	228	219	201
Löydöksiä koskevat pisteet = 0, n (%)	102 (29,4 %)	94 (28,7 %)	98 (33,0 %)	71 (31,1 %)	69 (31,5 %)	76 (37,8 %)

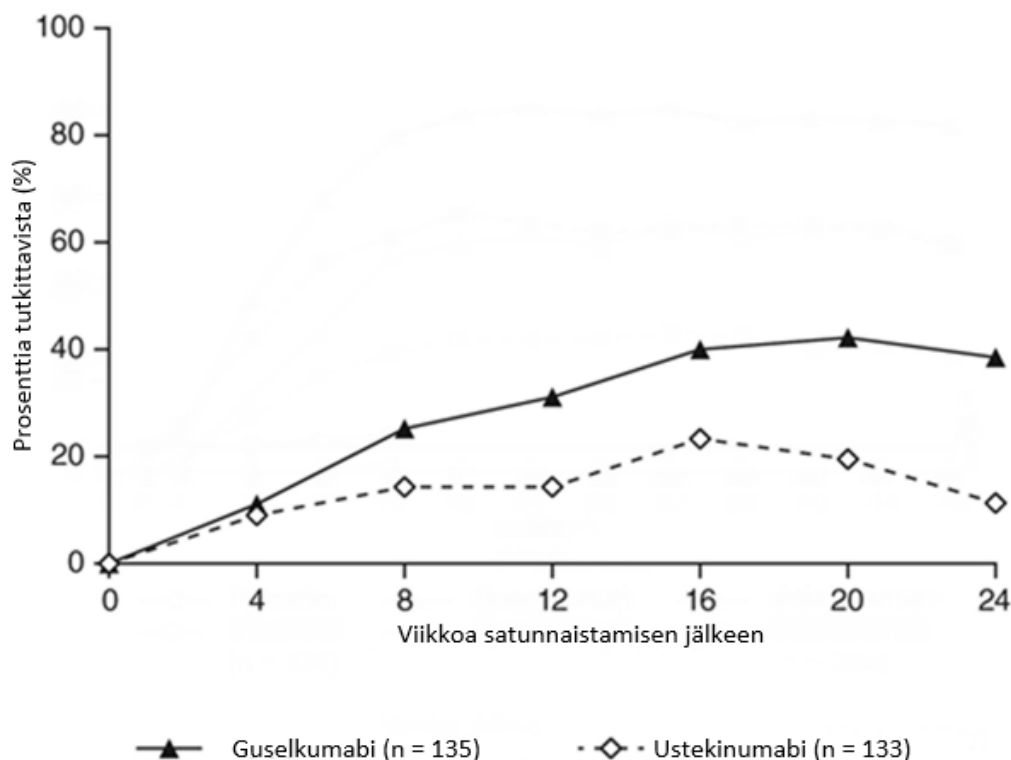
Tutkimuksessa VOYAGE 2 guselkumabihoitoa saaneilla potilailla todettiin viikolla 16 terveyteen liittyvässä elämänlaadussa, ahdistuneisuudessa ja masennuksessa sekä työkyvyn rajoittumisessa merkittävästi suurempaa paranemista lähtötilanteesta lumehoitoon verrattuna. Näitä mitattiin 36-kohtaisella terveyskyselyllä (Short Form health survey questionnaire, SF-36), sairaalassa tehtävällä ahdistuneisuuden ja masennuksen pisteytyksellä (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) sekä työkyvyn rajoittumista koskevalla kyselyllä (Work Limitations Questionnaire, WLQ). SF-36-, HADS- ja WLQ-indekseissä todettu paraneminen säilyi viikolla 28 ylläpitohoitoon satunnaistetuilla potilailla viikkoon 48 saakka ja avoimessa vaiheessa viikkoon 252 saakka.

NAVIGATE

NAVIGATE-tutkimuksessa selvitettiin guselkumabin tehoa potilailla, joiden vaste ustekinumabiin oli viikolla 16 riittämätön (eli jotka eivät olleet saavuttaneet vastetta ”parantunut” tai ”minimaalinen” sairaus, joksi oli määritelty IGA ≥ 2). Kaikki potilaat (N = 871) saivat avoimessa tutkimuksessa ustekinumabia (45 mg \leq 100 kg ja 90 mg $>$ 100 kg) viikoilla 0 ja 4. 268 potilasta, joiden IGA-pisteet olivat ≥ 2 , satunnaistettiin viikolla 16 joko jatkamaan ustekinumabihoitoa (N = 133) 12 viikon välein tai aloittamaan guselkumabihoito (N = 135) viikoilla 16 ja 20 ja sen jälkeen 8 viikon välein. Satunnaistettujen potilaiden ominaisuudet olivat lähtötilanteessa samankaltaiset kuin tutkimuksissa VOYAGE 1 ja 2.

Satunnaistamisen jälkeen ensisijainen päätetapahtuma oli satunnaistamisen jälkeisten tutkimuskäyntien lukumäärä viikkojen 12 ja 24 välillä, jolloin potilaat saavuttivat IGA-pisteet 0/1 ja ≥ 2 yksikön paranemisen. Potilaat tutkittiin neljän viikon välein yhteensä neljällä tutkimuskäynnillä. Niistä potilaista, joilla vaste ustekinumabiin oli satunnaistamisajankohtana riittämätön, havaittiin merkittävästi suurempaa tehon paranemista siinä potilasjoukossa, joka siirtyi guselkumabihoitoon, verrattuna ustekinumabihoitoa jatkaneisiin potilaisiin. Satunnaistamisen jälkeisten viikkojen 12 ja 24 välillä guselkumabipotilaat saavuttivat IGA-pisteet 0/1 ja ≥ 2 yksikön paranemisen kaksi kertaa niin usein kuin ustekinumabia saaneet potilaat (keskiarvo 1,5 [guselkumabi] vs 0,7 [ustekinumabi] tutkimuskäyntiä, $p < 0,001$). Lisäksi 12 viikon kuluttua satunnaistamisesta suurempi osuus guselkumabia saaneista potilaista verrattuna ustekinumabia saaneisiin potilaisiin saavutti IGA-pisteet 0/1 ja ≥ 2 yksikön paranemisen (31,1 % [guselkumabi] vs. 14,3 % [ustekinumabi], $p = 0,001$) ja PASI 90 -vasteen (48 % [guselkumabi] vs 23 % [ustekinumabi], $p < 0,001$). Erot guselkumabi- ja ustekinumabihoitoa saaneiden potilaiden vasteluvuissa havaittiin jo 4 viikkoa satunnaistamisen jälkeen (11,1 % [guselkumabi] ja 9,0 % [ustekinumabi]), ja ne olivat suurimmillaan 24 viikkoa satunnaistamisen jälkeen (ks. kuva 3). Ustekinumabihoidosta guselkumabihoitoon siirtyneillä potilailla ei havaittu uusia turvallisuutta koskevia löydöksiä.

Kuva 3. IGA-pisteet parantunut (0) tai minimaalinen sairaus (1) ja IGA-pisteiden vähintään 2 yksikön paranemisen viikosta 0 viikkoon 24 saakka saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuus tutkimuskäynneittäin tutkimuksen NAVIGATE satunnaistamisen jälkeen



ECLIPSE

Guselkumabin tehoa ja turvallisuutta tutkittiin myös kaksoissokkotutkimuksessa, jossa sitä verrattiin sekukinumabiin. Potilaat satunnaistettiin saamaan guselkumabia (N = 534; 100 mg viikoilla 0 ja 4 ja sen jälkeen kerran 8 viikossa) tai sekukinumabia (N = 514; 300 mg viikoilla 0, 1, 2, 3 ja 4 ja sen jälkeen kerran 4 viikossa). Kummassakin hoitoryhmässä viimeinen annos annettiin viikolla 44.

Sairauden ominaisuudet olivat keskivaikeaa tai vaikeaa läiskäpsoriaasia sairastavilla potilailla lähtötilanteessa yhdenmukaiset: ihottumaa oli 20 %:ssa (mediaani) kehon pinta-alasta, PASI-pisteiden mediaani oli 18, ja 24 %:lla potilaista oli vaikea-asteisen sairauden osoittavat IGA-pisteet.

Ensisijaisella päätetapahtumalla (PASI 90 -vaste viikolla 48) mitattuna guselkumabi oli sekukinumabia parempi (84,5 % versus 70,0 %, $p < 0,001$). PASI-vastelukujen vertailu esitetään taulukossa 7.

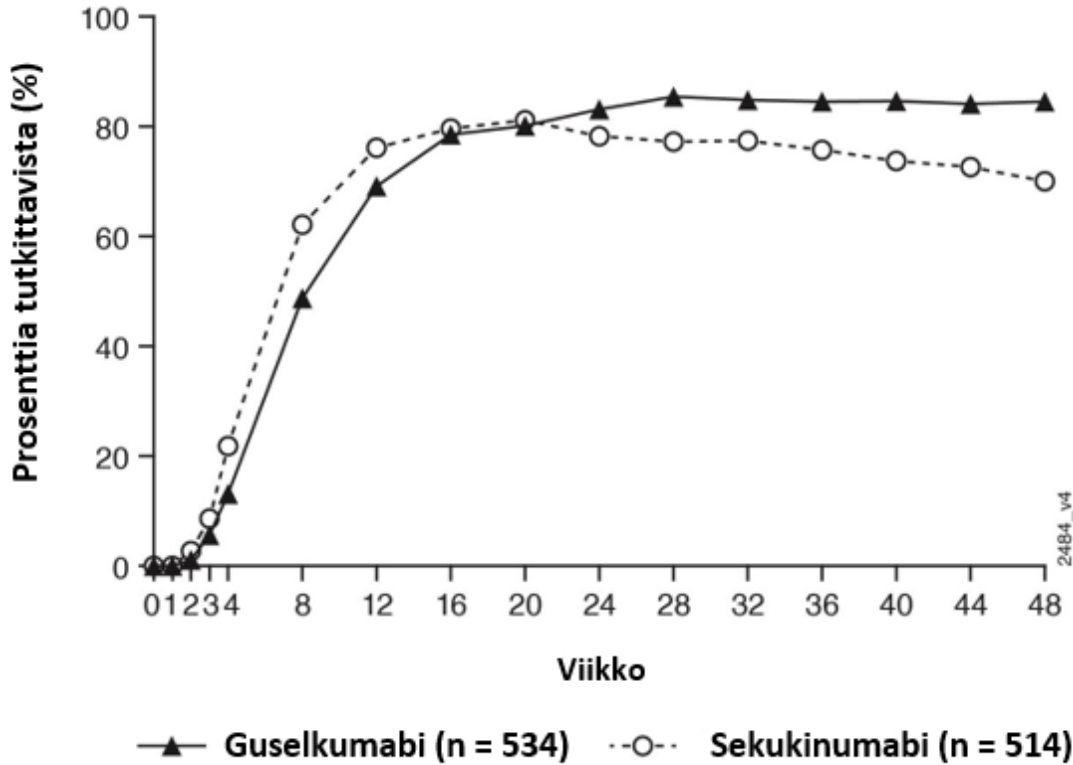
Taulukko 7. PASI-vasteluvut ECLIPSE-tutkimuksessa

	Potilaiden lukumäärä (%)	
	guselkumabi (N = 534)	sekukinumabi (N = 514)
Ensisijainen päätetapahtuma		
PASI 90 -vaste viikolla 48	451 (84,5 %) ^a	360 (70,0 %)
Tärkeimmät toissijaiset päätetapahtumat		
PASI 75 -vaste sekä viikolla 12 että viikolla 48	452 (84,6 %) ^b	412 (80,2 %)
PASI 75 -vaste viikolla 12	477 (89,3 %) ^c	471 (91,6 %)
PASI 90 -vaste viikolla 12	369 (69,1 %) ^c	391 (76,1 %)
PASI 100 -vaste viikolla 48	311 (58,2 %) ^c	249 (48,4 %)

- ^a p < 0,001 paremmuuden osalta
^b p < 0,001 vertailukelpoisuuden osalta, p = 0,062 paremmuuden osalta
^c varsinaista tilastollista testausta ei tehty

PASI 90 -vasteluvut guselkumabi- ja sekukinumabihoitossa viikkoon 48 saakka esitetään kuvassa 4.

Kuva 4. PASI 90 -vasteen viikkoon 48 saakka saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuus tutkimuksen ECLIPSE tutkimuskäynneittäin (potilaat satunnaistettu viikolla 0)



Nivelpsoriaasi

Guselkumabin on osoitettu vähentävän aktiivista nivelpsoriaasia sairastavien aikuisten potilaiden oireita ja löydöksiä, parantavan fyysistä toimintakykyä ja terveyteen liittyvää elämänlaatua sekä hidastavan raajojen niveltulehduksien etenemistä.

DISCOVER 1 ja DISCOVER 2

Kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa vaiheen III tutkimuksessa (DISCOVER 1 ja DISCOVER 2) verrattiin guselkumabin ja lumehoidon tehoa ja turvallisuutta aikuisilla potilailla, joilla oli aktiivinen nivelpsoriaasi (DISCOVER 1 -tutkimuksessa ≥ 3 turvonnutta ja ≥ 3 aristavaa niveltä ja C-reaktiivisen proteiinin [CRP] pitoisuus $\geq 0,3$ mg/dl, ja DISCOVER 2 -tutkimuksessa ≥ 5 turvonnutta ja ≥ 5 aristavaa niveltä ja CRP-pitoisuus $\geq 0,6$ mg/dl) huolimatta hoidosta tavanomaisella synteettisellä (cs)DMARD-lääkkeellä, apremilastilla tai tulehduskipulääkkeillä. Näissä tutkimuksissa potilailla oli ollut CASPAR (*Classification criteria for Psoriatic Arthritis*) -luokittelukriteeristöön perustuva nivelpsoriaasidiagnoosi 4 vuoden (mediaani) ajan. Kumpaankin tutkimukseen otettiin mukaan nivelpsoriaasin eri alatyyppejä sairastavia potilaita; alatyyppejä olivat monen nivelen niveltulehdus ilman reumakyhmyä (40 %), spondyliitti, johon liittyy raajojen niveltulehduksia (30 %), epäsymmetriset raajojen niveltulehdukset (23 %), kärkinivelten oireet (7 %) ja mutiloiva niveltulehdus (1 %). Yli 65 %:lla potilaista oli lähtötilanteessa entesiitti, ja yli 42 %:lla potilaista oli lähtötilanteessa daktyliitti, ja yli 75 %:lla potilaista oli psoriaasin oireita iholla ≥ 3 %:n alueella kehon pinta-alasta. DISCOVER 1 -tutkimuksessa arvioitiin 381 potilasta ja DISCOVER 2 -tutkimuksessa arvioitiin 739 potilasta, jotka saivat 100 mg guselkumabia viikoilla 0 ja 4 ja sen jälkeen 8 viikon välein tai 100 mg guselkumabia 4 viikon välein tai lumehoitoa. Kummassakin tutkimuksessa lumehoitoa saaneet potilaat siirtyivät viikolla 24 guselkumabihoitoon

100 mg:n annoksina neljän viikon välein. Kummassakin tutkimuksessa noin 58 % potilaista jatkoi metotreksaattihoitoa vakaina annoksina (≤ 25 mg/viikko).

Kummassakin tutkimuksessa yli 90 % potilaista oli aiemmin käyttänyt (cs)DMARD-lääkettä. DISCOVER 1 -tutkimuksessa 31 % potilaista oli saanut aiemmin TNF α :n estäjähoitoa. DISCOVER 2 -tutkimuksessa potilaat eivät olleet saaneet aiemmin biologista lääkettä.

Oireet ja löydökset

Guselkumabihoito paransi viikolla 24 merkittävästi taudin aktiivisuutta osoittavia mittareita lumehoitoon verrattuna. Kummankin tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden prosenttiosuus, jotka saavuttivat ACR 20 (*American College of Rheumatology*) -vasteen viikolla 24. Keskeiset tehon tulokset esitetään taulukossa 8.

