

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Tremfya 100 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Tremfya 100 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Tremfya 100 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

En förfylld spruta innehåller 100 mg guselkumab i 1 ml lösning.

Tremfya 100 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

En förfylld injektionspenna innehåller 100 mg guselkumab i 1 ml lösning.

Guselkumab är en helt human monoklonal antikropp (mAb) av typen immunglobulin-G1-lambda (IgG1λ) och produceras i celler från äggstockar från kinesisk hamster (CHO) med rekombinant DNA-teknik.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning (injektion)

Lösningen är genomskinlig och färglös till ljusgul, med ett pH-målvärde på 5,8 och en ungefärlig osmolaritet på 367,5 mOsm/l.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Plackpsoriasis

Tremfya är avsett för behandling av måttlig till svår plackpsoriasis hos vuxna som behöver systemisk behandling.

Psoriasisartrit

Tremfya, ensamt eller i kombination med metotrexat (MTX), är avsett för behandling av aktiv psoriasisartrit hos vuxna patienter som har haft ett inadekvat svar på eller som har varit intoleranta mot ett tidigare sjukdomsmodifierande antireumatiskt läkemedel (DMARD) (se avsnitt 5.1).

Ulcerös kolit

Tremfya är avsett för behandling av vuxna patienter med måttlig till svår aktiv ulcerös kolit som har haft otillräckligt svar på, förlorat svar på eller har varit intoleranta mot antingen konventionell behandling eller biologisk behandling.

Crohns sjukdom

Tremfya är avsett för behandling av vuxna patienter med måttlig till svår aktiv Crohns sjukdom som har haft otillräckligt svar på, förlorat svar på eller har varit intoleranta mot antingen konventionell behandling eller biologisk behandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

Detta läkemedel är avsett att användas under handledning och överinseende av läkare med erfarenhet av diagnos och behandling av tillstånd för vilka det är indicerat.

Dosering

Plackpsoriasis

Rekommenderad dos är 100 mg genom subkutan injektion i vecka 0 och 4 följt av en underhållsdos var 8:e vecka.

Om patienten inte uppvisat något behandlingssvar efter 16 veckors behandling bör behandlingsavbrott övervägas.

Psoriasisartrit

Rekommenderad dos är 100 mg genom subkutan injektion i vecka 0 och 4 följt av en underhållsdos var 8:e vecka. För patienter som enligt klinisk bedömning löper stor risk för ledskada kan en dos på 100 mg var 4:e vecka övervägas (se avsnitt 5.1).

Om patienten inte uppvisat något behandlingssvar efter 24 veckors behandling bör behandlingsavbrott övervägas.

Ulcerös kolit

Den rekommenderade induktionsdosen är 200 mg som administreras genom intravenös infusion vecka 0, 4 och 8. *Se produktresumé för Tremfya 200 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning.*

Efter avslutad induktionsdosbehandling är den rekommenderade underhållsdosen 100 mg med början vecka 16, administrerat genom subkutan injektion var 8:e vecka. Alternativt, för patienter som enligt klinisk bedömning inte uppvisar tillräcklig terapeutisk nytta av induktionsbehandlingen, kan en underhållsdos på 200 mg, administrerad genom subkutan injektion med början vecka 12 och därefter var 4:e vecka, övervägas (se avsnitt 5.1). *För dosen 200 mg, se produktresumé för Tremfya 200 mg injektionsvätska, lösning.*

Behandling med immunmodulerande medel och/eller kortikosteroider kan fortsätta under behandling med guselkumab. Hos patienter som har svarat på behandling med guselkumab kan kortikosteroiderna minskas eller sättas ut i enlighet med standardbehandling.

Överväg att avbryta behandlingen hos patienter som inte har visat några tecken på terapeutisk nytta efter 24 veckors behandling.

