

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tremfya 100 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
Tremfya 100 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Tremfya 100 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 100 mg guselkumab i 1 ml oppløsning.

Tremfya 100 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
Hver ferdigfylte penn inneholder 100 mg guselkumab i 1 ml oppløsning.

Guselkumab er et fullstendig humant immunglobulin G1 lambda (IgG1 λ) monoklonalt antistoff (mAb) produsert i ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO-celler) ved rekombinant DNA-teknologi.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske)

Oppløsningen er klar og fargeløs til svakt gul, med tilsiktet pH på 5,8 og osmolaritet på ca. 367,5 mOsm/l.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Plakkpsoriasis

Tremfya er indisert til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som er kandidater for systemisk behandling.

Psoriasisartritt

Tremfya alene eller i kombinasjon med metotreksat (MTX), er indisert til behandling av aktiv psoriasisartritt hos voksne pasienter som har hatt utilstrekkelig respons på eller som ikke har tålt tidligere behandling med sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARD) (se pkt. 5.1).

Ulcerøs kolitt

Tremfya er indisert til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons på, mistet respons på eller var intolerante overfor enten konvensjonell terapi eller en biologisk behandling.

Crohns sykdom

Tremfya er indisert til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom som har hatt utilstrekkelig respons på, mistet respons på eller var intolerante overfor enten konvensjonell terapi eller en biologisk behandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dette legemidlet er tiltenkt bruk under veiledning og tilsyn av lege med erfaring med diagnostisering og behandling av tilstander hvor det er indisert.

Dosering

Plakkpsoriasis

Den anbefalte dosen er 100 mg som subkutan injeksjon ved uke 0 og 4, etterfulgt av en vedlikeholdsdose hver 8. uke.

Det bør vurderes å seponere behandlingen hos pasienter som ikke har vist respons etter 16 ukers behandling.

Psoriasisartritt

Den anbefalte dosen er 100 mg som subkutan injeksjon ved uke 0 og 4, etterfulgt av en vedlikeholdsdose hver 8. uke. Hos pasienter med høy risiko for leddskade basert på klinisk vurdering, kan en dose på 100 mg hver 4. uke vurderes (se pkt. 5.1).

Det bør vurderes å seponere behandlingen hos pasienter som ikke har vist respons etter 24 ukers behandling.

Ulcerøs kolitt

Den anbefalte induksjonsdosen er 200 mg administrert som intravenøs infusjon ved uke 0, uke 4 og uke 8. *Se preparatomtalen for Tremfya 200 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.*

Etter fullført induksjonsdoseregime er den anbefalte vedlikeholdsdosen med oppstart ved uke 16 100 mg, administrert som subkutan injeksjon hver 8. uke. Hos pasienter som etter klinisk vurdering ikke viser tilstrekkelig terapeutisk respons på induksjonsbehandling, kan det alternativt vurderes en vedlikeholdsdose på 200 mg administrert som subkutan injeksjon med oppstart ved uke 12, og deretter hver 4. uke (se pkt. 5.1). *For 200 mg dose, se preparatomtalen for Tremfya 200 mg injeksjonsvæske, oppløsning.*

Behandling med immunmodulerende midler og/eller kortikosteroider kan fortsettes under behandling med guselkumab. Hos pasienter som har respondert på behandling med guselkumab, kan kortikosteroider reduseres eller seponeres i henhold til standardbehandling.

Det bør vurderes å seponere behandlingen hos pasienter som ikke har vist tegn på terapeutisk respons etter 24 ukers behandling.

Crohns sykdom

Ett av følgende to induksjonsdoseregimer er anbefalt:

- 200 mg administrert som intravenøs infusjon ved uke 0, uke 4 og uke 8. *Se preparatomtalen for Tremfya 200 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.*

eller

- 400 mg administrert som subkutan injeksjon (gitt som to påfølgende injeksjoner på 200 mg hver) ved uke 0, uke 4 og uke 8. *Se preparatomtalen for Tremfya 200 mg injeksjonsvæske, oppløsning.*

Etter fullført induksjonsdoseregime er den anbefalte vedlikeholdsdosen med oppstart ved uke 16 100 mg, administrert som subkutan injeksjon hver 8. uke. Hos pasienter som etter klinisk vurdering ikke viser tilstrekkelig terapeutisk respons på induksjonsbehandling, kan det alternativt vurderes et vedlikeholdsdoseregime med 200 mg administrert som subkutan injeksjon med oppstart ved uke 12, og deretter hver 4. uke (se pkt. 5.1). *For 200 mg dose, se preparatomtalen for Tremfya 200 mg injeksjonsvæske, oppløsning.*

Behandling med immunmodulerende midler og/eller kortikosteroider kan fortsettes under behandling med guselkumab. Hos pasienter som har respondert på behandling med guselkumab, kan kortikosteroider reduseres eller seponeres i henhold til standardbehandling.

Det bør vurderes å seponere behandlingen hos pasienter som ikke har vist tegn på terapeutisk respons etter 24 ukers behandling.

Glemt dose

Dersom en dose glemmes, skal dosen administreres så snart som mulig. Deretter skal doseringen gjenopptas til vanlig planlagt tid.

Spesielle populasjoner

Eldre

Dosejustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Det er begrenset informasjon om pasienter ≥ 65 år og svært begrenset informasjon om pasienter ≥ 75 år (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Tremfya er ikke undersøkt hos disse pasientpopulasjonene. Disse tilstandene forventes vanligvis ikke å ha noen signifikant effekt på farmakokinetikken til monoklonale antistoffer, og ingen dosejustering anses som nødvendig. For ytterligere informasjon om eliminering av guselkumab, se pkt. 5.2.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Tremfya hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Kun til subkutan bruk. Injeksjonssteder omfatter abdomen, lår og baksiden av overarm. Tremfya skal ikke injiseres i områder hvor huden har blåmerker, er øm, rød, hard, tykk eller skjellende. Hvis mulig, skal hudområder med synlig psoriasis unngås som injeksjonssteder.

Etter grundig opplæring i subkutan injeksjonsteknikk kan pasienter injisere Tremfya dersom en lege finner dette aktuelt. Legen skal imidlertid sørge for relevant medisinsk oppfølging av pasientene. Pasientene skal instrueres om å injisere hele mengden av oppløsning i henhold til 'Bruksanvisning' som ligger i esken.

For instruksjoner om tilberedning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Alvorlig overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Klinisk relevante, aktive infeksjoner (f.eks. aktiv tuberkulose, se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Infeksjoner

Guselkumab kan øke risikoen for infeksjon. Behandling skal ikke innledes hos pasienter med klinisk relevant, aktiv infeksjon før infeksjonen opphører eller er tilstrekkelig behandlet.

Pasienter som behandles med guselkumab, skal instrueres om å oppsøke medisinsk hjelp dersom det oppstår tegn eller symptomer på klinisk relevant, kronisk eller akutt infeksjon. Dersom en pasient får en klinisk relevant eller alvorlig infeksjon eller ikke responderer på standardbehandling, skal pasienten overvåkes nøye, og behandling skal seponeres til infeksjonen opphører.

Tuberkuloseutredning før behandling

Før oppstart av behandling skal pasienter utredes for tuberkuloseinfeksjon. Pasienter som får guselkumab, skal overvåkes for tegn og symptomer på aktiv tuberkulose under og etter behandling. Behandling mot tuberkulose skal overveies før oppstart av behandling hos pasienter med en anamnese med latent eller aktiv tuberkulose, hvor en adekvat behandlingskur ikke kan bekreftes.

Overfølsomhet

Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner, inkludert anafylaksi, er rapportert etter markedsføring (se pkt. 4.8). Noen alvorlige overfølsomhetsreaksjoner oppsto flere dager etter behandling med guselkumab, inkludert tilfeller med urtikaria og dyspné. Hvis en alvorlig overfølsomhetsreaksjon oppstår, skal administrering av guselkumab avbrytes umiddelbart og relevant behandling startes.

Økning av levertransaminase

I kliniske studier av psoriasisartritt ble det observert økt forekomst av leverenzymøkninger hos pasienter behandlet med guselkumab hver 4. uke, sammenlignet med pasienter behandlet med guselkumab hver 8. uke eller placebo (se pkt. 4.8).

Ved forskrivning av guselkumab hver 4. uke ved psoriasisartritt anbefales vurdering av leverenzymmer ved *baseline* og deretter i henhold til standard pasientbehandling. Ved økninger i alaninaminotransferase [ALAT] eller aspartataminotransferase [ASAT] og mistanke om legemiddelindusert leverskade, skal behandling avbrytes midlertidig til diagnosen er utelukket.

Immuniseringer

Før oppstart av behandling bør fullføring av alle relevante immuniseringer overveies i henhold til gjeldende immuniseringsretningslinjer. Levende vaksiner skal ikke brukes hos pasienter som behandles med guselkumab. Det finnes ingen tilgjengelige data vedrørende respons på levende eller inaktive vaksiner.

Behandling bør unngås i minst 12 uker etter siste dose før vaksiner med levende virus eller levende bakterier, og kan gjenopptas tidligst 2 uker etter vaksiner. Forskrivende leger bør sjekke preparatomtalen for den spesifikke vaksinen for ytterligere informasjon og veiledning vedrørende samtidig bruk av immunsuppressiva etter vaksiner.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Polysorbat 80-innhold

Dette legemidlet inneholder 0,5 mg polysorbat 80 (E 433) i hver ferdigfylte sprøyte/ferdigfylte penn. Dette tilsvarer 0,5 mg/ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjoner med CYP450-substrater

I en fase I-studie med pasienter med moderat til alvorlig plakkpsoriasis, var endringer i systemisk eksponering (C_{max} og AUC_{inf}) av midazolam, S-warfarin, omeprazol, deksametorfan og koffein etter en enkeltdose guselkumab ikke klinisk signifikante, noe som indikerer at interaksjoner mellom guselkumab og substrater for ulike CYP-enzymmer (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og

CYP1A2) er lite sannsynlige. Det er ikke behov for dosejustering ved samtidig administrering av guselkumab og CYP450-substrater.

Samtidig immunsuppressiv behandling eller lysbehandling

Sikkerhet og effekt av guselkumab i kombinasjon med immunsuppressiver, inkludert biologiske midler og lysbehandling har ikke blitt undersøkt i psoriasisstudier. I studier på psoriasisartritt så ikke samtidig bruk av metotreksat (MTX) ut til å påvirke sikkerhet eller effekt av guselkumab.

I studier på ulcerøs kolitt og Crohns sykdom så ikke samtidig bruk av immunmodulerende midler (f.eks. azatioprin [AZA]) eller kortikosteroider ut til å påvirke sikkerhet eller effekt av guselkumab.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder må bruke sikre prevensjonsmetoder under behandling og i minst 12 uker etter behandling.

Graviditet

Det er begrensede data på bruk av guselkumab hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på svangerskapsforløp, embryo/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3). Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av Tremfya under graviditet.

Amming

Det er kjent om guselkumab blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Det er kjent at humant IgG skilles ut i morsmelk de første dagene etter fødsel, og faller til lave konsentrasjoner kort tid etterpå. Følgelig kan en risiko for spedbarn som ammes, ikke utelukkes i denne perioden. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Tremfya skal avstås fra. Se pkt. 5.3 for informasjon om utskillelse av guselkumab i melk hos dyr (cynomolgusaper).

Fertilitet

Effekten av guselkumab på fertilitet hos mennesker har ikke blitt undersøkt. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Tremfya har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Den vanligste bivirkningen var luftveisinfeksjoner (ca. 8 % av pasientene i studier av ulcerøs kolitt, 11 % av pasientene i studier med Crohns sykdom og 15 % av pasientene i de kliniske studiene av psoriasis og psoriasisartritt).

Den overordnede sikkerhetsprofilen hos pasienter behandlet med Tremfya er tilsvarende for pasienter med psoriasis, psoriasisartritt, ulcerøs kolitt og Crohns sykdom.

Bivirkningstabell

Tabell 1 viser en liste over bivirkninger ved psoriasis, psoriasisartritt, ulcerøs kolitt og Crohns sykdom i kliniske studier samt bivirkninger rapportert etter markedsføring. Bivirkningene er klassifisert etter MedDRA organklassesystem og frekvens, ved hjelp av følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Bivirkningstabell

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Svært vanlige	Luftveisinfeksjoner
	Mindre vanlige	Herpes simplex-infeksjoner
	Mindre vanlige	Tineainfeksjoner
	Mindre vanlige	Gastroenteritt
Forstyrrelser i immunsystemet	Sjeldne	Overfølsomhet
	Sjeldne	Anafylaksi
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Hodepine
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Diaré
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Utslett
	Mindre vanlige	Urtikaria
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige	Artralgi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Mindre vanlige	Reaksjoner på injeksjonsstedet
Undersøkelser	Vanlige	Transaminaser økt
	Mindre vanlige	Nøytrofiltall redusert

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Transaminaser økt

I to kliniske fase III-studier av psoriasisartritt ble det i løpet av den placebokontrollerte perioden hyppigere rapportert om bivirkningene for økte transaminaser (inkluderer ALAT økt, ASAT økt, leverenzym økt, transaminaser økt, leverfunksjonsprøver unormale, hypertransaminasemi) i gruppene behandlet med guselkumab (henholdsvis 8,6 % og 8,3 % ved 100 mg subkutan dosering hver 4. uke og hver 8. uke) enn i placebogruppen (4,6 %). Det første året ble bivirkningene for økte transaminaser (som ovenfor) rapportert hos 12,9 % og 11,7 % av pasientene i gruppene med dosering henholdsvis hver 4. uke og hver 8. uke.

Basert på laboratorie vurdering var de fleste transaminaseøkningene (ALAT og ASAT) ≤ 3 x øvre normalgrense (ULN). Transaminaseøkninger fra > 3 til ≤ 5 x ULN og > 5 x ULN hadde lav frekvens, og forekom oftere i gruppen med guselkumab hver 4. uke sammenlignet med gruppen med guselkumab hver 8. uke (tabell 2). Et tilsvarende frekvensmønster etter alvorlighetsgrad og behandlingsgruppe ble observert frem til slutten av den 2-årige kliniske fase III-studien av psoriasisartritt.

Tabell 2: Frekvens av pasienter med transaminaseøkninger etter *baseline* i to kliniske fase III-studier av psoriasisartritt

	Til og med uke 24 ^a			Til og med 1 år ^b	
	Placebo N=370 ^c	guselkumab 100 mg hver 8. uke N=373 ^c	guselkumab 100 mg hver 4. uke N=371 ^c	guselkumab 100 mg hver 8. uke N=373 ^c	guselkumab 100 mg hver 4. uke N=371 ^c
ALAT					
> 1 til ≤ 3 x ULN	30,0 %	28,2 %	35,0 %	33,5 %	41,2 %
> 3 til ≤ 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 til ≤ 3 x ULN	20,0 %	18,8 %	21,6 %	22,8 %	27,8 %
> 3 til ≤ 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 placebokontrollert periode.

^b pasienter randomisert til placebo ved *baseline* som gikk over til guselkumab er ikke inkludert.

^c antall pasienter med minst én vurdering etter *baseline* for den spesifikke laboratorieprøven innenfor tidsperioden.

I de kliniske psoriasisstudiene var frekvensen av transaminaseøkninger (ALAT og ASAT) det første året med guselkumab dosert hver 8. uke tilsvarende det som ble observert med guselkumab dosert hver 8. uke i de kliniske studiene av psoriasisartritt. I løpet av 5 år økte ikke insidensen av transaminaseøkning årlig ved guselkumabbehandling. De fleste transaminaseøkningene var ≤ 3 x ULN.

Transaminaseøkningen var i de fleste tilfeller forbigående og medførte ikke seponering av behandlingen.

I sammenslåtte kliniske fase II- og fase III-studier av Crohns sykdom ble det i løpet av den placebokontrollerte induksjonsperioden (uke 0-12) rapportert om hyppigere bivirkninger på økte transaminaser (inkluderer ALAT økt, ASAT økt, leverenzym økt, transaminaser økt og leverfunksjonsprøver økt) i gruppene behandlet med guselkumab (1,7 % av pasientene) enn i placebogruppen (0,6 % av pasientene). I sammenslåtte kliniske fase II- og fase III-studier av Crohns sykdom ble det i løpet av rapporteringsperioden på ca. ett år rapportert om bivirkningene for økte transaminaser (inkluderer ALAT økt, ASAT økt, leverenzym økt, transaminaser økt, leverfunksjon unormal og leverfunksjonsprøver økt) hos 3,4 % av pasientene i behandlingsgruppen med guselkumab 200 mg subkutant hver 4. uke og 4,1 % av pasientene i behandlingsgruppen med guselkumab 100 mg subkutant hver 8. uke sammenlignet med 2,4 % i placebogruppen.

Basert på laboratorie vurdering i sammenslåtte kliniske fase II- og fase III-studier av Crohns sykdom, var frekvensen av ALAT- eller ASAT-økninger lavere enn den observert i de kliniske fase III-studiene av psoriasisartritt. I sammenslåtte kliniske fase II- og fase III-studier av Crohns sykdom ble det i løpet av den placebokontrollerte perioden (uke 12) rapportert økninger i ALAT (< 1 % av pasientene) og ASAT (< 1 % av pasientene) ≥ 3 x ULN hos pasienter behandlet med guselkumab. I sammenslåtte kliniske fase II- og fase III-studier av Crohns sykdom ble det i løpet av rapporteringsperioden på ca. ett år rapportert ALAT- og/eller ASAT-økninger ≥ 3 x ULN hos 2,7 % av pasientene i behandlingsgruppen med guselkumab 200 mg subkutant hver 4. uke og 2,6% av pasientene i behandlingsgruppen med guselkumab 100 mg subkutant hver 8. uke sammenlignet med 1,9 % i placebogruppen. Transaminaseøkningen var i de fleste tilfeller forbigående og medførte ikke seponering av behandlingen.

Nøytrofiltall redusert

I to kliniske fase III-studier av psoriasisartritt ble det i løpet av den placebokontrollerte perioden hyppigere rapportert om bivirkningen redusert nøytrofiltall i gruppene behandlet med guselkumab (0,9 %) enn i placebogruppen (0 %). Det første året ble bivirkningen redusert nøytrofiltall rapportert hos 0,9 % av pasientene som ble behandlet med guselkumab. I de fleste tilfeller var reduksjonen i nøytrofiltall i blod mild, forbigående, ikke forbundet med infeksjon og medførte ikke seponering av behandlingen.

