

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tremfya 100 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Tremfya 100 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Tremfya 100 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 100 mg guselkumab i 1 ml opløsning.

Tremfya 100 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
Hver fyldt pen indeholder 100 mg guselkumab i 1 ml opløsning.

Guselkumab er et fuldt humant immunoglobulin G1-lambda (IgG1 λ) monoklonalt antistof (mAb), som fremstilles i ovarieceller fra kinesiske hamstere (CHO) vha. rekombinant DNA-teknologi.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning (injektion)

Opløsningen er klar og farveløs til lys gul og har en pH-målværdi på 5,8 og en omtrentlig osmolaritet på 367,5 mOsm/l.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Plaque-psoriasis

Tremfya er indiceret til behandling af moderat til svær plaque-psoriasis hos voksne, som er kandidater til systemisk behandling.

Psoriasisartrit

Tremfya alene eller i kombination med methotrexat (MTX) er indiceret til behandling af aktiv psoriasisartrit hos voksne patienter, som har haft et utilstrækkeligt respons på, eller som har været intolerante over for, en forudgående behandling med et sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel (DMARD) (se pkt. 5.1).

Colitis ulcerosa

Tremfya er indiceret til behandling af voksne patienter med moderat til svært aktiv colitis ulcerosa, som ikke har responderet tilstrækkeligt på, ikke længere responderer på eller er intolerante over for enten konventionel behandling eller en biologisk behandling.

Crohns sygdom

Tremfya er indiceret til behandling af voksne patienter med moderat til svært aktiv Crohns sygdom, som ikke har responderet tilstrækkeligt på, ikke længere responderer på eller er intolerante over for enten konventionel behandling eller en biologisk behandling.

4.2 Dosering og administration

Dette lægemiddel er beregnet til brug under vejledning og tilsyn af en læge, der har erfaring med diagnosticering og behandling af lidelser, for hvilke det er indiceret.

Dosering

Plaque-psoriasis

Den anbefalede dosis er 100 mg som subkutan injektion ved uge 0 og 4 efterfulgt af en vedligeholdelsesdosis hver 8. uge.

Det bør overvejes at seponere behandlingen hos patienter, som ikke har udvist respons efter 16 ugers behandling.

Psoriasisartrit

Den anbefalede dosis er 100 mg som subkutan injektion ved uge 0 og 4 efterfulgt af en vedligeholdelsesdosis hver 8. uge. For patienter med klinisk vurderet høj risiko for ledskader kan det overvejes at give en dosis på 100 mg hver 4. uge (se pkt. 5.1).

Det bør overvejes at seponere behandlingen hos patienter, som ikke har vist respons efter 24 ugers behandling.

Colitis ulcerosa

Den anbefalede induktionsdosis er 200 mg administreret via intravenøs infusion ved uge 0, uge 4 og uge 8. *Se produktresuméet for Tremfya 200 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning.*

Efter fuldførelse af induktionsdosisregimet er den anbefalede vedligeholdelsesdosis, startende ved uge 16, 100 mg administreret via subkutan injektion hver 8. uge. Hos patienter, der ikke udviser tilstrækkelig virkning af induktionsbehandlingen i henhold til en klinisk vurdering, kan det alternativt overvejes at give en vedligeholdelsesdosis på 200 mg via subkutan injektion, startende ved uge 12 og hver 4. uge derefter (se pkt. 5.1). *Se produktresuméet for Tremfya 200 mg injektionsvæske, opløsning med hensyn til dosen på 200 mg.*

Immunmodulatorer og/eller kortikosteroider kan fortsættes under behandling med guselkumab. Hos patienter, der har responderet på behandlingen med guselkumab, kan kortikosteroider reduceres eller seponeres i henhold til standardbehandling.

Det bør overvejes at seponere behandlingen hos patienter, som ikke har vist tegn på terapeutisk effekt efter 24 ugers behandling.

Crohns sygdom

Et af de to følgende induktionsdosisregimer anbefales:

- 200 mg administreret ved intravenøs infusion i uge 0, uge 4, og uge 8. *Se produktresuméet for Tremfya 200 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning*
- eller
- 400 mg administreret ved subkutan injektion (givet som to på hinanden følgende injektioner på 200 mg hver) i uge 0, uge 4 og uge 8. *Se produktresuméet for Tremfya 200 mg injektionsvæske, opløsning.*

Efter fuldførelse af induktionsdosisregimet er den anbefalede vedligeholdelsesdosis, startende ved uge 16, 100 mg administreret via subkutan injektion hver 8. uge. Hos patienter, der ikke udviser tilstrækkelig virkning af induktionsbehandlingen i henhold til en klinisk vurdering, kan det alternativt overvejes at give en vedligeholdelsesdosis på 200 mg via subkutan injektion, startende ved uge 12 og hver 4. uge derefter (se pkt. 5.1). *Se produktresuméet for Tremfya 200 mg injektionsvæske, opløsning med hensyn til dosen på 200 mg.*

Immunmodulatorer og/eller kortikosteroider kan fortsættes under behandling med guselkumab. Hos

patienter, der har responderet på behandlingen med guselkumab, kan kortikosteroider reduceres eller seponeres i henhold til standardbehandling.

Det bør overvejes at seponere behandlingen hos patienter, som ikke har vist tegn på terapeutisk effekt efter 24 ugers behandling.

Glemte doser

Hvis en dosis bliver glemt, skal dosen administreres så hurtigt som muligt. Derefter skal doseringen genoptages som normalt.

Særlige populationer

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Der foreligger begrænsede data om patienter i alderen ≥ 65 år og meget begrænsede data om patienter i alderen ≥ 75 år (se pkt. 5.2).

Nedsat nyre- eller leverfunktion

Tremfya er ikke undersøgt hos disse patientpopulationer. Disse tilstande forventes generelt ikke at have nogen signifikant indvirkning på farmakokinetikken af monoklonale antistoffer, og dosisjustering vurderes ikke at være nødvendig. Yderligere oplysninger om eliminering af guselkumab findes i pkt. 5.2.

Pædiatrisk population

Tremfyas sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Kun subkutan anvendelse. Injektionsstederne omfatter abdomen, lår og bagsiden af overarmen. Tremfya må ikke injiceres i områder hvor huden er øm, forslået, rød, hård, tyk eller skællende. Hvis det er muligt, skal hudområder med aktiv psoriasis undgås som injektionssteder.

Efter passende træning i subkutan injektionsteknik, kan patienterne selv injicere Tremfya, hvis en læge beslutter, at det er hensigtsmæssigt. Lægen skal dog sikre sig, at der sker den nødvendige medicinske opfølgning. Patienterne skal have besked på at injicere den fulde mængde af opløsningen i henhold til den „Brugsanvisning“, som medfølger i kartonen.

Instruktion om klargøring af lægemidlet før administration findes i pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Alvorlig overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Klinisk betydningsfulde aktive infektioner (f.eks. aktiv tuberkulose; se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Infektioner

Guselkumab kan øge risikoen for infektion. Der må ikke påbegyndes behandling hos patienter med en klinisk betydningsfuld aktiv infektion, før infektionen har fortaget sig eller er passende behandlet.

Patienter i behandling med guselkumab skal have besked på at søge læge, hvis der opstår tegn eller symptomer på klinisk betydningsfuld kronisk eller akut infektion. Hvis patienten udvikler en klinisk betydningsfuld eller alvorlig infektion, eller ikke responderer på standardbehandling, skal patienten overvåges nøje, og behandlingen skal seponeres, indtil infektionen har fortaget sig.

Undersøgelse for tuberkulose inden behandling

Inden behandlingen påbegyndes, skal patienten undersøges for tuberkuloseinfektion. Patienter, der får guselkumab, skal overvåges nøje for tegn og symptomer på aktiv tuberkulose under og efter behandlingen. Antituberkuløs behandling skal overvejes, inden behandlingen påbegyndes hos patienter med latent eller aktiv tuberkulose i anamnesen, hvor et tidligere adækvat behandlingsforløb ikke kan bekræftes.

Overfølsomhed

Alvorlige overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi, er blevet rapporteret efter markedsføringen (se pkt. 4.8). Nogle alvorlige overfølsomhedsreaktioner forekom adskillige dage efter behandling med guselkumab, herunder tilfælde af urticaria og dyspnø. Hvis der opstår en alvorlig overfølsomhedsreaktion, skal administration af guselkumab seponeres med det samme og passende behandling iværksættes.

Forhøjede levertransaminaser

I kliniske studier af psoriasisartrit blev der observeret en øget forekomst af forhøjede leverenzymmer hos patienter, der fik behandling med guselkumab hver 4. uge, sammenlignet med patienter, der fik behandling med guselkumab hver 8. uge eller placebo (se pkt. 4.8).

Ved ordination af guselkumab hver 4. uge til patienter med psoriasisartrit anbefales det at vurdere leverenzymmer ved baseline og derefter i henhold til rutinemæssig patientbehandling. Hvis der observeres stigninger i alaninaminotransferase [ALAT] eller aspartataminotransferase [ASAT], og der er formodning om lægemiddelinduceret leverskade, skal behandlingen afbrydes midlertidigt, indtil denne diagnose er udelukket.

Vaccinationer

Inden behandlingen påbegyndes, skal det overvejes at sikre, at patienten har fået alle relevante vaccinationer i henhold til aktuelle retningslinjer for vaccination. Levende vacciner bør ikke anvendes til patienter, som samtidigt behandles med guselkumab. Der foreligger ingen data om respons på levende eller inaktive vacciner.

Inden vaccination med levende vira eller levende bakterier skal behandlingen afbrydes i mindst 12 uger efter den sidste dosis og behandlingen kan genoptages mindst 2 uger efter vaccinationen. Den ordinerende læge skal læse produktresuméet for den specifikke vaccine for at få yderligere oplysninger om og vejledning i samtidig brug af immunsupprimerende midler efter vaccination.

Hjælpstoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Polysorbat 80-indhold

Dette lægemiddel indeholder 0,5 mg polysorbat 80 (E433) pr. fyldt injektionssprøjte/fyldt pen, svarende til 0,5 mg/ml. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktioner med CYP450-substrater

I et fase I-studie hos patienter med moderat til svær plaque-psoriasis var ændringer i systemisk eksponering (C_{max} og AUC_{inf}) for midazolam, S-warfarin, omeprazol, dextromethorphan og koffein efter en enkelt dosis af guselkumab ikke klinisk relevante, hvilket tyder på ringe sandsynlighed for interaktion mellem guselkumab og substrater for forskellige CYP-enzymmer (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP1A2). Dosisjustering er ikke nødvendig ved samtidig administration af guselkumab og CYP450-substrater.

Samtidig immunsupprimerende behandling eller lysbehandling

Sikkerheden og virkningen af guselkumab i kombination med immunsuppressiva, herunder biologiske lægemidler, eller lysbehandling er ikke blevet vurderet i psoriasisstudier. I psoriasisartritstudier havde samtidig MTX tilsyneladende ingen indvirkning på guselkumabs sikkerhed eller virkning.

I studier af colitis ulcerosa og Crohns sygdom havde samtidig brug af immunmodulatorer (f.eks. azathioprin [AZA]) eller kortikosteroider tilsyneladende ingen indvirkning på guselkumabs sikkerhed eller virkning.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertile kvinder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen og i mindst 12 uger efter behandlingen.

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af guselkumab til gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår graviditeten, den embryonale/føtale udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling (se pkt. 5.3). For en sikkerheds skyld bør Tremfya undgås under graviditeten.

Amning

Det er ukendt, om guselkumab udskilles i human mælk. Det vides, at humane IgG'er udskilles i brystmælk i løbet af de første få dage efter fødslen, for kort tid derefter at falde til lave koncentrationer. Derfor kan en risiko for det ammede spædbarn i løbet af denne periode ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning eller behandling med Tremfya skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen. Se pkt. 5.3 for oplysninger om udskillelse af guselkumab i mælk hos dyr (cynomolgusaber).

Fertilitet

Virkningen af guselkumab på human fertilitet er ikke blevet vurderet. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Tremfya påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De mest almindelige bivirkninger var luftvejsinfektioner (ca. 8 % af patienterne i studierne af colitis ulcerosa, 11 % af patienterne i studierne af Crohns sygdom, og 15 % af patienterne i de kliniske studier af psoriasis og psoriasisartrit).

Den overordnede sikkerhedsprofil hos patienter i behandling med Tremfya er den samme som hos patienter med psoriasis, psoriasisartrit, colitis ulcerosa og Crohns sygdom.

Bivirkninger opstillet i tabelform

Tablet 1 viser en liste over bivirkninger fra kliniske studier med psoriasis, psoriasisartrit, colitis ulcerosa og Crohns sygdom samt indberettede bivirkninger fra erfaringen efter markedsføringen. Bivirkningerne er klassificeret efter MedDRA-systemorganklasse og hyppighed med følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), meget sjælden ($< 1/10\ 000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne angivet efter faldende alvorlighed.

Tablet 1: Oversigt over bivirkninger

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	Meget almindelig	Luftvejsinfektioner
	Ikke almindelig	Herpes simplex-infektioner
	Ikke almindelig	Tinea-infektioner
	Ikke almindelig	Gastroenteritis
Immunsystemet	Sjælden	Overfølsomhed
	Sjælden	Anafylaksi
Nervesystemet	Almindelig	Hovedpine
Mave-tarm-kanalen	Almindelig	Diarré
Hud og subkutane væv	Almindelig	Udslæt
	Ikke almindelig	Urticaria
Knogler, led, muskler og bindevæv	Almindelig	Artralgi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Ikke almindelig	Reaktioner på injektionsstedet
Undersøgelser	Almindelig	Forhøjede transaminaser
	Ikke almindelig	Nedsat neutrofilital

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Forhøjede transaminaser

I to kliniske fase III-studier med psoriasisartrit blev der i den placebokontrollerede periode hyppigere rapporteret bivirkninger i form af forhøjede transaminaser (herunder forhøjet ALAT, forhøjet ASAT, forhøjede leverenzymmer, forhøjede transaminaser, unormal leverfunktionstest, hypertransaminasæmi) i de grupper, der blev behandlet med guselkumab (8,6 % i den gruppe, der fik 100 mg subkutant hver 4. uge, og 8,3 % i den gruppe, der fik 100 mg subkutant hver 8. uge), i forhold til placebogruppen (4,6 %). Til og med 1 år blev der rapporteret bivirkninger i form af forhøjede transaminaser (som ovenfor) hos 12,9 % af patienterne i den gruppe, der fik behandling hver 4. uge, og 11,7 % af patienterne i den gruppe, der fik behandling hver 8. uge.

På baggrund af laboratorievurderinger var de fleste transaminaseforhøjelser (ALAT og ASAT) ≤ 3 x øvre grænse for normal (ULN). Transaminaseforhøjelser fra > 3 til ≤ 5 x ULN og > 5 x ULN var ikke hyppige og forekom oftere i den gruppe, der fik guselkumab hver 4. uge, sammenlignet med den

gruppe, der fik guselkumab hver 8. uge (tabel 2). Et lignende mønster for hyppighed, fordelt på sværhedsgrad og behandlingsgruppe, blev observeret indtil afslutningen af det 2-årige kliniske fase III-studie med psoriasisartrit.

Tabel 2: Hyppighed af patienter med transaminaseforhøjelser efter *baseline* i to kliniske fase III-studier med psoriasisartrit

	Til og med uge 24 ^a			Til og med 1 år ^b	
	Placebo N = 370 ^c	guselkumab 100 mg hver 8. uge N = 373 ^c	guselkumab 100 mg hver 4. uge N = 371 ^c	guselkumab 100 mg hver 8. uge N = 373 ^c	guselkumab 100 mg hver 4. uge 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 placebokontrolleret periode.

^b patienter, som var randomiseret til placebo ved *baseline* og overgik til guselkumab, er ikke medtaget.

^c antal patienter med mindst én vurdering efter *baseline* for den specifikke laboratorietest inden for perioden.

I de kliniske studier med psoriasis over en periode på 1 år var hyppigheden af transaminaseforhøjelser (ALAT og ASAT) for den gruppe, der fik guselkumab hver 8. uge, den samme som den, der blev set hos den gruppe, der fik guselkumab hver 8. uge i studierne med psoriasisartrit. Over en periode på 5 år steg forekomsten af transaminaseforhøjelse ikke pr. år med guselkumab-behandling. De fleste transaminaseforhøjelser var ≤ 3 x ULN.

I de fleste tilfælde var transaminaseforhøjelserne forbigående og medførte ikke seponering af behandlingen.

I puljede, kliniske fase II- og fase III-studier af Crohns sygdom blev der i den placebokontrollerede induktionsperiode (uge 0-12) hyppigere rapporteret bivirkninger i form af forhøjede transaminaser (herunder forhøjet ALAT, forhøjet ASAT, forhøjede leverenzymmer, forhøjede transaminaser og forhøjede leverfunktionstests) i de grupper, der blev behandlet med guselkumab (1,7 % af patienterne) i forhold til placebogruppen (0,6 % af patienterne). I puljede, kliniske fase II- og fase III-studier af Crohns sygdom blev der i indberetningsperioden på ca. et år rapporteret bivirkninger i form af forhøjede transaminaser (herunder forhøjet ALAT, forhøjet ASAT, forhøjede leverenzymmer, forhøjede transaminaser, unormal leverfunktion og forhøjede leverfunktionstests) hos 3,4 % af de patienter, der blev behandlet med 200 mg subkutan guselkumab hver 4. uge og 4,1 % af de patienter, der blev behandlet med 100 mg subkutan guselkumab hver 8. uge, i forhold til placebogruppen på 2,4 %.