Crohns sjukdom

En av de följande två induktionsdosbehandlingarna rekommenderas:

- 200 mg som administreras genom intravenös infusion vecka 0, vecka 4 och vecka 8. *Se produktresumé för Tremfya 200 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning.*
- eller
- 400 mg som administreras genom subkutan injektion (ges som två injektioner efter varandra på 200 mg vardera) vecka 0, vecka 4 och vecka 8. *Se produktresumé för Tremfya 200 mg injektionsvätska, lösning.*

Efter avslutad induktionsdosbehandling är den rekommenderade underhållsdosen 100 mg med början vecka 16, administrerat genom subkutan injektion var 8:e vecka. Alternativt, för patienter som enligt klinisk bedömning inte uppvisar tillräcklig terapeutisk nytta av induktionsbehandlingen, kan en underhållsdos på 200 mg, administrerad genom subkutan injektion med början vecka 12 och därefter var 4:e vecka, övervägas (se avsnitt 5.1). *För dosen 200 mg, se produktresumé för Tremfya 200 mg injektionsvätska, lösning.*

Behandling med immunmodulerande medel och/eller kortikosteroider kan fortsätta under behandling med guselkumab. Hos patienter som har svarat på behandling med guselkumab kan kortikosteroiderna minskas eller sättas ut i enlighet med standardbehandling.

Överväg att avbryta behandlingen hos patienter som inte har visat några tecken på terapeutisk nytta efter 24 veckors behandling.

Utebliven dos

Om en dos missas ska dosen administreras så snart som möjligt. Därefter ska doseringen återupptas vid den ordinarie schemalagda tidpunkten.

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering krävs (se avsnitt 5.2).

Det finns begränsad information om behandling av patienter ≥ 65 år och mycket begränsad information om behandling av patienter ≥ 75 år (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Tremfya har inte studerats i dessa patientpopulationer. Dessa tillstånd förväntas i allmänhet inte ha någon betydande inverkan på farmakokinetiken för monoklonala antikroppar, och inga dosjusteringar anses nödvändiga. För ytterligare information om eliminering av guselkumab, se avsnitt 5.2.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Tremfya för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Endast subkutan användning. Injektionsställen är bland annat buken, låret och baksidan av överarmen. Tremfya ska inte injiceras i områden där huden är öm, har blåmärken, röd, hård, tjock eller fjällig. Om möjligt bör hudområden som uppvisar psoriasis undvikas som injektionsställen.

Efter adekvat utbildning i subkutan injektionsteknik kan patienter injicera Tremfya om en läkare bedömer att detta är lämpligt. Läkaren bör dock säkerställa lämplig medicinsk uppföljning för patienterna. Patienterna ska instrueras att injicera hela mängden lösning i enlighet med "Bruksanvisningar" som levereras i kartongen.

Anvisningar om förberedelse av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Allvarlig överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Kliniskt betydelsefulla aktiva infektioner (t.ex. aktiv tuberkulos, se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Infektioner

Guselkumab kan öka risken för infektion. Behandling bör inte påbörjas för patienter med klinisk betydelsefull aktiv infektion förrän infektionen går över eller behandlas på lämpligt sätt.

Patienter som behandlas med guselkumab bör instrueras att söka medicinsk rådgivning om tecken eller symtom på klinisk betydelsefull kronisk eller akut infektion uppstår. Om en patient utvecklar en klinisk betydelsefull eller allvarlig infektion eller inte svarar på standardbehandling bör patienten övervakas noga och behandling bör avbrytas tills infektionen går över.

Utvärdering med avseende på tuberkulos före behandling

Innan behandling påbörjas bör patienterna utvärderas med avseende på tuberkulosinfektion (TBC). Patienter som får guselkumab bör övervakas med avseende på tecken och symtom på aktiv TBC under och efter behandling. Behandling mot TBC bör övervägas innan behandling påbörjas hos patienter med anamnes på latent eller aktiv TBC för vilka en adekvat behandlingskur inte kan bekräftas.

Överkänslighet

Allvarliga överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaxi, har rapporterats efter godkännandet (se avsnitt 4.8). Vissa allvarliga överkänslighetsreaktioner inträffade flera dagar efter behandling med guselkumab, inklusive fall av urtikaria och dyspné. Om en allvarlig överkänslighetsreaktion inträffar ska administreringen av guselkumab omedelbart avbrytas och lämplig behandling påbörjas.

Förhöjda levertransaminaser

I kliniska studier av psoriasisartrit observerades en ökad incidens av förhöjda leverenzymmer hos patienter som behandlades med guselkumab var 4:e vecka jämfört med patienter som behandlades med guselkumab var 8:e vecka eller placebo (se avsnitt 4.8).