Gastroenteritt

I den placebokontrollerte perioden i to kliniske fase III-studier av psoriasis oppsto gastroenteritt hyppigere i gruppen behandlet med guselkumab (1,1 %) enn i placebogruppen (0,7 %). Frem til og med uke 264 rapporterte 5,8 % av pasientene behandlet med guselkumab gastroenteritt. Bivirkningen gastroenteritt var ikke alvorlig og medførte ikke seponering av guselkumab frem til og med uke 264. Gastroenterittforekomst observert i kliniske studier av psoriasisartritt i løpet av den placebokontrollerte perioden var tilsvarende den som ble observert i de kliniske studiene av psoriasis.

Reaksjoner på injeksjonsstedet

Frem til og med uke 48 i to kliniske fase III-studier av psoriasis var 0,7 % av injeksjonene med guselkumab og 0,3 % av placeboinjeksjonene forbundet med reaksjoner på injeksjonsstedet. Frem til og med uke 264 var 0,4 % av injeksjonene med guselkumab forbundet med reaksjoner på injeksjonsstedet. Reaksjoner på injeksjonsstedet var generelt av mild til moderat alvorlighetsgrad; ingen var alvorlige bivirkninger og én medførte seponering av guselkumab.

I to kliniske fase III-studier av psoriasisartritt var antall pasienter som rapporterte én eller flere reaksjoner på injeksjonsstedet frem til og med uke 24, lavt og litt høyere i guselkumabgruppene enn i placebogruppen; 5 (1,3 %) pasienter i gruppen med guselkumab hver 8. uke, 4 (1,1 %) pasienter i gruppen med guselkumab hver 4. uke og 1 (0,3 %) pasient i placebogruppen. Én pasient seponerte guselkumab på grunn av en reaksjon på injeksjonsstedet i den placebokontrollerte perioden av de kliniske studiene av psoriasisartritt. Det første året var andelen pasienter som rapporterte én eller flere reaksjoner på injeksjonsstedet 1,6 % og 2,4 % i gruppene med guselkumab henholdsvis hver 8. uke og hver 4. uke. Generelt var forekomsten av injeksjoner forbundet med reaksjoner på injeksjonsstedet observert i kliniske studier av psoriasisartritt i løpet av den placebokontrollerte perioden tilsvarende den som ble observert i de kliniske studiene av psoriasis.

I den kliniske fase III-studien av vedlikeholdsbehandling ved ulcerøs kolitt, var andelen av pasienter som rapporterte én eller flere reaksjoner på injeksjonsstedet fra guselkumab frem til og med uke 44, 7,9 % (2,5 % av injeksjonene) i gruppen med guselkumab 200 mg subkutant hver 4. uke (guselkumab 200 mg ble administrert som to 100 mg injeksjoner i den kliniske fase III-studien av vedlikeholdsbehandling ved ulcerøs kolitt) og ingen reaksjoner på injeksjonsstedet i gruppen med guselkumab 100 mg subkutant hver 8. uke. De fleste reaksjoner på injeksjonsstedet var milde og ingen var alvorlige.

I de kliniske fase II- og fase III-studiene av Crohns sykdom var andelen av pasienter som rapporterte én eller flere reaksjoner på injeksjonsstedet frem til og med uke 48, 4,1 % (0,8 % av injeksjonene) i behandlingsgruppen som fikk guselkumab 200 mg intravenøs induksjon etterfulgt av 200 mg subkutant hver 4. uke og 1,4 % (0,6 % av injeksjonene) av pasientene i gruppen som fikk guselkumab 200 mg intravenøs induksjon etterfulgt av 100 mg subkutant hver 8. uke. Generelt var reaksjoner på injeksjonsstedet milde, ingen var alvorlige.

I en klinisk fase III-studie av Crohns sykdom var andelen av pasienter som rapporterte én eller flere reaksjoner på injeksjonsstedet frem til og med uke 48, 7 % (1,3 % av injeksjonene) i behandlingsgruppen som fikk 400 mg subkutan induksjon etterfulgt av 200 mg subkutant hver 4. uke og 4,3 % (0,7 % av injeksjonene) av pasientene i gruppen som fikk guselkumab 400 mg subkutan induksjon etterfulgt av 100 mg subkutant hver 8. uke. De fleste reaksjoner på injeksjonsstedet var milde, ingen var alvorlige.

Immunogenitet

Immunogeniteten til guselkumab ble evaluert ved hjelp av et sensitivt og legemiddeltolerant immunoassay.

I sammenslåtte fase II- og fase III-analyser hos pasienter med psoriasis og psoriasisartritt utviklet 5 % (n=145) av pasientene behandlet med guselkumab antistoffer mot legemidlet ved inntil 52 ukers behandling. Blant pasientene som utviklet antistoffer mot legemidlet, hadde ca. 8 % (n=12) antistoffer som ble klassifisert som nøytraliserende, som tilsvarer 0,4 % av alle pasienter behandlet med guselkumab. I sammenslåtte fase III-analyser hos pasienter med psoriasis, utviklet ca. 15 % av pasientene behandlet med guselkumab antistoffer mot legemidlet ved inntil 264 ukers behandling. Blant pasientene som utviklet antistoffer mot legemidlet, hadde ca. 5 % antistoffer som ble klassifisert som nøytraliserende, som tilsvarer 0,76 % av alle pasienter behandlet med guselkumab. Antistoffer mot legemidlet var ikke forbundet med lavere effekt eller utvikling av reaksjoner på injeksjonsstedet.

I sammenslåtte fase II- og fase III-analyser hos pasienter med ulcerøs kolitt utviklet ca. 12 % (n=58) av pasientene behandlet med guselkumab i inntil 56 uker antistoffer mot legemidlet. Blant pasientene som utviklet antistoffer mot legemidlet, hadde ca. 16 % (n=9) antistoffer som ble klassifisert som nøytraliserende, som tilsvarer 2 % av alle pasienter behandlet med guselkumab. Antistoffer mot legemidlet var ikke forbundet med lavere effekt eller utvikling av reaksjoner på injeksjonsstedet.

I sammenslåtte fase II- og fase III-analyser opptil uke 48 hos pasienter med Crohns sykdom som ble behandlet med intravenøs induksjon etterfulgt av subkutan vedlikeholdsdoseregime, utviklet ca. 5 % (n=30) av pasientene behandlet med guselkumab antistoffer mot legemidlet. Blant pasientene som utviklet antistoffer mot legemidlet, hadde ca. 7 % (n=2) antistoffer som ble klassifisert som nøytraliserende, som tilsvarer 0,3 % av pasienter behandlet med guselkumab. I en fase III-analyse opptil uke 48 hos pasienter med Crohns sykdom som ble behandlet med subkutan induksjon etterfulgt av subkutan vedlikeholdsdoseregime, utviklet ca. 9 % (n=24) av pasientene behandlet med guselkumab antistoffer mot legemidlet. Blant disse pasientene hadde 13 % (n=3) antistoffer som ble klassifisert som nøytraliserende, som tilsvarer 1 % av pasienter behandlet med guselkumab. Antistoffer mot legemidlet var ikke forbundet med lavere effekt eller utvikling av reaksjoner på injeksjonsstedet.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Intravenøse doser av guselkumab på inntil 1 200 mg samt subkutane doser på inntil 400 mg ved ett enkelt doseringsbesøk har blitt administrert i kliniske studier uten dosebegrensende toksisitet. Ved en overdosering skal pasienten overvåkes for eventuelle tegn eller symptomer på bivirkninger og egnet symptomatisk behandling skal administreres omgående.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: immunsuppressive midler, interleukinhemmere, ATC-kode: L04A C16.

Virkningsmekanisme

Guselkumab er et humant IgG1 λ , monoklonalt antistoff (mAb) som bindes selektivt til interleukin 23 (IL-23)-proteinet med høy spesifisitet og affinitet via det antigenbindende setet. IL-23 er et cytokin som er involvert i inflammasjon og immunrespon. Guselkumab hemmer IL-23-avhengig

cellesignalisering og frisetting av proinflammatoriske cytokiner ved å blokkere IL-23 fra å binde seg til sin reseptor.

IL-23-nivået er forhøyet i huden hos pasienter med plakkpsoriasis. Hos pasienter med ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom er IL-23-nivået forhøyet i kolonvevet. I *in vitro*-modeller er guselkumab vist å hemme bioaktiviteten til IL-23 ved å blokkere dets interaksjon med IL-23-reseptoren på celleoverflaten, og dermed blokkere IL-23-mediert signalformidling, aktivering og cytokinkaskader. Guselkumab utøver kliniske effekter ved plakkpsoriasis, psoriasisartritt, ulcerøs kolitt og Crohns sykdom ved blokkering av IL-23-cytokinkaskaden.

Myeloidceller som uttrykker Fc-gammaresseptor 1 (CD64) er vist å være en hovedkilde til IL-23 i inflammert vev ved psoriasis, ulcerøs kolitt og Crohns sykdom. Guselkumab er vist å blokkere IL-23 og binder til CD64 *in vitro*. Disse resultatene indikerer at guselkumab kan nøytralisere IL-23 på den cellulære kilden til inflammasjon.

Farmakodynamiske effekter

I en fase I-studie medførte behandling med guselkumab redusert ekspresjon av IL-23/Th17-kaskadegener og psoriasisrelaterte genekspressionsprofiler, vist ved analyse av mRNA fra hudbiopsier fra lesjoner hos pasienter med plakkpsoriasis ved uke 12 sammenlignet med *baseline*. I den samme fase I-studien medførte behandling med guselkumab forbedring av histologiske mål for psoriasis ved uke 12, inkludert reduksjon av epidermal tykkelse og T-celletetthet. I tillegg ble det observert redusert serumnivå av IL-17A, IL-17F og IL-22 sammenlignet med placebo hos pasienter behandlet med guselkumab i fase II- og fase III-studier av plakkpsoriasis. Disse resultatene samsvarer med den kliniske effekten observert ved behandling med guselkumab ved plakkpsoriasis.

Hos pasienter med psoriasisartritt i fase III-studier var serumnivået av akutfaseproteinene C-reaktivt protein, serumamyloid A og IL-6, og Th17-effektorcytokinene IL-17A, IL-17F og IL-22, forhøyet ved *baseline*. Guselkumab reduserte nivået av disse proteinene innen 4 uker etter behandlingsstart. Guselkumab reduserte nivået av disse proteinene ytterligere frem til uke 24 sammenlignet med *baseline* og også sammenlignet med placebo.

Hos pasienter med ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom medførte behandling med guselkumab til reduserte nivåer av inflammatoriske markører, inkludert C-reaktivt protein (CRP) og fekalt kalprotektin, til og med induksjonsuke 12, som vedvarte gjennom ett års vedlikeholdsbehandling. Serumproteinnivåer av IL-17A, IL-22 og IFN γ ble redusert så tidlig som ved uke 4, og fortsatte å synke til og med induksjonsuke 12. Guselkumab reduserte også RNA-nivået av IL-17A, IL-22 og IFN γ i biopsier fra kolonslimhinnen ved uke 12.

Klinisk effekt og sikkerhet

Plakkpsoriasis

Effekt og sikkerhet av guselkumab ble undersøkt i tre randomiserte, dobbeltblindede, fase III-studier med aktiv kontroll hos voksne pasienter med moderat til alvorlig plakkpsoriasis, som var kandidater for lysbehandling eller systemisk behandling.

VOYAGE 1 og VOYAGE 2

To studier (VOYAGE 1 og VOYAGE 2) evaluerte effekt og sikkerhet av guselkumab i forhold til placebo og adalimumab hos 1 829 voksne pasienter. Pasienter randomisert til guselkumab (N=825) fikk 100 mg ved uke 0 og 4, og deretter hver 8. uke til og med uke 48 (VOYAGE 1) og uke 20 (VOYAGE 2). Pasienter randomisert til adalimumab (N=582) fikk 80 mg ved uke 0 og 40 mg ved uke 1, etterfulgt av 40 mg annenhver uke (q2w) til og med uke 48 (VOYAGE 1) og uke 23 (VOYAGE 2). I begge studier fikk pasienter randomisert til placebo (N=422) guselkumab 100 mg ved uke 16, 20 og deretter hver 8. uke. I VOYAGE 1 begynte alle pasienter, inkludert de som ble randomisert til adalimumab ved uke 0, med åpen behandling med guselkumab hver 8. uke ved uke 52. I VOYAGE 2 ble pasienter som ble randomisert til guselkumab ved uke 0 og som var PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) 90-respondere ved uke 28, randomisert på nytt til enten å fortsette

behandling med guselkumab hver 8. uke (vedlikeholdsbehandling) eller få placebo (seponeringsbehandling). Pasienter som fikk seponeringsbehandling, begynte igjen med guselkumab (dosert ved tidspunkt for ny behandling, etter 4 uker og deretter hver 8. uke) når de hadde minst 50 % tap av PASI-forbedring oppnådd ved uke 28. Pasienter randomisert til adalimumab ved uke 0, som var PASI 90 ikke-respondere, fikk guselkumab ved uke 28, 32 og deretter hver 8. uke. I VOYAGE 2 begynte alle pasienter med åpen behandling med guselkumab hver 8. uke ved uke 76.

Baseline sykdomskarakteristika var like i studiepopulasjonene i VOYAGE 1 og 2, med henholdsvis median kroppsoverflate (BSA) på 22 % og 24 %, median *baseline* PASI-skår på 19 for begge studier, median *baseline* DLQI (*Dermatology Quality of Life Index*)-skår på 14 og 14,5, *baseline* IGA (Investigator Global Assessment)-skår alvorlig for 25 % og 23 % av pasientene og anamnese med psoriasisartritt hos 19 % og 18 % av pasientene.

Av alle pasienter inkludert i VOYAGE 1 og 2 var henholdsvis 32 % og 29 % naive overfor både konvensjonell systemisk og biologisk behandling, 54 % og 57 % hadde tidligere fått lysbehandling og 62 % og 64 % hadde tidligere fått konvensjonell systemisk behandling. I begge studier hadde 21 % tidligere fått biologisk behandling, inkludert 11 % som hadde fått minst ett anti-tumornekrosefaktor alfa (TNF α)-preparat og ca. 10 % som hadde fått et anti-IL-12/IL-23-preparat.

Effekten til guselkumab ble evaluert med hensyn til hudsykdom generelt, regional sykdom (hodebunn, hender og føtter og negler) og livskvalitet samt pasientrapporterte resultater. De ko-primære endepunktene i VOYAGE 1 og 2 var andelen av pasienter som oppnådde IGA-skår tilsvarende symptomfri eller nesten symptomfri (IGA 0/1) og PASI 90-respons ved uke 16 mot placebo (se tabell 3).

Hudsykdom generelt

Behandling med guselkumab medførte signifikante forbedringer i målene for sykdomsaktivitet sammenlignet med placebo og adalimumab ved uke 16 og sammenlignet med adalimumab ved uke 24 og 48. De viktigste effektresultatene for de primære og viktigste sekundære studieendepunktene er vist i tabell 3 nedenfor.

Tabell 3: Oppsummering av klinisk respons i VOYAGE 1 og VOYAGE 2

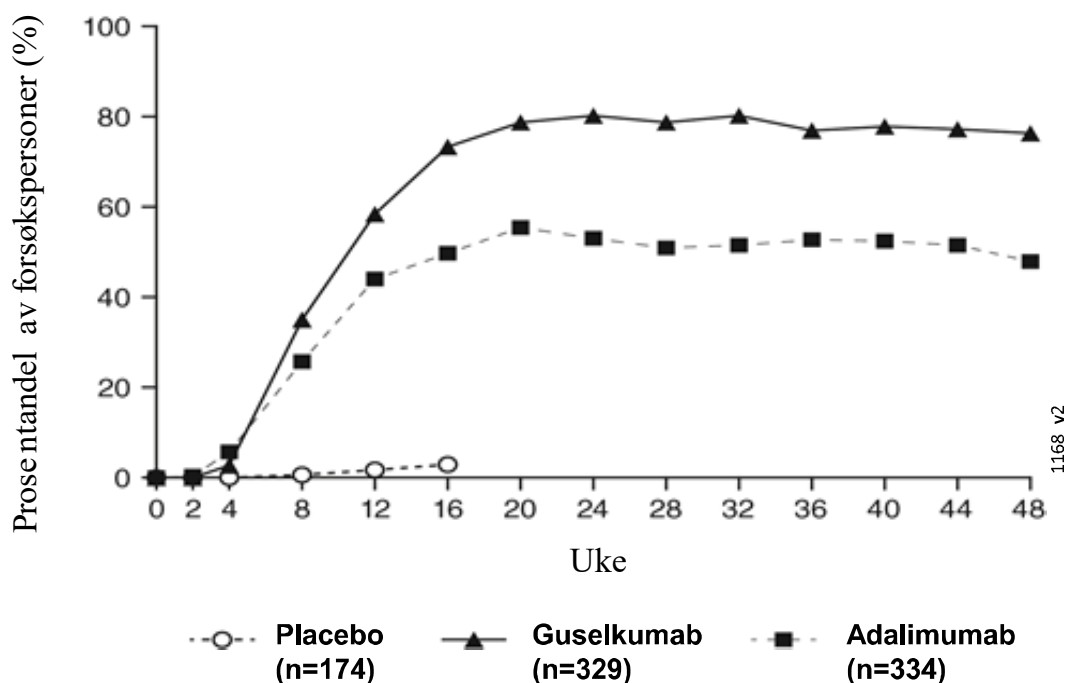
	Antall pasienter (%)					
	Placebo (N=174)	VOYAGE 1 guselkumab (N=329)	adalimumab (N=334)	Placebo (N=248)	VOYAGE 2 guselkumab (N=496)	adalimumab (N=248)
Uke 16						
PASI 75	10 (5,7)	300 (91,2) ^a	244 (73,1) ^b	20 (8,1)	428 (86,3) ^a	170 (68,5) ^b
PASI 90	5 (2,9)	241 (73,3) ^c	166 (49,7) ^b	6 (2,4)	347 (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
Uke 24						
PASI 75	-	300 (91,2)	241 (72,2) ^e	-	442 (89,1)	176 (71,0) ^e
PASI 90	-	264 (80,2)	177 (53,0) ^b	-	373 (75,2)	136 (54,8) ^b
PASI 100	-	146 (44,4)	83 (24,9) ^e	-	219 (44,2)	66 (26,6) ^e
IGA 0/1	-	277 (84,2)	206 (61,7) ^b	-	414 (83,5)	161 (64,9) ^b
IGA 0	-	173 (52,6)	98 (29,3) ^b	-	257 (51,8)	78 (31,5) ^b
Uke 48						
PASI 75	-	289 (87,8)	209 (62,6) ^e	-	-	-
PASI 90	-	251 (76,3)	160 (47,9) ^b	-	-	-
PASI 100	-	156 (47,4)	78 (23,4) ^e	-	-	-
IGA 0/1	-	265 (80,5)	185 (55,4) ^b	-	-	-
IGA 0	-	166 (50,5)	86 (25,7) ^b	-	-	-

- ^a $p < 0,001$ for sammenligning mellom guselkumab og placebo.
^b $p < 0,001$ for sammenligning mellom guselkumab og adalimumab for viktigste sekundære endepunkter.
^c $p < 0,001$ for sammenligninger mellom guselkumab og placebo for det ko-primære endepunktet.
^d sammenligninger mellom guselkumab og adalimumab ble ikke foretatt.
^e $p < 0,001$ for sammenligning mellom guselkumab og adalimumab.