Taulukko 8. Kliiniset vasteet DISCOVER 1- ja DISCOVER 2 -tutkimuksissa

	Lume-lääke (N = 126)	DISCOVER 1		Lume-lääke (N = 246)	DISCOVER 2	
		guselkumab i 100 mg 8 viikon välein (N = 127)	guselkumab i 100 mg 4 viikon välein (N = 128)		guselkumab i 100 mg 8 viikon välein (N = 248)	guselkumab i 100 mg 4 viikon välein (N = 245)
ACR 20 -vaste						
Viikko 16	25,4 %	52,0 % ^b	60,2 % ^b	33,7 %	55,2 % ^g	55,9 % ^c
Ero lume-lääkkeeseen (95 %:n luottamusväli)	-	26,7 (15,3; 38,1)	34,8 (23,5; 46,0)	-	21,5 (13,1; 30,0)	22,2 (13,7; 30,7)
Viikko 24	22,2 %	52,0 % ^a	59,4 % ^a	32,9 %	64,1 % ^a	63,7 % ^a
Ero lume-lääkkeeseen (95 %:n luottamusväli)	-	29,8 (18,6; 41,1)	37,1 (26,1; 48,2)	-	31,2 (22,9; 39,5)	30,8 (22,4; 39,1)
ACR 50 -vaste						
Viikko 16	12,7 %	22,8 % ^d	26,6 % ^c	9,3 %	28,6 % ^g	20,8 % ^c
Ero lume-lääkkeeseen (95 %:n luottamusväli)	-	10,2 (1,0; 19,3)	13,9 (4,4; 23,4)	-	19,3 (12,6; 25,9)	11,5 (5,2; 17,7)
Viikko 24	8,7 %	29,9 % ^b	35,9 % ^b	14,2 %	31,5 % ^g	33,1 % ^c
Ero lume-lääkkeeseen (95 %:n luottamusväli)	-	21,4 (12,1; 30,7)	27,2 (17,6; 36,8)	-	17,2 (10,0; 24,4)	18,8 (11,5; 26,1)
ACR 70 -vaste						
Viikko 24	5,6 %	11,8 % ^d	20,3 % ^b	4,1 %	18,5 % ^g	13,1 % ^c
Ero lume-lääkkeeseen (95 %:n luottamusväli)	-	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) -muutos lähtötilanteesta, pienimmän neliösumman keskiarvo						
Viikko 24 ^c	-0,70	-1,43 ^b	-1,61 ^b	-0,97	-1,59 ^b	-1,62 ^b
Ero lume-lääkkeeseen (95 %:n luottamusväli)	-	-0,73 (-0,98; -0,48)	-0,91 (-1,16; -0,66)	-	-0,61 (-0,80; -0,43)	-0,65 (-0,83; -0,47)
Minimaalinen taudin aktiivisuus (minimal disease activity, MDA)						
Viikko 24	11,1 %	22,8 % ^f	30,5 % ^e	6,1 %	25,0 % ^e	18,8 % ^e

Ero lume- lääkkeeseen (95 %:n luottamus- väli)	-	11,9 (2,9; 20,9)	19,3 (9,7; 28,9)	-	18,9 (12,8; 25,0)	12,7 (7,0; 18,4)
Potilaita, joilla ≥ 3 % kehon pinta-alasta ja IGA-pisteet ≥ 2						
	n = 78	n = 82	n = 89	n = 183	n = 176	n = 184
IGA-vaste^h						
Viikko 24	15,4 %	57,3 % ^b	75,3 % ^b	19,1 %	70,5 % ^b	68,5 % ^b
Ero lume- lääkkeeseen (95 %:n luottamus- väli)	-	42,0 (28,9; 55,1)	60,0 (48,3; 71,8)	-	50,9 (42,2; 59,7)	49,8 (41,2; 58,4)
PASI 90 -vaste						
Viikko 16	10,3 %	45,1 % ^e	52,8 % ^e	8,2 %	55,1 % ^e	53,8 % ^e
Ero lume- lääkkeeseen (95 %:n luottamus- väli)	-	34,9 (22,2; 47,6)	42,6 (30,5; 54,8)	-	46,6 (38,4; 54,8)	45,6 (37,6; 53,6)
Viikko 24	11,5 %	50,0 % ^e	62,9 % ^e	9,8 %	68,8 % ^e	60,9 % ^e
Ero lume- lääkkeeseen (95 %:n luottamus- väli)	-	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 (ensisijainen päätetapahtuma)

^b p < 0,001 (pääasiallinen toissijainen päätetapahtuma)

^c p = 0,006 (pääasiallinen toissijainen päätetapahtuma)

^d ei tilastollisesti merkitsevä p = 0,086 (pääasiallinen toissijainen päätetapahtuma)

^e nimellinen p < 0,001

^f nimellinen p = 0,012

^g ei varsinaisesti testattu hierarkkisella testausmenetelmällä, nimellinen p < 0,001 (pääasiallinen toissijainen päätetapahtuma)

^h määriteltä IGA-vasteeksi 0 (parantunut) tai 1 (minimaalinen) ja psoriaasia koskevassa IGA-arvioinnissa ≥ 2 yksikön paraneminen lähtötilanteesta

ACR 20/50/70-, DAS 28 (CRP)-, MDA-, IGA- ja PASI 90 -vastelukujen perusteella arvioitu kliininen vaste säilyi DISCOVER 1- ja DISCOVER 2 -tutkimuksissa viikkoon 52 saakka (ks. taulukko 9).

Taulukko 9. Kliiniset vasteet DISCOVER 1- ja DISCOVER 2 -tutkimuksissa viikolla 52^a

	DISCOVER 1		DISCOVER 2	
	guselkumabi 100 mg 8 viikon välein	guselkumabi 100 mg 4 viikon välein	guselkumabi 100 mg 8 viikon välein	guselkumabi 100 mg 4 viikon välein
ACR 20				
N ^b	112	124	234	228
Vaste (%)	67,9 %	75,8 %	79,1 %	75,9 %
ACR 50				
N ^b	113	124	234	228
Vaste (%)	43,4 %	55,6 %	51,3 %	49,1 %
ACR 70				
N ^b	114	124	234	228
Vaste (%)	28,9 %	29,8 %	29,5 %	28,1 %
DAS 28 (CRP) -muutos lähtötilanteesta				
N ^c	112	123	234	227
Keskiarvo (keskihajonta)	-2,03 (1,250)	-1,99 (1,062)	-2,08 (1,121)	-2,11 (1,128)
Minimaalinen taudin aktiivisuus (minimal disease activity, MDA)				
N ^b	112	124	234	228
Vaste (%)	33,9 %	40,3 %	32,9 %	36,8 %

Potilaita, joilla ≥ 3 % kehon pinta-alasta ja IGA lähtötilanteessa ≥ 2				
IGA-vaste				
N ^b	75	88	170	173
Vaste (%)	69,3 %	83,0 %	77,1 %	84,4 %
PASI 90				
N ^b	75	88	170	173
Vaste (%)	66,7 %	76,1 %	77,1 %	81,5 %

^a Viikon 24 jälkeen ei ollut lumeryhmää.

^b Arvioitavissa olevat potilaat, joilla havaittiin vaste.

^c Potilailla havaittava muutos lähtötilanteesta.

ACR 20/50/70-, DAS 28 (CRP)-, MDA-, IGA- ja PASI 90 -vastelukujen perusteella arvioitu kliininen vaste säilyi DISCOVER 2 -tutkimuksessa viikkoon 100 saakka (ks. taulukko 10).

Taulukko 10. Kliiniset vasteet DISCOVER 2 -tutkimuksessa viikolla 100^a

	guselkumabi 100 mg 8 viikon välein	guselkumabi 100 mg 4 viikon välein
ACR 20		
N ^b	223	219
Vaste (%)	82,1 %	84,9 %
ACR 50		
N ^b	224	220
Vaste (%)	60,7 %	62,3 %
ACR 70		
N ^b	224	220
Vaste (%)	39,3 %	38,6 %
DAS 28 (CRP) -muutos lähtötilanteesta		
N ^c	223	219
Keskiarvo (keskihajonta)	-2,37 (1,215)	-2,36 (1,120)
Vähäinen taudin aktiivisuus (minimal disease activity, MDA)		
N ^b	224	220
Vaste (%)	44,6 %	42,7 %
Potilaita, joilla ≥ 3 % kehon pinta-alasta ja IGA lähtötilanteessa ≥ 2		
IGA-vaste		
N ^b	165	170
Vaste (%)	76,4 %	82,4 %
PASI 90		
N ^b	164	170
Vaste (%)	75,0 %	80,0 %

^a Viikon 24 jälkeen ei ollut lumeryhmää.

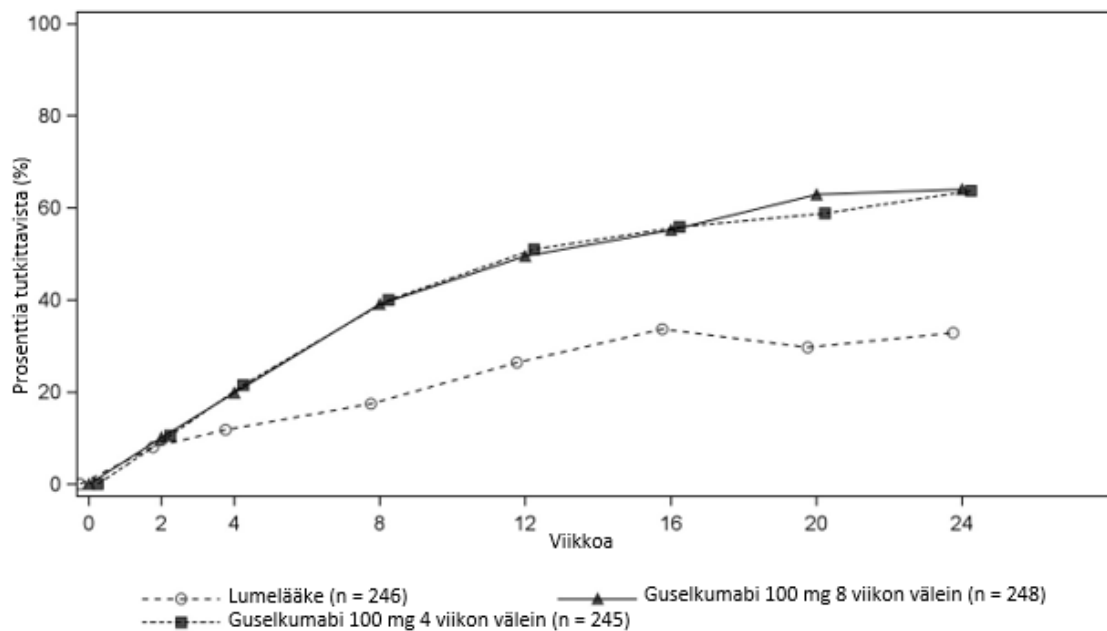
^b Arvioitavissa olevat potilaat, joilla havaittiin vaste.

^c Potilailla havaittava muutos lähtötilanteesta.

Vaste ajan kuluessa

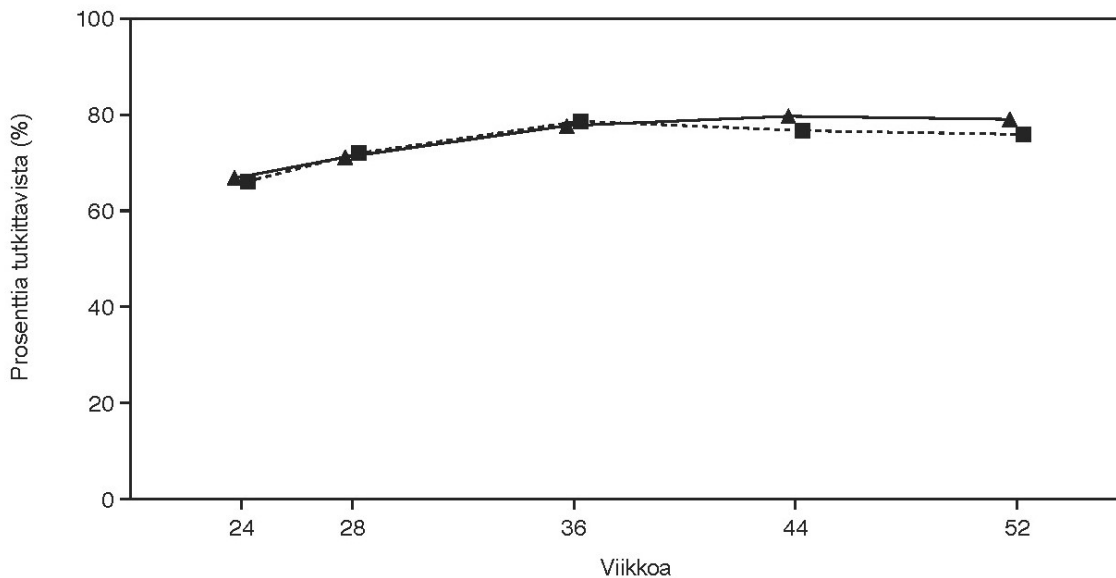
DISCOVER 2 -tutkimuksessa havaittiin jo viikolla 4 suurempi ACR 20 -vaste kummassakin guselkumabiryhmässä verrattuna lumehoitoon, ja hoidon jatkuessa ero suureni edelleen viikkoon 24 saakka (kuva 5).

Kuva 5. ACR 20 -vaste DISCOVER 2 -tutkimuksessa käynneittäin viikkoon 24 saakka



DISCOVER 2 -tutkimuksessa guselkumabihoitoa jatkuvasti viikolla 24 saaneiden potilaiden ACR 20 -vaste säilyi viikosta 24 viikkoon 52 (ks. kuva 6). Guselkumabihoitoa jatkuvasti viikolla 52 saaneiden potilaiden ACR 20 -vaste säilyi viikosta 52 viikkoon 100 (ks. kuva 7).

Kuva 6. ACR 20 -vaste DISCOVER 2 -tutkimuksessa käynneittäin viikosta 24 viikkoon 52

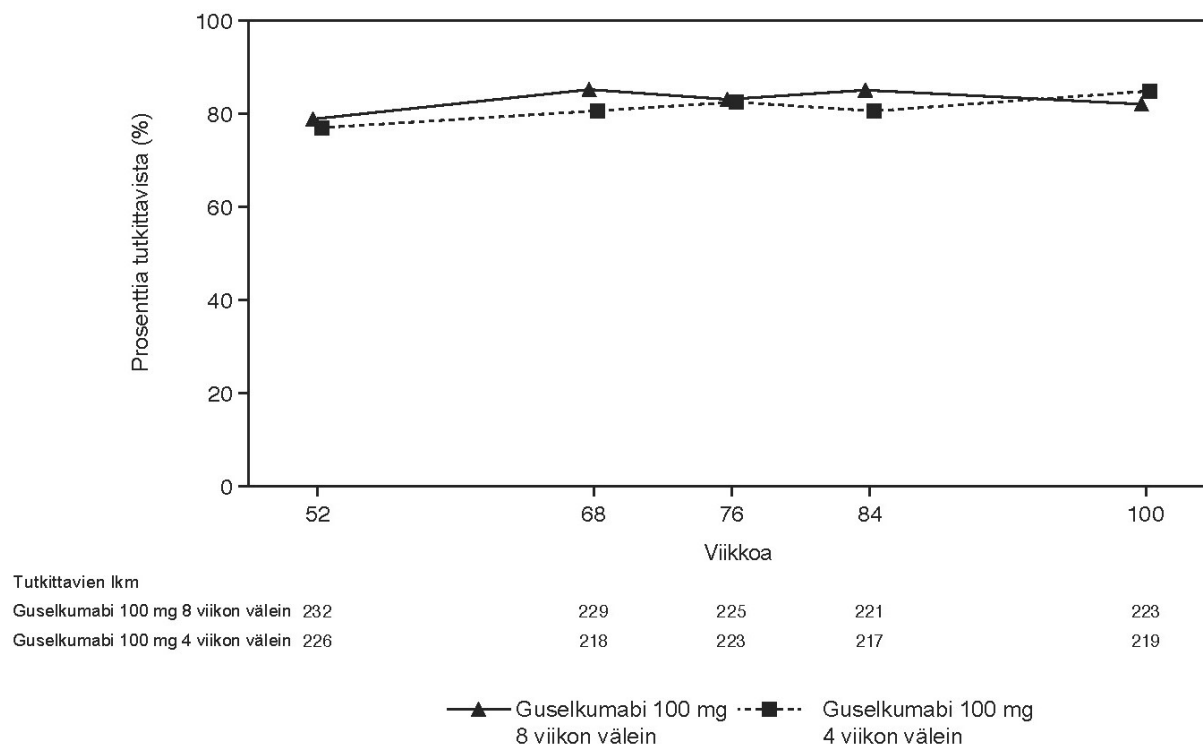


Tutkittavien lkm

Guselkumabi 100 mg 8 viikon välein	238	236	238	232	234
Guselkumabi 100 mg 4 viikon välein	234	232	230	223	228

▲ Guselkumabi 100 mg 8 viikon välein ■ Guselkumabi 100 mg 4 viikon välein

Kuva 7. ACR 20 -vaste DISCOVER 2 -tutkimuksessa käynneittäin viikosta 52 viikkoon 100



Guselkumabiryhmissä havaitut vasteet olivat samankaltaisia riippumatta csDMARD-lääkkeiden, mukaan lukien metotreksaatin, käytöstä (DISCOVER 1 ja 2). Lisäksi tarkasteltaessa ikää, sukupuolta, etnistä taustaa, painoa ja aiempaa csDMARD-lääkkeiden käyttöä (DISCOVER 1 ja 2) sekä aiempaa TNF α :n estäjien käyttöä (DISCOVER 1) näiden alaryhmien guselkumabivasteessa ei tunnistettu eroja.