Vid förskrivning av guselkumab var 4:e vecka vid psoriasisartrit rekommenderas utvärdering av leverenzymmer vid baseline och därefter vid rutinmässig uppföljning av patienten. Om ökningsar av alaninaminotransferas (ALAT) eller aspartataminotransferas (ASAT) observeras och vid misstanke om läkemedelsinducerad leverskada, ska behandlingen sättas ut tillfälligt tills denna diagnos har uteslutits.

Immuniseringar

Innan behandling påbörjas bör slutförande av alla tillämpliga immuniseringar, i enlighet med aktuella riktlinjer för immunisering, övervägas. Levande vacciner bör inte användas samtidigt för patienter som behandlas med guselkumab. Det finns inga tillgängliga uppgifter om responsen på levande eller inaktiva vacciner.

Uppehåll i behandlingen bör göras i minst 12 veckor (räknat från den sista dosen av Tremfya) före vaccinering med levande virus eller levande bakterier. Behandlingen kan återupptas tidigast 2 veckor efter vaccinering. Förskrivande läkare ska läsa produktresumén för det specifika vaccinet för ytterligare information och vägledning om samtidig användning av immunsuppressiva medel efter vaccinering.

Hjälpämnen med känd effekt

Innehåll av polysorbat 80

Detta läkemedel innehåller 0,5 mg polysorbat 80 (E433) per förfylld spruta/förfylld injektionspenna motsvarande 0,5 mg/ml. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktioner med CYP450-substrat

I en fas I-studie på patienter med måttlig till svår plackpsoriasis hade förändringar i systemexponeringen (C_{max} och AUC_{inf}) för midazolam, S-warfarin, omeprazol, dextrometorfan och koffein efter en enkel dos guselkumab ingen klinisk relevans vilket tyder på att interaktioner mellan

guselkumab och substrat av olika CYP-enzym (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 och CYP1A2) är osannolika. Ingen dosjustering behövs vid samtidig administrering av guselkumab och CYP450-substrat.

Samtidig immunsuppressiv behandling eller ljusbehandling

I psoriasisstudier har säkerhet och effekt för guselkumab i kombination med immunsuppressiva läkemedel, inklusive biologiska läkemedel, eller ljusbehandling inte utvärderats. I psoriasisartritstudier verkade samtidig användning av MTX inte påverka säkerheten eller effekten av guselkumab.

I studier av ulcerös kolit och Crohns sjukdom verkade samtidig användning av immunmodulerande medel (t.ex. azatioprin [AZA]) eller kortikosteroider inte påverka säkerheten eller effekten av guselkumab.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska använda effektiva preventivmetoder under behandling och i minst 12 veckor efter avslutad behandling.

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användningen av guselkumab hos gravida kvinnor. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga effekter avseende graviditet, embryo-/fosterutveckling, förlossning eller postnatal utveckling (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd bör användning av Tremfya undvikas under graviditet.

Amning

Det är okänt om guselkumab utsöndras i bröstmjolk. Det är känt att humant IgG utsöndras i bröstmjolk under de första dagarna efter födseln och kort därefter sjunker till låga koncentrationer. Därmed kan en risk för det ammade spädbarnet inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avstå från behandling med Tremfya efter att man har tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och nyttan med behandling för kvinnan. Se avsnitt 5.3 för information om utsöndring av guselkumab i mjölk från djur (cynomolgusapa).

Fertilitet

Effekten av guselkumab på mänsklig fertilitet har inte utvärderats. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga effekter avseende fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Tremfya har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den vanligaste biverkningen var luftvägsinfektioner (cirka 8 % av patienterna i studier av ulcerös kolit, 11 % av patienterna i studier av Crohns sjukdom och 15 % av patienterna i de kliniska studierna av psoriasis och psoriasisartrit).

Den övergripande säkerhetsprofilen hos patienter som behandlas med Tremfya är likartad för patienter med psoriasis, psoriasisartrit, ulcerös kolit och Crohns sjukdom.

Biverkningstabell

I tabell 1 listas biverkningar från kliniska studier av psoriasis, psoriasisartrit, ulcerös kolit och Crohns sjukdom samt biverkningar som rapporterats från erfarenhet efter marknadsgodkännandet.