På baggrund af laboratorievurderinger i puljede, kliniske fase II- og fase III-studier af Crohns sygdom var frekvensen af forhøjet ALAT eller forhøjet ASAT lavere end dem, der blev observeret i kliniske fase III-studier af psoriasisartrit. I puljede, kliniske fase II- og fase III-studier af Crohns sygdom blev der i den placebokontrollerede periode (uge 12) rapporteret forhøjelser i ALAT (< 1% af patienterne) og ASAT (< 1% af patienterne) ≥ 3x ULN hos patienter behandlet med guselkumab. I puljede, kliniske fase II- og fase III-studier af Crohns sygdom blev der i indberetningsperioden på ca. et år rapporteret forhøjelser i ALAT og/eller ASAT ≥ 3x ULN hos 2,7% af de patienter, der blev behandlet med 200 mg subkutan guselkumab hver 4. uge og 2,6 % af de patienter, der blev behandlet med 100 mg subkutan guselkumab hver 8. uge, i forhold til placebogruppen på 1,9 %. I de fleste tilfælde var transaminaseforhøjelserne forbigående og medførte ikke seponering af behandlingen.

Nedsat neutrofilital

I to kliniske fase III-studier med psoriasisartrit blev der i den placebokontrollerede periode hyppigere rapporteret bivirkninger i form af nedsat neutrofilital i den gruppe, der blev behandlet med guselkumab (0,9 %), end i placebogruppen (0 %). Til og med 1 år blev der rapporteret bivirkninger i form af nedsat neutrofilital hos 0,9 % af de patienter, der fik behandling med guselkumab. I de fleste tilfælde var nedgangen i neutrofilital i blodet let, forbigående og ikke forbundet med infektion og førte ikke til seponering af behandlingen.

Gastroenteritis

I den placebokontrollerede periode i to kliniske fase III-studier med psoriasis forekom gastroenteritis hyppigere i den gruppe, der blev behandlet med guselkumab (1,1 %), end i placebogruppen (0,7 %). Til og med uge 264 rapporterede 5,8 % af alle de patienter, der blev behandlet med guselkumab, gastroenteritis. Gastroenteritis som bivirkning var ikke af svær grad og medførte ikke seponering af guselkumab til og med uge 264. Hyppigheden af observeret gastroenteritis i kliniske studier med psoriasisartrit i den placebokontrollerede periode var den samme som den, der blev observeret i de kliniske studier med psoriasis.

Reaktioner på injektionsstedet

I perioden til og med uge 48 i to kliniske fase III-studier med psoriasis var 0,7 % af injektionerne af guselkumab og 0,3 % af injektionerne af placebo forbundet med reaktioner på injektionsstedet. Til og med uge 264 var 0,4 % af injektionerne med guselkumab forbundet med reaktioner på injektionsstedet. Reaktioner på injektionsstedet var generelt af let til moderat sværhedsgrad, ingen var alvorlige og én førte til seponering af guselkumab.

I to kliniske fase III-studier med psoriasisartrit var antallet af patienter, som rapporterede 1 eller flere reaktioner på injektionsstedet til og med uge 24, lavt og lidt højere i guselkumab-grupperne end i placebogruppen: 5 (1,3 %) patienter i den gruppe, der fik guselkumab hver 8. uge, 4 (1,1 %) patienter i den gruppe, der fik guselkumab hver 4. uge og 1 (0,3 %) patient i den gruppe, der fik placebo. Én patient seponerede guselkumab på grund af en reaktion på injektionsstedet i den placebokontrollerede periode af de kliniske studier med psoriasisartrit. Til og med 1 år var andelen af patienter, som rapporterede 1 eller flere reaktioner på injektionsstedet, 1,6 % og 2,4 % i henholdsvis den guselkumab-gruppe, der fik behandling hver 8. uge, og den gruppe, der fik behandling hver 4. uge. Samlet set var forekomsten af injektioner forbundet med reaktioner på injektionsstedet, der blev observeret i den placebokontrollerede periode i de kliniske studier med psoriasisartrit, den samme som den observerede forekomst i de kliniske studier med psoriasis.

I det kliniske fase III-vedligeholdelsesstudie af colitis ulcerosa var andelen af patienter, som rapporterede 1 eller flere reaktioner på injektionsstedet over for guselkumab til og med uge 44, 7,9 % (2,5 % af injektionerne) i den gruppe, der fik guselkumab 200 mg subkutan hver 4. uge (guselkumab 200 mg blev administreret som to injektioner af 100 mg i det kliniske fase III-vedligeholdelsesstudie af colitis ulcerosa), og ingen reaktioner på injektionsstedet i den gruppe, der fik guselkumab 100 mg subkutan hver 8. uge. De fleste reaktioner på injektionsstedet var milde, og ingen af dem var alvorlige.

I kliniske fase II- og fase III-studier af Crohns sygdom var andelen af patienter, som rapporterede 1 eller flere reaktioner på injektionsstedet over for guselkumab til og med uge 48, 4,1 % (0,8 % af injektionerne) i den gruppe, der fik guselkumab 200 mg intravenøs induktion efterfulgt af 200 mg subkutan behandling hver 4. uge, og 1,4 % (0,6 % af injektionerne) af den patientgruppe, der fik guselkumab 200 mg intravenøs induktion efterfulgt af 100 mg subkutan behandling hver 8. uge. Overordnet set var reaktionerne på injektionsstedet milde, og ingen af dem var alvorlige.

I et klinisk fase III-studie af Crohns sygdom var andelen af patienter, som rapporterede 1 eller flere reaktioner på injektionsstedet over for guselkumab til og med uge 48, 7 % (1,3 % af injektionerne) i den gruppe, der fik 400 mg subkutan induktion efterfulgt af 200 mg subkutan behandling hver 4. uge, og 4,3 % (0,7 % af injektionerne) af den patientgruppe, der fik guselkumab 400 mg subkutan

induktion efterfulgt af 100 mg subkutan behandling hver 8. uge. De fleste reaktioner på injektionsstedet var milde, og ingen af dem var alvorlige.

Immunogenicitet

Guselkumabs immunogenicitet blev vurderet med en sensitiv og lægemiddeltolerant immunanalyse.

I puljede fase II- og fase III-analyser af patienter med psoriasis og psoriasisartrit udviklede 5 % (n = 145) af de patienter, der blev behandlet med guselkumab, antistoffer mod lægemidlet i løbet af op til 52 ugers behandling. Af de patienter, som udviklede antistoffer mod lægemidlet, havde ca. 8 % (n = 12) antistoffer, som blev klassificeret som neutraliserende, hvilket svarer til 0,4 % af alle patienter, der blev behandlet med guselkumab. I puljede fase III-analyser af patienter med psoriasis udviklede cirka 15 % af de patienter, der blev behandlet med guselkumab, antistoffer mod lægemidlet i løbet af op til 264 ugers behandling. Af de patienter, som udviklede antistoffer mod lægemidlet, havde ca. 5 % antistoffer, som blev klassificeret som neutraliserende, hvilket svarer til 0,76 % af alle patienter, som fik behandling med guselkumab. Antistoffer mod lægemidlet var ikke forbundet med ringere virkning eller udvikling af reaktioner på injektionsstedet.

I puljede fase II- og fase III-analyser af patienter med colitis ulcerosa udviklede cirka 12 % (n = 58) af de patienter, der blev behandlet med guselkumab i op til 56 uger, antistoffer mod lægemidlet. Af de patienter, som udviklede antistoffer mod lægemidlet, havde cirka 16 % (n = 9) antistoffer, som blev klassificeret som neutraliserende, hvilket svarer til 2 % af alle patienter, der blev behandlet med guselkumab. Antistoffer mod lægemidlet var ikke forbundet med ringere virkning eller udvikling af reaktioner på injektionsstedet.

I puljede fase II- og fase III-analyser op til uge 48 af patienter med Crohns sygdom, som blev behandlet med intravenøs induktion efterfulgt af subkutan vedligeholdelsesdosisregime, udviklede ca. 5 % (n = 30) af de patienter, der blev behandlet med guselkumab, antistoffer mod lægemidlet. Af de patienter, som udviklede antistoffer mod lægemidlet, havde ca. 7 % (n = 2) antistoffer, som blev klassificeret som neutraliserende antistoffer, hvilket svarer til 0,3 % af de patienter, der blev behandlet med guselkumab. I en fase III-analyse op til uge 48 af patienter med Crohns sygdom, som blev behandlet med subkutan induktion efterfulgt af subkutan vedligeholdelsesdosisregime, udviklede ca. 9 % (n = 24) af de patienter, der blev behandlet med guselkumab, antistoffer mod lægemidlet. Af disse patienter, havde 13 % (n = 3) antistoffer, som blev klassificeret som neutraliserende antistoffer, hvilket svarer til 1 % af de patienter, der blev behandlet med guselkumab. Antistoffer mod lægemidlet var ikke forbundet med ringere virkning eller udvikling af reaktioner på injektionsstedet.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S

4.9 Overdosering

Intravenøse doser af guselkumab på op til 1.200 mg såvel som subkutane doser på op til 400 mg ved et enkelt doseringsbesøg er blevet administreret i kliniske studier uden dosisbegrænsende toksicitet. I tilfælde af overdosering skal patienten overvåges for tegn eller symptomer på bivirkninger, og passende symptomatisk behandling skal iværksættes øjeblikkeligt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsuppressiva, interleukinhæmmere, ATC-kode: L04AC16.

Virkningsmekanisme

Guselkumab er et humant monoklonalt IgG1 λ -antistof (mAb), som binder selektivt til proteinet IL-23 (interleukin 23) med høj specificitet og affinitet via antigenbindingsstedet. IL-23 er et cytokin, der er involveret i inflammatorisk respons og immunrespons. Ved at blokere IL-23 og forhindre binding til IL-23 receptorerne hæmmer guselkumab IL-23-afhængig celledatering og frigivelse af pro-inflammatoriske cytokiner.

Patienter med plaque-psoriasis har forhøjede IL-23-niveauer i huden. Hos patienter med colitis ulcerosa eller Crohns sygdom er niveauet af IL-23 forhøjet i kolonvæv. I *in vitro*-modeller blev det påvist, at guselkumab hæmmer bioaktiviteten af IL-23 ved at blokere dets interaktion med IL-23-receptorer på celleoverfladen, hvilket forstyrrer IL-23-medieret signal-, aktiverings- og cytokin-kaskader. Guselkumabs kliniske virkning på plaque-psoriasis, psoriasisartrit, colitis ulcerosa og Crohns sygdom sker gennem blokade af IL-23-cytokinet.

Myeloidceller, der udtrykker Fc-gammareceptor 1 (CD64), er påvist at være en dominerende kilde til IL-23 i inflammatorisk væv ved psoriasis, colitis ulcerosa og Crohns sygdom. Det er påvist *in vitro*, at guselkumab blokerer IL-23 og binder til CD64. Disse resultater viser, at guselkumab er i stand til at neutralisere IL-23 ved den cellulære kilde til inflammation.

Farmakodynamisk virkning

I et fase I-studie resulterede behandling med guselkumab i reduceret ekspresion af IL-23/Th17-gener og psoriasis-forbundne genekspressionsprofiler, påvist ved analyser af mRNA indhentet fra biopsier af aktive plaques fra patienter med plaque-psoriasis i uge 12 sammenlignet med *baseline*. I det samme fase I studie resulterede behandling med guselkumab i forbedring af histologiske målinger af psoriasis i uge 12, inklusive reduktioner i epidermal tykkelse og T-celledensitet. Desuden blev der observeret reducerede serumkoncentrationer af IL-17A, IL-17F og IL-22 sammenlignet med placebo hos patienter behandlet med guselkumab i fase II- og fase III-studier med plaque-psoriasis. Disse resultater stemmer overens med den kliniske fordel, der er observeret ved behandling af plaque-psoriasis med guselkumab.

Hos patienter med psoriasisartrit i fase III-studier var serumkoncentrationerne af akutfaseproteinerne C-reaktivt protein, serumamyloid A og IL-6 samt Th17-effektorcytokinerne IL-17A, IL-17F og IL-22 forhøjede ved *baseline*. Guselkumab nedsatte koncentrationerne af disse proteiner inden for 4 uger efter behandlingens begyndelse. Guselkumab reducerede yderligere niveauerne af disse proteiner ved uge 24 i forhold til *baseline* og i forhold til placebo.

Hos patienter med colitis ulcerosa eller Crohns sygdom medførte guselkumab behandling et fald i inflammatoriske markører, herunder C-reaktivt protein (CRP) og fækalt calprotectin til induktionsuge 12, som blev opretholdt igennem et år med vedligeholdelsesbehandling. Serumproteinniveauet af IL-17A, IL-22 og IFN γ blev allerede reduceret i uge 4 og fortsatte med at falde til induktionsuge 12. Guselkumab reducerede også RNA-niveauerne af IL-17A, IL-22 og IFN γ i biopsier af kolonslimhinden ved uge 12.

Klinisk virkning og sikkerhed

Plaque-psoriasis

Guselkumabs sikkerhed og virkning blev vurderet i tre randomiserede, dobbeltblinde, aktivt kontrollerede fase III-studier hos voksne patienter med moderat til svær plaque-psoriasis, som var kandidater til lysbehandling eller systemisk behandling.

VOYAGE 1 og VOYAGE 2

To studier (VOYAGE 1 og VOYAGE 2) vurderede guselkumabs virkning og sikkerhed *versus* placebo og adalimumab hos 1 829 voksne patienter. De patienter, der blev randomiseret til guselkumab (n = 825), fik 100 mg i uge 0 og 4 og hver 8. uge herefter indtil uge 48 (VOYAGE 1) og uge 20 (VOYAGE 2). De patienter, der blev randomiseret til adalimumab (n = 582), fik 80 mg i uge 0 og 40 mg i uge 1 efterfulgt af 40 mg hver 2. uge indtil uge 48 (VOYAGE 1) og uge 23 (VOYAGE 2). I begge studier fik de patienter, der blev randomiseret til placebo (n = 422), 100 mg guselkumab i uge 16, 20 samt hver 8. uge derefter. I VOYAGE 1 begyndte alle patienter, herunder dem, der blev randomiseret til adalimumab i uge 0, at få ikke-blindet guselkumab hver 8. uge fra uge 52. I VOYAGE 2 blev de patienter, der blev randomiseret til guselkumab i uge 0, som var PASI 90-respondere (Psoriasis Area and Severity Index) i uge 28, randomiseret igen til enten at fortsætte behandling med guselkumab hver 8. uge (vedligeholdelsesbehandling) eller at få placebo (seponeringsbehandling). Seponeringsbehandlede patienter genoptog behandlingen med guselkumab (administreret på tidspunktet for genoptagelse af behandlingen, 4 uger senere og derefter hver 8. uge), hvis de oplevede mindst 50 % tab af deres PASI-forbedring i uge 28. Patienter, der blev randomiseret til adalimumab i uge 0, som var PASI 90-non-respondere, fik guselkumab i uge 28, 32 og hver 8. uge derefter. I VOYAGE 2 begyndte alle patienter at få ikke-blindet guselkumab hver 8. uge fra uge 76.

Sygdomskaraktistika ved *baseline* svarede til hinanden for undersøgelsespopulationerne i VOYAGE 1 og 2, med et mediant legemsoverfladeareal (BSA) på henholdsvis 22 % og 24 %, en median PASI-score ved *baseline* på 19 for begge studier, en median score for indeks for dermatologisk livskvalitet (DLQI) ved *baseline* på henholdsvis 14 og 14,5, en score for *Investigator Global Assessment* (IGA) ved *baseline* på svær for henholdsvis 25 % og 23 % af patienterne samt psoriasisartrit i anamnesen for henholdsvis 19 % og 18 % af patienterne.

Af alle de patienter, der deltog i VOYAGE 1 og 2, var henholdsvis 32 % og 29 % behandlingsnaive for både konventionel systemisk og biologisk behandling, henholdsvis 54 % og 57 % havde tidligere fået lysbehandling og henholdsvis 62 % og 64 % havde tidligere fået konventionel systemisk behandling. I begge studier havde 21 % tidligere fået biologisk behandling; 11 % havde fået mindst en TNF α -hæmmer (tumornekrosefaktor alfa) og ca. 10 % havde fået en IL-12/IL-23-hæmmer.

Virkingen af guselkumab blev vurderet i forhold til overordnet hudsygdom, regional sygdom (hovedbund, hænder og fødder og negle) samt livskvalitet og patientrapporterede resultater. Der var to primære endepunkter i VOYAGE 1 og 2: andelen af patienter, som opnåede en IGA-score på *clear* eller minimal (IGA 0/1), og et PASI 90-respons i uge 16 *versus* placebo (se tabel 3).

Overordnet hudsygdom

Behandling med guselkumab resulterede i signifikante forbedringer i målinger af sygdomsaktivitet sammenlignet med placebo og adalimumab i uge 16 og sammenlignet med adalimumab i uge 24 og 48. De vigtigste resultater for virkning for de primære og sekundære endepunkter fremgår af tabel 3 nedenfor.

Tabel 3: Oversigt over klinisk respons i VOYAGE 1 og VOYAGE 2

	Antal patienter (%)					
	Placebo (n = 174)	VOYAGE 1 guselkumab (n = 329)	adalimumab (n = 334)	Placebo (n = 248)	VOYAGE 2 guselkumab (n = 496)	adalimumab (n = 248)
Uge 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
Uge 24						
PASI 75	-	300 (91,2)	241 (72,2) ^c	-	442 (89,1)	176 (71,0) ^c
PASI 90	-	264 (80,2)	177 (53,0) ^b	-	373 (75,2)	136 (54,8) ^b

PASI 100	-	146 (44,4)	83 (24,9) ^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
Uge 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 mellem guselkumab og placebo.

^b p < 0,001 for sammenligning mellem guselkumab og adalimumab for de vigtigste sekundære endepunkter.