DISCOVER 1- ja 2 -tutkimuksissa osoitettiin kaikkien ACR-pisteiden osa-alueiden, myös potilaan kipuarvion parantuneen. Kummankin tutkimuksen viikolla 24 niiden potilaiden osuus, joilla todettiin nivelpsoriaasin aktiivisuuden muokatun mittarin (PsARC) perusteella vaste, oli guselkumabiryhmissä suurempi kuin lumeryhmässä. PsARC-vasteet säilyivät DISCOVER 1 -tutkimuksessa viikosta 24 viikkoon 52 ja DISCOVER 2 -tutkimuksessa viikkoon 100.

Daktyliittiä ja entesiittiä arvioitiin DISCOVER 1- ja 2 -tutkimusten yhdistettyjen tietojen perusteella. Niistä potilaista, joilla oli lähtötilanteessa daktyliitti, viikolla 24 daktyliitti oli hävinnyt suuremmalla osalla potilaista guselkumabia 8 viikon välein saaneessa ryhmässä (59,4 %, nimellinen $p < 0,001$) ja 4 viikon välein saaneessa ryhmässä (63,5 %, $p = 0,006$) kuin lumehoidossa (42,2 %). Niistä potilaista, joilla oli lähtötilanteessa entesiitti, viikolla 24 entesiitti oli hävinnyt suuremmalla osalla potilaista guselkumabia 8 viikon välein saaneessa ryhmässä (49,6 %, nimellinen $p < 0,001$) ja 4 viikon välein saaneessa ryhmässä (44,9 %, $p = 0,006$) kuin lumehoidossa (29,4 %). Viikolla 52 niiden potilaiden osuus, joilla daktyliitti oli hävinnyt (81,2 % hoitoa 8 viikon välein saaneessa ryhmässä ja 80,4 % hoitoa 4 viikon välein saaneessa ryhmässä) ja entesiitti oli hävinnyt (62,7 % hoitoa 8 viikon välein saaneessa ryhmässä ja 60,9 % hoitoa 4 viikon välein saaneessa ryhmässä), oli säilynyt ennallaan. DISCOVER 2 -tutkimuksessa potilaista, joilla oli lähtötilanteessa daktyliitti ja entesiitti, niiden potilaiden osuus, joilla daktyliitti oli hävinnyt (91,1 % hoitoa 8 viikon välein saaneessa ryhmässä ja 82,9 % hoitoa 4 viikon välein saaneessa ryhmässä) ja entesiitti oli hävinnyt (77,5 % hoitoa 8 viikon välein saaneessa ryhmässä ja 67,7 % hoitoa 4 viikon välein saaneessa ryhmässä), oli säilynyt viikolla 100.

DISCOVER 1- ja 2 -tutkimuksissa niistä guselkumabihoitoa saaneista potilaista, joilla sairauden ensisijainen ilmenemismuoto oli spondyliitti ja raajojen niveltulehduksia, taudin aktiivisuutta spondyloartropatioissa mittaava BASDAI-indeksi (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) parani viikolla 24 merkittävämmän kuin lumehoidossa. BASDAI-indeksin paraneminen säilyi DISCOVER 1 -tutkimuksessa viikosta 24 viikkoon 52 ja DISCOVER 2 -tutkimuksessa viikkoon 100.

Radiologinen vaste

DISCOVER 2 -tutkimuksessa mitattiin radiologisesti rakenneaurion etenemisen estymistä, mikä ilmaistiin muokattujen van der Heijde-Sharp (vdH-S) -kokonaispisteiden keskimuutoksena lähtötilanteesta. Guselkumabia 4 viikon välein saaneessa ryhmässä osoitettiin viikolla 24 tilastollisesti merkitsevästi vähemmän radiologista etenemistä, ja guselkumabia 8 viikon välein saaneessa ryhmässä osoitettiin numeerisesti vähemmän etenemistä kuin lumehoidossa (taulukko 11). Neljän viikon välein annettavasta guselkumabihoito-ohjelmasta havaittu hyöty radiologisen etenemisen estämisessä (eli hoitoa 4 viikon välein saaneessa ryhmässä muokattujen van der Heijde-Sharp -kokonaispisteiden pienempi keskimuutos lähtötilanteesta lumehoitoon verrattuna) oli merkittävämpää potilailla, joilla oli lähtötilanteessa sekä suuri C-reaktiivisen proteiinin pitoisuus että eroosiota useammassa nivelissä.

Taulukko 11. Muokattujen van der Heijde-Sharp -kokonaispisteiden muutos lähtötilanteesta DISCOVER 2 -tutkimuksen viikolla 24

	N	Muokattujen van der Heijde-Sharp -kokonaispisteiden pienimmän neliösumman keskiarvon muutos (95 %:n luottamusväli) lähtötilanteesta viikkoon 24
Lumelääke	246	0,95 (0,61; 1,29)
guselkumabi 100 mg 8 viikon välein	248	0,52 ^a (0,18; 0,86)
guselkumabi 100 mg 4 viikon välein	245	0,29 ^b (-0,05; 0,63)

^a ei tilastollisesti merkitsevä p = 0,068 (pääasiallinen toissijainen päätetapahtuma)

^b p = 0,006 (pääasiallinen toissijainen päätetapahtuma)

Muokattujen van der Heijde-Sharp -kokonaispisteiden keskimuutos lähtötilanteesta viikolla 52 ja viikolla 100 oli guselkumabia 8 viikon välein ja 4 viikon välein saaneissa ryhmissä samankaltainen (taulukko 12).

Taulukko 12. Muokattujen van der Heijde-Sharp -kokonaispisteiden muutos lähtötilanteesta DISCOVER 2 -tutkimuksen viikolla 52 ja viikolla 100

	N ^a	Muokattujen van der Heijde-Sharp -kokonaispisteiden keskimuutos (keskihajonta) lähtötilanteesta
Viikko 52		
guselkumabi 100 mg 8 viikon välein	235	0,97 (3,623)
guselkumabi 100 mg 4 viikon välein	229	1,07 (3,843)
Viikko 100		
guselkumabi 100 mg 8 viikon välein	216	1,50 (4,393)
guselkumabi 100 mg 4 viikon välein	211	1,68 (7,018)

^a arvioitavissa olevia potilaita, joilla havaittiin muutos kyseisenä ajanjaksona

Huom.: ei lumeryhmää viikon 24 jälkeen

Fyysinen toimintakyky ja terveyteen liittyvä elämänlaatu

DISCOVER 1- ja 2 -tutkimuksissa guselkumabihoitoa saaneiden potilaiden fyysisen toimintakyvyn osoitettiin parantuneen merkittävästi ($p < 0,001$) lumehoitoon verrattuna, kun sitä arvioitiin viikolla 24 HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire-Disability Index*) -toimintakykymittarilla. HAQ-DI-toimintakykymittarilla todettu paraneminen säilyi DISCOVER 1 -tutkimuksessa viikosta 24 viikkoon 52 ja DISCOVER 2 -tutkimuksessa viikkoon 100.

SF-36-kyselyn fyysistä toimintakykyä selvittävän osion (*Physical Component Summary, PCS*) pisteissä havaittiin guselkumabihoitoa saaneilla potilailla merkittävästi suurempi paraneminen lähtötilanteesta lumehoitoa saaneisiin verrattuna sekä DISCOVER 1 -tutkimuksen (kummankin annosryhmän $p < 0,001$) että DISCOVER 2 -tutkimuksen (4 viikon välein hoitoa saaneen ryhmän $p = 0,006$) viikolla 24. FACIT-F (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*-

Fatigue)-mittarilla havaittiin kummassakin tutkimuksessa viikolla 24 suurempi pisteiden lisäys guselkumabihoitoa saaneilla potilailla lumehoitoa saaneisiin potilaisiin verrattuna. DISCOVER 2 -tutkimuksessa havaittiin viikolla 24 ihotaudeissa elämänlaadun mittarina käytetyllä DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) -kysymyssarjalla mitattuna terveyteen liittyvän elämänlaadun parantuneen enemmän kuin lumehoidossa. SF-36 PCS -pisteissä, FACIT-F-mittarilla ja DLQI-kysymyssarjalla havaittu paraneminen säilyi DISCOVER 1 -tutkimuksessa viikosta 24 viikkoon 52 ja DISCOVER 2 -tutkimuksessa viikkoon 100.

Haavainen paksusuolitulehdus

Guselkumabin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kahdessa vaiheen III satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (QUASAR-induktiiohoitotutkimus ja QUASAR-ylläpitohoitotutkimus) aikuisilla potilailla, joilla oli keskivaikea tai vaikea aktiivinen haavainen paksusuolitulehdus ja joiden vaste kortikosteroideihin, tavanomaisiin immunomodulaattoreihin (atsatiopriini, merkaptopuriini), biologiseen hoitoon (TNF-estäjät, vedolitsumabi) ja/tai januskinaasin (JAK) estäjään, oli ollut riittämätön, joiden vaste näihin oli hävinnyt tai jotka eivät olleet sietäneet tällaisia hoitoja. Guselkumabin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin lisäksi satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa vaiheen IIB induktiohoidon annoshakututkimuksessa (QUASAR-induktiiohoidon annoshakututkimus), johon otettiin mukaan samankaltainen haavaista paksusuolitulehdusta sairastava potilasjoukko kuin vaiheen III induktiohoitotutkimukseen.

Sairauden aktiivisuutta arvioitiin modifioidulla Mayo-pisteytyksellä (mMS). Se on kolmen osa-alueen Mayo-pisteytys (0–9), joka koostuu seuraavien osa-alueiden pisteiden summasta (jokaisen osa-alueen pisteet 0–3): ulostustiheys, peräsuoliverenvuoto ja keskitetysti arvioidut endoskopia-lyödykset. Keskivaikean tai vaikean aktiivisen haavaisen paksusuolitulehduksen määritelmä täyttyi jos: modifioidut Mayo-pisteet 5–9, peräsuoliverenvuodon osa-alueen pisteet ≥ 1 ja endoskopia-lyödysten osa-alueen pisteet 2 (määritelty merkittäväksi punoitukseksi, verisuonikuvioituksen puuttumiseksi, kosketusverenvuodoksi ja/tai eroosioiksi) tai endoskopia-lyödysten osa-alueen pisteet 3 (määritelty spontaaniksi verenvuodoksi ja haavautumiseksi).

Induktiiohoitotutkimus: QUASAR IS

QUASAR IS -induktiiohoitotutkimuksessa potilaat satunnaistettiin suhteessa 3:2 saamaan joko 200 mg guselkumabia tai lumehoitoa infuusiona laskimoon viikolla 0, viikolla 4 ja viikolla 8. Yhteensä 701 potilasta arvioitiin. Modifioitujen Mayo-pisteiden mediaani oli lähtötilanteessa 7, ja 35,5 %:lla potilaista lähtötilanteen modifioidut Mayo-pisteet olivat 5–6, 64,5 %:lla modifioidut Mayo-pisteet olivat 7–9 ja 67,9 %:lla potilaista lähtötilanteen endoskopia-lyödysten osa-alueen pisteet olivat 3. Iän mediaani oli 39 vuotta (vaihteluväli 18–79 vuotta); 43,1 % oli naisia, ja 72,5 % identifioitui valkoihoisiksi, 21,4 % aasialaisiksi ja 1 % mustaihoisiksi.

Tutkimukseen mukaan otettujen potilaiden oli sallittua käyttää vakaina annoksina suun kautta otettavia aminosalisylaatteja, metotreksaattia, merkaptopuriinia, atsatiopriinia ja/tai suun kautta otettavia kortikosteroideja. Lähtötilanteessa 72,5 % potilaista sai aminosalisylaatteja, 20,8 % potilaista sai immunomodulaattoreita (metotreksaatti, merkaptopuriini tai atsatiopriini) ja 43,1 % potilaista sai kortikosteroideja. Samanaikaiset biologiset hoidot tai JAK-estäjät eivät olleet sallittuja.

Yhteensä 49,1 %:lla potilaista vähintään yksi aiempi biologinen hoito ja/tai hoito JAK-estäjällä oli epäonnistunut. Näistä potilaista 87,5 %:lla oli aiemmin epäonnistunut TNF-estäjähoito, 54,1 %:lla vedolitsumabihoito ja 18 %:lla JAK-estäjähoito, ja 47,4 %:lla potilaista näistä hoidoista oli epäonnistunut vähintään kaksi. Yhteensä 48,4 % potilaista ei ollut aiemmin saanut biologista hoitoa tai JAK-estäjähoitoa, ja 2,6 % oli aiemmin saanut biologista hoitoa tai JAK-estäjähoitoa eikä hoito ollut epäonnistunut.

Ensisijainen päätetapahtuma oli kliininen remissio, joka määriteltiin modifioidulla Mayo-pisteytyksellä viikon 12 aikapisteessä. Toissijaisia päätetapahtumia viikon 12 aikapisteessä olivat oireenmukainen remissio, endoskooppinen paraneminen, kliininen vaste, histologis-endoskooppinen limakalvon paraneminen, uupumuksen suhteen todettu vaste ja remissio tulehduksellista

suolistosairautta koskevan IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) -kyselyn perusteella (taulukko 13).

Viikon 12 aikapisteessä merkittävästi suurempi osuus guselkumabihoitoa saaneen ryhmän kuin lumeryhmän potilaista oli kliinisessä remissiossa.