Respons over tid

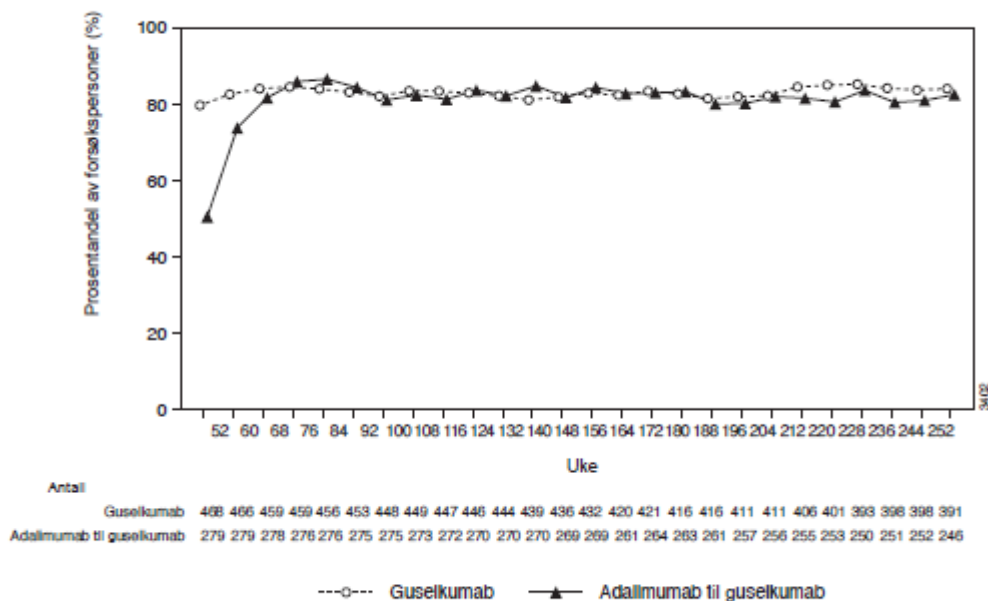
Guselkumab viste raskt innsettende effekt med signifikant høyere prosentandel forbedring av PASI sammenlignet med placebo så tidlig som ved uke 2 ($p < 0,001$). Prosentandelen av pasienter som oppnådde PASI 90-respons var numerisk høyere for guselkumab enn for adalimumab, med start ved uke 8 og maksimal forskjell rundt uke 20 (VOYAGE 1 og 2) som vedvarte til og med uke 48 (VOYAGE 1) (se figur 1).

Figur 1: Prosentandel av pasienter som oppnådde en PASI 90-respons til og med uke 48 ved besøk (pasienter randomisert ved uke 0) i VOYAGE 1



Hos pasienter som fikk kontinuerlig behandling med guselkumab i VOYAGE 1, vedvarte PASI 90-responsraten fra uke 52 til uke 252. For pasienter randomisert til adalimumab ved uke 0 som gikk over til guselkumab ved uke 52, økte PASI 90-responsraten fra uke 52 til uke 76 og vedvarte deretter til uke 252 (se figur 2).

Figur 2: Prosentandel av pasienter som oppnådde en PASI 90-respons ved besøk i den åpne fasen i VOYAGE 1



Effekt og sikkerhet av guselkumab ble bekreftet uavhengig av alder, kjønn, etnisitet, kroppsvekt, plakklokalisering, PASI *baseline* alvorlighetsgrad, samtidig psoriasisartritt og tidligere biologisk behandling. Guselkumab hadde effekt hos pasienter som var naive for konvensjonell systemisk behandling, naive for biologisk behandling eller eksponert for biologisk behandling.

I VOYAGE 2 var 88,6 % av pasientene som fikk guselkumab vedlikeholdsbehandling ved uke 48 PASI 90-responsere sammenlignet med 36,8 % av pasientene som ble tatt av behandling ved uke 28 ($p < 0,001$). Tap av PASI 90-respons ble registrert så tidlig som 4 uker etter seponering av behandling med guselkumab med median tid til tap av PASI 90-respons på ca. 15 uker. Blant pasienter som ble tatt av behandling og deretter begynte igjen med guselkumab, oppnådde 80 % igjen en PASI 90-respons ved undersøkelse 20 uker etter oppstart av ny behandling.

I VOYAGE 2 var det blant 112 pasienter randomisert til adalimumab og som ikke oppnådde PASI 90-respons ved uke 28, 66 % og 76 % som oppnådde PASI 90-respons etter henholdsvis 20 og 44 ukers behandling med guselkumab. I tillegg var det blant 95 pasienter randomisert til guselkumab og som ikke oppnådde PASI 90-respons ved uke 28, 36 % og 41 % som oppnådde PASI 90-respons med henholdsvis ytterligere 20 og 44 ukers fortsatt behandling med guselkumab. Ingen nye sikkerhetsfunn ble observert hos pasienter som byttet fra adalimumab til guselkumab.

Regional sykdom

I VOYAGE 1 og 2 ble det sett signifikante forbedringer i psoriasis i hodebunn, på hender og føtter og på negler (målt med henholdsvis ss-IGA [*Scalp-specific Investigator Global Assessment*], hf-PGA [*Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet*], f-PGA [*Fingernail Physician's Global Assessment*] og NAPSI [*Nail Psoriasis Severity Index*]) hos pasienter behandlet med guselkumab sammenlignet med placebo ved uke 16 ($p < 0,001$, tabell 4). Guselkumab viste bedre effekt enn adalimumab med hensyn til psoriasis i hodebunn og på hender og føtter ved uke 24 (VOYAGE 1 og 2) og uke 48 (VOYAGE 1) ($p \leq 0,001$, unntatt psoriasis på hender og føtter ved uke 24 [VOYAGE 2] og uke 48 [VOYAGE 1], $p < 0,05$).

Tabell 4: Oppsummering av regional sykdomsrespons i VOYAGE 1 og VOYAGE 2

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

^a Omfatter kun pasienter med ss-IGA-, f-PGA-, hf-PGA-skår ≥ 2 ved *baseline* eller *baseline* NAPSI-skår > 0 .

^b Omfatter kun pasienter som oppnådde ≥ 2 poengs forbedring fra *baseline* i ss-IGA og/eller hf-PGA.

^c $p < 0,001$ for sammenligning mellom guselkumab og placebo for det viktigste sekundære endepunktet.

^d Sammenligninger mellom guselkumab og adalimumab ble ikke foretatt.

^e $p < 0,001$ for sammenligning mellom guselkumab og placebo.

Helserelatert livskvalitet / pasientrapporterte resultater

I VOYAGE 1 og 2 ble det observert signifikant større forbedringer i helserelatert livskvalitet målt med DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) og i pasientrapporterte psoriasisssymptomer (kløe, smerter, svie, stikking og stram hud) og tegn (tørr hud, sprekker, avskalling, flassing eller flak, rødhet og blødning) målt med PSSD (*Psoriasis Symptoms and Signs Diary*) hos pasienter som fikk guselkumab sammenlignet med placebo ved uke 16 (tabell 5). Tegn på forbedring i pasientrapporterte resultater vedvarte til uke 24 (VOYAGE 1 og 2) og uke 48 (VOYAGE 1). Hos pasienter som fikk kontinuerlig behandling med guselkumab i VOYAGE 1, vedvarte disse forbedringene i den åpne fasen frem til og med uke 252 (tabell 6).

Tabell 5: Oppsummering av pasientrapporterte resultater ved uke 16 i VOYAGE 1 og VOYAGE 2

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Placebo	Guselkumab	adalimumab	Placebo	guselkumab	adalimumab
DLQI , pasienter med <i>baseline</i> -skår	170	322	328	248	495	247
Endring fra <i>baseline</i> , gjennomsnitt (standardavvik)						
Uke 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 symptomskår , pasienter med <i>baseline</i> -skår > 0	129	248	273	198	410	200
Symptomskår = 0, n (%)						
Uke 16	1 (0,8)	67 (27,0) ^a	45 (16,5) ^b	0	112 (27,3) ^a	30 (15,0) ^b
PSSD tegnskår , pasienter med <i>baseline</i> -skår > 0	129	248	274	198	411	201
Tegnskår = 0, n (%)						
Uke 16	0	50 (20,2) ^a	32 (11,7) ^b	0	86 (20,9) ^a	21 (10,4) ^b

^a $p < 0,001$ for sammenligning mellom guselkumab og placebo.

^b Sammenligninger mellom guselkumab og adalimumab ble ikke foretatt.

^c $p < 0,001$ for sammenligning mellom guselkumab og placebo for viktigste sekundære endepunkter.

Tabell 6: Oppsummering av pasientrapporterte resultater i den åpne fasen i VOYAGE 1

	guselkumab			adalimumab-guselkumab		
	Uke 76	Uke 156	Uke 252	Uke 76	Uke 156	Uke 252
DLQI-skår > 1 ved baseline, n	445	420	374	264	255	235
Pasienter med DLQI 0/1	337 (75,7 %)	308 (73,3 %)	272 (72,7 %)	198 (75,0 %)	190 (74,5 %)	174 (74,0 %)
PSSD						
Symptomskår, pasienter med baseline-skår > 0	347	327	297	227	218	200
Symptomskår = 0, n (%)	136 (39,2 %)	130 (39,8 %)	126 (42,4 %)	99 (43,6 %)	96 (44,0 %)	96 (48,0 %)
PSSD Tegnskår, pasienter med baseline-skår > 0	347	327	297	228	219	201
Tegnskår = 0, n (%)	102 (29,4 %)	94 (28,7 %)	98 (33,0 %)	71 (31,1 %)	69 (31,5 %)	76 (37,8 %)

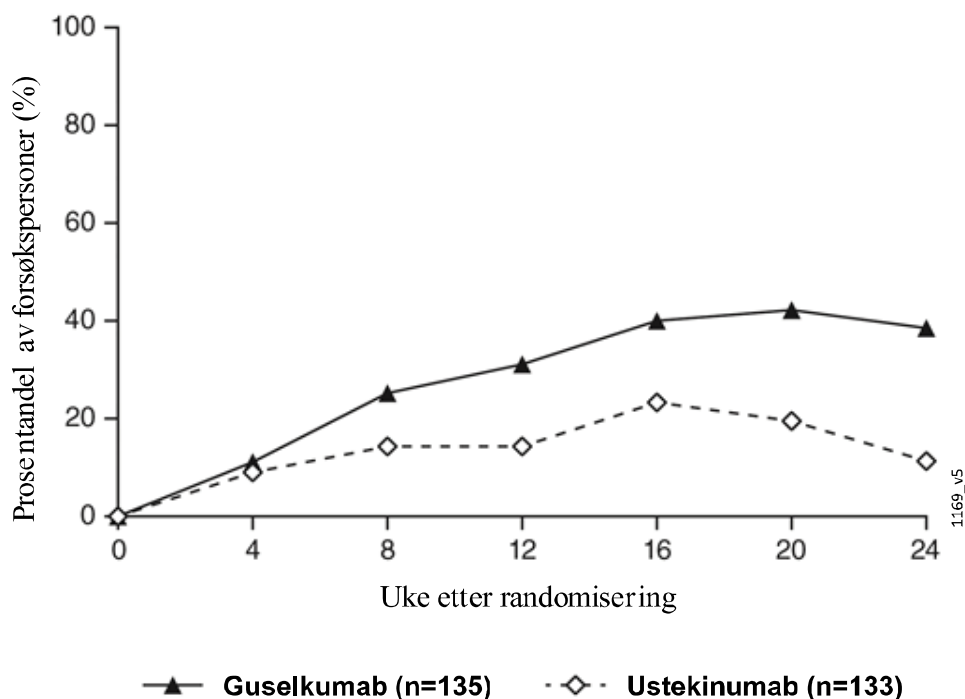
I VOYAGE 2 hadde pasienter som fikk guselkumab, signifikant større forbedring fra *baseline* sammenlignet med placebo i helserelatert livskvalitet, angst og depresjon samt arbeidsbegrensning ved uke 16, målt med henholdsvis SF-36 (*36-item Short Form*) helserelatert spørreskjema, HADS (*Hospital Anxiety and Depression Scale*) og WLQ (*Work Limitations Questionnaire*). Forbedringene i SF-36, HADS og WLQ vedvarte til og med uke 48 og i den åpne fasen til og med uke 252 hos pasienter randomisert til vedlikeholdsbehandling ved uke 28.

NAVIGATE

NAVIGATE-studien undersøkte guselkumabs effekt hos pasienter som hadde utilstrekkelig respons (dvs. som ikke oppnådde responsen "symptomfri" eller "nesten symptomfri" definert som IGA ≥ 2) på ustekinumab ved uke 16. Alle pasienter (N=871) fikk åpen behandling med ustekinumab (45 mg ≤ 100 kg og 90 mg > 100 kg) ved uke 0 og 4. Ved uke 16 ble 268 pasienter med IGA-skår ≥ 2 randomisert til enten å fortsette med ustekinumabbehandling (N=133) hver 12. uke eller starte med guselkumabbehandling (N=135) ved uke 16, 20 og deretter hver 8. uke. *Baseline* parametre for randomiserte pasienter var tilsvarende de observert i VOYAGE 1 og 2.

Etter randomisering var det primære endepunktet antall besøk etter randomisering mellom uke 12 og 24 hvor pasienter oppnådde IGA-skår 0/1 og hadde ≥ 2 poengs forbedring. Pasienter ble undersøkt med fire ukers mellomrom ved totalt fire besøk. Hos pasienter som responderte utilstrekkelig på ustekinumab ved randomiseringstidspunktet, ble det observert signifikant større forbedring av effekt hos pasienter som byttet til guselkumabbehandling sammenlignet med pasienter som fortsatte med ustekinumabbehandling. Mellom uke 12 og 24 etter randomisering oppnådde guselkumabpasienter IGA-skår 0/1 med ≥ 2 poengs forbedring dobbelt så ofte som ustekinumabpasienter (gjennomsnitt hhv. 1,5 og 0,7 besøk, $p < 0,001$). I tillegg var det 12 uker etter randomisering en høyere andel av guselkumabpasienter sammenlignet med ustekinumabpasienter som oppnådde IGA-skår 0/1 og ≥ 2 poengs forbedring (hhv. 31,1 % og 14,3 %, $p = 0,001$) og PASI 90-respons (hhv. 48 % og 23 %, $p < 0,001$). Forskjell i responsrate mellom guselkumab- og ustekinumabpasienter ble registrert så tidlig som 4 uker etter randomisering (hhv. 11,1 % og 9,0 %) og var maksimal 24 uker etter randomisering (se figur 3). Ingen nye sikkerhetsfunn ble observert hos pasienter som byttet fra ustekinumab til guselkumab.

Figur 3: Prosentandel av pasienter som oppnådde IGA-skår symptomfri (0) eller nesten symptomfri (1) og minst 2 poengs forbedring i IGA fra uke 0 til og med uke 24 ved besøk etter randomisering i NAVIGATE



ECLIPSE

Effekt og sikkerhet av guselkumab ble også undersøkt i en dobbeltblindet studie sammenlignet med sekukinumab. Pasienter ble randomisert til å få guselkumab (N=534, 100 mg ved uke 0 og 4 og deretter hver 8. uke) eller sekukinumab (N=514, 300 mg ved uke 0, 1, 2, 3 og 4 og deretter hver 4. uke). Siste dose var ved uke 44 i begge behandlingsgrupper.

Baseline sykdomskarakteristika var sammenfallende med en populasjon med moderat til alvorlig plakkpsoriasis med en median BSA på 20 %, en median PASI-skår på 18 og IGA-skår alvorlig for 24 % av pasientene.

Guselkumab var superior versus sekukinumab på det primære studieendepunktet PASI 90-respons ved uke 48 (84,5 % mot 70,0 %, $p < 0,001$). Komparative PASI-responstrater er vist i tabell 7.