^c p < 0,001 for sammenligningerne mellem guselkumab og placebo for de co-primære endepunkter.

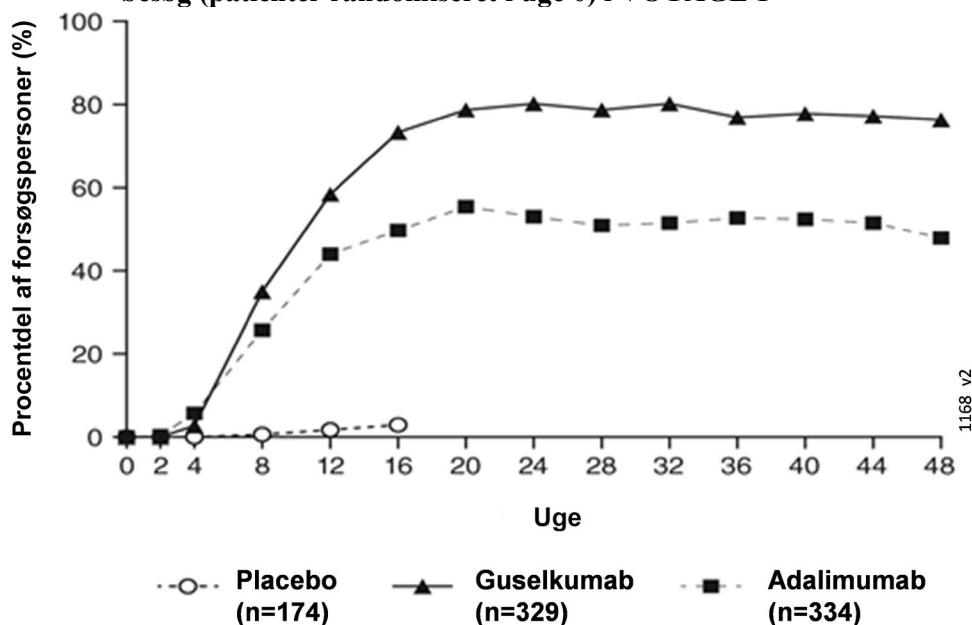
^d der blev ikke foretaget sammenligninger mellem guselkumab og adalimumab.

^e p < 0,001 for sammenligninger mellem guselkumab og adalimumab.

Respons over tid

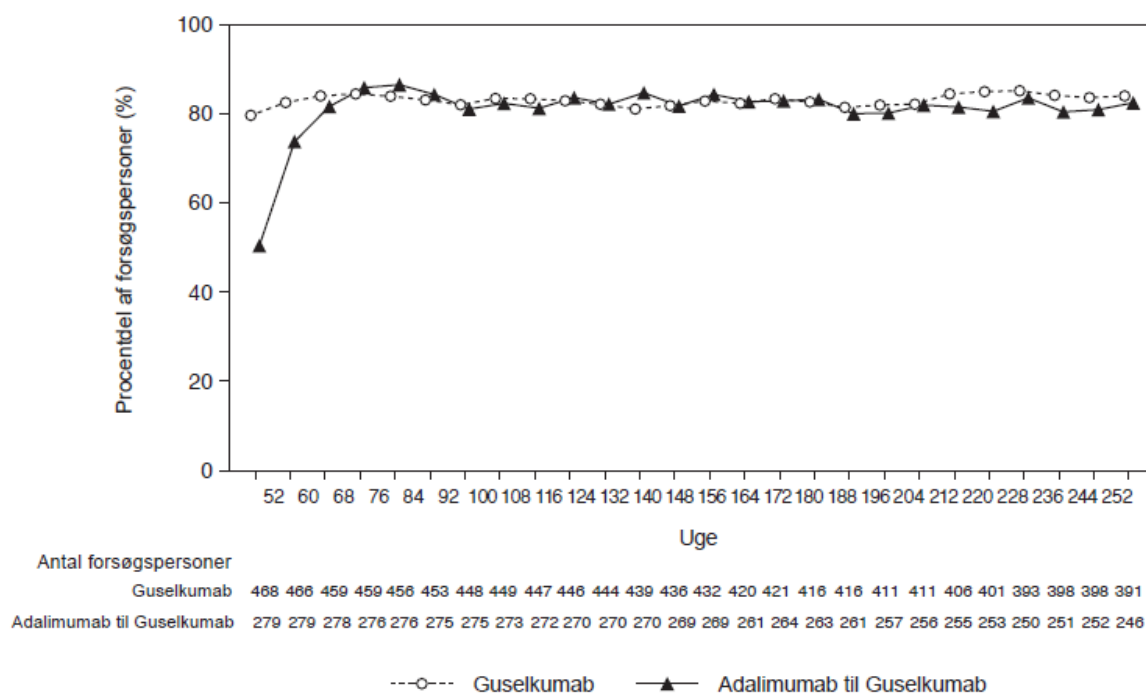
Guselkumab viste hurtig indledende virkning med en signifikant højere procentvis forbedring i PASI sammenlignet med placebo allerede i uge 2 (p < 0,001). Procentdelen af patienter, som opnåede et PASI 90-respons, var numerisk højere for guselkumab end adalimumab startende i uge 8. Forskellen nåede et maksimum omkring uge 20 (VOYAGE 1 og 2) og blev opretholdt til og med uge 48 (VOYAGE 1) (se figur 1).

Figur 1: Procentdel af patienter, som opnåede et PASI 90-respons til og med uge 48 per besøg (patienter randomiseret i uge 0) i VOYAGE 1



I VOYAGE 1 blev PASI 90-responsraten opretholdt fra uge 52 til uge 252 hos patienter, som kontinuerligt fik behandling med guselkumab. Hos patienter, som blev randomiseret til adalimumab i uge 0, og som overgik til guselkumab i uge 52, steg PASI 90-responsraten fra uge 52 til og med uge 76 og blev derefter opretholdt til og med uge 252 (se figur 2).

Figur 2: Procentdel af patienter, som opnåede et PASI 90-respons per besøg i den ikke-blindede fase i VOYAGE 1



Virkingen og sikkerheden af guselkumab blev påvist uanset alder, køn, race, legemsvægt, placering af plaques, PASI-sværhedsgrad ved *baseline*, samtidig psoriasisartrit og tidligere behandling med et biologisk lægemiddel. Guselkumab var virkningsfuldt hos patienter, som var behandlingsnaive over for konventionel systemisk eller biologisk behandling, eller som var behandlingserfarne med biologisk behandling.

I VOYAGE 2 var 88,6 % af de patienter, der fik guselkumab som vedligeholdelsesbehandling, PASI 90-respondere i uger 48 sammenlignet med 36,8 % af de patienter, der fik behandlingen seponeret i uge 28 ($p < 0,001$). Tab af PASI 90-respons blev set så tidligt som 4 uger efter seponering af behandling med guselkumab med en median tid til tab af PASI 90-respons på ca. 15 uger. Blandt de patienter, for hvem behandlingen blev seponeret, og som efterfølgende genoptog behandling med guselkumab, havde 80 % genvundet et PASI 90-respons ved vurdering 20 uger efter genoptagelse af behandlingen.

I VOYAGE 2 opnåede henholdsvis 66 % og 76 % af de 112 patienter, der blev randomiseret til adalimumab, som ikke opnåede et PASI 90-respons i uge 28, et PASI 90-respons efter henholdsvis 20 og 44 ugers behandling med guselkumab. Hertil kommer, at blandt 95 patienter i VOYAGE 2, der blev randomiseret til guselkumab, som ikke opnåede et PASI 90-respons i uge 28, opnåede henholdsvis 36 % og 41 % et PASI 90-respons med yderligere henholdsvis 20 og 44 ugers fortsat behandling med guselkumab. Der blev ikke observeret nogen nye sikkerhedsmæssige aspekter hos patienter, som skiftede fra adalimumab til guselkumab.

Regional sygdom

I VOYAGE 1 og 2 blev der set signifikante forbedringer af psoriasis i hovedbund, på hænder og fødder, samt i negle (målt ved 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 NPSI [Nail Psoriasis Severity Index]) hos patienter, der fik behandling med guselkumab, sammenlignet med patienter, der fik behandling med placebo, i uge 16 ($p < 0,001$, tabel 4). Guselkumab var bedre end adalimumab for så vidt angår psoriasis i hovedbund samt på

hænder og fødder i uge 24 (VOYAGE 1 og 2) og uge 48 (VOYAGE 1) ($p \leq 0,001$, med undtagelse af psoriasis på hænder og fødder i uge 24 [VOYAGE 2] og uge 48 [VOYAGE 1], $p < 0,05$).

Tabel 4: Oversigt over respons for regional sygdom 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 (%)						
Uge 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 (%)						
Uge 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 (%)						
Uge 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
Forbedring i procent, middeltal (SD)						
Uge 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 patienter med ss-IGA-, f-PGA- eller hf-PGA-score ≥ 2 ved *baseline* eller NAPSI-score ved *baseline* > 0 .

^b Omfatter kun patienter, som opnåede en ≥ 2 -grad forbedring fra *baseline* i ss-IGA og/eller hf-PGA.

^c $p < 0,001$ for sammenligning mellem guselkumab og placebo for det vigtigste sekundære endepunkt.

^d Der blev ikke foretaget sammenligninger mellem guselkumab og adalimumab.

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

Helbredsrelateret livskvalitet / patientrapporterede resultater

I både VOYAGE 1 og 2 blev der observeret signifikant større forbedringer i helbredsrelateret livskvalitet som målt ved DLQI (Dermatology Life Quality Index) og i patientrapporterede psoriasis-symptomer (kløe, smerter, brændende fornemmelse, svie og en følelse af, at huden strammer) og -tegn (tør hud, revner, skæl, flagedannelse, rødmen og blødning) som målt ved PSSD (Psoriasis Symptoms and Signs Diary) hos patienter, der blev behandlet med guselkumab, sammenlignet med patienter, der blev behandlet med placebo, i uge 16 (tabel 5). Tegn på forbedring i patientrapporterede resultater blev opretholdt til og med uge 24 (VOYAGE 1 og 2) og uge 48 (VOYAGE 1). I VOYAGE 1 blev disse forbedringer opretholdt i den ikke-blindede fase til og med uge 252 hos patienter, der fik kontinuerlig behandling med guselkumab (tabel 6).

Tabel 5: Oversigt over patientrapporterede resultater i uge 16 i VOYAGE 1 og VOYAGE 2

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Placebo	guselkumab	adalimumab	Placebo	guselkumab	adalimumab
DLQI, patienter med <i>baseline</i>-score	170	322	328	248	495	247
Ændring fra <i>baseline</i> , gennemsnit (standardafvigelse)						
Uge 16	-0,6 (6,4)	-11,2 (7,2) ^a	-9,3 (7,8) ^b	-2,6 (6,9)	-11,3 (6,8) ^c	-9,7 (6,8) ^b
PSSD-symptom-score, patienter med <i>baseline</i>-score > 0	129	248	273	198	410	200
Symptom-score = 0, n (%)						
Uge 16	1 (0,8)	67 (27,0) ^a	45 (16,5) ^b	0	112 (27,3) ^a	30 (15,0) ^b
PSSD-tegn-score, patienter med <i>baseline</i>-score > 0	129	248	274	198	411	201
Tegn-score = 0, n (%)						
Uge 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 mellem guselkumab og placebo.

^b der blev ikke udført sammenligninger mellem guselkumab og adalimumab.

^c $p < 0,001$ for sammenligning mellem guselkumab og placebo for de vigtigste sekundære endepunkter.

Tabel 6: Oversigt over patientrapporterede resultater i den ikke-blindede fase i VOYAGE 1

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

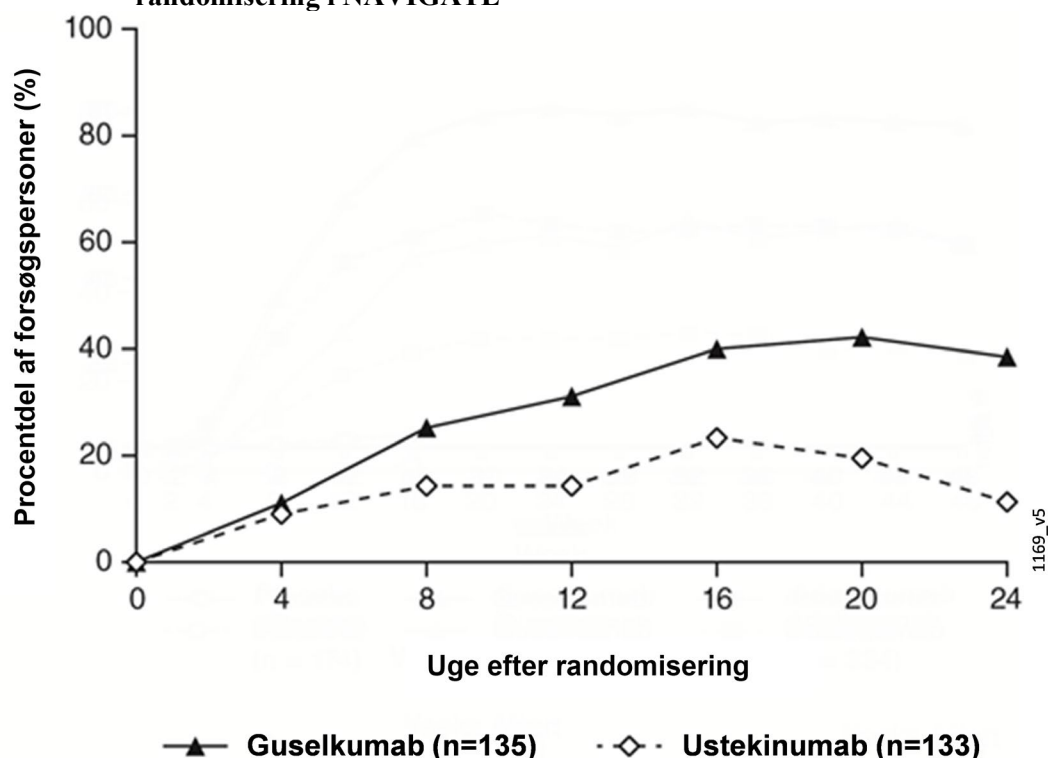
I VOYAGE 2 havde guselkumab-patienter signifikant større forbedring fra *baseline* sammenlignet med placebo i helbredsrelateret livskvalitet, angst og depression samt begrænsninger vedrørende erhvervsevne i uge 16 målt ved henholdsvis helbredsspørgeskemaet SF-36 (36-item Short Form), HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) og WLQ (Work Limitations Questionnaire). Forbedringerne i SF-36, HADS og WLQ blev alle opretholdt til og med uge 48 og i den ikke-blindede fase til og med uge 252 blandt de patienter, der blev randomiseret til vedligeholdelsesbehandling i uge 28.

NAVIGATE

NAVIGATE-studiet undersøgte virkningen af guselkumab hos patienter, som havde et utilstrækkeligt respons (dvs. som ikke opnåede responset „clear“ eller „minimal“ defineret som IGA ≥ 2) på ustekinumab i uge 16. Alle patienter (n = 871) fik ikke-blindet ustekinumab (45 mg \leq 100 kg og 90 mg $>$ 100 kg) i uge 0 og 4. I uge 16 blev 268 patienter med en IGA ≥ 2 -score randomiseret til enten at fortsætte med ustekinumab-behandling (n = 133) hver 12. uge eller at påbegynde guselkumab-behandling (n = 135) i uge 16, 20 og derefter hver 8. uge. *Baseline*-karakteristika for randomiserede patienter var stort set de samme som dem, der blev observeret i VOYAGE 1 og 2.

Efter randomisering var det primære endpoint antallet af besøg efter randomisering mellem uge 12 og 24, hvor patienterne opnåede en IGA-score 0/1 samt havde ≥ 2 graders forbedring. Patienterne blev undersøgt hver 4. uge ved i alt fire besøg. Blandt de patienter, der havde utilstrækkeligt respons på ustekinumab på tidspunktet for randomisering, blev der observeret signifikant større forbedring i virkningen hos patienter, som skiftede til guselkumab-behandling, sammenlignet med patienter, som fortsatte med ustekinumab-behandling. Mellem 12 og 24 uger efter randomisering opnåede guselkumab-patienterne en IGA-score 0/1 med ≥ 2 graders forbedring dobbelt så hyppigt som ustekinumab-patienterne (middeltal henholdsvis 1,5 *versus* 0,7 besøg, $p < 0,001$). En større andel af guselkumab-patienterne sammenlignet med ustekinumab-patienterne opnåede desuden en IGA-score 0/1 og ≥ 2 graders forbedring (henholdsvis 31,1 % *versus* 14,3 %; $p = 0,001$) og et PASI 90-respons (48 % *versus* 23 %; $p < 0,001$) 12 uger efter randomisering. Forskelle i responsrater mellem patienter, der blev behandlet med henholdsvis guselkumab og ustekinumab, blev set allerede 4 uger efter randomisering (henholdsvis 11,1 % og 9,0 %), og de nåede maksimum 24 uger efter randomisering (se figur 3). Der blev ikke observeret nogen nye sikkerhedsmæssige aspekter hos patienter, som skiftede fra ustekinumab til guselkumab.

Figur 3: Procentdel af patienter, som opnåede IGA-scoren *Clear* (0) eller *Minimal* (1) og mindst en 2-graders forbedring i IGA fra uge 0 til og med uge 24 per besøg efter randomisering i NAVIGATE



ECLIPSE

Guselkumabs virkning og sikkerhed sammenlignet med secukinumab blev ligeledes undersøgt i et dobbeltblindt studie. Patienterne blev randomiseret til at få guselkumab (N = 534; 100 mg i uge 0, 4 og hver 8. uge herefter), eller secukinumab (N = 514; 300 mg i uge 0, 1, 2, 3, 4 og hver 4. uge herefter). Den sidste dosis var i uge 44 i begge behandlingsgrupper.