Taulukko 13. Tehon päätetapahtumat QUASAR IS -induktihoitotutkimuksen viikon 12 aikapisteessä täyttäneiden potilaiden osuus

Päätetapahtuma	Lumelääke %	200 mg guselkumabia laskimoon induktihoitona ^a %	Hoitojen ero (95 %:n luottamusväli)
Kliininen remissio^b			
Kokonaispotilasjoukko	8 % (N = 280)	23 % (N = 421)	15 % (10 %; 20 %) ^c
Ei aiempaa biologista tai JAK-estäjähoitoa ^d	12 % (N = 137)	32 % (N = 202)	20 % (12 %; 28 %)
Aiempi biologinen ja/tai JAK-estäjähoito epäonnistunut ^e	4 % (N = 136)	13 % (N = 208)	9 % (3 %; 14 %)
Oireenmukainen remissio^f			
Kokonaispotilasjoukko	21 % (N = 280)	50 % (N = 421)	29 % (23 %; 36 %) ^c
Ei aiempaa biologista tai JAK-estäjähoitoa ^d	26 % (N = 137)	60 % (N = 202)	34 % (24 %; 44 %)
Aiempi biologinen ja/tai JAK-estäjähoito epäonnistunut ^e	14 % (N = 136)	38 % (N = 208)	24 % (16 %; 33 %)
Endoskooppinen paraneminen^g			
Kokonaispotilasjoukko	11 % (N = 280)	27 % (N = 421)	16 % (10 %; 21 %) ^c
Ei aiempaa biologista tai JAK-estäjähoitoa ^d	17 % (N = 137)	38 % (N = 202)	21 % (12 %; 30 %)
Aiempi biologinen ja/tai JAK-estäjähoito epäonnistunut ^e	5 % (N = 136)	15 % (N = 208)	10 % (4 %; 16 %)
Kliininen vaste^h			
Kokonaispotilasjoukko	28 % (N = 280)	62 % (N = 421)	34 % (27 %; 41 %) ^c
Ei aiempaa biologista tai JAK-estäjähoitoa ^d	35 % (N = 137)	71 % (N = 202)	36 % (26 %; 46 %)
Aiempi biologinen ja/tai JAK-estäjähoito epäonnistunut ^e	20 % (N = 136)	51 % (N = 208)	32 % (22 %; 41 %)
Histologis-endoskooppinen limakalvon paraneminenⁱ			
Kokonaispotilasjoukko	8 % (N = 280)	24 % (N = 421)	16 % (11 %; 21 %) ^c
Ei aiempaa biologista tai JAK-estäjähoitoa ^d	11 % (N = 137)	33 % (N = 202)	22 % (13 %; 30 %)
Aiempi biologinen ja/tai JAK-estäjähoito epäonnistunut ^e	4 % (N = 136)	13 % (N = 208)	9 % (3 %; 15 %)
Uupumuksen suhteen todettu vaste^j			
Kokonaispotilasjoukko	21 % (N = 280)	41 % (N = 421)	20 % (13 %; 26 %) ^c
Ei aiempaa biologista tai JAK-estäjähoitoa ^d	29 % (N = 137)	42 % (N = 202)	12 % (2 %; 23 %)
Aiempi biologinen ja/tai JAK-estäjähoito epäonnistunut ^e	13 % (N = 136)	38 % (N = 208)	25 % (17 %; 34 %)
IBDQ-kyselyyn perustuva remissio^k			
Kokonaispotilasjoukko	30 % (N = 280)	51 % (N = 421)	22 % (15 %; 29 %) ^c
Ei aiempaa biologista tai JAK-estäjähoitoa ^d	34 % (N = 137)	62 % (N = 202)	28 % (18 %; 38 %)
Aiempi biologinen ja/tai JAK-estäjähoito epäonnistunut ^e	24 % (N = 136)	39 % (N = 208)	15 % (5 %; 25 %)

- a 200 mg guselkumabia laskimoon induktiohoitona viikolla 0, viikolla 4 ja viikolla 8.
- b Ulostamistiheyttä koskevan osa-alueen pisteet 0 tai 1 eivätkä suureneet lähtötilanteesta, peräsuoliverenvuotoa koskevan osa-alueen pisteet 0 ja endoskopiaalydöksiä koskevan osa-alueen pisteet 0 tai 1 eikä kosketusverenvuotoa.
- c $p < 0,001$, Cochran–Mantel–Haenszelin menetelmään perustuva (korjattu ositustekijöiden suhteen: biologisen ja/tai JAK-estäjähoiton epäonnistumisstatus ja kortikosteroidien samanaikainen käyttö lähtötilanteessa) korjattu hoitojen ero (95 %:n luottamusväli).
- d Lisäksi 7 potilasta lumeryhmässä ja 11 potilasta guselkumabiryhmässä oli aiemmin altistunut biologiselle hoidolle tai JAK-estäjälle eikä hoito ollut epäonnistunut.
- e Sisältää riittämättömän vasteen haavaiseen paksusuolitulehdukseen annettuun biologiseen hoitoon (TNF-estäjät, vedolitsumabi) ja/tai JAK-estäjään sekä vasteen häviämisen näille hoidoille tai kyvyttömyyden sietää näitä hoitoja.
- f Ulostamistiheyttä koskevan osa-alueen pisteet 0 tai 1 eivätkä suureneet induktiohoidon lähtötilanteesta sekä peräsuoliverenvuotoa koskevan osa-alueen pisteet 0.
- g Endoskopiaalydöksiä koskevan osa-alueen pisteet 0 tai 1 eikä kosketusverenvuotoa.
- h Modifioitujen Mayo-pisteiden pieneneminen induktiohoidon lähtötilanteesta $\geq 30\%$ ja ≥ 2 pistettä ja joko peräsuoliverenvuotoa koskevassa osa-alueessa ≥ 1 pisteen pieneneminen lähtötilanteesta tai peräsuoliverenvuotoa koskevan osa-alueen pisteet 0 tai 1.
- i Seuraavien yhdistelmä: histologinen paraneminen (Geboes-pisteytyksen mukaan neutrofiilien infiltraatiota $< 5\%$:ssa kryptoista, ei kryptojen tuhoutumista eikä eroosioita, haavaumia eikä granulaatiokudosta) ja endoskooppinen paraneminen, kuten edellä määritelty.
- j Uupumusta arvioitiin PROMIS-Fatigue Short form 7a -kyselyllä. Uupumusta koskevaksi vasteeksi määriteltiin ≥ 7 pisteen paraneminen lähtötilanteesta, mikä katsotaan kliinisesti merkittäväksi.
- k IBDQ-kyselyn kokonaispisteet ≥ 170 .

QUASAR IS -induktiiohoitotutkimukseen ja QUASAR- induktiohoidon annoshakututkimukseen otettiin mukaan myös 48 potilasta, joiden lähtötilanteen modifioidut Mayo-pisteet olivat 4, mukaan lukien endoskopiaalydösten osa-alueen pisteet 2 tai 3 ja peräsuoliverenvuoto ≥ 1 . Potilailla, joiden lähtötilanteen modifioidut Mayo-pisteet olivat 4, guselkumabin teho lumehoitoon verrattuna oli kliinisellä remissiolla, kliinisellä vasteella ja endoskooppisella paranemisella viikon 12 aikapisteessä mitattuna yhdenmukainen koko keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista haavaista paksusuolitulehduksta sairastavan potilasjoukon kanssa.

Peräsuoliverenvuotoa ja ulostamistiheyttä koskevien osa-alueiden pisteet

Peräsuoliverenvuotoa ja ulostamistiheyttä koskevien osa-alueiden pisteiden havaittiin pienentyneen guselkumabihoitoa saaneilla potilailla jo viikolla 2 ja väheneminen jatkui viikkoon 12 saakka.

Ylläpitohoitotutkimus: QUASAR MS

QUASAR MS -ylläpitohoitotutkimuksessa arvioitiin 568 potilasta, joilla todettiin kliininen vaste 12 viikon aikapisteessä sen jälkeen, kun guselkumabia oli annettu laskimoon joko QUASAR IS -induktiiohoitotutkimuksessa tai QUASAR- induktiohoidon annoshakututkimuksessa. QUASAR MS -ylläpitohoitotutkimuksessa nämä potilaat satunnaistettiin saamaan ihon alle annettavana ylläpitohoitona joko 100 mg guselkumabia 8 viikon välein, 200 mg guselkumabia 4 viikon välein tai lumehoitoa 44 viikon ajan.

Ensisijainen päätetapahtuma oli kliininen remissio, joka määriteltiin viikon 44 aikapisteeseen modifioiduilla Mayo-pisteillä. Toissijaisia päätetapahtumia viikon 44 aikapisteessä olivat mm. oireenmukainen remissio, endoskooppinen paraneminen, kliininen remissio ilman kortikosteroideja, histologis-endoskooppinen limakalvon paraneminen, uupumuksen suhteen todettu vaste ja IBDQ-kyselyyn perustuva remissio (taulukko 14).

Viikon 44 aikapisteessä merkittävästi suurempi osuus kummankin guselkumabihoitoa saaneen ryhmän potilaista kuin lumehoitoa saaneen ryhmän potilaista oli kliinisessä remissiossa.

Taulukko 14. Tehon päätapahtumat QUASAR MS -ylläpitotutkimuksen viikon 44 aikapisteessä täyttäneiden potilaiden osuus

Päätapahtuma	Lumelääke %	100 mg guselkumabia injektiona ihon alle 8 viikon välein ^a %	200 mg guselkumabia injektiona ihon alle 4 viikon välein ^b %	Hoitojen ero (95 %:n luottamusväli)	
				100 mg guselkumabia	200 mg guselkumabia
Kliininen remissio^c					
Kokonaispotilasjoukko ^d	19 % (N = 190)	45 % (N = 188)	50 % (N = 190)	25 % (16 %; 34 %) ^e	30 % (21 %; 38 %) ^e
Ei aiempaa biologista tai JAK-estäjähoitoa ^f	26 % (N = 108)	50 % (N = 105)	58 % (N = 96)	24 % (12 %; 36 %)	29 % (17 %; 41 %)
Aiempi biologinen ja/tai JAK-estäjähoito epäonnistunut ^g	8 % (N = 75)	40 % (N = 77)	40 % (N = 88)	30 % (19 %; 42 %)	32 % (21 %; 44 %)
Oireenmukainen remissio^h					
Kokonaispotilasjoukko ^d	37 % (N = 190)	70 % (N = 188)	69 % (N = 190)	32 % (23 %; 41 %) ^e	31 % (21 %; 40 %) ^e
Ei aiempaa biologista tai JAK-estäjähoitoa ^f	46 % (N = 108)	74 % (N = 105)	76 % (N = 96)	28 % (15 %; 40 %)	28 % (15 %; 41 %)
Aiempi biologinen ja/tai JAK-estäjähoito epäonnistunut ^g	24 % (N = 75)	65 % (N = 77)	60 % (N = 88)	39 % (26 %; 52 %)	37 % (23 %; 50 %)
Kliininen remissio ilman kortikosteroidejaⁱ					
Kokonaispotilasjoukko ^d	18 % (N = 190)	45 % (N = 188)	49 % (N = 190)	26 % (17 %; 34 %) ^e	29 % (20 %; 38 %) ^e
Ei aiempaa biologista tai JAK-estäjähoitoa ^f	26 % (N = 108)	50 % (N = 105)	56 % (N = 96)	24 % (12 %; 36 %)	27 % (14 %; 39 %)
Aiempi biologinen ja/tai JAK-estäjähoito epäonnistunut ^g	7 % (N = 75)	40 % (N = 77)	40 % (N = 88)	32 % (21 %; 43 %)	34 % (23 %; 45 %)
Endoskooppinen paraneminen^j					
Kokonaispotilasjoukko ^d	19 % (N = 190)	49 % (N = 188)	52 % (N = 190)	30 % (21 %; 38 %) ^e	31 % (22 %; 40 %) ^e
Ei aiempaa biologista tai JAK-estäjähoitoa ^f	26 % (N = 108)	53 % (N = 105)	59 % (N = 96)	27 % (15 %; 40 %)	30 % (18 %; 42 %)
Aiempi biologinen ja/tai JAK-estäjähoito epäonnistunut ^g	8 % (N = 75)	45 % (N = 77)	42 % (N = 88)	36 % (24 %; 48 %)	35 % (23 %; 46 %)
Histologis-endoskooppinen limakalvon paraneminen^k					
Kokonaispotilasjoukko ^d	17 % (N = 190)	44 % (N = 188)	48 % (N = 190)	26 % (17 %; 34 %) ^e	30 % (21 %; 38 %) ^e
Ei aiempaa biologista tai JAK-estäjähoitoa ^f	23 % (N = 108)	50 % (N = 105)	56 % (N = 96)	26 % (14 %; 38 %)	30 % (17 %; 42 %)
Aiempi biologinen ja/tai JAK-estäjähoito epäonnistunut ^g	8 % (N = 75)	38 % (N = 77)	39 % (N = 88)	28 % (16 %; 39 %)	31 % (20 %; 43 %)
Kliininen vaste^l					
Kokonaispotilasjoukko ^d	43 % (N = 190)	78 % (N = 188)	75 % (N = 190)	34 % (25 %; 43 %) ^e	31 % (21 %; 40 %) ^e
Ei aiempaa biologista tai JAK-estäjähoitoa ^f	54 % (N = 108)	83 % (N = 105)	81 % (N = 96)	29 % (17 %; 41 %)	26 % (14 %; 39 %)
Aiempi biologinen ja/tai JAK-estäjähoito epäonnistunut ^g	28 % (N = 75)	70 % (N = 77)	67 % (N = 88)	41 % (27 %; 54 %)	39 % (26 %; 53 %)
Kliinisen remission säilyminen viikon 44 aikapisteessä potilailla, joilla todettiin kliininen remissio 12 viikkoa induktiohoidon jälkeen					
Kokonaispotilasjoukko ^q	34 % (N = 59)	61 % (N = 66)	72 % (N = 69)	26 % (9 %; 43 %) ^m	38 % (23 %; 54 %) ^e

Ei aiempaa biologista tai JAK-estäjähoitoa ^f	34 % (N = 41)	65 % (N = 43)	79 % (N = 48)	31 % (9 %; 51 %)	45 % (25 %; 62 %)
Aiempi biologinen ja/tai JAK-estäjähoito epäonnistunut ^g	27 % (N = 15)	60 % (N = 20)	56 % (N = 18)	33 % (-1 %; 62 %)	29 % (-6 %; 59 %)
Endoskooppinen normalisoituminenⁿ					
Kokonaispotilasjoukko ^d	15 % (N = 190)	35 % (N = 188)	34 % (N = 190)	18 % (10 %; 27 %) ^e	17 % (9 %; 25 %) ^e
Ei aiempaa biologista tai JAK-estäjähoitoa ^f	20 % (N = 108)	38 % (N = 105)	42 % (N = 96)	17 % (6 %; 29 %)	17 % (6 %; 29 %)
Aiempi biologinen ja/tai JAK-estäjähoito epäonnistunut ^g	8 % (N = 75)	31 % (N = 77)	24 % (N = 88)	21 % (10 %; 33 %)	16 % (6 %; 26 %)
Uupumuksessa todettu vaste^o					
Kokonaispotilasjoukko ^d	29 % (N = 190)	51 % (N = 188)	43 % (N = 190)	20 % (11 %; 29 %) ^e	13 % (3 %; 22 %) ^m
Ei aiempaa biologista tai JAK-estäjähoitoa ^f	36 % (N = 108)	51 % (N = 105)	53 % (N = 96)	15 % (2 %; 28 %)	16 % (3 %; 29 %)
Aiempi biologinen ja/tai JAK-estäjähoito epäonnistunut ^g	19 % (N = 75)	47 % (N = 77)	32 % (N = 88)	27 % (13 %; 40 %)	13 % (1 %; 26 %)
IBDQ-kyselyyn perustuva remissio^p					
Kokonaispotilasjoukko ^d	37 % (N = 190)	64 % (N = 188)	64 % (N = 190)	26 % (17 %; 36 %) ^e	26 % (16 %; 35 %) ^e
Ei aiempaa biologista tai JAK-estäjähoitoa ^f	49 % (N = 108)	68 % (N = 105)	74 % (N = 96)	19 % (6 %; 32 %)	24 % (11 %; 37 %)
Aiempi biologinen ja/tai JAK-estäjähoito epäonnistunut ^g	19 % (N = 75)	58 % (N = 77)	53 % (N = 88)	38 % (26 %; 50 %)	35 % (23 %; 48 %)

^a 100 mg guselkumabia injektiona ihon alle 8 viikon välein induktiohoito-ohjelman jälkeen.