Tabell 7: PASI-responstrater i ECLIPSE

	Antall pasienter (%)	
	guselkumab (N=534)	sekukinumab (N=514)
Primært endepunkt		
PASI 90-respons ved uke 48	451 (84,5 %) ^a	360 (70,0 %)
Viktigste sekundære endepunkter		
PASI 75-respons ved både uke 12 og uke 48	452 (84,6 %) ^b	412 (80,2 %)
PASI 75-respons ved uke 12	477 (89,3 %) ^c	471 (91,6 %)
PASI 90-respons ved uke 12	369 (69,1 %) ^c	391 (76,1 %)
PASI 100-respons ved uke 48	311 (58,2 %) ^c	249 (48,4 %)

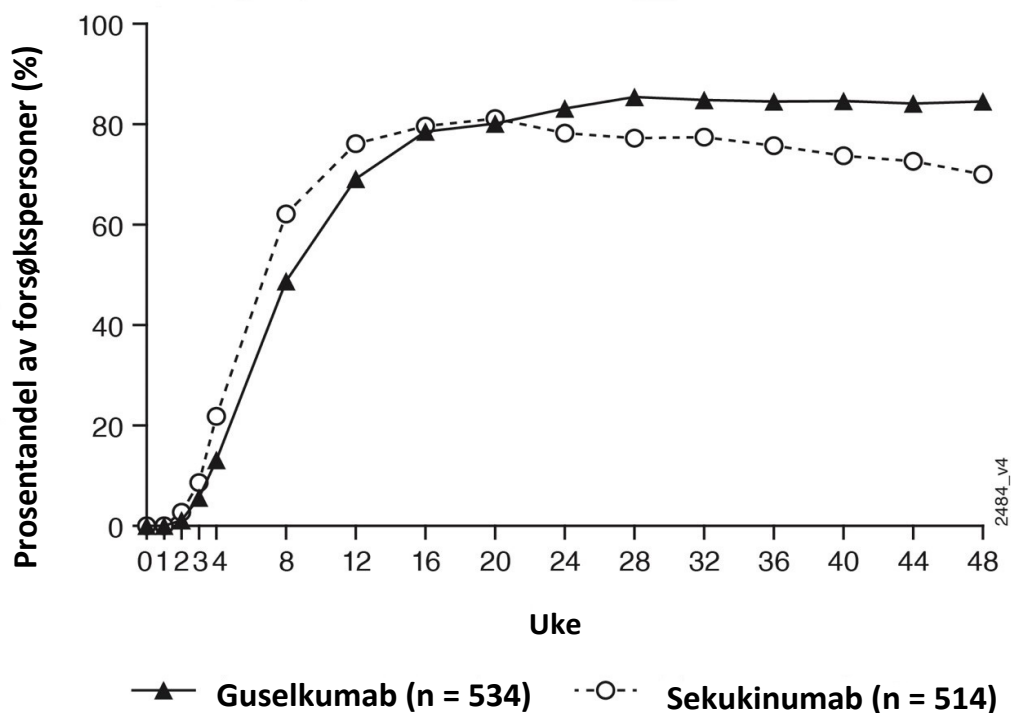
^a $p < 0,001$ for bedre effekt

^b $p < 0,001$ for ikke dårligere effekt, $p = 0,062$ for bedre effekt

^c formelle statistiske analyser ble ikke foretatt

PASI 90-responstrater for guselkumab og sekukinumab til og med uke 48 er vist i figur 4.

Figur 4: Prosentandel av pasienter som oppnådde PASI 90-respons til og med uke 48 ved besøk (pasienter randomisert ved uke 0) i ECLIPSE



Psoriasisartritt (PsA)

Guselkumab er vist å forbedre tegn og symptomer, fysisk funksjon og helse relatert livskvalitet samt redusere hastigheten av progresjon av perifer leddskade hos voksne pasienter med aktiv PsA.

DISCOVER 1 og DISCOVER 2

To randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte fase III-studier (DISCOVER 1 og DISCOVER 2) evaluerte effekt og sikkerhet av guselkumab i forhold til placebo hos voksne pasienter med aktiv PsA (≥ 3 hovne og ≥ 3 ømme ledd og et C-reaktivt protein (CRP)-nivå $\geq 0,3$ mg/dl i DISCOVER 1, og ≥ 5 hovne og ≥ 5 ømme ledd og et C-reaktivt protein (CRP)-nivå $\geq 0,6$ mg/dl i DISCOVER 2), til tross for behandling med konvensjonelle syntetiske (cs)DMARD, apremilast eller ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAID). Pasienter i disse studiene hadde hatt diagnosen PsA (basert på CASPAR [*Classification criteria for Psoriatic Arthritis*]) i en median varighet på 4 år. Pasienter med ulike subtyper av PsA ble inkludert i begge studier, inkluder polyartikulær artritt med fravær av revmatoide knuter (40 %), spondylitt med perifer artritt (30 %), asymmetrisk perifer artritt (23 %), distal interfalangeal involvering (7 %) og mutilerende artritt (1 %). Over 65 % og 42 % av pasientene hadde henholdsvis entesitt og daktylitt ved *baseline*, og over 75 % av pasientene hadde psoriasis på ≥ 3 % hudoverflaten (BSA). DISCOVER 1 og DISCOVER 2 evaluerte henholdsvis 381 og 739 pasienter som fikk behandling med guselkumab 100 mg gitt ved uke 0 og 4 etterfulgt av hver 8. uke eller guselkumab 100 mg hver 4. uke eller placebo. Ved uke 24 gikk pasientene på placebo i begge studier over til guselkumab 100 mg hver 4. uke. Omtrent 58 % av pasientene i begge studier fortsatte med stabile doser av MTX (≤ 25 mg/uke).

I begge studier hadde over 90 % av pasientene tidligere brukt csDMARD. I DISCOVER 1 hadde 31 % av pasientene tidligere fått anti-TNF α -behandling. I DISCOVER 2 var alle pasientene naive overfor biologisk behandling.

Tegn og symptomer

Behandling med guselkumab medførte signifikante forbedringer i målene for sykdomsaktivitet sammenlignet med placebo ved uke 24. Det primære endepunktet i begge studier var prosentandelen av pasienter som oppnådde ACR (*American College of Rheumatology*) 20-respons ved uke 24. De viktigste effektresultatene er vist i tabell 8.

Tabell 8: Klinisk respons i DISCOVER 1 og DISCOVER 2

	Placebo (N=126)	DISCOVER 1		Placebo (N=246)	DISCOVER 2	
		guselkumab 100 mg hver 8. uke (N=127)	guselkumab 100 mg hver 4. uke (N=128)		guselkumab 100 mg hver 8. uke (N=248)	guselkumab 100 mg hver 4. uke (N=245)
ACR 20-respons						
Uke 16	25,4 %	52,0 % ^b	60,2 % ^b	33,7 %	55,2 % ^g	55,9 % ^c
Forskjell fra placebo (95 % KI)	-	26,7 (15,3, 38,1)	34,8 (23,5, 46,0)	-	21,5 (13,1, 30,0)	22,2 (13,7, 30,7)
Uke 24	22,2 %	52,0 % ^a	59,4 % ^a	32,9 %	64,1 % ^a	63,7 % ^a
Forskjell fra placebo (95 % KI)	-	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-respons						
Uke 16	12,7 %	22,8 % ^d	26,6 % ^c	9,3 %	28,6 % ^g	20,8 % ^c
Forskjell fra placebo (95 % KI)	-	10,2 (1,0, 19,3)	13,9 (4,4, 23,4)	-	19,3 (12,6, 25,9)	11,5 (5,2, 17,7)
Uke 24	8,7 %	29,9 % ^b	35,9 % ^b	14,2 %	31,5 % ^g	33,1 % ^c
Forskjell fra placebo (95 % KI)	-	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-respons						
Uke 24	5,6 %	11,8 % ^d	20,3 % ^b	4,1 %	18,5 % ^g	13,1 % ^c
Forskjell fra placebo (95 % KI)	-	6,4 (-0,3, 13,1)	14,8 (6,9, 22,7)	-	14,5 (9,1, 19,9)	9,0 (4,1, 13,8)
DAS 28 (CRP) LS gjennomsnittsendring^g fra baseline						
Uke 24 ^c	-0,70	-1,43 ^b	-1,61 ^b	-0,97	-1,59 ^b	-1,62 ^b
Forskjell fra placebo (95 % KI)	-	-0,73 (-0,98, -0,48)	-0,91 (-1,16, -0,66)	-	-0,61 (-0,80, -0,43)	-0,65 (-0,83, -0,47)
Minimal sykdomsaktivitet (MDA)						
Uke 24	11,1 %	22,8 % ^f	30,5 % ^e	6,1 %	25,0 % ^e	18,8 % ^e
Forskjell fra placebo (95 % KI)	-	11,9 (2,9, 20,9)	19,3 (9,7, 28,9)	-	18,9 (12,8, 25,0)	12,7 (7,0, 18,4)
Pasienter med ≥ 3 % BSA og IGA ≥ 2						
	n=78	n=82	n=89	n=183	n=176	n=184
IGA-respons^h						
Uke 24	15,4 %	57,3 % ^b	75,3 % ^b	19,1 %	70,5 % ^b	68,5 % ^b
Forskjell fra placebo (95 % KI)	-	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-respons						
Uke 16	10,3 %	45,1 % ^e	52,8 % ^e	8,2 %	55,1 % ^e	53,8 % ^e

Forskjell fra placebo (95 % KI)	-	34,9 (22,2, 47,6)	42,6 (30,5, 54,8)	-	46,6 (38,4, 54,8)	45,6 (37,6, 53,6)
Uke 24	11,5 %	50,0 % ^e	62,9 % ^e	9,8 %	68,8 % ^e	60,9 % ^e
Forskjell fra placebo (95 % KI)	-	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 (primært endepunkt)

^b p < 0,001 (viktig sekundært endepunkt)

^c p = 0,006 (viktig sekundært endepunkt)

^d ikke statistisk signifikant p=0,086 (viktig sekundært endepunkt)

^e nominell p < 0,001

^f nominell p = 0,012

^g ikke formelt undersøkt i den hierarkiske testprosedyren, nominell p < 0,001 (viktig sekundært endepunkt)

^h definert som en IGA-respons på 0 (symptomfri) eller 1 (nesten symptomfri) og ≥ 2-grads reduksjon fra *baseline* i IGA-psoriasisskår

ⁱ LS gjennomsnittsendring = minste kvadraters gjennomsnittsendring

Klinisk respons vedvarte til og med uke 52 målt som ACR 20/50/70, DAS 28 (CRP), MDA, IGA og PASI 90 responsrater i DISCOVER 1 og DISCOVER 2 (se tabell 9).

Tabell 9: Klinisk respons i DISCOVER 1 og DISCOVER 2 ved uke 52^a

	DISCOVER 1		DISCOVER 2	
	guselkumab 100 mg hver 8. uke	guselkumab 100 mg hver 4. uke	guselkumab 100 mg hver 8. uke	guselkumab 100 mg hver 4. uke
ACR 20				
N ^b	112	124	234	228
% respons	67,9 %	75,8 %	79,1 %	75,9 %
ACR 50				
N ^b	113	124	234	228
% respons	43,4 %	55,6 %	51,3 %	49,1 %
ACR 70				
N ^b	114	124	234	228
% respons	28,9 %	29,8 %	29,5 %	28,1 %
DAS 28 (CRP) endring fra <i>baseline</i>				
N ^c	112	123	234	227
Gjennomsnitt (SD)	-2,03 (1,250)	-1,99 (1,062)	-2,08 (1,121)	-2,11 (1,128)
MDA				
N ^b	112	124	234	228
% respons	33,9 %	40,3 %	32,9 %	36,8 %
Pasienter med ≥ 3 % BSA og IGA ≥ 2 ved <i>baseline</i>				
IGA-respons				
N ^b	75	88	170	173
% respons	69,3 %	83,0 %	77,1 %	84,4 %
PASI 90				
N ^b	75	88	170	173
% respons	66,7 %	76,1 %	77,1 %	81,5 %

^a Det var ingen placebo gruppe utover uke 24.

^b Evaluerbare pasienter med en observert responsstatus.

^c Pasienter med en observert endring fra *baseline*.

Klinisk respons vedvarte til og med uke 100 målt som ACR 20/50/70, DAS 28 (CRP), MDA, IGA og PASI 90 responsrater i DISCOVER 2 (se tabell 10).

Tabell 10: Klinisk respons i DISCOVER 2 ved uke 100^a

	guselkumab 100 mg hver 8. uke	guselkumab 100 mg hver 4. uke
ACR 20		
N ^b	223	219
% respons	82,1 %	84,9 %
ACR 50		
N ^b	224	220
% respons	60,7 %	62,3 %
ACR 70		
N ^b	224	220
% respons	39,3 %	38,6 %
DAS 28 (CRP) endring fra baseline		
N ^c	223	219
Gjennomsnitt (SD)	-2,37 (1,215)	-2,36 (1,120)
MDA		
N ^b	224	220
% respons	44,6 %	42,7 %
Pasienter med ≥ 3 % BSA og IGA ≥ 2 ved baseline		
IGA-respons		
N ^b	165	170
% respons	76,4 %	82,4 %
PASI 90		
N ^b	164	170
% respons	75,0 %	80,0 %

^a Det var ingen placebogruppe utover uke 24.

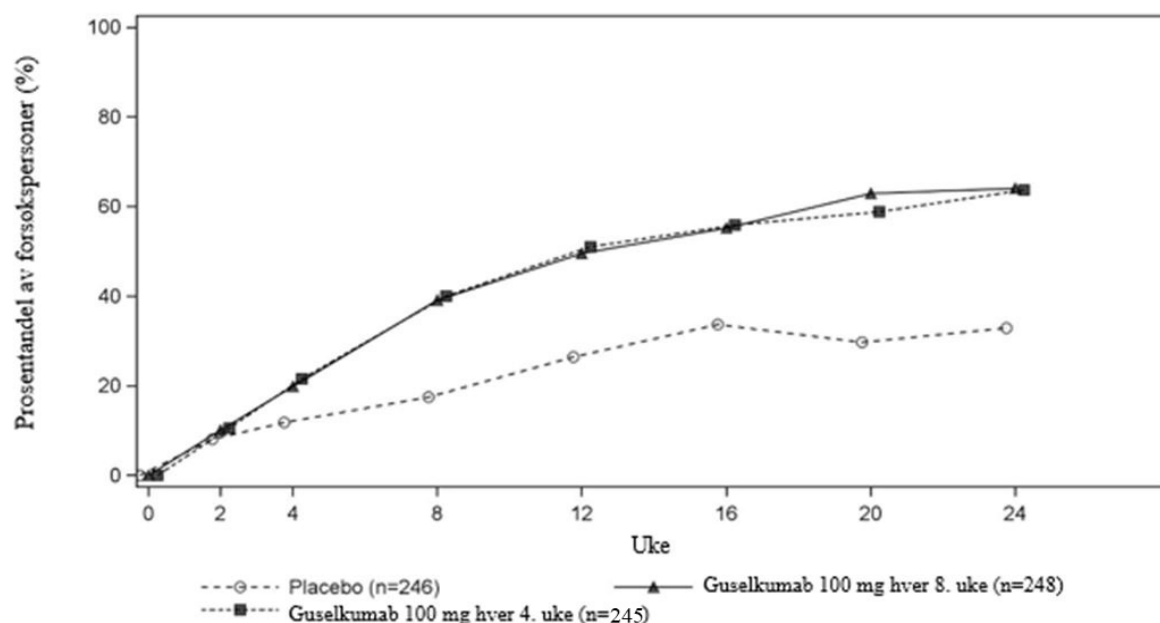
^b Evaluerbare pasienter med en observert responsstatus.

^c Pasienter med en observert endring fra *baseline*.

Respons over tid

I DISCOVER 2 ble det observert en større ACR 20-respons i begge guselkumabgrupper sammenlignet med placebo så tidlig som ved uke 4, og behandlingsforskjellen fortsatte å øke over tid til og med uke 24 (figur 5).

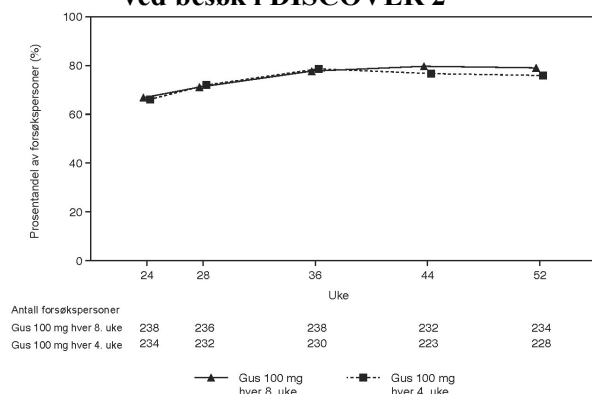
Figur 5: ACR 20-respons til og med uke 24 ved besøk i DISCOVER 2



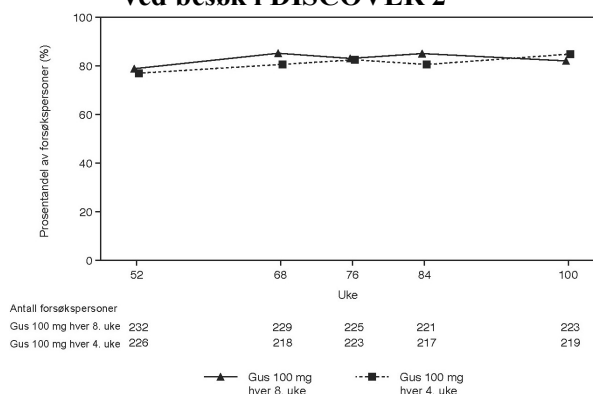
Hos pasienter som fikk kontinuerlig behandling med guselkumab i DISCOVER 2 i uke 24, vedvarte

ACR 20-responsen fra uke 24 til uke 52 (se figur 6). Hos pasienter som fikk kontinuerlig behandling med guselkumab i uke 52, vedvarte ACR 20-responsen fra uke 52 til uke 100 (se figur 7).

Figur 6: ACR 20-respons fra uke 24 til uke 52 ved besøk i DISCOVER 2



Figur 7: ACR 20-respons fra uke 52 til uke 100 ved besøk i DISCOVER 2



Respons observert i guselkumabgruppene var tilsvarende uavhengig av samtidig csDMARD-bruk, inkludert MTX (DISCOVER 1 og 2). I tillegg viste undersøkelse av alder, kjønn, etnisitet, kroppsvekt, tidligere csDMARD-bruk (DISCOVER 1 og 2) og tidligere anti-TNF α -bruk (DISCOVER 1) ingen forskjeller i respons på guselkumab i disse undergruppene.

I DISCOVER 1 og 2 ble det vist forbedringer i alle ACR-skårkomponenter, inkludert pasientens vurdering av smerte. Ved uke 24 i begge studier var andelen av pasienter som oppnådde modifisert PsA-responskriterium (PsARC)-respons høyere i guselkumabgruppene sammenlignet med placebo. PsARC-respons vedvarte fra uke 24 til uke 52 i DISCOVER 1 og uke 100 i DISCOVER 2.