Sygdomskaraktistika ved *baseline* svarede til en population med moderat til svær plaque-psoriasis med et median BSA på 20 %, en median PASI-score på 18 og en IGA-score på svær for 24 % af patienterne.

Guselkumab var bedre end secukinumab målt på det primære endepunkt PASI 90-respons i uge 48 (84,5 % versus 70,0 %, $p < 0,001$). En sammenligning af PASI-responsrater er vist i tabel 7.

Tabel 7: PASI-responsrater i ECLIPSE

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

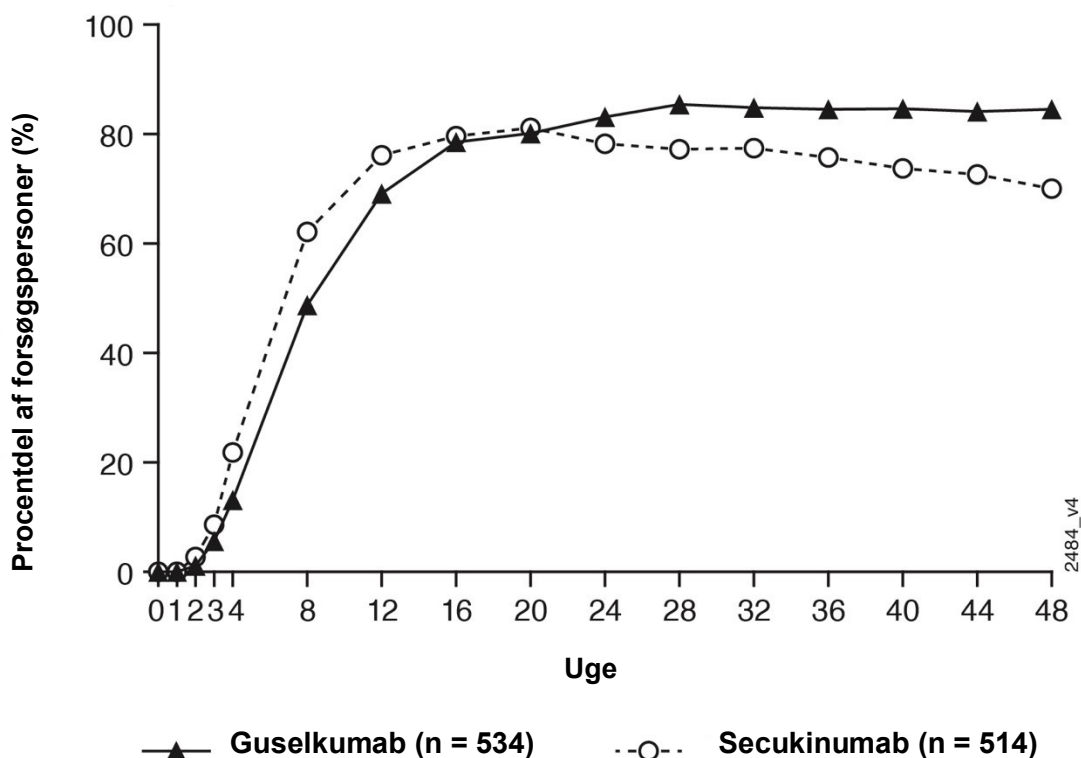
^a $p < 0,001$ for superioritet

^b $p < 0,001$ for non-inferioritet, $p = 0,062$ for superioritet

^c der blev ikke udført formel statistisk afprøvning

PASI 90-responsrater for guselkumab og secukinumab til og med uge 48 er vist i figur 4.

Figur 4: Procentdel af patienter, som opnåede et PASI 90-respons til og med uge 48 per besøg (patienter randomiseret i uge 0) i ECLIPSE



Psoriasisartrit (PsA)

Det er blevet påvist, at guselkumab forbedrer tegn og symptomer, fysisk funktion og helbredsrelateret livskvalitet samt reducerer progressionsraten for perifer ledskaede hos voksne patienter med aktiv PsA.

DISCOVER 1 og DISCOVER 2

To randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede fase III-studier (DISCOVER 1 og DISCOVER 2) evaluerede guselkumabs sikkerhed og virkning *versus* placebo hos voksne patienter med aktiv PsA (≥ 3 hævede og ≥ 3 ømme led samt et CRP-niveau (C-reaktivt protein) på $\geq 0,3$ mg/dl i DISCOVER 1 og ≥ 5 hævede og ≥ 5 ømme led samt et CRP-niveau på $\geq 0,6$ mg/dl i DISCOVER 2), på trods af behandling med et konventionelt syntetisk (cs)DMARD, apremilast eller et nonsteroidt antiinflammatorisk lægemiddel (NSAID). Patienterne i disse studier havde fået diagnosen PsA på baggrund af klassifikationskriterierne for psoriasisartrit (CASPAR - Classification criteria for Psoriatic Arthritis) med en median varighed af 4 år. Patienter med forskellige undertyper af PsA blev inkluderet i begge studier, herunder polyartikulær artrit med fravær af gigtknuder (40 %), spondylitis med perifer artrit (30 %), asymmetrisk perifer artrit (23 %), involvering af distale interfalangealled (7 %) og arthritus mutilans (1 %). Flere end henholdsvis 65 % og 42 % af patienterne havde entesitis og dactylitis ved *baseline*, og flere end 75 % af patienterne havde psoriasis med hudinvolvering på ≥ 3 % BSA. DISCOVER 1 og DISCOVER 2 evaluerede henholdsvis 381 og 739 patienter, som fik behandling med guselkumab 100 mg administreret ved uge 0 og 4 og derefter hver 8. uge eller guselkumab 100 mg hver 4. uge eller placebo. I uge 24 overgik patienter fra begge studier, der havde fået placebo, til at få guselkumab 100 mg hver 4. uge. Ca. 58 % af patienterne i begge studier fortsatte med stabile doser af MTX (≤ 25 mg/uge).

I begge studier havde over 90 % af patienterne tidligere brugt csDMARD. I DISCOVER 1 havde 31 % af patienterne tidligere fået anti-TNF α -behandling. I DISCOVER 2 var alle patienter naive over for biologisk behandling.

Tegn og symptomer

Behandling med guselkumab medførte signifikante forbedringer i målingerne af sygdomsaktivitet sammenlignet med placebo ved uge 24. Det primære endepunkt i begge studier var den procentdel af patienter, der opnåede et ACR (American College of Rheumatology) 20-respons ved uge 24. De vigtigste virkningsresultater er vist i tabel 8.

Tabel 8: Kliniske responser i DISCOVER 1 og DISCOVER 2

	DISCOVER 1			DISCOVER 2		
	Placebo (N = 126)	guselkumab 100 mg hver 8. uge (N = 127)	guselkumab 100 mg hver 4. uge (N = 128)	Placebo (N = 246)	guselkumab 100 mg hver 8. uge (N = 248)	guselkumab 100 mg hver 4. uge (N = 245)
ACR 20-respons						
Uge 16	25,4 %	52,0 % ^b	60,2 % ^b	33,7 %	55,2 % ^g	55,9 % ^c
Forskel fra placebo (95 % CI)	-	26,7 (15,3; 38,1)	34,8 (23,5; 46,0)	-	21,5 (13,1; 30,0)	22,2 (13,7; 30,7)
Uge 24	22,2 %	52,0 % ^a	59,4 % ^a	32,9 %	64,1 % ^a	63,7 % ^a
Forskel fra placebo (95 % CI)	-	29,8 (18,6; 41,1)	37,1 (26,1; 48,2)	-	31,2 (22,9; 39,5)	30,8 (22,4; 39,1)
ACR 50-respons						
Uge 16	12,7 %	22,8 % ^d	26,6 % ^c	9,3 %	28,6 % ^g	20,8 % ^c
Forskel fra placebo (95 % CI)	-	10,2 (1,0; 19,3)	13,9 (4,4; 23,4)	-	19,3 (12,6; 25,9)	11,5 (5,2; 17,7)
Uge 24	8,7 %	29,9 % ^b	35,9 % ^b	14,2 %	31,5 % ^g	33,1 % ^c
Forskel fra placebo (95 % CI)	-	21,4 (12,1; 30,7)	27,2 (17,6; 36,8)	-	17,2 (10,0; 24,4)	18,8 (11,5; 26,1)
ACR 70-respons						
Uge 24	5,6 %	11,8 % ^d	20,3 % ^b	4,1 %	18,5 % ^g	13,1 % ^c
Forskel fra placebo (95 % CI)	-	6,4 (-0,3; 13,1)	14,8 (6,9; 22,7)	-	14,5 (9,1; 19,9)	9,0 (4,1; 13,8)
LS Mean-ændringⁱ i DAS 28 (CRP) fra baseline						
Uge 24 ^c	-0,70	-1,43 ^b	-1,61 ^b	-0,97	-1,59 ^b	-1,62 ^b
Forskel fra placebo (95 % CI)	-	-0,73 (-0,98; -0,48)	-0,91 (-1,16; -0,66)	-	-0,61 (-0,80; -0,43)	-0,65 (-0,83; -0,47)
Minimal sygdomsaktivitet (MDA)						
Uge 24	11,1 %	22,8 % ^f	30,5 % ^e	6,1 %	25,0 % ^e	18,8 % ^e
Forskel fra placebo (95 % CI)	-	11,9 (2,9; 20,9)	19,3 (9,7; 28,9)	-	18,9 (12,8; 25,0)	12,7 (7,0; 18,4)
Patienter med ≥ 3 % BSA og IGA ≥ 2						
	n = 78	n = 82	n = 89	n = 183	n = 176	n = 184
IGA-respons^h						
Uge 24	15,4 %	57,3 % ^b	75,3 % ^b	19,1 %	70,5 % ^b	68,5 % ^b
Forskel fra placebo (95 % CI)	-	42,0 (28,9; 55,1)	60,0 (48,3; 71,8)	-	50,9 (42,2; 59,7)	49,8 (41,2; 58,4)
PASI 90-respons						
Uge 16	10,3 %	45,1 % ^e	52,8 % ^e	8,2 %	55,1 % ^e	53,8 % ^e
Forskel fra placebo (95 % CI)	-	34,9 (22,2; 47,6)	42,6 (30,5; 54,8)	-	46,6 (38,4; 54,8)	45,6 (37,6; 53,6)

Uge 24	11,5 %	50,0 % ^e	62,9 % ^e	9,8 %	68,8 % ^e	60,9 % ^e
Forskel fra placebo (95 % CI)	-	38,6 (25,8; 51,4)	51,7 (39,7; 63,7)	-	58,6 (50,6; 66,6)	51,3 (43,2; 59,3)

^a p < 0,001 (primært endepunkt)

^b p < 0,001 (vigtigste sekundære endepunkt)

^c p = 0,006 (vigtigste sekundære endepunkt)

^d ikke statistisk signifikant p = 0,086 (vigtigste sekundære endepunkt)

^e nominal p < 0,001

^f nominal p = 0,012

^g ikke formelt testet i den hierarkiske test procedure, nominal p < 0,001 (vigtigste sekundære endepunkt)

^h defineret som et IGA-respons på 0 ("cleared") eller 1 (minimal) og ≥ 2-grads reduktion i forhold til *baseline* i IGA-psoriasis score

ⁱ LSMean-ændring = ændring i mindste kvadraters middelværdi

Klinisk respons blev opretholdt op til uge 52, som vurderet ved responsrater for ACR 20/50/70, DAS 28 (CRP), MDA, IGA og PASI 90 i DISCOVER 1 og DISCOVER 2 (se tabel 9).

Tabel 9: Kliniske responser i DISCOVER 1 og DISCOVER 2 ved uge 52^a

	DISCOVER 1		DISCOVER 2	
	guselkumab 100 mg hver 8. uge	guselkumab 100 mg hver 4. uge	guselkumab 100 mg hver 8. uge	guselkumab 100 mg hver 4. uge
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 %
Ændring i DAS 28 (CRP) fra <i>baseline</i>				
N ^c	112	123	234	227
Middelværdi (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 %
Patienter 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 Der var ingen placebo-gruppe efter uge 24.

^b Evaluerbare patienter med observeret respons.

^c Patienter med en observeret ændring fra *baseline*.

Klinisk respons blev opretholdt op til uge 100, som vurderet ved responsrater for ACR 20/50/70, DAS 28 (CRP), MDA, IGA og PASI 90 i DISCOVER 2 (se tabel 10).

Tabel 10: Klinisk respons i DISCOVER 2 ved uge 100^a

	guselkumab 100 mg hver 8. uge	guselkumab 100 mg hver 4. uge
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 %
Ændring i DAS 28 (CRP) fra baseline		
N ^c	223	219
Middelværdi (SD)	-2,37 (1,215)	-2,36 (1,120)
MDA		
N ^b	224	220
% respons	44,6 %	42,7 %
Patienter 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 Der var ingen placebo-gruppe efter uge 24.

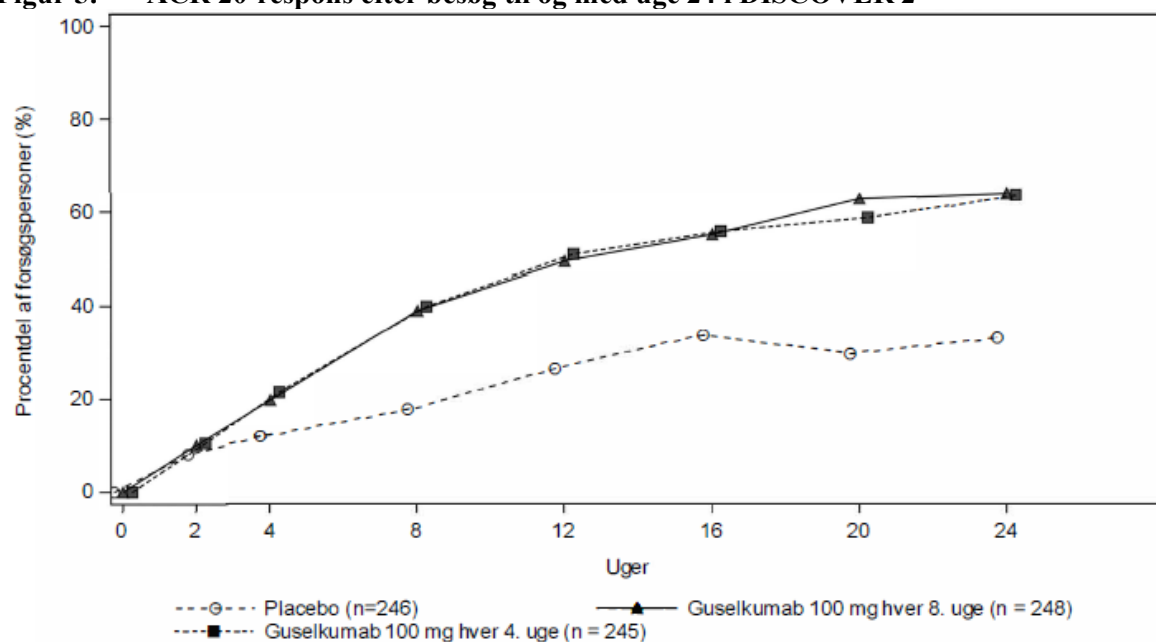
^b Evaluerbare patienter med observeret respons.

^c Patienter med en observeret ændring fra *baseline*.

Respons over tid

I DISCOVER 2 blev der observeret et større ACR 20-respons i begge guselkumab-grupper sammenlignet med placebo så tidligt som uge 4, og behandlingsforskellen fortsatte med at stige over tid til og med uge 24 (figur 5).

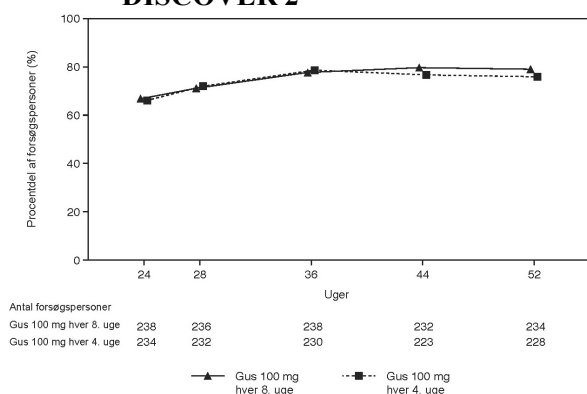
Figur 5: ACR 20-respons efter besøg til og med uge 24 i DISCOVER 2



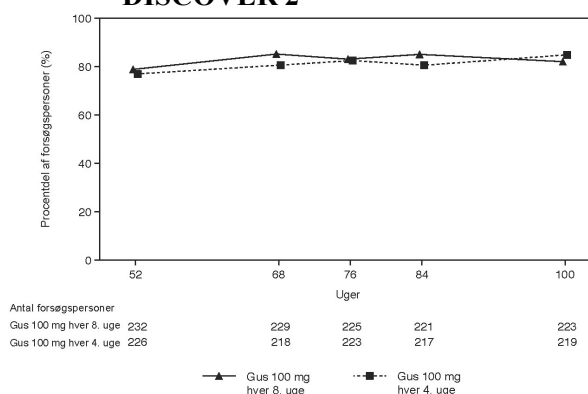
I DISCOVER 2 blev ACR 20-respons opretholdt fra uge 24 til uge 52 for patienter, som fik fortsat

behandling med guselkumab ved uge 24 (se figur 6). ACR 20-respons blev opretholdt fra uge 52 til uge 100 for patienter, som fik fortsat behandling med guselkumab ved uge 52 (se figur 7).