^b 200 mg guselkumabia injektiona ihon alle 4 viikon välein induktiohoito-ohjelman jälkeen.

^c Ulostamistiheyttä koskevan osa-alueen pisteet 0 tai 1 eivätkä suureneet lähtötilanteesta, peräsuoliverenvuotoa koskevan osa-alueen pisteet 0 ja endoskopiaalöydöksiä koskevan osa-alueen pisteet 0 tai 1 eikä kosketusverenvuotoa.

^d Potilaat, joilla todettiin kliininen vaste 12 viikon kuluttua guselkumabin antamisesta laskimoon joko QUASAR-induktiohoitotutkimuksessa tai QUASAR-induktiohoidon annoshakututkimuksessa.

^e $p < 0,001$, satunnaistamisen ositustekijöillä korjattuun Cochran–Mantel–Haenszelin menetelmään perustuva korjattu hoitojen ero (95 %:n luottamusväli).

^f Lisäksi 7 potilasta lumeryhmässä, 6 potilasta 100 mg guselkumabia saaneessa ryhmässä ja 6 potilasta 200 mg guselkumabia saaneessa ryhmässä oli aiemmin altistunut jollekin biologiselle hoidolle tai JAK-estäjälle eivätkä nämä hoidot olleet epäonnistuneet.

^g Sisältää riittämättömän vasteen haavaiseen paksusuolitulehdukseen annettuun biologiseen hoitoon (TNF-estäjät, vedolitsumabi) ja/tai JAK-estäjään sekä vasteen häviämiseen näille hoitoille tai kyvyttömyyden sietää näitä hoitoja.

^h Ulostamistiheyttä koskevan osa-alueen pisteet 0 tai 1 eivätkä suureneet induktiohoidon lähtötilanteesta sekä peräsuoliverenvuotoa koskevan osa-alueen pisteet 0.

ⁱ Ei vaatinut kortikosteroidihoitoa vähintään 8 viikkoon ennen viikkoa 44 ja täytti myös kliinisen remission kriteerit viikon 44 aikapisteessä.

^j Endoskopiaalöydöksiä koskevan osa-alueen pisteet 0 tai 1 eikä kosketusverenvuotoa.

^k Seuraavien yhdistelmä: histologinen paraneminen (Geboes-pisteytyksen mukaan neutrofiilien infiltraatiota < 5 %:ssa kryptoista, ei kryptojen tuhoutumista eikä eroosioita, haavaumia eikä granulaatiokudosta) ja endoskooppinen paraneminen, kuten edellä määritelty.

^l Modifioitujen Mayo-pisteiden pieneneminen induktiohoidon lähtötilanteesta ≥ 30 % ja ≥ 2 pistettä ja joko peräsuoliverenvuotoa koskevassa osa-alueessa ≥ 1 pisteen pieneneminen lähtötilanteesta tai peräsuoliverenvuotoa koskevan osa-alueen pisteet 0 tai 1.

^m $p < 0,01$, satunnaistamisen ositustekijöillä korjattuun Cochran–Mantel–Haenszelin menetelmään perustuva korjattu hoitojen ero (95 %:n luottamusväli)

ⁿ Endoskopiaalöydöksiä koskevan osa-alueen pisteet 0.

^o Uupumusta arvioitiin PROMIS-Fatigue Short form 7a -kyselyllä. Uupumusta koskevaksi vasteeksi määriteltiin ≥ 7 pisteen paraneminen induktiohoidon lähtötilanteesta, mikä katsotaan kliinisesti merkittäväksi.

^p IBDQ-kyselyn kokonaispisteet ≥ 170 .

^q Tutkittavat, joilla todettiin kliininen remissio 12 viikon kuluttua guselkumabin antamisesta laskimoon joko QUASAR-induktiohoitotutkimuksessa tai QUASAR-induktiohoidon annoshakututkimuksessa.

^r Lisäksi 3 potilasta lumeryhmässä, 3 potilasta 100 mg guselkumabia saaneessa ryhmässä ja 3 potilasta 200 mg guselkumabia saaneessa ryhmässä oli aiemmin altistunut jollekin biologiselle hoidolle tai JAK-estäjälle eivätkä nämä hoidot olleet epäonnistuneet.

QUASAR IS -induktiohoitotutkimuksessa ja QUASAR MS -ylläpitohoitotutkimuksessa guselkumabin teho ja turvallisuus osoitettiin yhdenmukaisesti riippumatta iästä, sukupuolesta, etnisestä taustasta, painosta ja aiemmasta hoidosta biologisella valmisteella tai JAK-estäjällä.

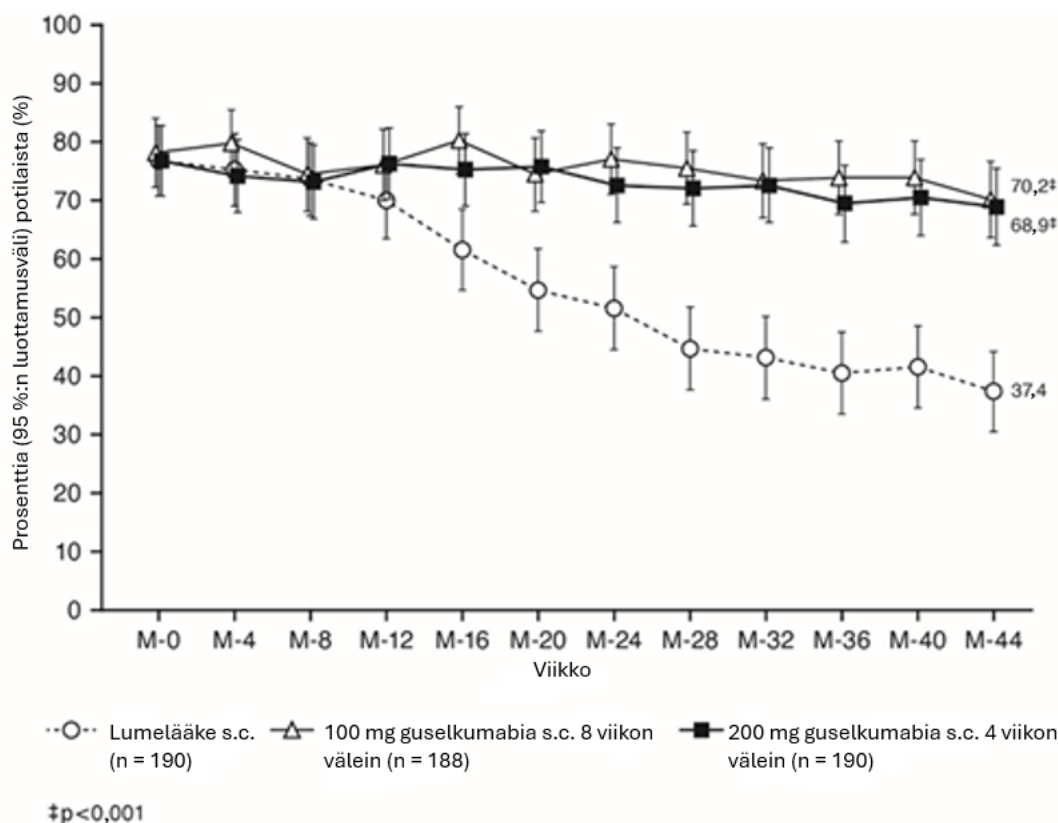
QUASAR MS -ylläpitohoitotutkimuksessa potilaat, joilla oli suuri tulehdustaakka induktiohoidon päättymisen jälkeen, saivat lisähyötyä 200 mg:n guselkumabiannoksista ihon alle 4 viikon välein verrattuna 100 mg ihon alle 8 viikon välein annostukseen. Näiden kahden guselkumabiannosryhmän välillä havaittiin viikon 44 aikapisteessä seuraavien päätetapahtumien osalta kliinisesti merkittäviä > 15 %:n numeerisia eroja potilailla, joiden CRP-pitoisuus oli > 3 mg/l induktiohoidon päättymisen jälkeen: kliininen remissio (48 % annoksen 200 mg 4 viikon välein yhteydessä vs. 30 % annoksen 100 mg 8 viikon välein yhteydessä), kliinisen remission säilyminen (88 % annoksen 200 mg 4 viikon välein yhteydessä vs. 50 % annoksen 100 mg 8 viikon välein yhteydessä), kliininen remissio ilman kortikosteroideja (46 % annoksen 200 mg 4 viikon välein yhteydessä vs. 30 % annoksen 100 mg 8 viikon välein yhteydessä), endoskooppinen paraneminen (52 % annoksen 200 mg 4 viikon välein yhteydessä vs. 35 % annoksen 100 mg 8 viikon välein yhteydessä) ja histologis-endoskooppinen limakalvon paraneminen (46 % annoksen 200 mg 4 viikon välein yhteydessä vs. 29 % annoksen 100 mg 8 viikon välein yhteydessä).

QUASAR MS -ylläpitohoitotutkimukseen otettiin mukaan 31 potilasta, joilla induktiohoidon lähtötilanteen modifioidut Mayo-pisteet olivat 4, mukaan lukien endoskopiaalöydösten osa-alueen pisteet 2 tai 3 ja peräsuoliverenvuotoa koskevat pisteet ≥ 1 ja joilla todettiin kliininen vaste 12 viikon kuluttua guselkumabin antamisesta laskimoon QUASAR IS -induktiiohoitotutkimuksessa tai QUASAR- induktiohoidon annoshakututkimuksessa. Näillä potilailla guselkumabin teho lumelääkkeeseen verrattuna viikon 44 aikapisteessä oli kliinisellä remissiolla, kliinisellä vasteella ja endoskooppisella paranemisella mitattuna yhdenmukainen kokonaispotilasjoukon kanssa.

Oireenmukainen remissio ajan kuluessa

QUASAR MS -ylläpitohoitotutkimuksessa oireenmukainen remissio, joksi määriteltiin ulostamistiheyttä koskevan osa-alueen pisteet 0 tai 1 eikä pisteiden suurenemista induktiohoidon lähtötilanteesta, ja peräsuoliverenvuotoa koskevan osa-alueen pisteet 0, säilyi kummassakin guselkumabihoitoryhmässä viikkoon 44 saakka, kun taas lumelääkeryhmässä näissä havaittiin huononemista (kuva 8):

Kuva 8. Oireenmukaisessa remissiossa olevien potilaiden osuus QUASAR MS -ylläpitohoitotutkimuksen viikkoon 44 mennessä



Pidennettyyn guselkumabihoitoon viikolla 24 vasteen saaneet

Guselkumabihoitoa saaneet potilaat, jotka eivät olleet saavuttaneet kliinistä vastetta induktiohoidon viikolla 12, saivat 200 mg guselkumabia ihon alle viikoilla 12, 16 ja 20. QUASAR IS -induktiohoitotutkimuksessa 120 guselkumabihoitoa saaneesta potilaasta, joilla ei ollut kliinistä vastetta induktiohoidon viikolla 12, 66:lla (55 %) todettiin kliininen vaste viikolla 24. Potilaat, joilla oli vaste guselkumabihoitoon viikolla 24, otettiin mukaan QUASAR MS -ylläpitohoitotutkimukseen, jossa he saivat 200 mg guselkumabia ihon alle 4 viikon välein. Näistä QUASAR MS -ylläpitohoitotutkimuksen 123 potilaasta 83:lla (67 %) kliininen vaste oli säilynyt ja 37:llä (30 %) todettiin kliininen remissio viikon 44 aikapisteessä.

Tehon saavuttaminen uudelleen guselkumabihoitovasteen hävittyä

Yhdeksäntoista potilasta, jotka saivat 100 mg guselkumabia ihon alle 8 viikon välein ja joilla vaste hävisi ensimmäisen kerran (10 %) QUASAR MS -ylläpitohoitotutkimuksen viikkojen 8 ja 32 välillä, sai sokkoutetun guselkumabiannoksen 200 mg guselkumabia ihon alle 4 viikon välein. Yhdellätoista näistä potilaista (58 %) todettiin oireenmukainen vaste, ja 5 potilaalla (26 %) todettiin oireenmukainen remissio 12 viikon jälkeen.

Histologinen ja endoskooppinen arviointi

Histologiseksi remissioksi määriteltiin Geboesin histologiset pisteet ≤ 2 B.0 (Geboes-pisteytyksen mukaan limakalvoilla [sekä limakalvon tukikerroksessa että epiteelissä] ei neutrofiilejä, ei kryptojen tuhoutumista eikä eroosioita, haavaumia eikä granulaatiokudosta). QUASAR IS -induktiohoitotutkimuksessa histologinen remissio todettiin viikon 12 aikapisteessä 40 %:lla guselkumabihoitoa saaneista potilaista ja 19 %:lla lumeryhmän potilaista. QUASAR MS -ylläpitohoitotutkimuksessa histologinen remissio todettiin viikon 44 aikapisteessä 59 %:lla 100 mg guselkumabia ihon alle 8 viikon välein saaneista potilaista ja 61 %:lla 200 mg guselkumabia ihon alle 4 viikon välein saaneista potilaista sekä 27 %:lla lumeryhmän potilaista.

Limakalvon endoskooppiseksi normalisoitumiseksi määriteltiin endoskopia-lyödyksiä koskevan osa-alueen pisteet 0. QUASAR IS -induktiiohoitotutkimuksessa endoskooppinen normalisoituminen todettiin viikon 12 aikapisteessä 15 %:lla guselkumabihoitoa saaneista potilaista ja 5 %:lla lumeryhmän potilaista.

Limakalvon yhdistetyt histologis-endoskooppiset päätetapahtumat

Oireenmukaisen remission, endoskooppisen normalisoitumisen, histologisen remission ja ulosteen kalprotektiinipitoisuuden ≤ 250 mg/kg yhdistelmä todettiin viikon 44 aikapisteessä suuremmalla osalla 100 mg guselkumabia ihon alle 8 viikon välein tai 200 mg guselkumabia ihon alle 4 viikon välein saaneista kuin lumelääkettä saaneista potilaista (22 %:lla 100 mg guselkumabia ihon alle 8 viikon välein saaneista, 28 %:lla 200 mg guselkumabia ihon alle 4 viikon välein saaneista vs. 9 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista).

Terveysteen liittyvä elämänlaatu

QUASAR IS -induktiiohoitotutkimuksessa guselkumabia saaneilla potilailla todettiin viikon 12 aikapisteessä tulehduksellisen suolistosairauden (IBD) suhteen spesifisessä elämänlaadussa suurempaa ja kliinisesti merkittävää paranemista lähtötilanteesta kuin lumelääkettä saaneilla. Tulehduksellisen suolistosairauden suhteen spesifistä elämänlaatua arvioitiin IBDQ-kokonaispisteiden ja kaikkien IBDQ-osa-alueiden (suulisto-oireet, mukaan lukien vatsakipu ja ulostamispacko, systeemiset toiminnot, emotionaaliset toiminnot ja sosiaaliset toiminnot) perusteella. Tämä paraneminen säilyi guselkumabihoitoa QUASAR MS -ylläpitohoitotutkimuksessa saaneilla potilailla viikkoon 44 saakka.

Haavaiseen paksusuolitulehdukseen liittyvä sairaalahoito

QUASAR IS -induktiiohoitotutkimuksen viikkoon 12 mennessä pienempi osuus guselkumabiryhmän kuin lumeryhmän potilaista oli joutunut sairaalahoitoon haavaisten paksusuolitulehduksen vuoksi (guselkumabiryhmässä 1,9 %, 8/421 vs. lumeryhmässä 5,4 %, 15/280).