Daktylitt og entesitt ble undersøkt basert på sammenslåtte data fra DISCOVER 1 og 2. Blant pasienter med daktylitt ved *baseline*, var andelen ved uke 24 av pasienter med opphør av daktylitt høyere i gruppene med guselkumab hver 8. uke (59,4 %, nominell $p < 0,001$) og hver 4. uke (63,5 %, $p = 0,006$) sammenlignet med placebo (42,2 %). Blant pasienter med entesitt ved *baseline*, var andelen ved uke 24 av pasienter med opphør av entesitt høyere i gruppene med guselkumab hver 8. uke (49,6 %, nominell $p < 0,001$) og hver 4. uke (44,9 %, $p = 0,006$) sammenlignet med placebo (29,4 %). Ved uke 52 vedvarte andelen pasienter med opphør av daktylitt (81,2 % og 80,4 % i gruppene med dosering henholdsvis hver 8. uke og hver 4. uke) og opphør av entesitt (62,7 % og 60,9 % i gruppene med dosering henholdsvis hver 8. uke og hver 4. uke). I DISCOVER 2, blant pasienter med daktylitt og entesitt ved *baseline*, vedvarte andelen pasienter med opphør av daktylitt (91,1 % og 82,9 % i gruppene med dosering henholdsvis hver 8. uke og hver 4. uke) og opphør av entesitt (77,5 % og 67,7 % i gruppene med dosering henholdsvis hver 8. uke og hver 4. uke) ved uke 100.

I DISCOVER 1 og 2 viste pasienter behandlet med guselkumab som hadde spondylitt med perifer artritt som sin primære sykdomsform, større forbedring fra *baseline* til uke 24 i BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity*)-indeks sammenlignet med placebo. Forbedring i BASDAI vedvarte fra uke 24 til uke 52 i DISCOVER 1 og uke 100 i DISCOVER 2.

Radiografisk respons

I DISCOVER 2 ble hemming av strukturell skadeprogresjon målt radiografisk og uttrykt som gjennomsnittlig endring fra *baseline* i total modifisert vdH-S (van der Heijde-Sharp)-skår. Ved uke 24 viste gruppen med guselkumab hver 4. uke statistisk signifikant mindre radiografisk progresjon, og gruppen med guselkumab hver 8. uke viste numerisk mindre progresjon enn placebo (tabell 11). Den observerte fordelingen med doseringsregimet med guselkumab hver 4. uke med hensyn til hemming av radiografisk progresjon (dvs. mindre gjennomsnittlig endring fra *baseline* i total modifisert vdH-S-skår i gruppen med dosering hver 4. uke i forhold til placebo) var mest uttalt hos pasienter med både høy verdi for C-reaktivt protein og høyt antall ledd med erosjoner ved *baseline*.

Tabell 11: Endring fra *baseline* i total modifisert vdH-S-skår ved uke 24 i DISCOVER 2

	N	LS gjennomsnittsendring ^c (95 % KI ^d) fra <i>baseline</i> i modifisert vdH-S-skår ved uke 24
Placebo	246	0,95 (0,61, 1,29)
guselkumab 100 mg hver 8. uke	248	0,52 ^a (0,18, 0,86)
guselkumab 100 mg hver 4. uke	245	0,29 ^b (-0,05, 0,63)

^a ikke statistisk signifikant $p = 0,068$ (viktig sekundært endepunkt).

^b $p = 0,006$ (viktig sekundært endepunkt).

^c LS gjennomsnittsendring = minste kvadraters gjennomsnittsendring.

^d KI = konfidensintervall.

Ved uke 52 og uke 100 var gjennomsnittlig endring fra *baseline* i total modifisert vdH-S tilsvarende i gruppene med guselkumab hver 8. uke og hver 4. uke (tabell 12).

Tabell 12: Endring fra *baseline* i total modifisert vdH-S-skår ved uke 52 og uke 100 i DISCOVER 2

	N ^a	Gjennomsnittsendring (SD ^b) fra <i>baseline</i> i total modifisert vdH-S-skår
Uke 52		
guselkumab 100 mg hver 8. uke	235	0,97 (3,623)
guselkumab 100 mg hver 4. uke	229	1,07 (3,843)
Uke 100		
guselkumab 100 mg hver 8. uke	216	1,50 (4,393)
guselkumab 100 mg hver 4. uke	211	1,68 (7,018)

^a Evaluerbare pasienter med observert endring for den spesifiserte tidsperioden

^b SD = standardavvik

Merk: ingen placebogruppe etter uke 24

Fysisk funksjon og helse relatert livskvalitet

I DISCOVER 1 og 2 viste pasienter behandlet med guselkumab signifikant forbedring ($p < 0,001$) i fysisk funksjon sammenlignet med placebo målt med HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire-Disability Index*) ved uke 24. Forbedringer i HAQ-DI vedvarte fra uke 24 til uke 52 i DISCOVER 1 og uke 100 i DISCOVER 2.

En signifikant større forbedring fra *baseline* i sammenlagt skår for fysisk komponent (PCS) i SF-36 ble observert hos pasienter behandlet med guselkumab sammenlignet med placebo ved uke 24 i DISCOVER 1 ($p < 0,001$ for begge dosegrupper) og DISCOVER 2 ($p = 0,006$ for gruppen med dosering hver 4. uke). Ved uke 24 ble det observert en større økning fra *baseline* i FACIT-F (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*)-skår hos pasienter behandlet med guselkumab sammenlignet med placebo i begge studier. I DISCOVER 2 ble det observert større forbedringer i helse relatert livskvalitet målt med DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) hos pasienter behandlet med guselkumab sammenlignet med placebo ved uke 24. Forbedringer i SF-36 PCS-, FACIT-F- og DLQI-skår vedvarte fra uke 24 til uke 52 i DISCOVER 1 og uke 100 i DISCOVER 2.

Ulcerøs kolitt

Effekt og sikkerhet av guselkumab ble evaluert i to multisenter, randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte fase III-studier (QUASAR induksjonsstudie og QUASAR vedlikeholdsstudie) hos voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som hadde hatt utilstrekkelig respons på, mistet respons på eller som ikke har tålt enten kortikosteroider, konvensjonelle immunmodulerende midler (AZA, 6-MP), biologisk behandling (TNF-hemmere, vedolizumab) og/eller en januskinase (JAK)-hemmer. I tillegg ble effekt og sikkerhet av guselkumab evaluert i en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, induksjonsdosefinnende fase IIb-studie (QUASAR induksjonsdosefinnende studie) som inkluderte en tilsvarende pasientpopulasjon med ulcerøs kolitt som fase III-induksjonsstudien.

Sykdomsaktivitet ble vurdert ved modifisert Mayo-skår (mMS), en 3-komponents Mayo-skår (0-9) bestående av summen av følgende delskårer (0 til 3 for hver delskår): avføringsfrekvens (SFS), rektalblødning (RBS) og funn ved sentral vurdering av endoskopi (ES). Moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt ble definert som en mMS på mellom 5 og 9, en RBS ≥ 1 og en ES på 2 (definert som uttalt erytem, fravær av vaskulært mønster, skjørhet og/eller erosjoner) eller en ES på 3 (definert som spontan blødning og ulcerasjon).

Induksjonsstudie: QUASAR IS

I induksjonsstudien QUASAR IS ble pasienter randomisert i forholdet 3:2 til å få enten guselkumab 200 mg eller placebo ved intravenøs infusjon ved uke 0, uke 4 og uke 8. Totalt 701 pasienter ble evaluert. Ved *baseline* var median mMS 7, 35,5 % av pasientene hadde *baseline* mMS på 5 til 6 og 64,5 % hadde en mMS på 7 til 9, og 67,9 % av pasientene hadde en *baseline* ES på 3. Median alder var 39 år (18 til 79 år), 43,1 % var kvinner og 72,5 % hadde hvit hudfarge, 21,4 % var asiater og 1 % var av afrikansk opprinnelse.

Inkluderte pasienter kunne bruke stabile doser av orale aminosalisylater, MTX, 6-MP, AZA og/eller orale kortikosteroider. Ved *baseline* fikk 72,5 % av pasientene aminosalisylater, 20,8 % av pasientene fikk immunmodulerende midler (MTX, 6-MP eller AZA) og 43,1 % av pasientene fikk kortikosteroider. Samtidig bruk av biologiske behandlinger eller JAK-hemmere var ikke tillatt.

Totalt 49,1 % av pasientene hadde tidligere hatt behandlingssvikt med minst én biologisk behandling og/eller JAK-hemmer. Av disse pasientene hadde 87,5 %, 54,1 % og 18 % tidligere hatt behandlingssvikt med henholdsvis en TNF-hemmer, vedolizumab eller en JAK-hemmer, og 47,4 % hadde hatt behandlingssvikt med 2 eller flere av disse behandlingene. Totalt 48,4 % av pasientene var naive overfor biologisk behandling og JAK-hemmer, og 2,6 % hadde tidligere mottatt men ikke fått behandlingssvikt med en biologisk behandling eller JAK-hemmer.

Det primære endepunktet var klinisk remisjon som definert av mMS ved uke 12. Sekundære endepunkter ved uke 12 omfattet symptomatisk remisjon, endoskopisk tilheling, klinisk respons, histologisk endoskopisk slimhinnetilheling, fatiguerespons og IBDQ-remisjon (tabell 13).

En signifikant større andel av pasientene var i klinisk remisjon ved uke 12 i gruppen behandlet med guselkumab sammenlignet med placebogruppen.

Tabell 13: Andel av pasientene som nådde effektendepunkter ved uke 12 i QUASAR IS

Endepunkt	Placebo %	Guselkumab 200 mg intravenøs induksjon ^a %	Behandlingsforskjell (95 % KI)
Klinisk remisjon^b			
Total populasjon	8 % (N=280)	23 % (N=421)	15 % (10 %, 20 %) ^c
Naive for biologisk og JAK-hemmer ^d	12 % (N=137)	32 % (N=202)	20 % (12 %, 28 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk og/eller JAK-hemmer ^e	4 % (N=136)	13 % (N=208)	9 % (3 %, 14 %)
Symptomatisk remisjon^f			
Total populasjon	21 % (N=280)	50 % (N=421)	29 % (23 %, 36 %) ^c
Naive for biologisk og JAK-hemmer ^d	26 % (N=137)	60 % (N=202)	34 % (24 %, 44 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk og/eller JAK-hemmer ^e	14 % (N=136)	38 % (N=208)	24 % (16 %, 33 %)
Endoskopisk tilheling^g			
Total populasjon	11 % (N=280)	27 % (N=421)	16 % (10 %, 21 %) ^c
Naive for biologisk og JAK-hemmer ^d	17 % (N=137)	38 % (N=202)	21 % (12 %, 30 %)

Tidligere behandlingssvikt på biologisk og/eller JAK-hemmer ^e	5 % (N=136)	15 % (N=208)	10 % (4 %, 16 %)
Klinisk respons^h			
Total populasjon	28 % (N=280)	62 % (N=421)	34 % (27 %, 41 %) ^c
Naive for biologisk og JAK-hemmer ^d	35 % (N=137)	71 % (N=202)	36 % (26 %, 46 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk og/eller JAK-hemmer ^e	20 % (N=136)	51 % (N=208)	32 % (22 %, 41 %)
Histologisk endoskopisk slimhinnetilhelingⁱ			
Total populasjon	8 % (N=280)	24 % (N=421)	16 % (11 %, 21 %) ^c
Naive for biologisk og JAK-hemmer ^d	11 % (N=137)	33 % (N=202)	22 % (13 %, 30 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk og/eller JAK-hemmer ^e	4 % (N=136)	13 % (N=208)	9 % (3 %, 15 %)
Fatiguerespons^j			
Total populasjon	21 % (N=280)	41 % (N=421)	20 % (13 %, 26 %) ^c
Naive for biologisk og JAK-hemmer ^d	29 % (N=137)	42 % (N=202)	12 % (2 %, 23 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk og/eller JAK-hemmer ^e	13 % (N=136)	38 % (N=208)	25 % (17 %, 34 %)
IBDQ-remisjon^k			
Total populasjon	30 % (N=280)	51 % (N=421)	22 % (15 %, 29 %) ^c
Naive for biologisk og JAK-hemmer ^d	34 % (N=137)	62 % (N=202)	28 % (18 %, 38 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk og/eller JAK-hemmer ^e	24 % (N=136)	39 % (N=208)	15 % (5 %, 25 %)

^a Guselkumab 200 mg som en intravenøs induksjon ved uke 0, uke 4 og uke 8.

^b En delskår for avføringsfrekvens på 0 eller 1 og ikke økt fra *baseline*, en delskår for rektalblødning på 0 og en delskår for endoskopi på 0 eller 1 uten skjørhet.

^c $p < 0,001$, justert behandlingsskjell (95 % KI) basert på Cochran-Mantel-Haenszels metode (justert for stratifiseringsfaktorer: status for biologisk og/eller JAK-hemmer behandlingssvikt og samtidig bruk av kortikosteroider ved *baseline*).

^d Ytterligere 7 pasienter i placebogrupper og 11 pasienter i guselkumab gruppen var tidligere eksponert for, men hadde ikke hatt svikt med en biologisk behandling eller JAK-hemmer.

^e Inkluderer utilstrekkelig respons, tap av respons eller intoleranse overfor biologisk behandling (TNF-hemmer, vedolizumab) og/eller en januskinase (JAK)-hemmer ved ulcerøs kolitt.

^f En delskår for avføringsfrekvens på 0 eller 1 og ikke økt fra induksjonsbaseline, og en delskår for rektalblødning på 0.

^g En delskår for endoskopi på 0 eller 1 uten skjørhet.

^h Reduksjon fra induksjonsbaseline i modifisert Mayo-skår på $\geq 30\%$ og ≥ 2 poeng, med enten ≥ 1 poengs reduksjon fra *baseline* i delskår for rektalblødning eller en delskår for rektalblødning på 0 eller 1.

ⁱ En kombinasjon av histologisk tilheling [nøytrofilinfiltrasjon i $< 5\%$ av krypter, ingen kryptødeleggelse og ingen erosjoner, ulcerasjoner eller granulasjonsvev i henhold til Geboes graderingssystem] og endoskopisk tilheling som definert ovenfor.

^j Fatigue ble vurdert ved bruk av *PROMIS-Fatigue Short form 7a*. Fatiguerespons ble definert som en ≥ 7 poengs forbedring fra *baseline* som anses som klinisk relevant.

^k Total IBDQ (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*)-skår ≥ 170 .

QUASAR IS og QUASAR induksjonsdosefinnende studie inkluderte også 48 pasienter med en *baseline* mMS på 4, inkludert en ES på 2 eller 3 og en RBS ≥ 1 . Hos pasienter med en *baseline* mMS på 4 var effekten med guselkumab i forhold til placebo for klinisk remisjon, klinisk respons og endoskopisk tilheling ved uke 12, sammenfallende med den totale populasjonen med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt.

Delskår for rektalblødning og avføringsfrekvens

Reduksjon i delskår for rektalblødning og avføringsfrekvens ble observert så tidlig som ved uke 2 hos pasienter behandlet med guselkumab og reduksjonen fortsatte til og med uke 12.

Vedlikeholdsstudie: QUASAR MS

QUASAR MS evaluerte 568 pasienter som oppnådde klinisk respons 12 uker etter intravenøs administrering av guselkumab i enten QUASAR IS eller QUASAR induksjonsdosefinnende studie. I QUASAR MS ble disse pasientene randomisert til å få et subkutan vedlikeholdsregime med enten guselkumab 100 mg hver 8. uke, guselkumab 200 mg hver 4. uke eller placebo i 44 uker.

Det primære endepunktet var klinisk remisjon definert ved mMS ved uke 44. Sekundære endepunkter ved uke 44 omfattet, men var ikke begrenset til, symptomatisk remisjon, endoskopisk tilheling, kortikosteroidfri klinisk remisjon, histologisk endoskopisk slimhinnetilheling, fatiguerespons og IBDQ-remisjon (tabell 14).

En signifikant større andel av pasientene var i klinisk remisjon ved uke 44 i begge behandlingsgrupper med guselkumab sammenlignet med placebo.