Biverkningarna är klassificerade efter MedDRA-organsystemklass och frekvens, med följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i ordning efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Biverkningstabell

Organsystemklass	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer	Mycket vanliga	Luftvägsinfektioner
	Mindre vanliga	Herpes simplex-infektioner
	Mindre vanliga	Tineainfektioner
	Mindre vanliga	Gastroenterit
Immunsystemet	Sällsynta	Överkänslighet
	Sällsynta	Anafylaxi
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk
Magtarmkanalen	Vanliga	Diarré
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Utslag
	Mindre vanliga	Urtikaria
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Artralgi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mindre vanliga	Reaktioner vid injektionsstället
Undersökningar och provtagningar	Vanliga	Förhöjda transaminaser
	Mindre vanliga	Minskning av antalet neutrofiler

Beskrivning av utvalda biverkningar

Förhöjda transaminaser

Under den placebokontrollerade perioden i två kliniska fas III-studier av psoriasisartrit rapporterades biverkningar i form av förhöjda transaminaser (inklusive förhöjd ALAT, förhöjd ASAT, förhöjda leverenzym, förhöjda transaminaser, onormala leverfunktionstester, hypertransaminasemi) oftare i grupperna som behandlades med guselkumab (8,6 % i gruppen som fick behandling 100 mg subkutant var 4:e vecka och 8,3 % i gruppen som fick behandling 100 mg subkutant var 8:e vecka) än i placebogruppen (4,6 %). Under 1 år rapporterades biverkningar i form av förhöjda transaminaser (enligt ovan) hos 12,9 % av patienterna i gruppen som fick behandling var 4:e vecka och hos 11,7 % av patienterna i gruppen som fick behandling var 8:e vecka.

Baserat på laboratoriebedömningar var de flesta transaminasökningar (ALAT och ASAT) $\leq 3 \times$ övre normalgränsen (ULN). Transaminasökningar från > 3 till $\leq 5 \times$ ULN och $> 5 \times$ ULN sågs med låg frekvens och förekom oftare i gruppen som fick guselkumab var 4:e vecka jämfört med gruppen som fick guselkumab var 8:e vecka (tabell 2). Ett liknande frekvensmönster baserat på svårighetsgrad och efter behandlingsgrupp observerades till och med slutet av den 2-åriga fas III-studien av psoriasisartrit.

Tabell 2: Frekvens av patienter med förhöjda transaminaser efter baseline i två kliniska fas III-studier av psoriasisartrit

	Till och med vecka 24 ^a			Till och med år 1 ^b	
	Placebo N=370 ^c	guselkumab 100 mg var 8:e vecka N=373 ^c	guselkumab 100 mg var 4:e vecka N=371 ^c	guselkumab 100 mg var 8:e vecka N=373 ^c	guselkumab 100 mg var 4:e vecka N=371 ^c
ALAT					
> 1 till ≤ 3 x ULN	30,0 %	28,2 %	35,0 %	33,5 %	41,2 %
> 3 till ≤ 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 till ≤ 3 x ULN	20,0 %	18,8 %	21,6 %	22,8 %	27,8 %
> 3 till ≤ 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 placebokontrollerad period.

^b patienter randomiserade till placebo vid baseline och som gick över till guselkumab är inte inkluderade.

^c antal patienter med minst en bedömning efter baseline för det specifika laboratorieprovet inom tidsperioden.

I de kliniska psoriasisstudierna var frekvensen av transaminasökningar (ALAT och ASAT) det första året med guselkumab doserat q8w liknande den som observerades för guselkumab doserat q8w i de kliniska studierna inom psoriasisartrit. Till och med år 5 ökade inte incidensen av förhöjda transaminaser årligen vid behandling med guselkumab. De flesta transaminasökningarna var ≤ 3 x ULN.

I de flesta fall var ökningen av transaminaser övergående och ledde inte till behandlingsavbrott.