Crohnin tauti

Guselkumabin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kolmessa vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa aikuisilla potilailla, joilla oli keskivaikea tai vaikea aktiivinen Crohnin tauti ja joiden vaste suun kautta otettaviin kortikosteroideihin, tavanomaisiin immunomodulaattoreihin (atsatiopriini, merkaptopuriini, metotreksaatti) ja/tai biologiseen hoitoon (TNF-estäjät tai vedolitsumabi) oli ollut riittämätön, joiden vaste näihin oli hävinnyt tai jotka eivät olleet sietäneet tällaisia hoitoja. Kyseiset tutkimukset olivat kaksi 48 viikon pituista satunnaistettua, kaksoissokkoutettua, lumevalmisteella ja vaikuttavalla aineella (ustekinumabi) kontrolloitua rinnakkaisryhmillä tehtyä monikeskustutkimusta, joiden tutkimusasetelmat olivat identtiset (GALAXI 2 ja GALAXI 3), sekä yksi 24 viikon pituinen satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu, rinnakkaisryhmillä tehty monikeskustutkimus (GRAVITI). Kaikissa kolmessa tutkimuksessa oli treat-through-tutkimusasetelma, mikä tarkoitti, että guselkumabihoitoon (tai GALAXI 2- ja GALAXI 3 -tutkimuksissa ustekinumabihoitoon) satunnaistetut potilaat jatkoivat samaa heille osoitettua hoitoa koko tutkimuksen ajan.

GALAXI 2 ja GALAXI 3

Vaiheen III GALAXI 2- ja GALAXI 3 -tutkimuksissa keskivaikean tai vaikean aktiivisen Crohnin taudin määritelmä oli CDAI (Crohn's Disease Activity Index) -pisteet ≥ 220 – ≤ 450 ja SES-CD (Simple Endoscopic Score for CD) -pisteet ≥ 6 (tai ≥ 4 , jos potilaalla oli ileumiin rajoittunut tauti). Muita kriteereitä GALAXI 2/3 -tutkimuksissa olivat keskimääräistä päivittäistä ulostustiheyttä koskevat pisteet > 3 tai keskimääräiset päivittäistä vatsakipua koskevat pisteet > 1 .

GALAXI 2- ja GALAXI 3 -tutkimuksissa potilaat satunnaistettiin suhteessa 2:2:2:1 saamaan 200 mg guselkumabia laskimoon induktiohoitona viikoilla 0, 4 ja 8 ja sen jälkeen 200 mg guselkumabia ihon alle neljän viikon välein ylläpitohoitona tai 200 mg guselkumabia laskimoon induktiohoitona viikoilla 0, 4 ja 8 ja sen jälkeen 100 mg guselkumabia ihon alle kahdeksan viikon välein ylläpitohoitona tai noin 6 mg/kg ustekinumabia laskimoon induktiohoitona viikolla 0 ja sen jälkeen 90 mg ustekinumabia ihon alle kahdeksan viikon välein ylläpitohoitona tai lumelääkettä. Tutkittavat, jotka eivät saaneet vastetta lumelääkkeeseen, saivat viikosta 12 alkaen ustekinumabia.

GALAXI 2- (n = 508) ja GALAXI 3 (n = 513) -tutkimuksissa arvioitiin yhteensä 1 021 potilasta. Iän mediaani oli 34 vuotta (vaihteluväli 18–83 vuotta); 57,6 % oli miehiä, ja 74,3 % identifioitui valkoihoisiksi, 21,3 % aasialaisiksi ja 1,5 % mustaihoisiksi.

GALAXI 2 -tutkimuksessa 52,8 %:lla potilaista vähintään yksi aiempi biologinen hoito oli epäonnistunut (50,6 % ei ollut sietänyt vähintään yhtä aiempaa TNF α -estäjähoitoa tai se oli epäonnistunut, 7,5 % ei ollut sietänyt aiempaa vedolitsumabihoitoa tai se oli epäonnistunut), 41,9 % ei ollut aiemmin saanut biologista hoitoa ja 5,3 % oli aiemmin saanut biologista hoitoa eikä hoito ollut epäonnistunut. Lähtötilanteessa 37,4 % potilaista sai suun kautta otettavia kortikosteroideja ja 29,9 % potilaista sai tavanomaisia immunomodulaattoreita.

GALAXI 3 -tutkimuksessa 51,9 %:lla potilaista vähintään yksi aiempi biologinen hoito oli epäonnistunut (50,3 % ei ollut sietänyt vähintään yhtä aiempaa TNF α -estäjähoitoa tai se oli epäonnistunut), 41,5 % ei ollut aiemmin saanut biologista hoitoa ja 6,6 % oli aiemmin saanut biologista hoitoa eikä hoito ollut epäonnistunut. Lähtötilanteessa 36,1 % potilaista sai suun kautta otettavia kortikosteroideja ja 30,2 % potilaista sai tavanomaisia immunomodulaattoreita.

Rinnakkaisten ensisijaisten ja tärkeimpien toissijaisten päätetapahtumien tulosten vertailu lumelääkkeeseen GALAXI 2- ja GALAXI 3 -tutkimuksissa esitetään taulukoissa 15 (viikko 12) ja 16 (viikko 48). Tärkeimpien toissijaisten päätetapahtumien viikon 48 tulosten vertailu ustekinumabiin esitetään taulukoissa 17 ja 18.

Taulukko 15. Guselkumabi-hoidolla rinnakkaiset ensisijaiset päätetapahtumat ja tärkeimmät toissijaiset tehon päätetapahtumat GALAXI 2- ja GALAXI 3 -tutkimusten viikon 12 aikapisteessä saavuttaneiden potilaiden osuus verrattuna lumelääkkeeseen

	GALAXI 2		GALAXI 3	
	Lumelääke %	Guselkumabi laskimoon induktihoitona ^a %	Lumelääke %	Guselkumabi laskimoon induktihoitona ^a %
Rinnakkaiset ensisijaiset päätetapahtumat				
Kliininen remissio^b viikon 12 aikapisteessä				
Kokonaispotilasjoukko	22 % (N = 76)	47 % ⁱ (N = 289)	15 % (N = 72)	47 % ⁱ (N = 293)
Ei aiempaa biologista hoitoa ^c	18 % (N = 34)	50 % (N = 121)	15 % (N = 27)	50 % (N = 123)
Aiempi biologinen hoito epäonnistunut ^d	23 % (N = 39)	45 % (N = 150)	15 % (N = 39)	47 % (N = 150)
Endoskooppinen vaste^e viikon 12 aikapisteessä				
Kokonaispotilasjoukko	11 % (N = 76)	38 % ⁱ (N = 289)	14 % (N = 72)	36 % ⁱ (N = 293)
Ei aiempaa biologista hoitoa ^c	15 % (N = 34)	51 % (N = 121)	22 % (N = 27)	41 % (N = 123)
Aiempi biologinen hoito epäonnistunut ^d	5 % (N = 39)	27 % (N = 150)	8 % (N = 39)	31 % (N = 150)
Tärkeimmät toissijaiset tehon päätetapahtumat				
PRO-2-remissio^f viikon 12 aikapisteessä				
Kokonaispotilasjoukko	21 % (N = 76)	43 % ⁱ (N = 289)	14 % (N = 72)	42 % ⁱ (N = 293)
Ei aiempaa biologista hoitoa ^c	24 % (N = 34)	43 % (N = 121)	15 % (N = 27)	47 % (N = 123)
Aiempi biologinen hoito epäonnistunut ^d	13 % (N = 39)	41 % (N = 150)	13 % (N = 39)	39 % (N = 150)
Uupumuksen suhteen todettu vaste^g viikon 12 aikapisteessä				
Kokonaispotilasjoukko	29 % (N = 76)	45 % ^j (N = 289)	18 % (N = 72)	43 % ⁱ (N = 293)
Ei aiempaa biologista hoitoa ^c	32 % (N = 34)	48 % (N = 121)	19 % (N = 27)	46 % (N = 123)

Aiempi biologinen hoito epäonnistunut ^d	26 % (N = 39)	41 % (N = 150)	18 % (N = 39)	43 % (N = 150)
Endoskooppinen remissio^h viikon 12 aikapisteessä				
Kokonaispotilasjoukko	1 % (N = 76)	15 % (N = 289)	8 % (N = 72)	16 % (N = 293)
Ei aiempaa biologista hoitoa ^c	3 % (N = 34)	22 % (N = 121)	19 % (N = 27)	25 % (N = 123)
Aiempi biologinen hoito epäonnistunut ^d	0 % (N = 39)	9 % (N = 150)	0 % (N = 39)	9 % (N = 150)

a 200 mg guselkumabia laskimoon induktiohoitona viikolla 0, viikolla 4 ja viikolla 8 – Tässä sarakkeessa kaksi guselkumabihoitoryhmää on yhdistetty, sillä potilaat saivat samansuuruisina annoksina laskimoon annettavan induktiohoito-ohjelman ennen viikon 12 aikapistettä.

b Kliiniseksi remissioksi on määritelty CDAI-pisteet < 150.

c Lisäksi 9 potilasta lumeryhmässä ja 38 potilasta 200 mg guselkumabia laskimoon saaneessa ryhmässä oli aiemmin altistunut biologiselle hoidolle eikä hoito ollut epäonnistunut.

d Sisältää riittämättömän vasteen Crohnin tautiin annettuun biologiseen hoitoon (TNF-estäjät, vedolitsumabi) sekä vasteen häviämisen näille hoidoille tai kyvyttömyyden sietää näitä hoitoja.

e Endoskooppiseksi vasteeksi on määritelty SES-CD-pisteiden ≥ 50 %:n paraneminen lähtötilanteesta tai SES-CD-pisteet ≤ 2 .

f PRO-2-remissioksi on määritelty vatsakipua koskevat keskimääräiset päivittäiset pisteet enintään 1 ja ulostustiheyttä koskevat keskimääräiset päivittäiset pisteet enintään 3 eikä vatsakivun pahenemista tai ulostustiheyden lisääntymistä lähtötilanteesta.

g Uupumuksen suhteen todetuksi vasteeksi on määritelty ≥ 7 pisteen paraneminen PROMIS Fatigue Short Form 7a -kyselyssä.

h Endoskooppiseksi remissioksi on määritelty SES-CD-pisteet ≤ 2 .

i $p < 0,001$

j $p < 0,05$

Taulukko 16. Guselkumabi-hoidolla tärkeimmät toissijaiset tehon päätetapahtumat GALAXI 2- ja GALAXI 3 -tutkimusten viikon 48 aikapisteessä saavuttaneiden potilaiden osuus verrattuna lumelääkkeeseen

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Lumelääke	Guselkumabi laskimoon induktiohoitona → 100 mg injektiona ihon alle 8 viikon välein ^a	Guselkumabi laskimoon induktiohoitona → 200 mg injektiona ihon alle 4 viikon välein ^b	Lumelääke (N = 72)	Guselkumabi laskimoon induktiohoitona → 100 mg injektiona ihon alle 8 viikon välein ^a	Guselkumabi laskimoon induktiohoitona → 200 mg injektiona ihon alle 4 viikon välein ^b
Kliininen remissio ilman kortikosteroideja^c viikon 48 aikapisteessä^f						
Kokonaispotilasjoukko	12 % (N = 76)	45 % ^e (N = 143)	51 % ^e (N = 146)	14 % (N = 72)	44 % ^e (N = 143)	48 % ^e (N = 150)
Endoskooppinen vaste^d viikon 48 aikapisteessä^f						
Kokonaispotilasjoukko	7 % (N = 76)	38 % ^e (N = 143)	38 % ^e (N = 146)	6 % (N = 72)	33 % ^e (N = 143)	36 % ^e (N = 150)

a 200 mg guselkumabia laskimoon induktiohoitona viikolla 0, viikolla 4 ja viikolla 8, jonka jälkeen 100 mg guselkumabia ihon alle 8 viikon välein enintään 48 viikon ajan.

b 200 mg guselkumabia laskimoon induktiohoitona viikolla 0, viikolla 4 ja viikolla 8, jonka jälkeen 200 mg guselkumabia ihon alle 4 viikon välein enintään 48 viikon ajan.

c Kliiniseksi remissioksi ilman kortikosteroideja määriteltiin CDAI-pisteet < 150 viikon 48 aikapisteessä eikä kortikosteroidihoitoa viikon 48 aikapisteessä.

d Endoskooppiseksi vasteeksi on määritelty SES-CD-pisteiden ≥ 50 %:n paraneminen lähtötilanteesta tai SES-CD-pisteet ≤ 2 .

e $p < 0,001$

f Riittämättömän vasteen kriteerit viikon 12 aikapisteessä täyttäneiden tutkittavien suhteen katsottiin, ettei heillä ollut vastetta viikon 48 aikapisteessä hoitohaarasta riippumatta.

Taulukko 17. Guselkumabi-hoidolla tärkeimmät toissijaiset tehon päätetapahtumat GALAXI 2- ja GALAXI 3 -tutkimusten viikon 48 aikapisteessä saavuttaneiden potilaiden osuus verrattuna ustekinumabiin

GALAXI 2				GALAXI 3		
	6 mg/kg ustekinumabia laskimoon induktiohoitona → 90 mg injektiona ihon alle 8 viikon välein ^a	Guselkumabi laskimoon induktiohoitona → 100 mg injektiona ihon alle 8 viikon välein ^b	Guselkumabi laskimoon induktiohoitona → 200 mg injektiona ihon alle 4 viikon välein ^c	6 mg/kg ustekinumabia laskimoon induktiohoitona → 90 mg injektiona ihon alle 8 viikon välein ^a	Guselkumabi laskimoon induktiohoitona → 100 mg injektiona ihon alle 8 viikon välein ^b	Guselkumabi laskimoon induktiohoitona → 200 mg injektiona ihon alle 4 viikon välein ^c
Kliininen remissio viikon 48 aikapisteessä ja endoskooppinen vaste^d viikon 48 aikapisteessä						
Kokonaispotilasjoukko	39 % (N = 143)	42 % (N = 143)	49 % (N = 146)	28 % (N = 148)	41 % ^k (N = 143)	45 % ^k (N = 150)
Endoskooppinen vaste^e viikon 48 aikapisteessä^l						
Kokonaispotilasjoukko	42 % (N = 143)	49 % (N = 143)	56 % (N = 146)	32 % (N = 148)	47 % (N = 143)	49 % (N = 150)
Endoskooppinen remissio^f viikon 48 aikapisteessä						
Kokonaispotilasjoukko	20 % (N = 143)	27 % (N = 143)	24 % (N = 146)	13 % (N = 148)	24 % ^k (N = 143)	19 % (N = 150)
Kliininen remissio^g viikon 48 aikapisteessä						
Kokonaispotilasjoukko	65 % (N = 143)	64 % (N = 143)	75 % (N = 146)	61 % (N = 148)	66 % (N = 143)	66 % (N = 150)
Kliininen remissio ilman kortikosteroideja^h viikon 48 aikapisteessä^l						
Kokonaispotilasjoukko	61 % (N = 143)	63 % (N = 143)	71 % (N = 146)	59 % (N = 148)	64 % (N = 143)	64 % (N = 150)
Pysyvä kliininen remissioⁱ viikon 48 aikapisteessä						
Kokonaispotilasjoukko	45 % (N = 143)	46 % (N = 143)	52 % (N = 146)	39 % (N = 148)	50 % (N = 143)	49 % (N = 150)
PRO-2-remissio^j viikon 48 aikapisteessä						
Kokonaispotilasjoukko	59 % (N = 143)	60 % (N = 143)	69 % (N = 146)	53 % (N = 148)	58 % (N = 143)	56 % (N = 150)

- ^a 6 mg/kg ustekinumabia laskimoon induktiohoitona viikolla 0, jonka jälkeen 90 mg ustekinumabia ihon alle 8 viikon välein enintään 48 viikon ajan.
- ^b 200 mg guselkumabia laskimoon induktiohoitona viikolla 0, viikolla 4 ja viikolla 8, jonka jälkeen 100 mg guselkumabia ihon alle 8 viikon välein enintään 48 viikon ajan.
- ^c 200 mg guselkumabia laskimoon induktiohoitona viikolla 0, viikolla 4 ja viikolla 8, jonka jälkeen 200 mg guselkumabia ihon alle 4 viikon välein enintään 48 viikon ajan.
- ^d Kliinisen remission ja endoskooppisen vasteen yhdistelmä, kuten määritelty jäljempänä.
- ^e Endoskooppiseksi vasteeksi on määritelty SES-CD-pisteiden ≥ 50 %:n paraneminen lähtötilanteesta tai SES-CD-pisteet ≤ 2 .
- ^f Endoskooppiseksi remissioksi on määritelty SES-CD-pisteet ≤ 2 .
- ^g Kliiniseksi remissioksi on määritelty CDAI-pisteet < 150 .
- ^h Kliiniseksi remissioksi ilman kortikosteroideja on määritelty CDAI-pisteet < 150 viikon 48 aikapisteessä eikä kortikosteroidihoitoa viikon 48 aikapisteessä.
- ⁱ Pysyväksi kliiniseksi remissioksi on määritelty CDAI-pisteet < 150 , jotka todetaan ≥ 80 %:lla kaikista käynneistä viikon 12 ja viikon 48 välillä (vähintään kahdeksalla käynnillä kymmenestä), jonka täytyy sisältää viikko 48.
- ^j PRO-2-remissioksi on määritelty vatsakipua koskevat keskimääräiset päivittäiset pisteet enintään 1 ja ulostustiheyttä koskevat keskimääräiset päivittäiset pisteet enintään 3 eikä vatsakivun pahenemista tai ulostustiheyden lisääntymistä lähtötilanteesta.
- ^k $p < 0,05$
- ^l Vasteet arvioitiin viikon 48 aikapisteessä riippumatta kliinisestä vasteesta viikon 12 aikapisteessä.