Figur 6: ACR 20-respons efter besøg fra uge 24 til og med uge 52 i DISCOVER 2



Figur 7: ACR 20-respons efter besøg fra uge 52 til og med uge 100 i DISCOVER 2



Observerede responser i guselkumab-grupperne var ens uafhængigt af samtidig brug af csDMARD, herunder MTX (DISCOVER 1 og 2). Desuden afdækkede undersøgelse af alder, køn, race, legemsvægt og tidligere brug af csDMARD (DISCOVER 1 og 2) samt tidligere brug af anti-TNF α (DISCOVER 1) ikke forskelle i respons på guselkumab blandt disse undergrupper.

I DISCOVER 1 og 2 blev der påvist forbedringer i alle komponenter af ACR-scorer, herunder patientens vurdering af smerter. Ved uge 24 i begge studier var andelen af patienter, som havde opnået et modificeret PsARC-respons (PsA *response criteria response*) større i guselkumab-grupperne sammenlignet med placebo. PsARC-responser blev opretholdt fra uge 24 til uge 52 i DISCOVER 1 og til uge 100 i DISCOVER 2.

Dactylitis og entesitis blev vurderet på baggrund af puljede data fra DISCOVER 1 og 2. Ved uge 24 var andelen af patienter med reduktion af dactylis hos patienter, som havde dactylitis ved *baseline*, større i den gruppe, der fik guselkumab hver 8. uge (59,4 %, nominal $p < 0,001$) og hver 4. uge (63,5 %, $p = 0,006$), sammenlignet med placebo (42,2 %). Ved uge 24 var andelen af patienter med reduktion af entesitis blandt patienter, som havde entesitis ved *baseline*, større i den gruppe, der fik guselkumab hver 8. uge (49,6 %, nominal $p < 0,001$) og hver 4. uge (44,9 %, $p = 0,006$) sammenlignet med placebo (29,4 %). Ved uge 52 var andelen af patienter med reduktion af dactylis (81,2 % i den gruppe, der fik behandling hver 8. uge, og 80,4 % i den gruppe, der fik behandling hver 4. uge) og reduktion af entesitis (62,7 % i den gruppe, der fik behandling hver 8. uge, og 60,9 % i den gruppe, der fik behandling hver 4. uge) opretholdt. I DISCOVER 2 var andelen af patienter med reduktion af dactylis og entesitis ved *baseline* (91,1 % i den gruppe, der fik behandling hver 8. uge, og 82,9 % i den gruppe, der fik behandling hver 4. uge) og reduktion af entesitis (77,5 % i den gruppe, der fik behandling hver 8. uge, og 67,7 % i den gruppe, der fik behandling hver 4. uge) opretholdt ved uge 100.

I DISCOVER 1 og 2 udviste patienter, som fik behandling med guselkumab, og som havde spondylitis med perifer artrit som deres primære præsentation, større forbedring i forhold til *baseline* i BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) sammenlignet med placebo i uge 24. Forbedring i BASDAI blev opretholdt fra uge 24 til uge 52 i DISCOVER 1 og til uge 100 i DISCOVER 2.

Radiografisk respons

I DISCOVER 2 blev hæmning af progression af strukturel skade målt radiografisk og udtrykt som middelændringen i forhold til *baseline* i total modificeret van der Heijde-Sharp (vdH-S)-score. Ved uge 24 udviste den gruppe, der fik guselkumab hver 4. uge, en statistisk signifikant mindre radiografisk progression og guselkumab hver 8. uge udviste numerisk mindre progression end placebo (tabel 11). Den observerede fordel med doseringsregimet med guselkumab hver 4. uge på hæmning af radiografisk progression (dvs. mindre middelændring i forhold til *baseline* i total modificeret vdH-S-score i den gruppe, der fik behandling hver 4. uge, *versus* placebo) var mest udtalt hos patienter

med både en høj værdi for C-reaktivt protein og et stort antal led med erosioner ved *baseline*.

Tabel 11: Ændring i forhold til *baseline* i total modificeret vdH-S-score ved uge 24 i DISCOVER 2

	N	LS-middelændring ^c (95 % CI ^d) i forhold til <i>baseline</i> i modificeret vdH-S-score ved uge 24
Placebo	246	0,95 (0,61; 1,29)
guselkumab 100 mg hver 8. uge	248	0,52 ^a (0,18; 0,86)
guselkumab 100 mg hver 4. uge	245	0,29 ^b (-0,05; 0,63)

^a ikke statistisk signifikant p = 0,068 (vigtigste sekundære endepunkt).

^b p = 0,006 (vigtigste sekundære endepunkt).

^c LS-middelændring = ændring i middelværdi efter mindste kvadraters metode.

^d CI = konfidensinterval.

Ved uge 52 og uge 100 var middelændringen i forhold til *baseline* i total modificeret vdH-S score i de grupper, der fik guselkumab hver 8. uge og hver 4. uge (tabel 12).

Tabel 12: Ændring i forhold til *baseline* i total modificeret vdH-S-score ved uge 52 og uge 100 i DISCOVER 2

	N ^a	Middelændring (SD ^b) i forhold til <i>baseline</i> i total modificeret vdH-S-score
Uge 52		
guselkumab 100 mg hver 8. uge	235	0,97 (3,623)
guselkumab 100 mg hver 4. uge	229	1,07 (3,843)
Uge 100		
guselkumab 100 mg hver 8. uge	216	1,50 (4,393)
guselkumab 100 mg hver 4. uge	211	1,68 (7,018)

^a Evaluerbare patienter med en observeret ændring i den pågældende periode

^b SD = standardafvigelse

Bemærk: ingen placebogruppe efter uge 24

Fysisk funktion og helbredsrelateret livskvalitet

I DISCOVER 1 og 2 viste patienter, der fik behandling med guselkumab, signifikant forbedring (p < 0,001) i fysisk funktion sammenlignet med placebo, som vurderet ved HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire-Disability Index*) ved uge 24. Forbedringer i HAQ-DI blev opretholdt fra uge 24 til uge 52 i DISCOVER 1 og til uge 100 i DISCOVER 2.

Der blev observeret en signifikant større forbedring i forhold til *baseline* i SF-36 *Physical Component Summary*-score (PCS) hos patienter, der fik behandling med guselkumab, sammenlignet med placebo ved uge 24 i DISCOVER 1 (p < 0,001 for begge dosisgrupper) og DISCOVER 2 (p = 0,006 for den gruppe, der fik behandling hver 4. uge). Ved uge 24 blev der observeret en større stigning i forhold til *baseline* i FACIT-F (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*)-score hos patienter, der blev behandlet med guselkumab, sammenlignet med placebo i begge studier. I DISCOVER 2 blev der observeret større forbedringer i helbredsrelateret livskvalitet som målt ved DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) hos patienter, som fik behandling med guselkumab, sammenlignet med placebo ved uge 24. Forbedringer i SF-36 PCS-, FACIT-F- og DLQI-scores blev opretholdt fra uge 24 til uge 52 i DISCOVER 1 og til uge 100 i DISCOVER 2.

Colitis ulcerosa

Guselkumabs virkning og sikkerhed er blevet evalueret i to randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede fase III multicenterstudier (QUASAR induktionsstudiet og QUASAR

vedligeholdelsesstudiet) hos voksne patienter med moderat til svært aktiv colitis ulcerosa, som havde utilstrækkeligt respons, tab af respons eller intolerans over for kortikosteroider, konventionelle immunmodulatorer (AZA, 6-MP), biologisk behandling (TNF-blokkere, vedolizumab) og/eller januskinasehæmmere (JAK-hæmmere). Derudover blev guselkumabs virkning og sikkerhed vurderet i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase IIb-studie til fastlæggelse af induktionsdoser (QUASAR-induktionsdosisinterval-studie), hvor der blev inkluderet en lignende patientpopulation med colitis ulcerosa som i fase III-induktionsstudiet).

Sygdomsaktivitet blev vurderet ved hjælp af modificeret Mayo-score (mMS), en 3-komponent Mayo-score (0-9) bestående af summen af følgende underscorer (0 til 3 for hver underscore): afføringshyppighed (SFS), rektalblødning (RBS) og fund på centralt gennemgået endoskopi (ES). Moderat til svært aktiv colitis ulcerosa var defineret som en mMS mellem 5 og 9, en RBS ≥ 1 og en ES på 2 (defineret ved markant erytem, fravær af vaskulært mønster, skrøbelighed og/eller erosioner) eller en ES på 3 (defineret ved spontan blødning og ulceration).

Induktionsstudie: QUASAR IS

I induktionsstudiet QUASAR IS blev patienterne randomiseret i forholdet 3:2 til at få enten guselkumab 200 mg eller placebo via intravenøs infusion ved uge 0, uge 4 og uge 8. I alt blev 701 patienter evalueret. Ved baseline var median mMS 7, hvoraf 35,5 % af patienterne havde en baseline-mMS på 5 til 6, og 64,5 % havde en mMS på 7 til 9, og 67,9 % af patienterne havde en baseline-ES på 3. Medianalderen var 39 år (interval fra 18 til 79 år); 43,1 % var kvinder; og 72,5 % identificerede sig som hvide, 21,4 % som asiater, og 1 % som sorte.

Det var tilladt for de inkluderede patienter at anvende stabile doser af orale aminosalicylater, MTX, 6-MP, AZA og/eller orale kortikosteroider. Ved baseline fik 72,5 % af patienterne aminosalicylater, 20,8 % af patienterne fik immunmodulatorer (MTX, 6-MP eller AZA), og 43,1 % af patienterne fik kortikosteroider. Samtidige biologiske behandlinger eller JAK-hæmmere var ikke tilladt.

I alt 49,1 % af patienterne havde tidligere oplevet behandlingssvigt af mindst én biologisk behandling og/eller JAK-hæmmer. Blandt disse patienter havde henholdsvis 87,5 %, 54,1 % og 18 % oplevet tidligere behandlingssvigt med en TNF-blokker, vedolizumab eller en JAK-hæmmer, og 47,4 % havde oplevet behandlingssvigt med 2 eller flere af disse behandlinger. I alt 48,4 % af patienterne var naive for biologiske behandlinger og JAK-hæmmere, og 2,6 % havde tidligere fået en biologisk behandling eller JAK-hæmmer uden behandlingssvigt.

Det primære endepunkt var klinisk remission, defineret ved mMS ved uge 12. Sekundære endepunkter ved uge 12 omfattede symptomatisk remission, endoskopisk heling, klinisk respons, histologisk endoskopisk slimhindeheling, fatigue-respons og IBDQ-remission (tabel 13).

Der var en signifikant højere andel af patienter i klinisk remission ved uge 12 i den gruppe, der fik behandling med guselkumab end i placebogruppen.

Tabel 13: Andel af patienter, der opfyldte effektendepunkterne ved uge 12 i QUASAR IS

Endepunkt	Placebo %	Guselkumab 200 mg intravenøs induktion ^a %	Behandlingsforskel (95 % CI)
Klinisk remission^b			
Samlet population	8 % (N = 280)	23 % (N = 421)	15 % (10 %, 20 %) ^c
Naive for biologisk behandling og JAK-hæmmere ^d	12 % (N = 137)	32 % (N = 202)	20 % (12 %, 28 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere ^e	4 % (N = 136)	13 % (N = 208)	9 % (3 %, 14 %)
Symptomatisk remission^f			
Samlet population	21 % (N = 280)	50 % (N = 421)	29 % (23 %, 36 %) ^c

Naive for biologisk behandling og JAK-hæmmere ^d	26 % (N = 137)	60 % (N = 202)	34 % (24 %, 44 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere ^e	14 % (N = 136)	38 % (N = 208)	24 % (16 %, 33 %)
Endoskopisk heling^g			
Samlet population	11 % (N = 280)	27 % (N = 421)	16 % (10 %, 21 %) ^c
Naive for biologisk behandling og JAK-hæmmere ^d	17 % (N = 137)	38 % (N = 202)	21 % (12 %, 30 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere ^e	5 % (N = 136)	15 % (N = 208)	10 % (4 %, 16 %)
Klinisk respons^h			
Samlet population	28 % (N = 280)	62 % (N = 421)	34 % (27 %, 41 %) ^c
Naive for biologisk behandling og JAK-hæmmere ^d	35 % (N = 137)	71 % (N = 202)	36 % (26 %, 46 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere ^e	20 % (N = 136)	51 % (N = 208)	32 % (22 %, 41 %)
Histologisk endoskopisk slimhindehelingⁱ			
Samlet population	8 % (N = 280)	24 % (N = 421)	16 % (11 %, 21 %) ^c
Naive for biologisk behandling og JAK-hæmmere ^d	11 % (N = 137)	33 % (N = 202)	22 % (13 %, 30 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere ^e	4 % (N = 136)	13 % (N = 208)	9 % (3 %, 15 %)
Fatigue-respons^j			
Samlet population	21 % (N = 280)	41 % (N = 421)	20 % (13 %, 26 %) ^c
Naive for biologisk behandling og JAK-hæmmere ^d	29 % (N = 137)	42 % (N = 202)	12 % (2 %, 23 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere ^e	13 % (N = 136)	38 % (N = 208)	25 % (17 %, 34 %)
IBDQ-remission^k			
Samlet population	30 % (N = 280)	51 % (N = 421)	22 % (15 %, 29 %) ^c
Naive for biologisk behandling og JAK-hæmmere ^d	34 % (N = 137)	62 % (N = 202)	28 % (18 %, 38 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere ^e	24 % (N = 136)	39 % (N = 208)	15 % (5 %, 25 %)

^a Guselkumab 200 mg som intravenøs induktion ved uge 0, uge 4 og uge 8.

^b En underscore for afføringshyppighed på 0 eller 1 og uden stigning i forhold til baseline, en underscore for rektalblødning på 0 og en underscore for endoskopi på 0 eller 1 uden skrøbelighed.

^c $p < 0,001$, justeret behandlingsforskel (95 % CI) baseret på Cochran-Mantel-Haenszel-metoden (justeret for stratifikationsfaktorer: status for behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere og samtidig brug af kortikosteroider ved baseline).

^d Yderligere 7 patienter i placebogruppen og 11 patienter i guselkumabgruppen var tidligere blevet eksponeret for biologisk behandling eller JAK-hæmmere uden behandlingssvigt.

^e Omfatter utilstrækkeligt respons, tab af respons eller intolerans over for biologisk behandling (TNF-blokkere, vedolizumab) og/eller en januskinasehæmmer (JAK-hæmmer) for colitis ulcerosa.

^f En underscore for afføringshyppighed på 0 eller 1 og uden stigning i forhold til induktionsbaseline og en underscore for rektalblødning på 0.

^g En underscore for endoskopi på 0 eller 1 uden skrøbelighed.

^h Fald i forhold til induktionsbaseline i modificeret Mayo-score på $\geq 30\%$ og ≥ 2 points med enten et fald ≥ 1 point i forhold til baseline i underscoren for rektalblødning eller en underscore for rektalblødning på 0 eller 1.

ⁱ En kombination af histologisk heling [neutrofilinfiltration i $< 5\%$ af krypter, ingen kryptdestruktion og ingen erosioner, ulcerationer eller granulationsvæv i henhold til Geboes-graderingssystemet] og endoskopisk heling som defineret ovenfor.

^j Fatigue blev vurderet ved brug af *PROMIS-Fatigue Short Form 7a*. Fatigue-respons var defineret som en forbedring på ≥ 7 point i forhold til baseline, hvilket betragtes at være klinisk meningsfuldt.

^k Totalscore på *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* ≥ 170 .

QUASAR IS og QUASAR-induktionsdosisinterval-studiet omfattede også 48 patienter med en baseline-mMS på 4, herunder en ES på 2 eller 3 og en RBS ≥ 1 . Hos patienterne med en baseline-mMS på 4 var virkningen af guselkumab i forhold til placebo, målt som klinisk remission, klinisk respons og endoskopisk heling ved uge 12, overensstemmende med den samlede population med moderat til svært aktiv colitis ulcerosa.

Underscorer for rektalblødning og afføringshyppighed

Der blev set fald i underscorerne for rektalblødning og afføringshyppighed allerede fra uge 2 hos de patienter, der blev behandlet med guselkumab, og de fortsatte med at falde til uge 12.

Vedligeholdelsesstudie: QUASAR MS

I QUASAR MS blev der foretaget en evaluering af 568 patienter, som havde opnået klinisk respons ved uge 12 efter intravenøs administration af guselkumab i enten QUASAR IS eller QUASAR-induktionsdosisinterval-studiet. I QUASAR MS blev disse patienter randomiseret til at få et subkutant vedligeholdelsesregime med enten guselkumab 100 mg hver 8. uge, guselkumab 200 mg hver 4. uge eller placebo i 44 uger.

Det primære endepunkt var klinisk remission, defineret ved mMS ved uge 44. Sekundære endepunkter ved uge 44 omfattede, men var ikke begrænset til, symptomatisk remission, endoskopisk heling, kortikosteroidfri klinisk remission, histologisk endoskopisk slimhindeheling, fatigue-respons og IBDQ-remission (tabel 14).

Der var en signifikant større andel af patienter i klinisk remission ved uge 44 i begge de grupper, der blev behandlet med guselkumab sammenlignet med placebogruppen.