Tabell 14: Andel av pasientene som nådde effektendepunkter ved uke 44 i QUASAR MS

Endepunkt	Placebo %	Guselkumab 100 mg hver 8. uke subkutan injeksjon ^a %	Guselkumab 200 mg hver 4. uke subkutan injeksjon ^b %	Behandlingsforskjell (95 % KI)	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Klinisk remisjon^c					
Total populasjon ^d	19 % (N=190)	45 % (N=188)	50 % (N=190)	25 % (16 %, 34 %) ^e	30 % (21 %, 38 %) ^e
Naive for biologisk og JAK-hemmer ^f	26 % (N=108)	50 % (N=105)	58 % (N=96)	24 % (12 %, 36 %) ^e	29 % (17 %, 41 %) ^e
Tidligere behandlingssvikt på biologisk og/eller JAK-hemmer ^g	8 % (N=75)	40 % (N=77)	40 % (N=88)	30 % (19 %, 42 %) ^e	32 % (21 %, 44 %) ^e
Symptomatisk remisjon^h					
Total populasjon ^d	37 % (N=190)	70 % (N=188)	69 % (N=190)	32 % (23 %, 41 %) ^e	31 % (21 %, 40 %) ^e
Naive for biologisk og JAK-hemmer ^f	46 % (N=108)	74 % (N=105)	76 % (N=96)	28 % (15 %, 40 %) ^e	28 % (15 %, 41 %) ^e
Tidligere behandlingssvikt på biologisk og/eller JAK-hemmer ^g	24 % (N=75)	65 % (N=77)	60 % (N=88)	39 % (26 %, 52 %) ^e	37 % (23 %, 50 %) ^e
Kortikosteroidfri klinisk remisjonⁱ					
Total populasjon ^d	18 % (N=190)	45 % (N=188)	49 % (N=190)	26 % (17 %, 34 %) ^e	29 % (20 %, 38 %) ^e
Naive for biologisk og JAK-hemmer ^f	26 % (N=108)	50 % (N=105)	56 % (N=96)	24 % (12 %, 36 %) ^e	27 % (14 %, 39 %) ^e
Tidligere behandlingssvikt på biologisk og/eller JAK-hemmer ^g	7 % (N=75)	40 % (N=77)	40 % (N=88)	32 % (21 %, 43 %) ^e	34 % (23 %, 45 %) ^e
Endoskopisk tilheling^j					
Total populasjon ^d	19 % (N=190)	49 % (N=188)	52 % (N=190)	30 % (21 %, 38 %) ^e	31 % (22 %, 40 %) ^e
Naive for biologisk og JAK-hemmer ^f	26 % (N=108)	53 % (N=105)	59 % (N=96)	27 % (15 %, 40 %) ^e	30 % (18 %, 42 %) ^e

Tidligere behandlingssvikt på biologisk og/eller JAK-hemmer ^e	8 % (N=75)	45 % (N=77)	42 % (N=88)	36 % (24 %, 48 %)	35 % (23 %, 46 %)
Histologisk endoskopisk slimhinnetilheling^k					
Total populasjon ^d	17 % (N=190)	44 % (N=188)	48 % (N=190)	26 % (17 %, 34 %) ^e	30 % (21 %, 38 %) ^e
Naive for biologisk og JAK-hemmer ^f	23 % (N=108)	50 % (N=105)	56 % (N=96)	26 % (14 %, 38 %)	30 % (17 %, 42 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk og/eller JAK-hemmer ^e	8 % (N=75)	38 % (N=77)	39 % (N=88)	28 % (16 %, 39 %)	31 % (20 %, 43 %)
Klinisk respons^l					
Total populasjon ^d	43 % (N=190)	78 % (N=188)	75 % (N=190)	34 % (25 %, 43 %) ^e	31 % (21 %, 40 %) ^e
Naive for biologisk og JAK-hemmer ^f	54 % (N=108)	83 % (N=105)	81 % (N=96)	29 % (17 %, 41 %)	26 % (14 %, 39 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk og/eller JAK-hemmer ^e	28 % (N=75)	70 % (N=77)	67 % (N=88)	41 % (27 %, 54 %)	39 % (26 %, 53 %)
Opprettholdt klinisk remisjon ved uke 44 hos pasienter som oppnådde klinisk remisjon 12 uker etter induksjon					
Total populasjon ^d	34 % (N=59)	61 % (N=66)	72 % (N=69)	26 % (9 %, 43 %) ^m	38 % (23 %, 54 %) ^e
Naive for biologisk og JAK-hemmer ^f	34 % (N=41)	65 % (N=43)	79 % (N=48)	31 % (9 %, 51 %)	45 % (25 %, 62 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk og/eller JAK-hemmer ^e	27 % (N=15)	60 % (N=20)	56 % (N=18)	33 % (-1 %, 62 %)	29 % (-6 %, 59 %)
Endoskopisk normalisering^b					
Total populasjon ^d	15 % (N=190)	35 % (N=188)	34 % (N=190)	18 % (10 %, 27 %) ^e	17 % (9 %, 25 %) ^e
Naive for biologisk og JAK-hemmer ^f	20 % (N=108)	38 % (N=105)	42 % (N=96)	17 % (6 %, 29 %)	17 % (6 %, 29 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk og/eller JAK-hemmer ^e	8 % (N=75)	31 % (N=77)	24 % (N=88)	21 % (10 %, 33 %)	16 % (6 %, 26 %)
Fatiguerespons^o					
Total populasjon ^d	29 % (N=190)	51 % (N=188)	43 % (N=190)	20 % (11 %, 29 %) ^e	13 % (3 %, 22 %) ^m
Naive for biologisk og JAK-hemmer ^f	36 % (N=108)	51 % (N=105)	53 % (N=96)	15 % (2 %, 28 %)	16 % (3 %, 29 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk og/eller JAK-hemmer ^e	19 % (N=75)	47 % (N=77)	32 % (N=88)	27 % (13 %, 40 %)	13 % (1 %, 26 %)

IBDQ-remisjon^p					
Total populasjon ^d	37 % (N=190)	64 % (N=188)	64 % (N=190)	26 % (17 %, 36 %) ^e	26 % (16 %, 35 %) ^e
Naive for biologisk og JAK-hemmer ^f	49 % (N=108)	68 % (N=105)	74 % (N=96)	19 % (6 %, 32 %)	24 % (11 %, 37 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk og/eller JAK-hemmer ^g	19 % (N=75)	58 % (N=77)	53 % (N=88)	38 % (26 %, 50 %)	35 % (23 %, 48 %)

- ^a Guselkumab 100 mg som en subkutan injeksjon hver 8. uke etter induksjonsregimet.
- ^b Guselkumab 200 mg som en subkutan injeksjon hver 4. uke etter induksjonsregimet.
- ^c En delskår for avføringsfrekvens på 0 eller 1 og ikke økt fra *baseline*, en delskår for rektalblødning på 0 og en delskår for endoskopi på 0 eller 1 uten skjørhet.
- ^d Pasienter som oppnådde klinisk respons 12 uker etter intravenøs administrering av guselkumab i enten QUASAR induksjonsstudie eller QUASAR induksjonsdosefinnende studie.
- ^e $p < 0,001$, justert behandlingsforskjell (95 % KI) basert på Cochran-Mantel-Haenszels metode justert for stratifiseringsfaktorer ved randomisering.
- ^f Ytterligere 7 pasienter i placebogrupperen, 6 pasienter i gruppen med guselkumab 100 mg og 6 pasienter i gruppen med guselkumab 200 mg var tidligere eksponert for, men hadde ikke hatt behandlingssvikt med en biologisk behandling eller JAK-hemmer.
- ^g Inkluderer utilstrekkelig respons, tap av respons eller intoleranse overfor biologisk behandling (TNF-hemmere, vedolizumab) og/eller en januskinase (JAK)-hemmer ved ulcerøs kolitt.
- ^h En delskår for avføringsfrekvens på 0 eller 1 og ikke økt fra induksjonsbaseline, og en delskår for rektalblødning på 0.
- ⁱ Ikke behov for behandling med kortikosteroider i minst 8 uker før uke 44 og oppfyller også kriteriene for klinisk remisjon ved uke 44.
- ^j En delskår for endoskopi på 0 eller 1 uten skjørhet.
- ^k En kombinasjon av histologisk tilheling [nøytrofilinfiltrasjon i < 5 % av krypter, ingen kryptødeleggelse og ingen erosjoner, ulcerasjoner eller granulasjonsvev i henhold til Geboes graderingssystem] og endoskopisk tilheling som definert ovenfor.
- ^l Reduksjon fra induksjonsbaseline i modifisert Mayo-skår på ≥ 30 % og ≥ 2 poeng, med enten ≥ 1 poengs reduksjon fra *baseline* i delskår for rektalblødning eller en delskår for rektalblødning på 0 eller 1.
- ^m $p < 0,01$, justert behandlingsforskjell (95 % KI) basert på Cochran-Mantel-Haenszels metode justert for stratifiseringsfaktorer ved randomisering.
- ⁿ En delskår for endoskopi på 0.
- ^o Fatigue ble vurdert ved bruk av *PROMIS-Fatigue Short form 7a*. Fatiguerespons ble definert som en ≥ 7 poengs forbedring fra induksjonsbaseline som anses som klinisk relevant.
- ^p Total IBDQ (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*)-skår ≥ 170 .
- ^q Pasienter som oppnådde klinisk remisjon 12 uker etter intravenøs administrering av guselkumab i enten QUASAR induksjonsstudie eller QUASAR induksjonsdosefinnende studie.
- ^r Ytterligere 3 pasienter i placebogrupperen, 3 pasienter i gruppen med guselkumab 100 mg og 3 pasienter i gruppen med guselkumab 200 mg var tidligere eksponert for, men hadde ikke hatt behandlingssvikt med en biologisk behandling eller JAK-hemmer.

I QUASAR IS og QUASAR MS ble effekt og sikkerhet av guselkumab konsekvent bekreftet uavhengig av alder, kjønn, etnisitet, kroppsvekt og tidligere behandling med en biologisk behandling eller JAK-hemmer.

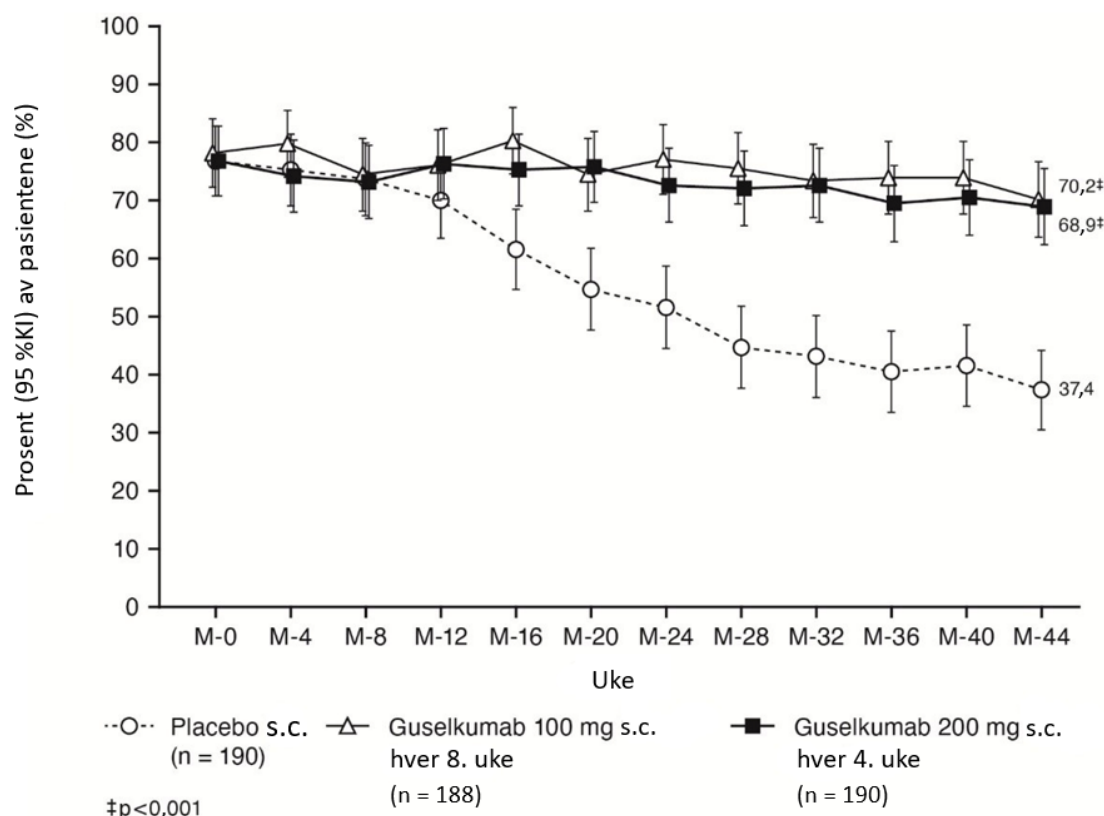
I QUASAR MS fikk pasienter med høy inflammatorisk belastning etter fullført induksjonsdosering ytterligere effekt av guselkumab 200 mg subkutan hver 4. uke sammenlignet med 100 mg subkutan hver 8. uke. Klinisk relevante numeriske forskjeller på > 15 % ble observert mellom de to dosegruppene med guselkumab hos pasienter som hadde et CRP nivå på > 3 mg/l etter fullført induksjonsdosering for følgende endepunkter ved uke 44: klinisk remisjon (48 % 200 mg hver 4. uke vs. 30 % 100 mg hver 8. uke), opprettholdt klinisk remisjon (88 % 200 mg hver 4. uke vs. 50 % 100 mg hver 8. uke), kortikosteroidfri klinisk remisjon (46 % 200 mg hver 4. uke vs. 30 % 100 mg hver 8. uke), endoskopisk tilheling (52 % 200 mg hver 4. uke vs. 35 % 100 mg hver 8. uke) og histologisk-endoskopisk slimhinnetilheling (46 % 200 mg hver 4. uke vs. 29 % 100 mg hver 8. uke).

QUASAR MS inkluderte 31 pasienter med en induksjonsbaseline mMS på 4, inkludert en ES på 2 eller 3 og en RBS ≥ 1 , som oppnådde klinisk respons 12 uker etter intravenøs administrering av guselkumab i QUASAR IS eller QUASAR induksjonsdosefinnende studie. Hos disse pasientene var effekten med guselkumab i forhold til placebo for klinisk remisjon, klinisk respons og endoskopisk tilheling ved uke 44, sammenfallende med den totale populasjonen.

Symptomatisk remisjon over tid

I QUASAR MS vedvarte symptomatisk remisjon definert som en delskår for avføringsfrekvens på 0 eller 1 og ikke økt fra induksjonsbaseline, og en delskår for rektalblødning på 0, til og med uke 44 i begge behandlingsgrupper med guselkumab, mens en reduksjon ble observert i placebogruppen (figur 8):

Figur 8: Andel av pasientene i symptomatisk remisjon til og med uke 44 i QUASAR MS



Uke 24-respondere på forlenget behandling med guselkumab

Pasienter behandlet med guselkumab som ikke hadde klinisk respons ved induksjonsuke 12, fikk guselkumab 200 mg subkutant ved uke 12, 16 og 20. I QUASAR IS var det 66/120 (55 %) pasienter behandlet med guselkumab som ikke hadde klinisk respons ved induksjonsuke 12, som oppnådde klinisk respons ved uke 24. Uke 24-respondere på guselkumab ble inkludert i QUASAR MS og fikk guselkumab 200 mg subkutant hver 4. uke. Ved uke 44 i QUASAR MS hadde 83/123 (67 %) av disse pasientene opprettholdt klinisk respons og 37/123 (30 %) oppnådde klinisk remisjon.

Gjenopprettet effekt etter tap av respons på guselkumab

Nitten pasienter som fikk guselkumab 100 mg subkutant hver 8. uke opplevde et første tap av respons (10 %) mellom uke 8 og 32 i QUASAR MS, fikk blindet dosering med 200 mg guselkumab subkutant hver 4. uke, og 11 av disse pasientene (58 %) oppnådde symptomatisk respons og 5 pasienter (26 %) oppnådde symptomatisk remisjon etter 12 uker.

Histologisk og endoskopisk evaluering

Histologisk remisjon ble definert som en Geboes histologisk skår ≤ 2 B.0 (fravær av nøytrofiler i slimhinner [både lamina propria og epitel], ingen kryptodeleggelse og ingen erosjoner, ulcerasjoner eller granulasjonsvev i henhold til Geboes graderingsystem). I QUASAR IS ble histologisk remisjon ved uke 12 oppnådd hos 40 % av pasientene behandlet med guselkumab og 19 % av pasientene i placebogruppen. I QUASAR MS ble histologisk remisjon ved uke 44 oppnådd hos 59 % og 61 % av pasientene behandlet med guselkumab 100 mg subkutant hver 8. uke og guselkumab 200 mg subkutant hver 4. uke og 27 % av pasientene i placebogruppen.

Normalisering av endoskopisk utseende av slimhinner ble definert som en ES på 0. I QUASAR IS ble endoskopisk normalisering ved uke 12 oppnådd hos 15 % av pasientene behandlet med guselkumab og 5 % av pasientene i placebogruppen.

Sammensatt histologisk-endoskopisk slimhinneresultat

Kombinert symptomatisk remisjon, endoskopisk normalisering, histologisk remisjon og fekalt kalprotektin ≤ 250 mg/kg ved uke 44 ble oppnådd av en større andel av pasientene behandlet med guselkumab 100 mg subkutan hver 8. uke eller 200 mg subkutan hver 4. uke sammenlignet med placebo (henholdsvis 22 % og 28 % vs. 9 %).

Helserelatert livskvalitet

Ved uke 12 i QUASAR IS hadde pasienter som fikk guselkumab større og klinisk relevante forbedringer fra *baseline* sammenlignet med placebo i inflammatorisk tarmsykdom (IBD)-spesifikk livskvalitet målt med IBDQ totalskår og alle IBDQ domeneskårer (mage- og tarmsymptomer, inkludert abdominalsmerter og hyppig avføringsbehov, systemisk funksjon, emosjonell funksjon og sosial funksjon). Disse forbedringene vedvarte hos pasienter behandlet med guselkumab i QUASAR MS til og med uke 44.

Sykehusinnleggelser relatert til ulcerøs kolitt

Frem til og med uke 12 i QUASAR IS, var det en lavere andel pasienter med sykehusinnleggelser relatert til ulcerøs kolitt i gruppen med guselkumab sammenlignet med placebo (1,9 %, 8/421 vs. 5,4 %, 15/280).

Crohns sykdom

Effekt og sikkerhet av guselkumab ble evaluert i tre kliniske fase III-studier hos voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom som hadde hatt utilstrekkelig respons på, mistet respons på eller som ikke har tålt enten orale kortikosteroider, konvensjonelle immunmodulerende midler (AZA, 6-MP, MTX) og/eller biologisk behandling (TNF-hemmere eller vedolizumab): to identisk designede 48 ukers multisenter, randomiserte, dobbeltblindede, parallellgruppestudier med placebo- og aktiv kontroll (ustekinumab) (GALAXI 2 og GALAXI 3) og én 24 ukers multisenter, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, parallellgruppestudie (GRAVITI). Alle tre studier hadde et design med behandling gjennom hele studien: pasienter randomisert til guselkumab (eller ustekinumab for GALAXI 2 og GALAXI 3) fortsatte med denne behandlingstildelingen så lenge studien varte.

GALAXI 2 og GALAXI 3

I fase III-studiene GALAXI 2 og GALAXI 3 ble moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom definert som en Crohns sykdomsaktivitetsindeks [CDAI]-skår på ≥ 220 og ≤ 450 og en SES-CD (*Simple Endoscopic Score for CD*) på ≥ 6 (eller ≥ 4 for pasienter med isolert ileumsykdom). Tilleggsriterier for GALAXI 2/3 inkluderte en gjennomsnittlig daglig avføringsfrekvens (SF) > 3 eller gjennomsnittlig daglig abdominalsmerter (AP)-skår > 1 .

I GALAXI 2- og GALAXI 3-studiene ble pasienter randomisert i forholdet 2:2:2:1 til å få guselkumab 200 mg intravenøs induksjon ved uke 0, 4 og 8 etterfulgt av guselkumab 200 mg subkutan vedlikeholdsdose hver 4. uke, eller guselkumab 200 mg intravenøs induksjon ved uke 0, 4 og 8 etterfulgt av guselkumab 100 mg subkutan vedlikeholdsdose hver 8. uke, eller ustekinumab ca. 6 mg/kg intravenøs induksjon ved uke 0 etterfulgt av ustekinumab 90 mg subkutan vedlikeholdsdose hver 8. uke, eller placebo. Placebo ikke-respondere fikk ustekinumab med oppstart i uke 12.