Taulukko 18. Guselkumabi-hoidolla tehon päätetapahtumat yhdistettyjen GALAXI 2- ja GALAXI 3 -tutkimusten viikon 48 aikapisteessä saavuttaneiden potilaiden osuus verrattuna ustekinumabiin

	6 mg/kg ustekinumabia laskimoon induktiohoitona → 90 mg injektiona ihon alle 8 viikon välein^a	Guselkumabi laskimoon induktiohoitona → 100 mg injektiona ihon alle 8 viikon välein^b	Guselkumabi laskimoon induktiohoitona → 200 mg injektiona ihon alle 4 viikon välein^c
Kliininen remissio viikon 48 aikapisteessä ja endoskooppinen vaste^d viikon 48 aikapisteessä			
Kokonaispotilasjoukko	34 % (N = 291)	42 % (N = 286)	47 % (N = 296)
Ei aiempaa biologista hoitoa ^e	43 % (N = 121)	51 % (N = 116)	55 % (N = 128)
Aiempi biologinen hoito epäonnistunut ^f	26 % (N = 156)	37 % (N = 153)	41 % (N = 147)
Endoskooppinen vaste^g viikon 48 aikapisteessä			
Kokonaispotilasjoukko	37 % (N = 291)	48 % (N = 286)	53 % (N = 296)
Ei aiempaa biologista hoitoa ^e	43 % (N = 121)	59 % (N = 116)	59 % (N = 128)
Aiempi biologinen hoito epäonnistunut ^f	31 % (N = 156)	43 % (N = 153)	47 % (N = 147)
Endoskooppinen remissio^h viikon 48 aikapisteessä			
Kokonaispotilasjoukko	16 % (N = 291)	25 % (N = 286)	21 % (N = 296)
Ei aiempaa biologista hoitoa ^e	19 % (N = 121)	34 % (N = 116)	27 % (N = 128)
Aiempi biologinen hoito epäonnistunut ^f	13 % (N = 156)	21 % (N = 153)	14 % (N = 147)

Kliininen remissioⁱ viikon 48 aikapisteessä			
Kokonais-potilasjoukko	63 % (N = 291)	65 % (N = 286)	70 % (N = 296)
Ei aiempaa biologista hoitoa ^e	75 % (N = 121)	73 % (N = 116)	77 % (N = 128)
Aiempi biologinen hoito epäonnistunut ^f	53 % (N = 156)	61 % (N = 153)	64 % (N = 147)

^a 6 mg/kg ustekinumabia laskimoon induktiohoitona viikolla 0, jonka jälkeen 90 mg ustekinumabia ihon alle 8 viikon välein enintään 48 viikon ajan.

^b 200 mg guselkumabia laskimoon induktiohoitona viikolla 0, viikolla 4 ja viikolla 8, jonka jälkeen 100 mg guselkumabia ihon alle 8 viikon välein enintään 48 viikon ajan.

^c 200 mg guselkumabia laskimoon induktiohoitona viikolla 0, viikolla 4 ja viikolla 8, jonka jälkeen 200 mg guselkumabia ihon alle 4 viikon välein enintään 48 viikon ajan.

^d Kliinisen remission ja endoskooppisen vasteen yhdistelmä, kuten määritelty jäljempänä.

^e Lisäksi 14 potilasta ustekinumabiryhmässä, 21 potilasta 200 mg guselkumabia ihon alle 4 viikon välein saaneessa ryhmässä ja 17 potilasta 100 mg guselkumabia ihon alle 8 viikon välein saaneessa ryhmässä oli aiemmin altistunut biologiselle hoidolle eikä hoito ollut epäonnistunut.

^f Sisältää riittämättömän vasteen Crohnin tautiin annettuun biologiseen hoitoon (TNF-estäjät, vedolitsumabi) sekä vasteen häviämisen näille hoidoille tai kyvyttömyyden sietää näitä hoitoja.

^g Endoskooppiseksi vasteeksi on määritelty SES-CD-pisteiden ≥ 50 %:n paraneminen lähtötilanteesta tai SES-CD-pisteet ≤ 2 .

^h Endoskooppiseksi remissioksi on määritelty SES-CD-pisteet ≤ 2 .

ⁱ Kliiniseksi remissioksi on määritelty CDAI-pisteet < 150 .

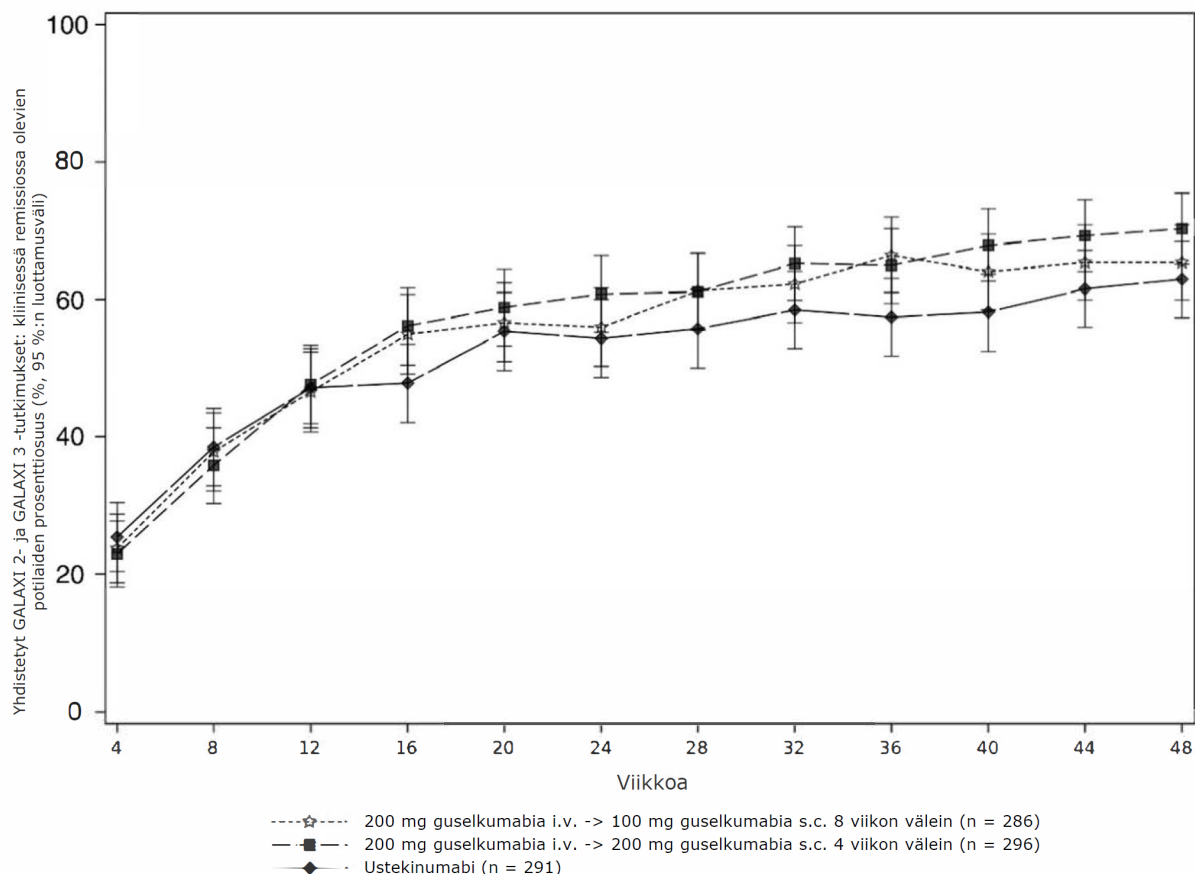
GALAXI 2- ja GALAXI 3 -tutkimuksissa guselkumabin teho ja turvallisuus osoitettiin yhdenmukaisesti iästä, sukupuolesta, etnisestä taustasta ja painosta riippumatta.

Yhdistettyjen vaiheen III GALAXI-tutkimusten potilaiden osajoukkoanalyysissä potilaat, joilla oli suuri tulehdustaakka induktiohoidon päättymisen jälkeen, saivat lisähyötyä 200 mg:n guselkumabiannoksista ihon alle 4 viikon välein verrattuna 100 mg:n annoksina ihon alle 8 viikon välein annettuun ylläpitohoitoon. Potilailla, joiden CRP-arvo oli induktiohoidon päättymisen jälkeen > 5 mg/l, havaittiin kahden guselkumabiannosryhmän välillä kliinisesti merkittävä ero kliinistä remissiota viikon 48 aikapisteessä koskevista päätetapahtumissa (100 mg ihon alle 8 viikon välein 54,1 % vs. 200 mg ihon alle 4 viikon välein 71,0 %), endoskooppisessa vasteessa viikon 48 aikapisteessä (100 mg ihon alle 8 viikon välein 36,5 % vs. 200 mg ihon alle 4 viikon välein 50,5 %) ja PRO-2-remissiossa viikon 48 aikapisteessä (100 mg ihon alle 8 viikon välein 51,8 % vs. 200 mg ihon alle 4 viikon välein 61,7 %).

Kliininen remissio ajan kuluessa

CDAI-pisteet kirjattiin potilaiden jokaisella käynnillä. Kliinisessä remissiossa olevien potilaiden osuus viikkoon 48 mennessä esitetään kuvassa 9.

Kuva 9. Kliinisessä remissiassa olevien potilaiden osuus yhdistettyjen GALAXI 2- ja GALAXI 3 -tutkimusten viikkoon 48 mennessä



Terveysteen liittyvä elämänlaatu

Guselkumabihoitoryhmissä havaittiin viikon 12 aikapisteessä elämänlaadun paranemista lähtötilanteesta enemmän kuin lumehoidon yhteydessä, mikä todettiin tulehduksellista suolistosairautta (IBD) koskevan spesifisen elämänlaatu-arvioinnin IBDQ-kokonaispisteillä arvioituna. Tämä paraneminen säilyi kummassakin tutkimuksessa viikkoon 48 saakka.

GRAVITI

Vaiheen III GRAVITI-tutkimuksessa keskivaikean tai vaikean aktiivisen Crohnin taudin määritelmä oli CDAI-pisteet ≥ 220 – ≤ 450 ja Crohnin tautia koskevat (SES-CD) pisteet ≥ 6 (tai ≥ 4 , jos potilaalla oli ileumiin rajoittunut tauti) sekä keskimääräinen päivittäinen ulostamistiheys ≥ 4 tai keskimääräiset päivittäiset vatsakipua koskevat pisteet ≥ 2 .

GRAVITI-tutkimuksessa potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1:1 saamaan 400 mg guselkumabia ihon alle induktiohoitona viikoilla 0, 4 ja 8 ja sen jälkeen 100 mg guselkumabia 8 viikon välein ihon alle ylläpitohoitona tai 400 mg guselkumabia ihon alle induktiohoitona viikoilla 0, 4 ja 8 ja sen jälkeen 200 mg guselkumabia 4 viikon välein ihon alle ylläpitohoitona tai lumelääkettä. Kaikki lumeryhmän potilaat, jotka täyttivät varalääkityksen kriteerit, saivat induktioannostuksena 400 mg guselkumabia ihon alle viikoilla 16, 20 ja 24 ja sen jälkeen 100 mg guselkumabia ihon alle 8 viikon välein.

Yhteensä 347 potilasta arvioitiin. Potilaiden iän mediaani oli 36 vuotta (vaihteluväli 18–83 vuotta); 58,5 % oli miehiä, ja 66 % identifioitui valkoihoisiksi, 21,9 % aasialaisiksi ja 2,6 % mustaihoisiksi.

GRAVITI-tutkimuksessa 46,4 %:lla potilaista vähintään yksi aiempi biologinen hoito oli epäonnistunut, 46,4 % ei ollut aiemmin saanut biologista hoitoa ja 7,2 % oli aiemmin saanut biologista hoitoa eikä hoito ollut epäonnistunut. Lähtötilanteessa 29,7 % potilaista sai suun kautta otettavia kortikosteroideja ja 28,5 % potilaista sai tavanomaisia immunomodulaattoreita.

Rinnakkaisten ensisijaisten ja tärkeimpien toissijaisten tehon päätetapahtumien viikon 12 aikapisteen tulosten vertailu lumelääkkeeseen esitetään taulukossa 19.

Taulukko 19. Guselkumabi-hoidolla rinnakkaiset ensisijaiset ja tärkeimmät toissijaiset tehon päätetapahtumat GRAVITI-tutkimuksen viikon 12 aikapisteessä saavuttaneiden potilaiden osuus verrattuna lumelääkkeeseen

	Lumelääke	400 mg guselkumabia injektiona ihon alle ^a
Rinnakkaiset ensisijaiset tehon päätetapahtumat		
Kliininen remissio^b viikon 12 aikapisteessä		
Kokonaispotilasjoukko	21 % (N = 117)	56 % ^c (N = 230)
Ei aiempaa biologista hoitoa ^d	25 % (N = 56)	50 % (N = 105)
Aiempi biologinen hoito epäonnistunut ^e	17 % (N = 53)	60 % (N = 108)
Endoskooppinen vaste^f viikon 12 aikapisteessä		
Kokonaispotilasjoukko	21 % (N = 117)	41 % ^c (N = 230)
Ei aiempaa biologista hoitoa ^d	27 % (N = 56)	49 % (N = 105)
Aiempi biologinen hoito epäonnistunut ^e	17 % (N = 53)	33 % (N = 108)
Tärkeimmät toissijaiset tehon päätetapahtumat		
Kliininen vaste^g viikon 12 aikapisteessä		
Kokonaispotilasjoukko	33 % (N = 117)	73 % ^c (N = 230)
Ei aiempaa biologista hoitoa ^d	38 % (N = 56)	68 % (N = 105)
Aiempi biologinen hoito epäonnistunut ^e	28 % (N = 53)	78 % (N = 108)
PRO-2-remissio^h viikon 12 aikapisteessä		
Kokonaispotilasjoukko	17 % (N = 117)	49 % ^c (N = 230)
Ei aiempaa biologista hoitoa ^d	18 % (N = 56)	44 % (N = 105)
Aiempi biologinen hoito epäonnistunut ^e	17 % (N = 53)	52 % (N = 108)

^a 400 mg guselkumabia ihon alle viikolla 0, viikolla 4 ja viikolla 8

^b Kliininen remissio: CDAI-pisteet < 150

^c p < 0,001

^d Lisäksi 8 potilasta lumeryhmässä ja 17 potilasta 400 mg guselkumabia ihon alle saaneessa ryhmässä oli aiemmin altistunut biologiselle hoidolle eikä hoito ollut epäonnistunut.