Tabel 14: Andel af patienter, der opfyldte effektendepunkterne ved uge 44 i QUASAR MS

Endepunkt	Placebo %	Guselkumab 100 mg hver 8. uge via subkutan injektion ^a %	Guselkumab 200 mg hver 4. uge via subkutan injektion ^b %	Behandlingsforskel (95 % CI)	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Klinisk remission^c					
Samlet population ^d	19 % (N = 190)	45 % (N = 188)	50 % (N = 190)	25 % (16 %, 34 %) ^e	30 % (21 %, 38 %) ^e
Naive for biologisk behandling og JAK-hæmmere ^f	26 % (N = 108)	50 % (N = 105)	58 % (N = 96)	24 % (12 %, 36 %)	29 % (17 %, 41 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere ^g	8 % (N = 75)	40 % (N = 77)	40 % (N = 88)	30 % (19 %, 42 %)	32 % (21 %, 44 %)
Symptomatisk remission^h					
Samlet population ^d	37 % (N = 190)	70 % (N = 188)	69 % (N = 190)	32 % (23 %, 41 %) ^e	31 % (21 %, 40 %) ^e
Naive for biologisk behandling og JAK-hæmmere ^f	46 % (N = 108)	74 % (N = 105)	76 % (N = 96)	28 % (15 %, 40 %)	28 % (15 %, 41 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere ^g	24 % (N = 75)	65 % (N = 77)	60 % (N = 88)	39 % (26 %, 52 %)	37 % (23 %, 50 %)

Kortikosteroidfri klinisk remissionⁱ					
Samlet population ^d	18 % (N = 190)	45 % (N = 188)	49 % (N = 190)	26 % (17 %, 34 %) ^e	29 % (20 %, 38 %) ^e
Naive for biologisk behandling og JAK-hæmmere ^f	26 % (N = 108)	50 % (N = 105)	56 % (N = 96)	24 % (12 %, 36 %)	27 % (14 %, 39 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere ^g	7 % (N = 75)	40 % (N = 77)	40 % (N = 88)	32 % (21 %, 43 %)	34 % (23 %, 45 %)
Endoskopisk heling^j					
Samlet population ^d	19 % (N = 190)	49 % (N = 188)	52 % (N = 190)	30 % (21 %, 38 %) ^e	31 % (22 %, 40 %) ^e
Naive for biologisk behandling og JAK-hæmmere ^f	26 % (N = 108)	53 % (N = 105)	59 % (N = 96)	27 % (15 %, 40 %)	30 % (18 %, 42 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere ^g	8 % (N = 75)	45 % (N = 77)	42 % (N = 88)	36 % (24 %, 48 %)	35 % (23 %, 46 %)
Histologisk endoskopisk slimhindeheling^k					
Samlet population ^d	17 % (N = 190)	44 % (N = 188)	48 % (N = 190)	26 % (17 %, 34 %) ^e	30 % (21 %, 38 %) ^e
Naive for biologisk behandling og JAK-hæmmere ^f	23 % (N = 108)	50 % (N = 105)	56 % (N = 96)	26 % (14 %, 38 %)	30 % (17 %, 42 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere ^g	8 % (N = 75)	38 % (N = 77)	39 % (N = 88)	28 % (16 %, 39 %)	31 % (20 %, 43 %)
Klinisk respons^l					
Samlet population ^d	43 % (N = 190)	78 % (N = 188)	75 % (N = 190)	34 % (25 %, 43 %) ^e	31 % (21 %, 40 %) ^e
Naive for biologisk behandling og JAK-hæmmere ^f	54 % (N = 108)	83 % (N = 105)	81 % (N = 96)	29 % (17 %, 41 %)	26 % (14 %, 39 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere ^g	28 % (N = 75)	70 % (N = 77)	67 % (N = 88)	41 % (27 %, 54 %)	39 % (26 %, 53 %)
Vedligeholdelse af klinisk remission ved uge 44 hos patienter, som havde opnået klinisk remission 12 uger efter induktion					
Samlet population ^q	34 % (N = 59)	61 % (N = 66)	72 % (N = 69)	26 % (9 %, 43 %) ^m	38 % (23 %, 54 %) ^e
Naive for biologisk behandling og JAK-hæmmere ^f	34 % (N = 41)	65 % (N = 43)	79 % (N = 48)	31 % (9 %, 51 %)	45 % (25 %, 62 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere ^g	27 % (N = 15)	60 % (N = 20)	56 % (N = 18)	33 % (-1 %, 62 %)	29 % (-6 %, 59 %)

Endoskopisk normaliseringⁿ					
Samlet population ^d	15 % (N = 190)	35 % (N = 188)	34 % (N = 190)	18 % (10 %, 27 %) ^e	17 % (9 %, 25 %) ^e
Naive for biologisk behandling og JAK-hæmmere ^f	20 % (N = 108)	38 % (N = 105)	42 % (N = 96)	17 % (6 %, 29 %)	17 % (6 %, 29 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere ^g	8 % (N = 75)	31 % (N = 77)	24 % (N = 88)	21 % (10 %, 33 %)	16 % (6 %, 26 %)
Fatigue-respons^o					
Samlet population ^d	29 % (N = 190)	51 % (N = 188)	43 % (N = 190)	20 % (11 %, 29 %) ^e	13 % (3 %, 22 %) ^m
Naive for biologisk behandling og JAK-hæmmere ^f	36 % (N = 108)	51 % (N = 105)	53 % (N = 96)	15 % (2 %, 28 %)	16 % (3 %, 29 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere ^g	19 % (N = 75)	47 % (N = 77)	32 % (N = 88)	27 % (13 %, 40 %)	13 % (1 %, 26 %)
IBDQ-remission^p					
Samlet population ^d	37 % (N = 190)	64 % (N = 188)	64 % (N = 190)	26 % (17 %, 36 %) ^e	26 % (16 %, 35 %) ^e
Naive for biologisk behandling og JAK-hæmmere ^f	49 % (N = 108)	68 % (N = 105)	74 % (N = 96)	19 % (6 %, 32 %)	24 % (11 %, 37 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere ^g	19 % (N = 75)	58 % (N = 77)	53 % (N = 88)	38 % (26 %, 50 %)	35 % (23 %, 48 %)

-
- a Guselkumab 100 mg via subkutan injektion hver 8. uge efter induktionsregimet.
 - b Guselkumab 200 mg via subkutan injektion hver 4. uge efter induktionsregimet.
 - c En underscore for afføringshyppighed på 0 eller 1 og uden stigning i forhold til baseline, en underscore for rektalblødning på 0 og en underscore for endoskopi på 0 eller 1 uden skrøbelighed.
 - d Patienter, som opnåede klinisk respons 12 uger efter intravenøs administration af guselkumab i enten QUASAR-induktionsstudiet eller QUASAR-induktionsdosisinterval-studiet.
 - e $p < 0,001$, justeret for behandlingsforskel (95 % CI) baseret på Cochran-Mantel-Haenszel-metoden justeret for randomiseringsstratifikationsfaktorer.
 - f Yderligere 7 patienter i placebogruppen, 6 patienter i guselkumab 100 mg-gruppen og 6 patienter i guselkumab 200 mg-gruppen var tidligere blevet eksponeret for biologisk behandling eller JAK-hæmmere uden behandlingssvigt.
 - g Omfatter utilstrækkeligt respons, tab af respons eller intolerans over for biologisk behandling (TNF-blokkere, vedolizumab) og/eller en januskinasehæmmer (JAK-hæmmer) til colitis ulcerosa.
 - h En underscore for afføringshyppighed på 0 eller 1 og uden stigning i forhold til induktionsbaseline og en underscore for rektalblødning på 0.
 - i Uden behov for behandling med kortikosteroider i mindst 8 uger forud for uge 44 samt opnåelse af kriterierne for remission ved uge 44.
 - j En underscore for endoskopi på 0 eller 1 uden skrøbelighed.
 - k En kombination af histologisk heling [neutrofilinfiltration i < 5 % af krypter, ingen kryptdestruktion og ingen erosioner, ulcerationer eller granulationsvæv i henhold til Geboes-graderingssystemet] og endoskopisk heling som defineret ovenfor.
 - l Fald i forhold til induktionsbaseline i modificeret Mayo-score på ≥ 30 % og ≥ 2 point med enten et fald ≥ 1 point i forhold til baseline i underscoren for rektalblødning eller en underscore for rektalblødning på 0 eller 1.
 - m $p < 0,01$, justeret for behandlingsforskel (95 % CI) baseret på Cochran-Mantel-Haenszel-metoden justeret for randomiseringsstratifikationsfaktorer.
 - n En underscore for endoskopi på 0.
 - o Fatigue blev vurderet ved brug af *PROMIS-Fatigue Short Form 7a*. Fatigue-respons var defineret som en forbedring på ≥ 7 point i forhold til induktionsbaseline, hvilket betragtes at være klinisk meningsfuldt.
 - p Totalscore på *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* ≥ 170 .
 - q Forsøgspersoner, som opnåede klinisk remission 12 uger efter intravenøs administration af guselkumab i enten QUASAR-induktionsstudiet eller QUASAR-induktionsdosisinterval-studiet.
 - r Yderligere 3 patienter i placebogruppen, 3 patienter i guselkumab 100 mg-gruppen og 3 patienter i guselkumab 200 mg-gruppen var tidligere blevet eksponeret for biologisk behandling eller JAK-hæmmere uden behandlingssvigt.

I QUASAR IS og QUASAR MS blev der konsekvent påvist virkning og sikkerhed med guselkumab uanset alder, køn, race, legemsvægt og tidligere behandling med biologiske lægemidler eller JAK-hæmmere.

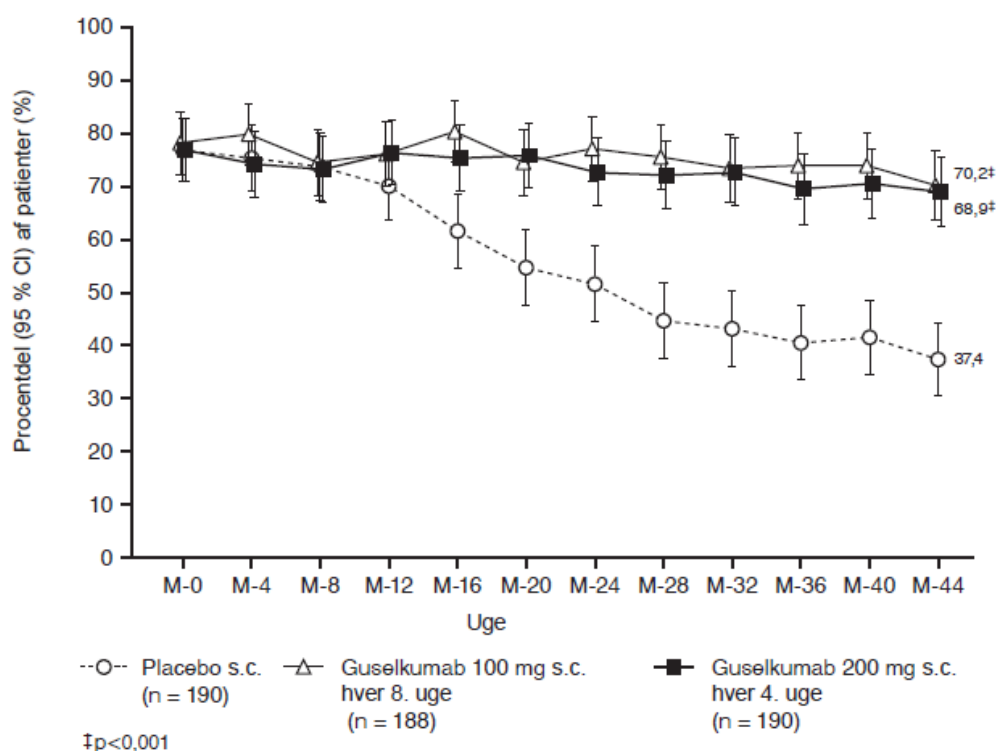
I QUASAR MS opnåede patienter med høj inflammatorisk byrde efter fuldførelse af induktionsdoseringen yderligere fordel af guselkumab 200 mg subkutan hver 4. uge sammenlignet med 100 mg subkutan hver 8. uge. Der blev set klinisk meningsfulde numeriske forskelle på > 15 % mellem de to guselkumabdosisgrupper hos patienter med et CRP-niveau > 3 mg/l efter fuldførelse af induktionsdoseringen for følgende endepunkter ved uge 44: klinisk remission (48 % 200 mg hver 4. uge vs. 30 % 100 mg hver 8. uge), vedligeholdelse af klinisk remission (88 % 200 mg hver 4. uge vs. 50 % 100 mg hver 8. uge), kortikosteroidfri klinisk remission (46 % 200 mg hver 4. uge vs. 30 % 100 mg hver 8. uge), endoskopisk heling (52 % 200 mg hver 4. uge vs. 35 % 100 mg hver 8. uge) og histologisk-endoskopisk slimhindeheling (46 % 200 mg hver 4. uge vs. 29 % 100 mg hver 8. uge).

QUASAR MS inkluderede 31 patienter med en mMS på 4 ved induktionsbaseline, herunder en ES på 2 eller 3 og en RBS ≥ 1 , som opnåede klinisk respons 12 uger efter intravenøs administration af guselkumab i QUASAR IS eller QUASAR-induktionsdosisinterval-studiet. Hos disse patienter var virkningen af guselkumab i forhold til placebo, målt ved klinisk remission, klinisk respons og endoskopisk heling ved uge 44, overensstemmende med den samlede population.

Symptomatisk remission over tid

I QUASAR MS blev der opretholdt symptomatisk remission, defineret som en underscore for afføringshyppighed på 0 eller 1 og uden stigning i forhold til induktionsbaseline og en underscore for rektalblødning på 0, til og med uge 44 i begge de grupper, der fik behandling med guselkumab, hvorimod der blev set en nedgang i placebogruppen (figur 8):

Figur 8: Andel af patienter i symptomatisk remission til og med uge 44 i QUASAR MS



Patienter med respons på udvidet guselkumabbehandling ved uge 24

Guselkumabbehandlede patienter uden klinisk respons ved induktionsuge 12 fik guselkumab 200 mg subkutant ved uge 12, 16 og 20. I QUASAR IS opnåede 66/120 (55 %) guselkumabbehandlede patienter uden klinisk respons ved induktionsuge 12 klinisk respons ved uge 24. Patienter med respons på guselkumab ved uge 24 indgik i QUASAR MS og fik guselkumab 200 mg subkutant hver 4. uge. Ved uge 44 i QUASAR MS var det kliniske respons opretholdt hos 83/123 (67 %) af disse patienter, og 37/123 (30 %) opnåede klinisk remission.

Genvinding af virkning efter tab af respons på guselkumab

Nitten patienter, som fik guselkumab 100 mg subkutant hver 8. uge, og som oplevede et første tab af respons (10 %) mellem uge 8 og 32 i QUASAR MS, fik blindet guselkumabdoseret med 200 mg guselkumab subkutant hver 4. uge, og 11 af disse patienter (58 %) opnåede symptomatisk respons, og 5 patienter (26 %) opnåede symptomatisk remission efter 12 uger.

Histologisk og endoskopisk vurdering

Histologisk remission var defineret som en histologisk Geboes-score ≤ 2 B.0 (fravær af neutrofiler fra slimhinder [både lamina propria og epitel], ingen kryptdestruktion og ingen erosioner, ulcerationer eller granulationsvæv i henhold til Geboes-graderingssystemet). I QUASAR IS blev der opnået histologisk remission ved uge 12 hos 40 % af de patienter, der blev behandlet med guselkumab, og hos 19 % af patienterne i placebogruppen. I QUASAR MS blev der opnået histologisk remission ved uge 44 hos 59 % og 61 % af de patienter, der blev behandlet med guselkumab 100 mg subkutant hver 8. uge og guselkumab 200 mg subkutant hver 4. uge, og hos 27 % af patienterne i placebogruppen.

Normalisering af slimhindens udseende ved endoskopi var defineret som en ES på 0. I QUASAR IS blev der opnået endoskopisk normalisering ved uge 12 hos 15 % af de patienter, der blev behandlet med guselkumab, og hos 5 % af patienterne i placebogruppen.

Sammensatte histologiske/endskopske endepunkter

Kombineret symptomatisk remission, endoskopisk normalisering, histologisk remission og fækal calprotectin ≤ 250 mg/kg ved uge 44 blev opnået hos en større andel af de patienter, der blev behandlet med guselkumab 100 mg subkutan hver 8. uge eller 200 mg subkutan hver 4. uge, end hos de patienter, der fik placebo (henholdsvis 22 % og 28 % vs. 9 %).

Helbredsrelateret livskvalitet

Ved uge 12 i QUASAR IS udviste de patienter, der fik guselkumab, større og klinisk meningsfulde forbedringer i forhold til baseline end de patienter, der fik placebo, hvad angik livskvaliteten specifikt i relation til inflammatorisk tarmsygdom (IBD-specifik livskvalitet), vurderet ved IBDQ-totalscore og alle IBDQ-domænescore (tarmsymptomer, herunder mavesmerter og afføringstrang, systemisk funktion, følelsesmæssig funktion og social funktion). Disse forbedringer blev opretholdt hos guselkumabbehandlede patienter i QUASAR MS til og med uge 44.

Hospitalsindlæggelser relateret til colitis ulcerosa

Til og med uge 12 i QUASAR IS var andelen af patienter med hospitalsindlæggelser relateret til colitis ulcerosa lavere i guselkumabgruppen end i placebogruppen (1,9 %, 8/421 vs. 5,4 %, 15/280).

Crohns sygdom

Guselkumabs sikkerhed og virkning blev vurderet i tre kliniske fase III-studier hos voksne patienter med moderat til svært aktiv Crohns sygdom, som ikke har responderet tilstrækkeligt på, ikke længere responderer på eller er intolerante over for enten orale kortikosteroider, konventionelle immunmodulatorer (AZA, 6-MP, MTX) og/eller biologisk behandling (TNF-blokker eller vedolizumab): to identisk udformede 48-ugers, multicenter, randomiserede, dobbeltblindede, placebo- og aktiv-kontrollerede (ustekinumab) parallelle gruppestudier (GALAXI 2 og GALAXI 3) og et 24-ugers multicenter, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, parallelgruppestudie (GRAVITI). Alle tre studier havde et *treat-through*-studiedesign: Patienter randomiseret til guselkumab (eller ustekinumab for GALAXI 2 og GALAXI 3) vedligeholdte denne tilskrivning af behandling gennem hele studiets varighed.