Totalt 1 021 pasienter ble evaluert i GALAXI 2 (n=508) og GALAXI 3 (n=513). Median alder var 34 år (18 til 83 år), 57,6 % var menn og 74,3 % hadde hvit hudfarge, 21,3 % var asiater og 1,5 % var av afrikansk opprinnelse.

I GALAXI 2 hadde 52,8 % av pasientene tidligere hatt behandlingssvikt med minst én biologisk behandling (50,6 % var intolerante eller hadde hatt behandlingssvikt med minst 1 tidligere anti-TNF α -behandling, 7,5 % var intolerante eller hadde hatt behandlingssvikt med tidligere vedolizumabbehandling), 41,9 % var naive overfor biologisk behandling og 5,3 % hadde tidligere mottatt, men ikke fått behandlingssvikt med en biologisk behandling. Ved *baseline* fikk 37,4 % av

pasientene orale kortikosteroider og 29,9 % av pasientene fikk konvensjonelle immunmodulerende midler.

I GALAXI 3 hadde 51,9 % av pasientene tidligere hatt behandlingssvikt med minst én biologisk behandling (50,3 % var intolerante eller hadde hatt behandlingssvikt med minst 1 tidligere anti-TNF α -behandling, 9,6 % var intolerante eller hadde hatt behandlingssvikt med tidligere vedolizumabbehandling), 41,5 % var naive overfor biologisk behandling og 6,6 % hadde tidligere mottatt, men ikke fått behandlingssvikt med en biologisk behandling. Ved *baseline* fikk 36,1 % av pasientene orale kortikosteroider og 30,2 % av pasientene fikk konvensjonelle immunmodulerende midler.

Resultatene for de ko-primære og viktigste sekundære endepunktene sammenlignet med placebo i GALAXI 2 og GALAXI 3 er presentert i tabell 15 (uke 12) og 16 (uke 48). Resultatene for de viktigste sekundære endepunktene i uke 48 sammenlignet med ustekinumab er presentert i tabell 17 og 18.

Tabell 15: Andel av pasientene som nådde ko-primære og viktigste sekundære effektendepunkter med guselkumab mot placebo ved uke 12 i GALAXI 2 og GALAXI 3

	GALAXI 2		GALAXI 3	
	Placebo %	Guselkumab intravenøs induksjon ^a %	Placebo %	Guselkumab intravenøs induksjon ^a %
Ko-primære effektendepunkter				
Klinisk remisjon^b ved uke 12				
Total populasjon	22 % (N=76)	47 % ⁱ (N=289)	15 % (N=72)	47 % ⁱ (N=293)
Naive for biologisk behandling ^c	18 % (N=34)	50 % (N=121)	15 % (N=27)	50 % (N=123)
Svikt ved tidligere biologisk behandling ^d	23 % (N=39)	45 % (N=150)	15 % (N=39)	47 % (N=150)
Endoskopisk respons^e ved uke 12				
Total populasjon	11 % (N=76)	38 % ⁱ (N=289)	14 % (N=72)	36 % ⁱ (N=293)
Naive for biologisk behandling ^c	15 % (N=34)	51 % (N=121)	22 % (N=27)	41 % (N=123)
Svikt ved tidligere biologisk behandling ^d	5 % (N=39)	27 % (N=150)	8 % (N=39)	31 % (N=150)
Viktigste sekundære effektendepunkter				
PRO-2-remisjon^f ved uke 12				
Total populasjon	21 % (N=76)	43 % ⁱ (N=289)	14 % (N=72)	42 % ⁱ (N=293)
Naive for biologisk behandling ^c	24 % (N=34)	43 % (N=121)	15 % (N=27)	47 % (N=123)
Svikt ved tidligere biologisk behandling ^d	13 % (N=39)	41 % (N=150)	13 % (N=39)	39 % (N=150)
Fatiguerespons^g ved uke 12				
Total populasjon	29 % (N=76)	45 % ⁱ (N=289)	18 % (N=72)	43 % ⁱ (N=293)
Naive for biologisk behandling ^c	32 % (N=34)	48 % (N=121)	19 % (N=27)	46 % (N=123)
Svikt ved tidligere biologisk behandling ^d	26 % (N=39)	41 % (N=150)	18 % (N=39)	43 % (N=150)
Endoskopisk remisjon^h ved uke 12				
Total populasjon	1 % (N=76)	15 % (N=289)	8 % (N=72)	16 % (N=293)
Naive for biologisk behandling ^c	3 % (N=34)	22 % (N=121)	19 % (N=27)	25 % (N=123)
Svikt ved tidligere biologisk behandling ^d	0 % (N=39)	9 % (N=150)	0 % (N=39)	9 % (N=150)

- ^a Guselkumab 200 mg intravenøs induksjon ved uke 0, uke 4 og uke 8 – To behandlingsgrupper med guselkumab ble kombinert i denne kolonnen da pasientene fikk det samme intravenøse induksjonsdoseregimet før uke 12.
- ^b Klinisk remisjon er definert som CDAI-skår < 150.
- ^c Ytterligere 9 pasienter i placebogruppen og 38 pasienter i gruppen med guselkumab 200 mg intravenøst var tidligere eksponert for, men hadde ikke hatt behandlingssvikt med en biologisk behandling.
- ^d Inkluderer utilstrekkelig respons, tap av respons og intoleranse overfor biologisk behandling (TNF-hemmere eller vedolizumab) ved Crohns sykdom.
- ^e Endoskopisk respons er definert som $\geq 50\%$ forbedring fra *baseline* i SES-CD-skår eller SES-CD-skår ≤ 2 .
- ^f PRO-2-remisjon er definert som gjennomsnittlig daglig AP-skår på eller under 1 og gjennomsnittlig daglig SF-skår på eller under 3, og ingen forverring i AP eller SF fra *baseline*.
- ^g Fatiguerespons er definert som forbedring på ≥ 7 poeng i *PROMIS-Fatigue Short form 7a*.
- ^h Endoskopisk remisjon er definert som SES-CD-skår ≤ 2 .
- ⁱ $p < 0,001$
- ^j $p < 0,05$

Tabell 16: Andel av pasientene som nådde viktigste sekundære effektendepunkter med guselkumab mot placebo ved uke 48 i GALAXI 2 og GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Placebo	Guselkumab intravenøs induksjon → 100 mg hver 8. uke subkutan injeksjon ^a	Guselkumab intravenøs induksjon → 200 mg hver 4. uke subkutan injeksjon ^b	Placebo (N=72)	Guselkumab intravenøs induksjon → 100 mg hver 8. uke subkutan injeksjon ^a	Guselkumab intravenøs induksjon → 200 mg hver 4. uke subkutan injeksjon ^b
Kortikosteroidfri klinisk remisjon^c ved uke 48^f						
Total populasjon	12 % (N=76)	45 % ^e (N=143)	51 % ^e (N=146)	14 % (N=72)	44 % ^e (N=143)	48 % ^e (N=150)
Endoskopisk respons^d ved uke 48^f						
Total populasjon	7 % (N=76)	38 % ^e (N=143)	38 % ^e (N=146)	6 % (N=72)	33 % ^e (N=143)	36 % ^e (N=150)

- ^a Guselkumab 200 mg intravenøs induksjon ved uke 0, uke 4 og uke 8 etterfulgt av guselkumab 100 mg subkutan hver 8. uke i inntil 48 uker.
- ^b Guselkumab 200 mg intravenøs induksjon ved uke 0, uke 4 og uke 8 etterfulgt av guselkumab 200 mg subkutan hver 4. uke i inntil 48 uker.
- ^c Kortikosteroidfri klinisk remisjon er definert som CDAI-skår < 150 ved uke 48 og ikke bruk av kortikosteroider ved uke 48.
- ^d Endoskopisk respons er definert som $\geq 50\%$ forbedring fra *baseline* i SES-CD-skår eller SES-CD-skår ≤ 2 .
- ^e $p < 0,001$
- ^f Deltakere som oppfylte kriterier for utilstrekkelig respons ved uke 12 ble ansett som ikke-respondere ved uke 48, uavhengig av behandlingsgruppe.

Tabell 17: Andel av pasientene som nådde viktigste sekundære effektendepunkter med guselkumab mot ustekinumab ved uke 48 i GALAXI 2 og GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Ustekinumab 6 mg/kg intravenøs induksjon → 90 mg hver 8. uke subkutan injeksjon ^a	Guselkumab intravenøs induksjon → 100 mg hver 8. uke subkutan injeksjon ^b	Guselkumab intravenøs induksjon → 200 mg hver 4. uke subkutan injeksjon ^c	Ustekinumab 6 mg/kg intravenøs induksjon → 90 mg hver 8. uke subkutan injeksjon ^a	Guselkumab intravenøs induksjon → 100 mg hver 8. uke subkutan injeksjon ^b	Guselkumab intravenøs induksjon → 200 mg hver 4. uke subkutan injeksjon ^c
Klinisk remisjon ved uke 48 og endoskopisk respons^d ved uke 48						
Total populasjon	39 % (N=143)	42 % (N=143)	49 % (N=146)	28 % (N=148)	41 % ^k (N=143)	45 % ^k (N=150)
Endoskopisk respons^e ved uke 48^l						
Total populasjon	42 % (N=143)	49 % (N=143)	56 % (N=146)	32 % (N=148)	47 % (N=143)	49 % (N=150)

Endoskopisk remisjon^f ved uke 48						
Total populasjon	20 % (N=143)	27 % (N=143)	24 % (N=146)	13 % (N=148)	24 % ^k (N=143)	19 % (N=150)
Klinisk remisjon^g ved uke 48						
Total populasjon	65 % (N=143)	64 % (N=143)	75 % (N=146)	61 % (N=148)	66 % (N=143)	66 % (N=150)
Kortikosteroidfri klinisk remisjon^h ved uke 48^l						
Total populasjon	61 % (N=143)	63 % (N=143)	71 % (N=146)	59 % (N=148)	64 % (N=143)	64 % (N=150)
Vedvarende klinisk remisjonⁱ ved uke 48						
Total populasjon	45 % (N=143)	46 % (N=143)	52 % (N=146)	39 % (N=148)	50 % (N=143)	49 % (N=150)
PRO-2-remisjon^j ved uke 48						
Total populasjon	59 % (N=143)	60 % (N=143)	69 % (N=146)	53 % (N=148)	58 % (N=143)	56 % (N=150)

^a Ustekinumab 6 mg/kg intravenøs induksjon ved uke 0 etterfulgt av ustekinumab 90 mg subkutan hver 8. uke i inntil 48 uker.

^b Guselkumab 200 mg intravenøs induksjon ved uke 0, uke 4 og uke 8 etterfulgt av guselkumab 100 mg subkutan hver 8. uke i inntil 48 uker.

^c Guselkumab 200 mg intravenøs induksjon ved uke 0, uke 4 og uke 8 etterfulgt av guselkumab 200 mg subkutan hver 4. uke i inntil 48 uker.

^d En kombinasjon av klinisk remisjon og endoskopisk respons som definert nedenfor.

^e Endoskopisk respons er definert som $\geq 50\%$ forbedring fra *baseline* i SES-CD-skår eller SES-CD-skår ≤ 2 .

^f Endoskopisk remisjon er definert som SES-CD-skår ≤ 2 .

^g Klinisk remisjon er definert som CDAI-skår < 150 .

^h Kortikosteroidfri klinisk remisjon er definert som CDAI-skår < 150 ved uke 48 og ikke bruk av kortikosteroider ved uke 48.

ⁱ Vedvarende klinisk remisjon er definert som CDAI < 150 ved $\geq 80\%$ av alle besøk mellom uke 12 og uke 48 (minst 8 av 10 besøk), som må inkludere uke 48.

^j PRO-2-remisjon er definert som gjennomsnittlig daglig AP-skår på eller under 1 og gjennomsnittlig daglig SF-skår på eller under 3, og ingen forverring i AP eller SF fra *baseline*.

^k $p < 0,05$

^l Responser ved uke 48 ble evaluert uavhengig av klinisk respons ved uke 12

Tabell 18: Andel av pasientene som nådde effektendepunkter med guselkumab mot ustekinumab ved uke 48 i GALAXI 2 og GALAXI 3 sammenslått

	Ustekinumab 6 mg/kg intravenøs induksjon → 90 mg hver 8. uke subkutan injeksjon^a	Guselkumab intravenøs induksjon → 100 mg hver 8. uke subkutan injeksjon^b	Guselkumab intravenøs induksjon → 200 mg hver 4. uke subkutan injeksjon^c
Klinisk remisjon ved uke 48 og endoskopisk respons^d ved uke 48			
Total populasjon	34 % (N=291)	42 % (N=286)	47 % (N=296)
Naive for biologisk behandling ^e	43 % (N=121)	51 % (N=116)	55 % (N=128)
Svikt ved tidligere biologisk behandling ^f	26 % (N=156)	37 % (N=153)	41 % (N=147)
Endoskopisk respons^g ved uke 48			
Total populasjon	37 % (N=291)	48 % (N=286)	53 % (N=296)
Naive for biologisk behandling ^e	43 % (N=121)	59 % (N=116)	59 % (N=128)

Svikt ved tidligere biologisk behandling ^f	31 % (N=156)	43 % (N=153)	47 % (N=147)
Endoskopisk remisjon^h ved uke 48			
Total populasjon	16 % (N=291)	25 % (N=286)	21 % (N=296)
Naive for biologisk behandling ^e	19 % (N=121)	34 % (N=116)	27 % (N=128)
Svikt ved tidligere biologisk behandling ^f	13 % (N=156)	21 % (N=153)	14 % (N=147)
Klinisk remisjonⁱ ved uke 48			
Total populasjon	63 % (N=291)	65 % (N=286)	70 % (N=296)
Naive for biologisk behandling ^e	75 % (N=121)	73 % (N=116)	77 % (N=128)
Svikt ved tidligere biologisk behandling ^f	53 % (N=156)	61 % (N=153)	64 % (N=147)

^a Ustekinumab 6 mg/kg intravenøs induksjon ved uke 0 etterfulgt av ustekinumab 90 mg subkutant hver 8. uke i inntil 48 uker.

^b Guselkumab 200 mg intravenøs induksjon ved uke 0, uke 4 og uke 8 etterfulgt av guselkumab 100 mg subkutant hver 8. uke i inntil 48 uker.

^c Guselkumab 200 mg intravenøs induksjon ved uke 0, uke 4 og uke 8 etterfulgt av guselkumab 200 mg subkutant hver 4. uke i inntil 48 uker.

^d En kombinasjon av klinisk remisjon og endoskopisk respons som definert nedenfor.

^e Ytterligere 14 pasienter i gruppen med ustekinumab, 21 pasienter i gruppen med guselkumab 200 mg subkutant hver 4. uke og 17 pasienter i gruppen med guselkumab 100 mg subkutant hver 8. uke var tidligere eksponert for, men hadde ikke hatt svikt med en biologisk behandling.

^f Inkluderer utilstrekkelig respons, tap av respons og intoleranse overfor biologisk behandling (TNF-hemmere, vedolizumab) ved Crohns sykdom.

^g Endoskopisk respons er definert som $\geq 50\%$ forbedring fra *baseline* i SES-CD-skår eller SES-CD-skår ≤ 2 .

^h Endoskopisk remisjon er definert som SES-CD-skår ≤ 2 .

ⁱ Klinisk remisjon er definert som CDAI-skår < 150 .

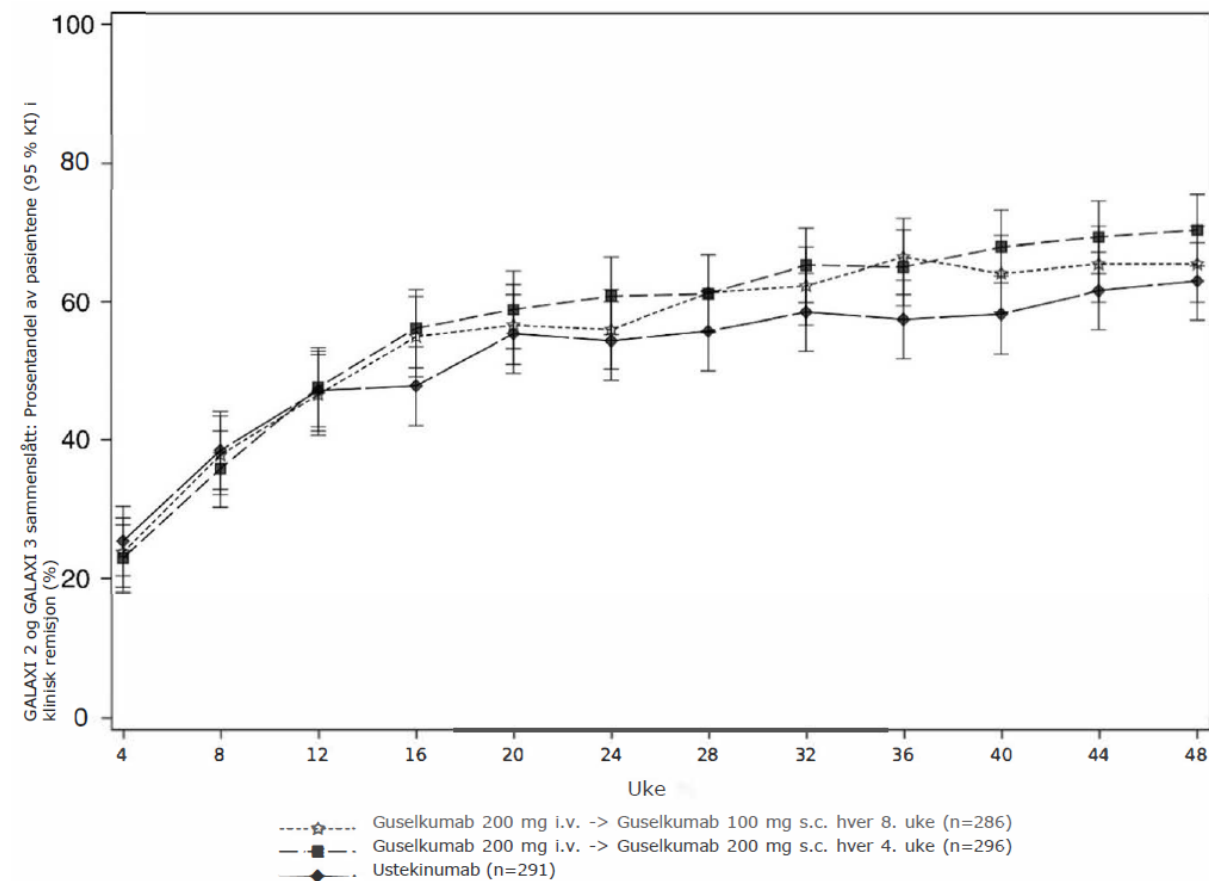
I GALAXI 2 og GALAXI 3 ble effekt og sikkerhet av guselkumab konsekvent bekreftet uavhengig av alder, kjønn, etnisitet og kroppsvekt.