^e Sisältää riittämättömän vasteen Crohnin tautiin annettuun biologiseen hoitoon (TNF-estäjät, vedolitsumabi) sekä vasteen häviämisen näille hoidoille tai kyvyttömyyden sietää näitä hoitoja.

^f Endoskooppinen vaste: SES-CD-pisteiden paraneminen ≥ 50 % lähtötilanteesta.

^g Kliininen vaste: CDAI-pisteiden pieneneminen ≥ 100 pistettä lähtötilanteesta tai CDAI-pisteet < 150.

^h PRO-2-remissio: vatsakipua koskevat keskimääräiset päivittäiset pisteet enintään 1 ja ulostustiheyttä koskevat keskimääräiset päivittäiset pisteet enintään 3 eikä vatsakivun pahenemista tai ulostustiheyden lisääntymistä lähtötilanteesta.

Merkittävästi suuremmalla osuudella potilaista, jotka saivat 400 mg guselkumabia ihon alle induktiohoitona ja sen jälkeen 100 mg guselkumabia ihon alle 8 viikon välein tai 200 mg ihon alle 4 viikon välein, todettiin kliininen remissio viikon 24 aikapisteessä verrattuna lumelääkettä saaneisiin (400 mg guselkumabia ihon alle induktiohoitona ja sen jälkeen 100 mg guselkumabia ihon alle 8 viikon välein saaneista 60,9 % ja 400 mg guselkumabia ihon alle induktiohoitona ja sen jälkeen 200 mg ihon alle 4 viikon välein saaneista 58,3 % vs. lumehoitoa saaneista 21,4 %, kummankin vertailun p-arvo < 0,001). Kliininen remissio todettiin viikon 48 aikapisteessä 60 %:lla potilaista, jotka saivat 400 mg guselkumabia ihon alle induktiohoitona ja sen jälkeen 100 mg guselkumabia ihon alle 8 viikon välein, ja 66,1 %:lla potilaista, jotka saivat 400 mg guselkumabia ihon alle induktiohoitona ja sen jälkeen 200 mg ihon alle 4 viikon välein (kummankin p-arvo < 0,001 lumelääkkeeseen verrattuna).

Endoskooppinen vaste todettiin viikon 48 aikapisteessä 44,3 %:lla potilaista, jotka saivat 400 mg guselkumabia ihon alle induktiohoitona ja sen jälkeen 100 mg guselkumabia ihon alle 8 viikon välein,

ja 51,3 %:lla potilaista, jotka saivat 400 mg guselkumabia ihon alle induktiohoitona ja sen jälkeen 200 mg ihon alle 4 viikon välein (kummankin p-arvo < 0,001 lumelääkkeeseen verrattuna).

Terveysteen liittyvä elämänlaatu

GRAVITI-tutkimuksessa IBD-spesifisessä elämänlaadussa havaittiin kliinisesti merkittävää paranemista lumelääkkeeseen verrattuna arvioitaessa sitä IBDQ-kokonaispisteillä viikon 12 ja viikon 24 aikapisteissä.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset guselkumabin käytöstä läiskäpsoriaasin, nivelpsoriaasin, haavaisen paksusuolitulehduksen ja Crohnin taudin hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Terveille tutkittaville ihon alle annetun 100 mg:n kertainjektion jälkeen guselkumabin maksimipitoisuus (C_{max}) seerumissa oli keskimäärin (\pm keskihajonta) $8,09 \pm 3,68$ mikrog/ml noin 5,5 vuorokauden mennessä annoksen jälkeen. Guselkumabin absoluuttisen biologisen hyötöosuuden arvioitiin olevan terveille tutkittaville ihon alle annetun 100 mg:n kertainjektion jälkeen noin 49 %.

Läiskäpsoriaasia sairastavilla potilailla guselkumabin vakaan tilan pitoisuus seerumissa saavutettiin viikoilla 0 ja 4 ja sen jälkeen 8 viikon välein ihon alle annettujen 100 mg:n guselkumabiannosten jälkeen viikkoon 20 mennessä. Vakaan tilan pienimmät guselkumabipitoisuudet seerumissa olivat läiskäpsoriaasia sairastavilla potilailla tehdyissä kahdessa vaiheen III tutkimuksessa keskimäärin (\pm keskihajonta) $1,15 \pm 0,73$ mikrog/ml ja $1,23 \pm 0,84$ mikrog/ml.

Guselkumabin farmakokinetiikka oli nivelpsoriaasia sairastavilla potilailla samankaltainen kuin psoriaasia sairastavilla potilailla. Viikoilla 0 ja 4 sekä sen jälkeen 8 viikon välein ihon alle annettujen 100 mg:n guselkumabiannosten jälkeen vakaan tilan pienimmät guselkumabipitoisuudet seerumissa olivat myös keskimäärin noin 1,2 mikrog/ml. Ihon alle 4 viikon välein annettujen 100 mg:n guselkumabiannosten jälkeen vakaan tilan pienimmät guselkumabipitoisuudet seerumissa olivat keskimäärin noin 3,8 mikrog/ml.

Guselkumabin farmakokinetiikka oli haavaista paksusuolitulehdusta ja Crohnin tautia sairastavilla potilailla samankaltainen. Haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla potilailla guselkumabin keskimääräinen huippupitoisuus seerumissa oli 8 viikon aikapisteessä suositellun laskimoon annettavan induktiohoito-ohjelman jälkeen, eli viikoilla 0, 4 ja 8 annettujen 200 mg:n guselkumabiannosten jälkeen, 68,27 mikrog/ml, ja Crohnin tautia sairastavilla potilailla se oli 70,5 mikrog/ml.

Crohnin tautia sairastavilla potilailla seerumin keskimääräiseksi huippupitoisuudeksi arvioitiin suositellun ihon alle annettavan induktiohoito-ohjelman jälkeen eli viikoilla 0, 4 ja 8 annettujen 400 mg:n guselkumabiannosten jälkeen 27,7 mikrog/ml. Systeeminen kokonaisaltistus (AUC) oli suositellun induktiohoidon jälkeen samankaltainen annettaessa induktiohoito ihon alle tai laskimoon.

Haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla potilailla guselkumabin keskimääräinen vakaan tilan pienin (trough) pitoisuus seerumissa oli ihon alle annettavan ylläpitohoidon jälkeen seuraava: 8 viikon välein annettujen 100 mg:n guselkumabiannosten jälkeen 1,4 mikrog/ml ja 4 viikon välein annettujen 200 mg:n guselkumabiannosten jälkeen 10,7 mikrog/ml.

Crohnin tautia sairastavilla potilailla guselkumabin keskimääräinen vakaan tilan pienin (trough) pitoisuus seerumissa oli ihon alle annettavan ylläpitohoidon jälkeen seuraava: 8 viikon välein annettujen 100 mg:n guselkumabiannosten jälkeen 1,2 mikrog/ml ja 4 viikon välein annettujen 200 mg:n guselkumabiannosten jälkeen 10,1 mikrog/ml.

Jakautuminen

Terminaalisen vaiheen (V_z) jakautumistilavuuden keskiarvo oli terveille tutkittaville laskimoon annetun kerta-annoksen jälkeen kaikissa tutkimuksissa noin 7–10 l.

Biotransformaatio

Guselkumabin tarkkaa metaboliareittiä ei ole selvitetty. Guselkumabi on ihmisen IgG monoklonaalinen vasta-aine, joten se hajoaa oletettavasti pieniksi peptideiksi ja aminohapoiksi kataboliareittien kautta samalla tavoin kuin endogeeninen IgG.

Eliminaatio

Systeemisen puhdistuman (CL) keskiarvo oli terveille tutkittaville laskimoon annetun kerta-annoksen jälkeen kaikissa tutkimuksissa 0,288–0,479 l/vrk. Guselkumabin puoliintumisaika ($T_{1/2}$) keskiarvo oli terveillä tutkittavilla noin 17 vuorokautta, läiskäpsoriaasia sairastavilla potilailla noin 15–18 vuorokautta kaikissa tutkimuksissa ja haavaista paksusuolitulehdusta tai Crohnin tautia sairastavilla potilailla noin 17 vuorokautta.

Populaatiofarmakokineettiset analyysit osoittivat, että tulehduskipulääkkeiden, atsatiopriinin, merkaptopuriinin, suun kautta otettavien kortikosteroidien ja csDMARD-lääkkeiden, kuten metotreksaatin, samanaikainen käyttö ei vaikuttanut guselkumabin puhdistumaan.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Terveille tutkittaville tai läiskäpsoriaasia sairastaville potilaille ihon alle annetun 10–300 mg:n kertainjektion jälkeen guselkumabin systeeminen altistus (C_{max} ja AUC) suureni suunnilleen suhteessa annokseen. Haavaista paksusuolitulehdusta tai Crohnin tautia sairastavilla potilailla guselkumabipitoisuus seerumissa oli suunnilleen suhteessa annokseen, kun valmiste annettiin laskimoon.

Pediatriset potilaat

Guselkumabin farmakokineetiikkaa pediatrisilla potilailla ei ole varmistettu.

Ikäkkäät potilaat

Ikäkkäillä potilailla ei ole tehty erityisiä tutkimuksia. Guselkumabille vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa altistuneista ja populaatiofarmakokineettiseen analyysiin mukaan otetuista 1 384 läiskäpsoriaasia sairastavasta potilaasta 70 potilasta oli vähintään 65-vuotiaita, ja heistä 4 potilasta oli vähintään 75-vuotiaita. Guselkumabille vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa altistuneista 746 nivelpsoriaasia sairastavasta potilaasta yhteensä 38 potilasta oli vähintään 65-vuotiaita ja yksikään potilas ei ollut 75-vuotias tai vanhempi. Guselkumabille vaiheen II/III kliinisissä tutkimuksissa altistuneista ja populaatiofarmakokineettiseen analyysiin mukaan otetuista 859:stä haavaista paksusuolitulehdusta sairastavasta potilaasta yhteensä 52 potilasta oli vähintään 65-vuotiaita ja 9 potilasta oli vähintään 75-vuotiaita. Guselkumabille vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa altistuneista ja populaatiofarmakokineettiseen analyysiin mukaan otetuista 1 009 Crohnin tautia sairastavasta potilaasta yhteensä 39 potilasta oli vähintään 65-vuotiaita ja 5 potilasta oli vähintään 75-vuotiaita.

Läiskäpsoriaasia, nivelpsoriaasia, haavaista paksusuolitulehdusta ja Crohnin tautia sairastavista potilaista tehtyt populaatiofarmakokineettiset analyysit eivät osoittaneet CL/F-estimaatissa ilmeisiä muutoksia \geq 65-vuotiailla verrattuna $<$ 65-vuotiaisiin, mikä viittaa siihen, että ikäkkäiden potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa.

Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Munuaisten tai maksan vajaatoiminnan vaikutuksesta guselkumabin farmakokinetiikkaan ei ole tehty spesifisiä tutkimuksia. Muuttumaton guselkumabi on monoklonaalinen IgG vasta-aine, ja sen eliminaatio munuaisten kautta on oletettavasti vähäistä ja merkitys on vähäinen. Vastaavasti maksan vajaatoiminta ei oletettavasti vaikuta guselkumabin puhdistumaan, koska monoklonaaliset IgG vasta-aineet eliminoituvat pääasiassa kataboloitumalla solunsisäisesti. Populaatiofarmakokineettisten analyysien perusteella kreatiniinipuhdistumalla tai maksan toiminnalla ei ollut merkittävää vaikutusta guselkumabin puhdistumaan.

Paino

Guselkumabin puhdistuma lisääntyy ja jakautumistilavuus suurenee painon lisääntyessä, mutta kliinisiin tutkimustietoihin perustuvat havainnot osoittavat, ettei annosta tarvitse muuttaa painon perusteella.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologisten turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, lisääntymistoksisuutta ja pre- ja postnataalista kehitystä koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Cynomolgus-apinoilla tehdyissä toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskeneissa tutkimuksissa laskimoon ja ihon alle annettu guselkumabi oli hyvin siedetty. Viikoittain apinoille ihon alle annetuista 50 mg/kg annoksista aiheutuva altistus (AUC) oli vähintään 23-kertainen verrattuna suurimpaan kliiniseen altistukseen laskimoon annetun 200 mg:n annoksen jälkeen. Cynomolgus-apinoilla tehdyissä toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta tai kohdennettua kardiovaskulaarista turvallisuutta koskeneissa farmakologisissa tutkimuksissa ei havaittu haitallista immunotoksisuutta tai kardiovaskulaarista turvallisuutta koskevia farmakologisia vaikutuksia.

Histopatologisissa tutkimuksissa ei havaittu preneoplastisia muutoksia eläimillä, joita hoidettiin enintään 24 viikon ajan, eikä 12 viikon toipumisjakson jälkeen, jolloin vaikuttavaa ainetta oli seerumissa havaittavissa.

Guselkumabilla ei tehty mutageenisuus- eikä karsinogeenisuustutkimuksia.

Guselkumabia ei havaittu cynomolgus-apinoiden maidossa, kun mittaus tehtiin 28 päivää synnytyksen jälkeen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Histidiini
Histidiinimonohydrokloridimonohydraatti
Polysorbaatti 80 (E433)
Sakkarööri
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä.

Pidä esitätetty ruisku tai esitätetty kynä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Tremfya 100 mg injektioneste, liuos, esitätetty ruisku

1 ml liuosta lasisessa esitätetyssä ruiskussa, jossa on bromobutyylikumitulppa, kiinteä neula ja neulansuojus sekä automaattinen neulanpistosuoja.

Tremfya-injektionestettä on saatavana yhden esitätetyn ruiskun pakkauksina sekä kahden esitätetyn ruiskun (kaksi yhden esitätetyn ruiskun pakkausta sisältävinä) kerrannaispakkauksina.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Tremfya 100 mg injektioneste, liuos, esitätetty kynä

1 ml liuosta lasisessa esitätetyssä ruiskussa esitätetyn kynän sisällä. Esitätetyssä ruiskussa on bromobutyylikumitulppa, ja kynässä on automaattinen neulanpistosuoja.

Tremfya-injektionestettä on saatavana yhden esitätetyn kynän pakkauksina sekä kahden esitätetyn kynän (kaksi yhden esitätetyn kynän pakkausta sisältävinä) kerrannaispakkauksina.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kun esitätetty ruisku tai esitätetty kynä on otettu jääkaapista, anna esitätetyn ruiskun tai esitätetyn kynän olla ulkopakkauksessa ja anna sen lämmetä huoneenlämpöiseksi. Odota 30 minuuttia ennen kuin annat Tremfya-injektion. Esitätettyä ruiskua tai esitätettyä kynää ei saa ravistaa.

Esitätetty ruisku tai esitätetty kynä suositellaan tarkistamaan silmämääräisesti ennen käyttöä. Liuoksen pitää olla kirkasta, väritöntä tai vaaleankeltaista, ja se saattaa sisältää joitakin pieniä valkoisia tai kirkkaita hiukkasia. Jos liuos on sameaa tai värjäytynyttä tai siinä on isoja hiukkasia, Tremfya-liuosta ei saa käyttää.

Jokainen pakkaus sisältää Käyttöohjeet, joissa on tarkat ohjeet injektion valmisteluun ja esitätetyn ruiskun tai esitätetyn kynän käyttöön.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Tremfya 100 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

EU/1/17/1234/001 1 esitäytetty ruisku

EU/1/17/1234/004 2 esitäytettyä ruiskua

Tremfya 100 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

EU/1/17/1234/002 1 esitäytetty kynä

EU/1/17/1234/003 2 esitäytettyä kynää

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 10. marraskuuta 2017

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 15. heinäkuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

05/2025

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<https://www.ema.europa.eu>.