GALAXI 2 og GALAXI 3

I fase III-studierne GALAXI 2 og GALAXI 3 blev moderat til svært aktiv Crohns sygdom defineret som et *Crohn's Disease Activity Index* [CDAI] score ≥ 220 og ≤ 450 og et *Simple Endoscopic Score for CD* (SES-CD) ≥ 6 (eller ≥ 4 for patienter med isoleret sygdom i ileum). Yderligere kriterier for GALAXI 2/3 inkluderede en gennemsnitlig daglig afføringshyppighed (*stool frequency* (SF)) > 3 eller en gennemsnitlig daglig *abdominal pain score* (AP) > 1 .

I GALAXI 2- og GALAXI 3-studierne blev patienterne randomiseret i en 2:2:2:1 ratio for at modtage guselkumab 200 mg intravenøs induktion i uge 0, 4 og 8 efterfulgt af subkutan vedligeholdelsesbehandling med guselkumab 200 mg hver 4. uge; eller guselkumab 200 mg intravenøs induktion i uge 0, 4 og 8 efterfulgt af subkutan vedligeholdelsesbehandling med guselkumab 100 mg hver 8. uge; eller omkring 6 mg/kg intravenøs induktion med ustekinumab i uge 0 efterfulgt af subkutan vedligeholdelsesbehandling med ustekinumab 90 mg hver 8. uge, eller placebo. De patienter, der ikke responderede på placebo, modtog ustekinumab fra uge 12.

I alt 1.021 patienter blev evalueret i GALAXI 2 (n=508) og GALAXI 3 (n=513). Gennemsnitsalderen var 34 år (varierende fra 18 til 83 år), 57,6 % var mænd, og 74,3 % identificerede sig som hvide, 21,3 % som asiatiske og 1,5 % som sorte.

I GALAXI 2 havde 52,8 % af patienterne tidligere oplevet behandlingssvigt med mindst et biologisk lægemiddel (50,6 % var intolerante eller havde oplevet behandlingssvigt med mindst 1 tidligere anti-TNF α -behandling, 7,5 % var intolerante eller havde tidligere oplevet behandlingssvigt med vedolizumab), 41,9 % var biologisk naive, og 5,3 % havde tidligere modtaget men ikke oplevet behandlingssvigt med et biologisk lægemiddel. Ved baseline modtog 37,4 % af patienterne orale kortikosteroider, og 29,9 % af patienterne modtog konventionelle immunmodulatorer.

I GALAXI 3 havde 51,9 % af patienterne tidligere oplevet behandlingssvigt med mindst et biologisk lægemiddel (50,3 % var intolerante eller havde oplevet behandlingssvigt med mindst 1 tidligere anti-TNF α -behandling, 9,6 % var intolerante eller havde tidligere oplevet behandlingssvigt med vedolizumab), 41,5 % var biologisk naive, og 6,6 % havde tidligere modtaget men ikke oplevet behandlingssvigt med et biologisk lægemiddel. Ved baseline modtog 36,1 % af patienterne orale kortikosteroider, og 30,2 % af patienterne modtog konventionelle immunmodulatorer.

Resultaterne af de co-primære og væsentlige sekundære endepunkter sammenlignet med placebo i GALAXI 2 og GALAXI 3 er angivet i tabel 15 (uge 12) og 16 (uge 48). Resultaterne af de væsentlige sekundære endepunkter i uge 48 sammenlignet med ustekinumab er angivet i tabel 17 og 18.

Tabel 15: Andel af patienter, der opnåede co-primære og væsentlige sekundære effektendepunkter med guselkumab versus placebo i uge 12 i GALAXI 2 og GALAXI 3

	GALAXI 2		GALAXI 3	
	Placebo %	Guselkumab intravenøs induktion ^a %	Placebo %	Guselkumab intravenøs induktion ^a %
Co-primære effektendepunkter				
Klinisk remission^b i uge 12				
Samlet population	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)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling ^d	23 % (N=39)	45 % (N=150)	15 % (N=39)	47 % (N=150)
Endoskopisk respons^e i uge 12				
Samlet population	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)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling ^d	5 % (N=39)	27 % (N=150)	8 % (N=39)	31 % (N=150)
Væsentlige sekundære effektendepunkter				
PRO-2-remission^f i uge 12				
Samlet population	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)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling ^d	13 % (N=39)	41 % (N=150)	13 % (N=39)	39 % (N=150)
Fatigue-respons^g i uge 12				
Samlet population	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)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling ^d	26 % (N=39)	41 % (N=150)	18 % (N=39)	43 % (N=150)
Endoskopisk remission^h i uge 12				
Samlet population	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)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling ^d	0 % (N=39)	9 % (N=150)	0 % (N=39)	9 % (N=150)

- ^a Guselkumab 200 mg intravenøs induktion i uge 0, uge 4 og uge 8 – To guselkumab-behandlingsgrupper blev slået sammen for denne kolonne, da patienterne modtog det samme intravenøse induktionsdosisregime før uge 12.
- ^b Klinisk remission blev defineret som CDAI-score < 150.
- ^c Yderligere 9 patienter i placebogruppen og 38 patienter i gruppen med 200 mg intravenøs guselkumab var tidligere blevet eksponeret for biologisk behandling uden behandlingssvigt.
- ^d Inkluderer utilstrækkelig respons, tab af respons, eller intolerance overfor biologisk behandling (TNF-blokkere eller vedolizumab) for Crohns sygdom.
- ^e Endoskopisk respons er defineret som $\geq 50\%$ forbedring fra baseline i SES-CD score eller SES-CD score ≤ 2 .
- ^f PRO-2-remission er defineret som en gennemsnitlig daglig AP score på eller under 1 og en gennemsnitlig daglig SF score på eller under 3, og ingen forværring af AP eller SF fra baseline.
- ^g Fatigue-respons er defineret som forbedring af ≥ 7 point i PROMIS *Fatigue Short Form 7a*.
- ^h Endoskopisk remission er defineret som SES-CD score ≤ 2 .
- ⁱ $p < 0,001$
- ^j $p < 0,05$

Tabel 16: Andel af patienter, der opnåede væsentlige sekundære effektendepunkter med guselkumab versus placebo i uge 48 i GALAXI 2 og GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Placebo	Guselkumab intravenøs induktion → 100 mg subkutan injektion hver 8. uge ^a	Guselkumab intravenøs induktion → 200 mg subkutan injektion hver 4. uge ^b	Placebo (N=72)	Guselkumab intravenøs induktion → 100 mg subkutan injektion hver 8. uge ^a	Guselkumab intravenøs induktion → 200 mg subkutan injektion hver 4. uge ^b
Kortikosteroidfri klinisk remission^c i uge 48^f						
Samlet population	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 i uge 48^f						
Samlet population	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 induktion i uge 0, uge 4 og uge 8 efterfulgt af subkutan behandling med guselkumab 100 mg hver 8. uge herefter i op til 48 uger.
- ^b Guselkumab 200 mg intravenøs induktion i uge 0, uge 4 og uge 8 efterfulgt af subkutan behandling med guselkumab 200 mg hver 4. uge herefter i op til 48 uger.
- ^c Kortikosteroidfri klinisk remission er defineret som CDAI-score < 150 i uge 48 og uden behandling med kortikosteroider i uge 48.
- ^d Endoskopisk respons er defineret som $\geq 50\%$ forbedring fra baseline i SES-CD score eller SES-CD score ≤ 2 .
- ^e $p < 0,001$
- ^f Deltagere, som opnåede utilstrækkelige responskriterier i uge 12, blev betragtet som non-responderende i uge 48, uanset behandlingsarm.

Tabel 17: Andel af patienter, der opnåede væsentlige sekundære effektendepunkter med guselkumab versus ustekinumab i uge 48 i GALAXI 2 og GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Ustekinumab 6 mg/kg intravenøs induktion → 90 mg subkutan injektion hver 8. uge ^a	Guselkumab intravenøs induktion → 100 mg subkutan injektion hver 8. uge ^b	Guselkumab intravenøs induktion → 200 mg subkutan injektion hver 4. uge ^c	Ustekinumab 6 mg/kg intravenøs induktion → 90 mg subkutan injektion hver 8. uge ^a	Guselkumab intravenøs induktion → 100 mg subkutan injektion hver 8. uge ^b	Guselkumab intravenøs induktion → 200 mg subkutan injektion hver 4. uge ^c
Klinisk remission i uge 48 og endoskopisk respons^d i uge 48						
Samlet population	39 % (N=143)	42 % (N=143)	49 % (N=146)	28 % (N=148)	41 % ^k (N=143)	45 % ^k (N=150)

Endoskopisk respons^e i uge 48^l						
Samlet population	42 % (N=143)	49 % (N=143)	56 % (N=146)	32 % (N=148)	47 % (N=143)	49 % (N=150)
Endoskopisk remission^f i uge 48						
Samlet population	20 % (N=143)	27 % (N=143)	24 % (N=146)	13 % (N=148)	24 % ^k (N=143)	19 % (N=150)
Klinisk remission^g i uge 48						
Samlet population	65 % (N=143)	64 % (N=143)	75 % (N=146)	61 % (N=148)	66 % (N=143)	66 % (N=150)
Kortikosteroidfri klinisk remission^h i uge 48^l						
Samlet population	61 % (N=143)	63 % (N=143)	71 % (N=146)	59 % (N=148)	64 % (N=143)	64 % (N=150)
Vedvarende klinisk remissionⁱ i uge 48						
Samlet population	45 % (N=143)	46 % (N=143)	52 % (N=146)	39 % (N=148)	50 % (N=143)	49 % (N=150)
PRO-2-remission^j i uge 48						
Samlet population	59 % (N=143)	60 % (N=143)	69 % (N=146)	53 % (N=148)	58 % (N=143)	56 % (N=150)

^a Ustekinumab 6 mg/kg intravenøs induktion i uge 0 efterfulgt af subkutan behandling med ustekinumab 90 mg hver 8. uge herefter i op til 48 uger.

^b Guselkumab 200 mg intravenøs induktion i uge 0, uge 4 og uge 8 efterfulgt af subkutan behandling med guselkumab 100 mg hver 8. uge herefter i op til 48 uger.

^c Guselkumab 200 mg intravenøs induktion i uge 0, uge 4 og uge 8 efterfulgt af subkutan behandling med guselkumab 200 mg hver 4. uge herefter i op til 48 uger.

^d En kombination af klinisk remission og endoskopisk respons som defineret herunder.

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

^f Endoskopisk remission er defineret som SES-CD Score ≤ 2 .

^g Klinisk remission er defineret som CDAI-score < 150 .

^h Kortikosteroidfri klinisk remission er defineret som CDAI-score < 150 i uge 48 og uden behandling med kortikosteroider i uge 48.

ⁱ Vedvarende klinisk remission er defineret som CDAI < 150 for $\geq 80\%$ af alle besøg mellem uge 12 og uge 48 (mindst 8 ud af 10 besøg), som skal inkludere uge 48.

^j PRO-2-remission er defineret som en gennemsnitlig daglig AP score på eller under 1 og en gennemsnitlig daglig SF score på eller under 3, og ingen forværring af AP eller SF fra baseline.

^k $p < 0,05$

^l Respons i uge 48 blev vurderet uanset klinisk respons i uge 12

Table 18: Andel af patienter, der opnåede effektendepunkter med guselkumab versus ustekinumab i uge 48 i puljede GALAXI 2 og GALAXI 3

	Ustekinumab 6 mg/kg intravenøs induktion → 90 mg subkutan injektion hver 8. uge^a	Guselkumab intravenøs induktion → 100 mg subkutan injektion hver 8. uge^b	Guselkumab intravenøs induktion → 200 mg subkutan injektion hver 4. uge^c
Klinisk remission i uge 48 og endoskopisk respons^d i uge 48			
Samlet population	34 % (N=291)	42 % (N=286)	47 % (N=296)
Naive for biologisk behandling ^e	43 % (N=121)	51 % (N=116)	55 % (N=128)

Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling ^f	26 % (N=156)	37 % (N=153)	41 % (N=147)
Endoskopisk respons^g i uge 48			
Samlet population	37 % (N=291)	48 % (N=286)	53 % (N=296)
Naive for biologisk behandling ^e	43 % (N=121)	59 % (N=116)	59 % (N=128)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling ^f	31 % (N=156)	43 % (N=153)	47 % (N=147)
Endoskopisk remission^h i uge 48			
Samlet population	16 % (N=291)	25 % (N=286)	21 % (N=296)
Naive for biologisk behandling ^e	19 % (N=121)	34 % (N=116)	27 % (N=128)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling ^f	13 % (N=156)	21 % (N=153)	14 % (N=147)
Klinisk remissionⁱ i uge 48			
Samlet population	63 % (N=291)	65 % (N=286)	70 % (N=296)
Naive for biologisk behandling ^e	75 % (N=121)	73 % (N=116)	77 % (N=128)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling ^f	53 % (N=156)	61 % (N=153)	64 % (N=147)

^a Ustekinumab 6 mg/kg intravenøs induktion i uge 0 efterfulgt af subkutan behandling med ustekinumab 90 mg hver 8. uge herefter i op til 48 uger.

^b Guselkumab 200 mg intravenøs induktion i uge 0, uge 4 og uge 8 efterfulgt af subkutan behandling med guselkumab 100 mg hver 8. uge herefter i op til 48 uger.

^c Guselkumab 200 mg intravenøs induktion i uge 0, uge 4 og uge 8 efterfulgt af subkutan behandling med guselkumab 200 mg hver 4. uge herefter i op til 48 uger.

^d En kombination af klinisk remission og endoskopisk respons som defineret herunder.

^e Yderligere 14 patienter i ustekinumab-gruppen, 21 patienter i gruppen med 200 mg subkutan guselkumab hver 4. uge, og 17 patienter i gruppen med 100 mg subkutan guselkumab hver 8. uge var tidligere blevet eksponeret for biologisk behandling uden behandlingssvigt.

^f Inkluderer utilstrækkelig respons, tab af respons, eller intolerance overfor biologisk behandling (TNF-blokkere, vedolizumab) for Crohns sygdom.

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

^h Endoskopisk remission er defineret som SES-CD Score ≤ 2 .

ⁱ Klinisk remission er defineret som CDAI-score < 150 .

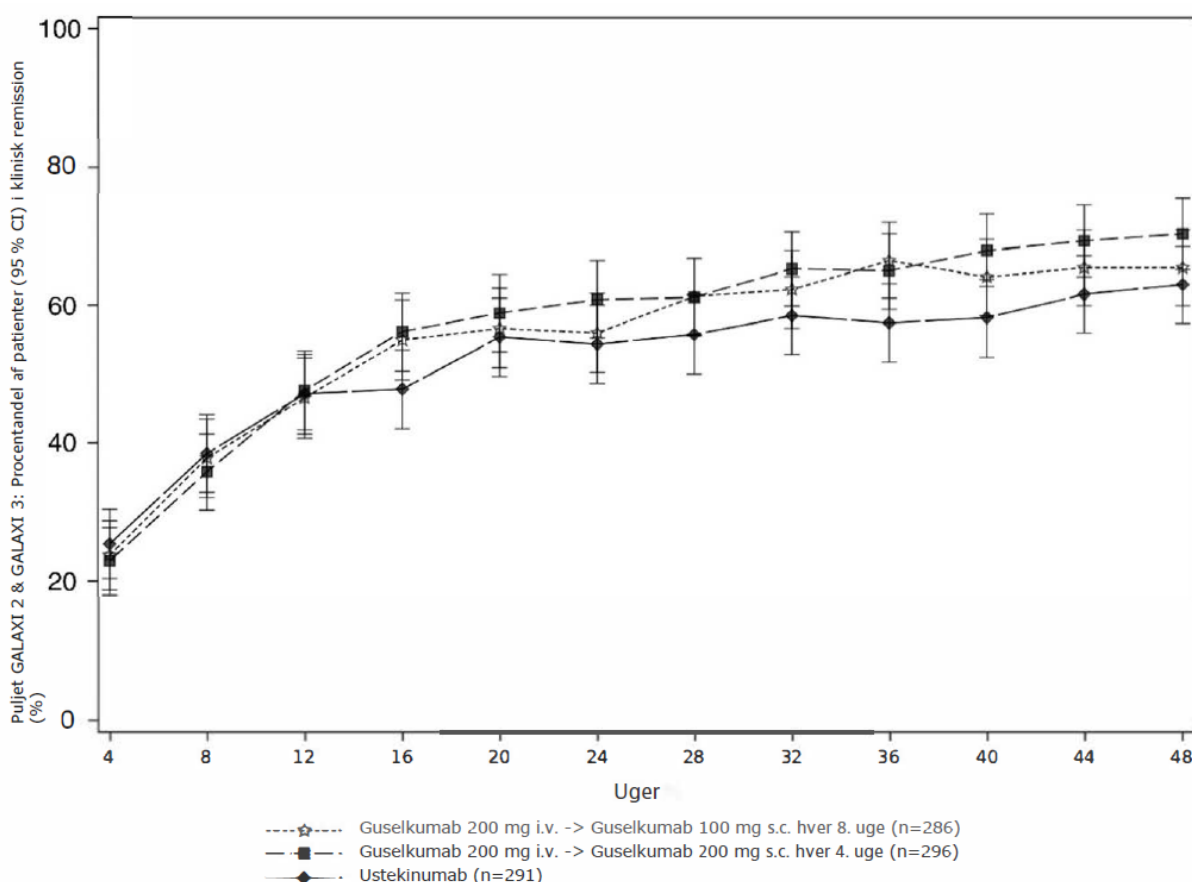
I GALAXI 2 og GALAXI 3 blev guselkumabs virkning og sikkerhed konsekvent demonstreret uafhængigt af alder, køn, race og kropsvægt.