I subpopulasjonsanalysen av de sammenslåtte GALAXI fase III-studiene, fikk pasienter med høy inflammasjonsbyrde etter fullført induksjonsdosering ytterligere effekt av vedlikeholdsdoseregime med guselkumab 200 mg subkutant hver 4. uke sammenlignet med 100 mg subkutant hver 8. uke. En klinisk relevant forskjell ble observert mellom de to dosegruppene med guselkumab hos pasienter med et CRP-nivå på > 5 mg/l etter fullført induksjon, for endepunktene klinisk remisjon ved uke 48 (100 mg subkutant hver 8. uke: 54,1% vs. 200 mg subkutant hver 4. uke: 71,0 %), endoskopisk respons ved uke 48 (100 mg subkutant hver 8. uke: 36,5 % vs. 200 mg subkutant hver 4. uke: 50,5 %) og PRO-2-remisjon ved uke 48 (100 mg subkutant hver 8. uke: 51,8 % vs. 200 mg subkutant hver 4. uke: 61,7 %).

Klinisk remisjon over tid

CDAI-skår ble registrert ved hvert pasientbesøk. Andelen av pasienter i klinisk remisjon til og med uke 48 er presentert i figur 9.

Figur 9: Andel av pasientene i klinisk remisjon til og med uke 48 i GALAXI 2 og GALAXI 3 sammenslått



Helserelatert livskvalitet

Større forbedringer fra *baseline* ble sett ved uke 12 i behandlingsgruppene med guselkumab sammenlignet med placebo for inflammatorisk tarmsykdom (IBD)-spesifikk livskvalitet målt med IBDQ totalskår. Forbedringene vedvarte til og med uke 48 i begge studier.

GRAVITI

I fase III-studien GRAVITI ble moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom definert som en CDAI-skår på ≥ 220 og ≤ 450 og en CD (SES-CD) på ≥ 6 (eller ≥ 4 for pasienter med isolert ileumsykdom) og en gjennomsnittlig daglig SF ≥ 4 eller en gjennomsnittlig daglig AP-skår ≥ 2 .

I GRAVITI ble pasienter randomisert i forholdet 1:1:1 til å få guselkumab 400 mg subkutan induksjon ved uke 0, 4 og 8 etterfulgt av guselkumab 100 mg subkutan vedlikeholdsdose hver 8. uke, eller guselkumab 400 mg subkutan induksjon ved uke 0, 4 og 8 etterfulgt av guselkumab 200 mg subkutan vedlikeholdsdose hver 4. uke, eller placebo. Alle pasientene i placebogruppen som oppfylte kriterier for redningsbehandling fikk induksjonsdoseringsen med guselkumab 400 mg subkutan ved uke 16, 20 og 24 etterfulgt av guselkumab 100 mg subkutan hver 8. uke.

Totalt 347 pasienter ble evaluert. Pasientenes median alder var 36 år (18 til 83 år), 58,5 % var menn og 66 % hadde hvit hudfarge, 21,9 % var asiater og 2,6 % var av afrikansk opprinnelse.

I GRAVITI hadde 46,4 % av pasientene tidligere hatt behandlingssvikt med minst én biologisk behandling, 46,4 % var naive overfor biologisk behandling og 7,2 % hadde tidligere mottatt, men ikke fått behandlingssvikt med en biologisk behandling. Ved *baseline* fikk 29,7 % av pasientene orale kortikosteroider og 28,5 % av pasientene fikk konvensjonelle immunmodulerende midler.

Resultatene for de ko-primære og viktigste sekundære endepunktene sammenlignet med placebo ved uke 12 er presentert i tabell 19.

Tabell 19: Andel av pasientene som nådde ko-primære og viktigste sekundære effektendepunkter med guselkumab mot placebo ved uke 12 i GRAVITI

	Placebo	Guselkumab 400 mg subkutan injeksjon ^a
Ko-primære effektendepunkter		
Klinisk remisjon^b ved uke 12		
Total populasjon	21 % (N=117)	56 % ^c (N=230)
Naive for biologisk behandling ^d	25 % (N=56)	50 % (N=105)
Svikt ved tidligere biologisk behandling ^e	17 % (N=53)	60 % (N=108)
Endoskopisk respons^f ved uke 12		
Total populasjon	21 % (N=117)	41 % ^c (N=230)
Naive for biologisk behandling ^d	27 % (N=56)	49 % (N=105)
Svikt ved tidligere biologisk behandling ^e	17 % (N=53)	33 % (N=108)
Viktigste sekundære effektendepunkter		
Klinisk respons^g ved uke 12		
Total populasjon	33 % (N=117)	73 % ^c (N=230)
Naive for biologisk behandling ^d	38 % (N=56)	68 % (N=105)
Svikt ved tidligere biologisk behandling ^e	28 % (N=53)	78 % (N=108)
PRO-2-remisjon^h ved uke 12		
Total populasjon	17 % (N=117)	49 % ^c (N=230)
Naive for biologisk behandling ^d	18 % (N=56)	44 % (N=105)
Svikt ved tidligere biologisk behandling ^e	17 % (N=53)	52 % (N=108)

^a Guselkumab 400 mg subkutan ved uke 0, uke 4 og uke 8

^b Klinisk remisjon: CDAI-skår < 150

^c p < 0,001

^d Ytterligere 8 pasienter i placebogruppen og 17 pasienter i gruppen med guselkumab 400 mg subkutan var tidligere eksponert for, men hadde ikke hatt svikt med en biologisk behandling.

^e Inkluderer utilstrekkelig respons, tap av respons og intoleranse overfor biologisk behandling (TNF-hemmere, vedolizumab) ved Crohns sykdom.

^f Endoskopisk respons: ≥ 50% forbedring fra *baseline* i SES-CD-skår.

^g Klinisk respons: ≥ 100 poengs reduksjon fra *baseline* i CDAI-skår eller CDAI-skår < 150.

^h PRO-2-remisjon: gjennomsnittlig daglig AP-skår på eller under 1 og gjennomsnittlig daglig SF-skår på eller under 3, og ingen forverring i AP eller SF fra *baseline*.

Klinisk remisjon ved uke 24 ble oppnådd av en signifikant større andel av pasientene behandlet med guselkumab 400 mg subkutan induksjon etterfulgt av guselkumab 100 mg subkutan hver 8. uke eller 200 mg subkutan hver 4. uke sammenlignet med placebo (henholdsvis 60,9 % og 58,3 % vs. 21,4 %, begge p-verdier < 0,001). Klinisk remisjon ved uke 48 ble oppnådd hos henholdsvis 60 % og 66,1 % av pasientene behandlet med guselkumab 400 mg subkutan induksjon etterfulgt av guselkumab 100 mg subkutan hver 8. uke eller 200 mg subkutan hver 4. uke (begge p-verdier < 0,001 sammenlignet med placebo).

Endoskopisk respons ved uke 48 ble oppnådd hos henholdsvis 44,3 % og 51,3 % av pasientene behandlet med guselkumab 400 mg subkutan induksjon etterfulgt av guselkumab 100 mg subkutan hver 8. uke eller 200 mg subkutan hver 4. uke (begge p-verdier < 0,001 sammenlignet med placebo).

Helserelatert livskvalitet

I GRAVITI ble klinisk relevante forbedringer observert i IBD-spesifikk livskvalitet målt med IBDQ totalskår ved uke 12 og uke 24 sammenlignet med placebo.

Pediatriisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med guselkumab i en eller flere undergrupper av den pediatriiske populasjonen ved plakkpsoriasis, psoriasisartritt, ulcerøs kolitt og Crohns sykdom (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatriisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter en 100 mg subkutan enkeltinjeksjon hos friske forsøkspersoner nådde guselkumab en gjennomsnittlig (\pm SD) maksimal serumkonsentrasjon (C_{max}) på $8,09 \pm 3,68$ mikrog/ml ca. 5,5 dager etter dosering. Absolutt biotilgjengelighet av guselkumab etter en 100 mg subkutan enkeltinjeksjon ble anslått å være ca. 49 % hos friske forsøkspersoner.

Hos pasienter med plakkpsoriasis, etter subkutan administrering av 100 mg guselkumab ved uke 0 og 4 og deretter hver 8. uke, ble *steady-state* serumkonsentrasjon av guselkumab oppnådd ved uke 20. Ved *steady-state* var gjennomsnittlig (\pm SD) laveste serumkonsentrasjon av guselkumab i to fase III-studier hos pasienter med plakkpsoriasis $1,15 \pm 0,73$ mikrog/ml og $1,23 \pm 0,84$ mikrog/ml. Farmakokinetikken til guselkumab hos pasienter med psoriasisartritt var tilsvarende som hos pasienter med psoriasis. Etter subkutan administrering av guselkumab 100 mg ved uke 0 og 4 og deretter hver 8. uke, var gjennomsnittlig laveste serumkonsentrasjon av guselkumab ved *steady-state* også ca. 1,2 mikrog/ml. Etter subkutan administrering av guselkumab 100 mg hver 4. uke var gjennomsnittlig laveste serumkonsentrasjon av guselkumab ved *steady-state* ca. 3,8 mikrog/ml.

Farmakokinetikken til guselkumab var lignende hos pasienter med ulcerøs kolitt og Crohns sykdom. Etter det anbefalte intravenøse induksjonsdoseregimet med guselkumab 200 mg ved uke 0, 4 og 8, var gjennomsnittlig maksimal serumkonsentrasjon av guselkumab ved uke 8 på 68,27 mikrog/ml hos pasienter med ulcerøs kolitt og 70,5 mikrog/ml hos pasienter med Crohns sykdom.

Etter det anbefalte subkutane induksjonsdoseregimet med guselkumab 400 mg ved uke 0, 4 og 8, var gjennomsnittlig maksimal serumkonsentrasjon anslått å være 27,7 mikrog/ml hos pasienter med Crohns sykdom. Total systemisk eksponering (AUC) etter det anbefalte induksjonsdoseregimet var tilsvarende etter subkutan og intravenøs induksjon.

Etter subkutan vedlikeholdsdosering med guselkumab 100 mg hver 8. uke eller guselkumab 200 mg hver 4. uke hos pasienter med ulcerøs kolitt, var gjennomsnittlig laveste serumkonsentrasjon av guselkumab ved *steady-state* henholdsvis ca. 1,4 mikrog/ml og 10,7 mikrog/ml.

Etter subkutan vedlikeholdsdosering med guselkumab 100 mg hver 8. uke eller guselkumab 200 mg hver 4. uke hos pasienter med Crohns sykdom, var gjennomsnittlig laveste serumkonsentrasjon av guselkumab ved *steady-state* henholdsvis ca. 1,2 mikrog/ml og 10,1 mikrog/ml.

Distribusjon

Gjennomsnittlig distribusjonsvolum i terminalfasen (V_z) etter en intravenøs enkeltdose gitt til friske forsøkspersoner var ca. 7 til 10 liter på tvers av studier.

Biotransformasjon

Den eksakte metabolismeveien til guselkumab har ikke blitt fastslått. Som humant IgG mAb, forventes guselkumab å nedbrytes til små peptider og aminosyrer via katabolismeveier på samme måte som endogent IgG.

Eliminasjon

Gjennomsnittlig systemisk clearance (CL) etter en intravenøs enkeltdose gitt til friske forsøkspersoner var 0,288 til 0,479 liter/døgn på tvers av studier. Gjennomsnittlig halveringstid ($T_{1/2}$) for guselkumab var ca. 17 dager hos friske forsøkspersoner, ca. 15 til 18 dager hos pasienter med plakkpsoriasis på tvers av studier og ca. 17 dager hos pasienter med ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom.

Populasjonsfarmakokinetiske analyser indikerer at samtidig bruk av NSAID, AZA, 6-MP, orale kortikosteroider og csDMARD som MTX, ikke påvirker clearance av guselkumab.

Linearitet/ikke-linearitet

Systemisk eksponering av guselkumab (C_{max} og AUC) økte omtrent doseproporsjonalt etter en subkutan enkeltinjeksjon ved doser fra 10 mg til 300 mg hos friske forsøkspersoner eller pasienter med plakkpsoriasis. Serumkonsentrasjonen av guselkumab var omtrent doseproporsjonal etter intravenøs administrering hos pasienter med ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom.

Pediatrike pasienter

Farmakokinetikken til guselkumab hos pediatrike pasienter har ikke blitt fastslått.

Eldre pasienter

Ingen spesifikke studier er utført med eldre pasienter. Av de 1384 plakkpsoriasispatientene eksponert for guselkumab i kliniske fase III-studier og inkludert i den populasjonsfarmakokinetiske analysen, var 70 pasienter 65 år eller eldre, inkludert 4 pasienter som var 75 år eller eldre. Av de 746 psoriasisartrittpatientene eksponert for guselkumab i kliniske fase III-studier, var totalt 38 pasienter 65 år eller eldre, og ingen pasienter var 75 år eller eldre. Av de 859 pasientene med ulcerøs kolitt eksponert for guselkumab i kliniske fase II/III-studier som ble inkludert i den populasjonsfarmakokinetiske analysen, var totalt 52 pasienter 65 år eller eldre, og 9 pasienter var 75 år eller eldre. Av de 1 009 pasientene med Crohns sykdom eksponert for guselkumab i kliniske fase III-studier som ble inkludert i den populasjonsfarmakokinetiske analysen, var totalt 39 pasienter 65 år eller eldre, og 5 pasienter var 75 år eller eldre.

Populasjonsfarmakokinetiske analyser hos pasienter med plakkpsoriasis, psoriasisartritt, ulcerøs kolitt og Crohns sykdom indikerte ingen åpenbare endringer i CL/F-estimat hos pasienter ≥ 65 år sammenlignet med pasienter < 65 år, noe som indikerer at dosejustering ikke er nødvendig hos eldre pasienter.

Pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Ingen spesifikke studier er utført for å fastslå effekten av nedsatt nyre- eller leverfunksjon på farmakokinetikken til guselkumab. Nyreeliminering av intakt guselkumab, et IgG mAb, forventes å være liten og av liten betydning. Tilsvarende forventes ikke nedsatt leverfunksjon å påvirke clearance av guselkumab da IgG mAbs hovedsakelig elimineres ved intracellulær katabolisme. Basert på populasjonsfarmakokinetiske analyser hadde kreatininclearance eller leverfunksjon ingen relevant effekt på clearance av guselkumab.

Kroppsvekt

Clearance og distribusjonsvolumet av guselkumab øker med økende kroppsvikt, men observerte kliniske studiedata indikerer at dosejustering for kroppsvikt ikke er nødvendig.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, reproduksjonstoksisitet eller pre- og postnatal utvikling.

I toksisitetstester ved gjentatt dosering hos cynomolgusaper ble guselkumab godt tolerert ved intravenøs og subkutan administrering. En ukentlig subkutan dose på 50 mg/kg til aper ga eksponerings (AUC)-verdier som var minst 23 ganger maksimal klinisk eksponering etter en dose på 200 mg gitt intravenøst. Det ble heller ikke registrert ugunstig immuntoksisitet eller kardiovaskulære sikkerhetsfarmakologiske effekter ved gjennomføring av toksisitetstester ved gjentatt dosering eller i en målrettet studie av kardiovaskulær sikkerhetsfarmakologi hos cynomolgusaper.

Ingen preneoplastiske forandringer ble observert ved histopatologiske undersøkelser av dyr behandlet i inntil 24 uker, eller etter en 12 ukers utvaskingsperiode hvor virkestoffet kunne påvises i serum.

Ingen mutagenitets- eller karsinogenitetsstudier er utført med guselkumab.

Guselkumab kunne ikke påvises i melk fra cynomolgusaper målt på dag 28 postnalt.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Histidin
Histidinmonohydrokloridmonohydrat
Polysorbat 80 (E 433)
Sukrose
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C). Skal ikke fryses.
Oppbevar den ferdigfylte sprøyten eller den ferdigfylte pennen i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Tremfya 100 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

1 ml oppløsning i en ferdigfylt glassprøyte med propp av brombutylgummi, fast nål og nålebeskyttelse, i en automatisk sikkerhetsanordning for nålen.
Tremfya er tilgjengelig i pakninger inneholdende én ferdigfylt sprøyte og i multipakninger inneholdende 2 (2 pakninger à 1) ferdigfylte sprøyter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Tremfya 100 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

1 ml oppløsning i en ferdigfylt glasssprøyte med propp av brombutylgummi, i en ferdigfylt penn med en automatisk sikkerhetsanordning for nålen.

Tremfya er tilgjengelig i en pakning inneholdende én ferdigfylt penn og en multipakning inneholdende 2 (2 pakninger à 1) ferdigfylte penner.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

La den ferdigfylte sprøyten eller den ferdigfylte pennen ligge i ytterkartongen etter at den er tatt ut av kjøleskapet, og la den få romtemperatur ved å vente i 30 minutter før Tremfya injiseres. Den ferdigfylte sprøyten eller den ferdigfylte pennen skal ikke ristes.

Før bruk anbefales en visuell inspeksjon av den ferdigfylte sprøyten eller den ferdigfylte pennen. Oppløsningen skal være klar, fargeløs til svakt gul og kan inneholde noen få små hvite eller klare partikler. Tremfya skal ikke brukes dersom oppløsningen er blakket eller misfarget eller inneholder store partikler.

Hver pakning leveres med en "Bruksanvisning" som i detalj beskriver klargjøring og bruk av den ferdigfylte sprøyten eller den ferdigfylte pennen.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Tremfya 100 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
EU/1/17/1234/001 1 ferdigfylt sprøyte
EU/1/17/1234/004 2 ferdigfylte sprøyter

Tremfya 100 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
EU/1/17/1234/002 1 ferdigfylt penn
EU/1/17/1234/003 2 ferdigfylte penner

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 10. november 2017

Dato for siste fornyelse: 15. juli 2022

10. OPPDATERINGSDATO

05/2025

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.