I subpopulationsanalysen i de puljede GALAXI fase III-studier fik patienter med høj inflammatorisk byrde efter afsluttet induktionsdoserings yderligere fordele ved 200 mg subkutan guselkumab hver 4. uge sammenlignet med det subkutane vedligeholdelsesdosisregime på 100 mg hver 8. uge. En klinisk betydningsfuld forskel blev observeret mellem de to guselkumab-doseringsgrupper blandt patienter med et CRP-niveau på > 5 mg/l efter færdiggørelse af induktion, for endepunkterne klinisk remission i uge 48 (100 mg subkutan hver 8. uge: 54,1 % vs. 200 mg subkutan hver 4. uge: 71,0 %), endoskopisk respons i uge 48 (100 mg subkutan hver 8. uge: 36,5 % vs. 200 mg subkutan hver 4. uge: 50,5 %); og PRO-2-remission i uge 48 (100 mg subkutan hver 8. uge: 51,8 % vs. 200 mg subkutan hver 4. uge: 61,7 %).

Klinisk remission over tid

CDAI-scoring blev noteret ved hvert patientbesøg. Andelen af patienter i klinisk remission til og med uge 48 er angivet i figur 9.

Figur 9: Andel af patienter i klinisk remission til og med uge 48 i puljet GALAXI 2 og GALAXI 3



Helbredsrelateret livskvalitet

Større forbedringer i forhold til baseline blev observeret i uge 12 i de grupper, der blev behandlet med guselkumab sammenlignet med placebo, hvad angik inflammatorisk tarmsygdoms (IBD)-specifik livskvalitet, vurderet ved IBDQ-totalscore. Disse forbedringer blev opretholdt til og med uge 48 i begge studier.

GRAVITI

I fase III-GRAVITI-studiet blev moderat til svært aktiv Crohns sygdom defineret som en CDAI-score på ≥ 220 og ≤ 450 og et CD (SES-CD) ≥ 6 (eller ≥ 4 for patienter med isoleret sygdom i ileum) og en gennemsnitlig daglig SF > 4 eller gennemsnitlig daglig AP-score > 2.

I GRAVITI blev patienterne randomiseret i en 1:1:1 ratio for at modtage guselkumab 400 mg subkutan induktion i uge 0, 4 og 8 efterfulgt af subkutan vedligeholdelsesbehandling med guselkumab 100 mg hver 8. uge; eller guselkumab 400 mg subkutan induktion i uge 0, 4 og 8 efterfulgt af subkutan

vedligeholdelsesbehandling med guselkumab 200 mg hver 4. uge, eller placebo. Alle patienterne i placebogruppen, som opfyldte *rescue*-kriterierne, modtog induktionsdosen på 400 mg subkutan guselkumab i ugerne 16, 20 og 24 efterfulgt af 100 mg subkutan guselkumab hver 8. uge.

I alt 347 patienter blev evalueret. Gennemsnitsalderen for patienterne var 36 år (varierende fra 18 til 83 år), 58,5 % var mænd, og 66 % identificerede sig som hvide, 21,9 % som asiatiske og 2,6 % som sorte.

I GRAVITI havde 46,4 % af patienterne tidligere oplevet behandlingssvigt med mindst et biologisk lægemiddel, 46,4 % var biologisk naive, og 7,2 % havde tidligere modtaget, men ikke oplevet behandlingssvigt med et biologisk lægemiddel. Ved baseline modtog 29,7 % af patienterne orale kortikosteroider, og 28,5 % af patienterne modtog konventionelle immunmodulatorer.

Resultaterne af de co-primære og væsentlige sekundære endepunkter sammenlignet med placebo i uge 12 er angivet i tabel 19.

Tabel 19: Andel af patienter, der opnåede co-primære og væsentlige sekundære effektendepunkter med guselkumab versus placebo i uge 12 i GRAVITI

	Placebo	Guselkumab 400 mg subkutan injektion ^a
Co-primære effektendepunkter		
Klinisk remission^b i uge 12		
Samlet population	21 % (N=117)	56 % ^c (N=230)
Naive for biologisk behandling ^d	25 % (N=56)	50 % (N=105)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling ^e	17 % (N=53)	60 % (N=108)
Endoskopisk respons^f i uge 12		
Samlet population	21 % (N=117)	41 % ^c (N=230)
Naive for biologisk behandling ^d	27 % (N=56)	49 % (N=105)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling ^e	17 % (N=53)	33 % (N=108)
Væsentlige sekundære effektendepunkter		
Klinisk respons^g i uge 12		
Samlet population	33 % (N=117)	73 % ^c (N=230)
Naive for biologisk behandling ^d	38 % (N=56)	68 % (N=105)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling ^e	28 % (N=53)	78 % (N=108)
PRO-2-remission^h i uge 12		
Samlet population	17 % (N=117)	49 % ^c (N=230)
Naive for biologisk behandling ^d	18 % (N=56)	44 % (N=105)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling ^e	17 % (N=53)	52 % (N=108)

^a Guselkumab 400 mg subkutan behandling i uge 0, uge 4 og uge 8

^b Klinisk remission: CDAI-score < 150

^c p < 0,001

^d Yderligere 8 patienter i placebogruppen og 17 patienter i 400 mg subkutan guselkumab gruppen, var tidligere blevet eksponeret for biologisk behandling uden behandlingssvigt.

^e Inkluderer utilstrækkelig respons, tab af respons, eller intolerance overfor biologisk behandling (TNF-blokkere eller vedolizumab) for Crohns sygdom.

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

^g Klinisk respons: ≥ 100-point reduktion i forhold til baseline i CDAI-score eller CDAI-score < 150.

^h PRO-2-remission: Gennemsnitlig daglig AP score på eller under 1 og gennemsnitlig daglig SF score på eller under 3, og ingen forværring af AP eller SF i forhold til baseline.

Der var en signifikant højere andel af patienter, der opnåede klinisk remission i uge 24 i den gruppe, der fik behandling med 400 mg guselkumab subkutan induktion efterfulgt af subkutan behandling med

guselkumab 100 mg hver 8. uge eller subkutan behandling med 200 mg hver 4. uge, sammenlignet med placebo (henholdsvis 60,9 % og 58,3 % vs 21,4 %, begge p-værdier < 0,001). Klinisk remission i uge 48 blev opnået af 60 % og 66,1 % af de patienter, der fik behandling med 400 mg guselkumab subkutan induktion efterfulgt af subkutan behandling med 100 mg guselkumab hver 8. uge eller subkutan behandling med 200 mg hver 4. uge (begge p-værdier < 0,001 sammenlignet med placebo).

Endoskopisk respons i uge 48 blev opnået af 44,3 % og 51,3 % af de patienter, der fik behandling med 400 mg guselkumab subkutan induktion efterfulgt af subkutan behandling med 100 mg guselkumab hver 8. uge eller subkutan behandling med 200 mg hver 4. uge (begge p-værdier < 0,001 sammenlignet med placebo).

Helbredsrelateret livskvalitet

I GRAVITI blev klinisk betydningsfulde forbedringer observeret i relation til IBD-specifik livskvalitet, vurderet ved IBDQ-totalscore i uge 12 og uge 24 sammenlignet med placebo.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med guselkumab i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med plaque-psoriasis, psoriasisartrit, colitis ulcerosa og Crohns sygdom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter en enkelt 100 mg subkutan injektion hos raske forsøgspersoner nåede guselkumab en gennemsnitlig (\pm SD) maksimal serumkoncentration (C_{max}) på $8,09 \pm 3,68$ mikrogram/ml med ca. 5,5 dage efter dosering. Den absolutte biotilgængelighed af guselkumab efter en enkelt subkutan injektion af 100 mg blev estimeret til cirka 49 % hos raske forsøgspersoner.

Hos patienter med plaque-psoriasis blev *steady-state* serumkoncentration af guselkumab opnået i uge 20 efter subkutan administration af 100 mg guselkumab i uge 0 og 4 og hver 8. uge herefter. Den gennemsnitlige (\pm SD) serumkoncentration af guselkumab for *steady-state*, var i to fase III-studier med patienter med plaque-psoriasis $1,15 \pm 0,73$ mikrogram/ml og $1,23 \pm 0,84$ mikrogram/ml. Guselkumabs farmakokinetik hos patienter med psoriasisartrit svarede til den hos patienter med psoriasis. Efter subkutan administration af guselkumab 100 mg guselkumab ved uge 0, 4 og derefter hver 8. uge var middelværdien for *steady-state* dalserumkoncentrationen af guselkumab også ca. 1,2 mikrogram/ml. Efter subkutan administration af guselkumab 100 mg hver 4. uge var middelværdien for *steady-state* dalserumkoncentrationen af guselkumab ca. 3,8 mikrogram/ml.

Guselkumabs farmakokinetik hos patienter med colitis ulcerosa og Crohns sygdom var sammenlignelig. Efter det anbefalede intravenøse induktionsdosisregime med guselkumab 200 mg ved uge 0, 4 og 8 var den gennemsnitlige maksimale serumkoncentration af guselkumab 68,27 mikrogram/ml ved uge 8 hos patienter med colitis ulcerosa, og 70,5 mikrogram/ml hos patienter med Crohns sygdom.

Efter det anbefalede subkutane induktionsdosisregime af guselkumab 400 mg i uge 0, 4 og 8 blev den gennemsnitlige maksimale serumkoncentration estimeret til at være 27,7 mikrogram/ml hos patienter med Crohns sygdom. Den samlede systemiske eksponering (AUC) efter det anbefalede induktionsdosisregime var sammenlignelig efter subkutan og intravenøs induktion.

Efter subkutan vedligeholdelsesdosering af guselkumab 100 mg hver 8. uge eller guselkumab 200 mg hver 4. uge hos patienter med colitis ulcerosa var den gennemsnitlige *steady-state* dalserumkoncentration af guselkumab henholdsvis cirka 1,4 mikrogram/ml og 10,7 mikrogram/ml.

Efter subkutan vedligeholdelsesdosering af guselkumab 100 mg hver 8. uge eller guselkumab 200 mg hver 4. uge hos patienter med Crohns sygdom var den gennemsnitlige *steady-state* dals serumkoncentration af guselkumab henholdsvis cirka 1,2 mikrogram/ml og 10,1 mikrogram/ml.

Fordeling

Det gennemsnitlige fordelingsvolumen i løbet af den terminale fase (V_z) efter en enkelt intravenøs administration til raske forsøgspersoner lå i intervallet ca. 7 til 10 l på tværs af studierne.

Biotransformation

Den nøjagtige metaboliske omsætning af guselkumab er ikke blevet karakteriseret. Som et humant IgG-mAb forventes guselkumab at blive nedbrudt til små peptider og aminosyrer via kataboliske veje på samme måde som endogent IgG.

Elimination

Gennemsnittet for systemisk clearance (Cl) efter en enkelt intravenøs administration til raske forsøgspersoner lå i intervallet 0,288 til 0,479 l/dag på tværs af studierne. Den gennemsnitlige halveringstid ($T_{1/2}$) for guselkumab var ca. 17 dage hos raske forsøgspersoner og ca. 15 til 18 dage hos patienter med plaque-psoriasis på tværs af studierne og cirka 17 dage hos patienter med colitis ulcerosa eller Crohns sygdom.

Farmakokinetiske populationsanalyser indikerede, at samtidig brug af NSAID'er, AZA, 6-MP, orale kortikosteroider og csDMARD'er som f.eks. MTX ikke påvirkede guselkumabs clearance.

Linearitet/non-linearitet

Den systemiske eksponering for guselkumab (C_{max} og AUC) steg på en tilnærmelsesvis dosisproportional måde efter en enkelt subkutan injektion ved doser fra 10 mg/kg til 300 mg/kg hos raske forsøgspersoner eller patienter med plaque-psoriasis. Serumkoncentrationen af guselkumab var tilnærmelsesvist dosisproportional efter intravenøs administration hos patienter med colitis ulcerosa eller Crohns sygdom.

Pædiatriske patienter

Guselkumabs farmakokinetik er ikke klarlagt hos pædiatriske patienter.

Ældre patienter

Der er ikke udført specifikke studier hos ældre patienter. Af de 1 384 patienter med plaque-psoriasis, som blev eksponeret for guselkumab i kliniske fase III-studier og medtaget i den farmakokinetiske populationsanalyse, var 70 patienter 65 år eller ældre, herunder 4 patienter, der var 75 år eller ældre. Af de 746 patienter med psoriasisartrit, som blev eksponeret for guselkumab i kliniske fase III-studier, var i alt 38 patienter 65 år eller ældre, og ingen patienter var 75 år eller ældre. Af de 859 patienter med colitis ulcerosa, som blev eksponeret for guselkumab i kliniske fase II/III-studier og medtaget i den farmakokinetiske populationsanalyse, var i alt 52 patienter 65 år eller ældre, og 9 patienter var 75 år eller ældre. Af de 1.009 patienter med Crohns sygdom, der blev eksponeret for guselkumab i kliniske fase III-studier og inkluderet i den farmakokinetiske populationsanalyse, var i alt 39 patienter 65 år eller ældre, og 5 patienter var 75 år eller ældre.

Farmakokinetiske populationsanalyser af patienter med plaque-psoriasis, psoriasisartrit, colitis ulcerosa og Crohns sygdom indikerede ingen tilsyneladende ændringer i estimater af Cl/F hos patienter ≥ 65 år sammenlignet med patienter < 65 år, hvilket tyder på, at det ikke er nødvendigt at justere dosis til ældre patienter.

Patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion

Der er ikke udført et specifikt studie for at fastlægge virkningen af nedsat nyre- eller leverfunktion på guselkumabs farmakokinetik. Renal elimination af intakt guselkumab, et IgG-mAb, forventes at være lav og af mindre betydning. På samme måde forventes nedsat leverfunktion ikke at påvirke clearance af guselkumab, da IgG-mAb'er hovedsagelig elimineres via intracellulær katabolisme. Baseret på farmakokinetiske populationsanalyser havde kreatininclearance eller leverfunktion ingen betydningsfuld indvirkning på guselkumabs clearance.

Legemsvægt

Guselkumabs clearance og fordelingsvolumen stiger i takt med legemsvægten, men de observerede kliniske forsøgsdata tyder ikke på, at dosisjustering på baggrund af legemsvægt er nødvendig.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, reproduktionstoksicitet samt præ- og postnatal udviklingstoksicitet.

I studier med gentagne doser givet til cynomolgusaber var guselkumab veltolereret via intravenøse og subkutane administrationsveje. En ugentlig subkutan dosis på 50 mg/kg til aber medførte eksponeringsværdier (AUC), som var mindst 23 gange højere end den maksimale kliniske eksponering efter en intravenøs dosis på 200 mg. Endvidere var der ingen farmakologiske bivirkninger relateret til immuntoksicitet eller kardiovaskulær sikkerhed under udførelsen af toksicitetsstudiet med gentagne doser eller i et målrettet farmakologisk studie af kardiovaskulær sikkerhed hos cynomolgusaber.

Der blev ikke observeret nogen præ-neoplastiske ændringer i histopatologiske vurderinger af dyr, som blev behandlet i op til 24 uger, eller efter en restitutionsperiode på 12 uger, hvorunder det aktive stof kunne påvises i serum.

Der er ikke udført mutagenicitets- eller karcinogenicitetsstudier med guselkumab.

Guselkumab kunne ikke påvises i modermælk fra cynomolgusaber målt på dag 28 efter fødslen.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Histidin
Histidin-monohydrochlorid-monohydrat
Polysorbat 80 (E433)
Saccharose
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C). Må ikke nedfryses.
Opbevar den fyldte injektionssprøjte eller den fyldte pen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Tremfya 100 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

1 ml opløsning i en fyldt injektionssprøjte af glas med en prop af brombutylgummi, en fastsiddende kanyle og en kanylehætte, samlet i en automatisk kanylebeskyttelse.

Tremfya leveres i pakninger, som indeholder en fyldt injektionssprøjte, og i multipakninger, som indeholder 2 (2 pakninger med 1) fyldte injektionssprøjter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Tremfya 100 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

1 ml opløsning i en fyldt injektionssprøjte af glas med en prop af brombutylgummi, samlet i en fyldt pen med automatisk kanylebeskyttelse.

Tremfya leveres i en pakning, som indeholder en fyldt pen, og i en multipakning, som indeholder 2 (2 pakninger med 1) fyldte penne.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Når den fyldte injektionssprøjte eller den fyldte pen er taget ud af køleskabet, skal den forblive i den ydre karton, mens den får lov at nå stuetemperatur. Dette opnås ved at vente i 30 minutter før injektion af Tremfya. Den fyldte injektionssprøjte eller den fyldte pen må ikke omrystes.

Før brug anbefales en visuel inspektion af den fyldte injektionssprøjte eller den fyldte pen. Opløsningen skal være klar, farveløs til let gul og kan indeholde nogle få små hvide eller gennemsigtige partikler. Tremfya må ikke bruges, hvis opløsningen er uklar eller misfarvet, eller hvis den indeholder store partikler.

Hver pakning har en „Brugsanvisning“, som i detaljer beskriver klargøring og administration af den fyldte injektionssprøjte eller den fyldte pen.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

Tremfya 100 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

EU/1/17/1234/001 1 fyldt injektionssprøjte

EU/1/17/1234/004 2 fyldte injektionssprøjter

Tremfya 100 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

EU/1/17/1234/002 1 fyldt pen

EU/1/17/1234/003 2 fyldte penne

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 10. november 2017

Dato for seneste fornyelse: 15. juli 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

05/2025

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.