Under den placebokontrollerade induktionsperioden (vecka 0-12) i sammanslagna kliniska fas II- och fas III-studier av Crohns sjukdom rapporterades biverkningar i form av förhöjda transaminaser (inklusive förhöjd ALAT, förhöjd ASAT, förhöjda leverenzym, förhöjda transaminaser och förhöjda resultat i leverfunktionstester) oftare i de grupper som behandlades med guselkumab (1,7 % av patienterna) än i placebogruppen (0,6 % av patienterna). Under rapporteringsperioden på ungefär ett år i sammanslagna kliniska fas II- och fas III-studier av Crohns sjukdom rapporterades biverkningar i form av förhöjda transaminaser (inklusive förhöjd ALAT, förhöjd ASAT, förhöjda leverenzym, förhöjda transaminaser, onormal leverfunktion och förhöjda resultat i leverfunktionstester) hos 3,4 % av patienterna i gruppen som fick guselkumab 200 mg subkutant var 4:e vecka och 4,1 % av patienterna i gruppen som fick guselkumab 100 mg subkutant var 8:e vecka jämfört med 2,4 % i placebogruppen.

Baserat på laboratoriebedömningar i sammanslagna kliniska fas II- och fas III-studier av Crohns sjukdom var frekvensen av förhöjda ALAT och ASAT lägre än de som observerades i kliniska fas III-studier av psoriasisartrit. Under den placebokontrollerade perioden (till och med vecka 12) i sammanslagna kliniska fas II- och fas III-studier av Crohns sjukdom, rapporterades förhöjda ALAT (< 1 % av patienterna) och ASAT (< 1 % av patienterna) ≥ 3 x ULN hos patienter som behandlades med guselkumab. Under rapporteringsperioden på ungefär ett år i sammanslagna kliniska fas II- och fas III-studier av Crohns sjukdom, rapporterades förhöjda ALAT och/eller ASAT ≥ 3 x ULN hos 2,7 % av patienterna i gruppen som fick guselkumab 200 mg subkutant var 4:e vecka och 2,6 % av patienterna i gruppen som fick guselkumab 100 mg subkutant var 8:e vecka jämfört med 1,9 % i placebogruppen. I de flesta fall var förhöjningen av transaminaser övergående och ledde inte till behandlingsavbrott.

Minskning av antalet neutrofiler

Under den placebokontrollerade perioden i två kliniska fas III-studier av psoriasisartrit rapporterades biverkningen minskning av antalet neutrofiler oftare i gruppen som behandlades med guselkumab (0,9 %) än i placebogruppen (0 %). Under 1 år rapporterades biverkningen minskning av antalet neutrofiler hos 0,9 % av patienterna som behandlades med guselkumab. I de flesta fall var

minskningen av antalet neutrofiler i blod liten, övergående, inte förknippad med infektion och ledde inte till behandlingsavbrott.

Gastroenterit

Under den placebokontrollerade perioden i två kliniska fas III-studier av psoriasis inträffade gastroenterit oftare i gruppen som behandlades med guselkumab (1,1 %) än i placebogruppen (0,7 %). Till och med vecka 264 rapporterade 5,8 % av alla patienter som behandlades med guselkumab gastroenterit. Biverkningarna i form av gastroenterit var inte allvarliga och ledde inte till utsättning av guselkumab till och med vecka 264. Under den placebokontrollerade perioden liknade frekvenserna av gastroenterit som observerades hos patienter med psoriasisartrit de som observerades i de kliniska studierna av psoriasis.

Reaktioner vid injektionsstället

I två kliniska fas III-studier av psoriasis till och med vecka 48 var 0,7 % av injektionerna med guselkumab och 0,3 % av injektionerna med placebo förknippade med reaktioner vid injektionsstället. Till och med vecka 264 var 0,4 % av injektionerna med guselkumab förknippade med reaktioner vid injektionsstället. Reaktioner vid injektionsstället var i allmänhet lätta till måttliga i allvarlighetsgrad, ingen var allvarlig och en ledde till utsättning av guselkumab.

Till och med vecka 24 i två kliniska fas III-studier av psoriasisartrit var det antal patienter som rapporterade en eller fler reaktioner vid injektionsstället lågt och något högre i grupperna som fick behandling med guselkumab än i placebogruppen; 5 (1,3 %) patienter i gruppen som fick behandling med guselkumab var 8:e vecka, 4 (1,1 %) patienter i gruppen som fick behandling med guselkumab var 4:e vecka och 1 (0,3 %) patient i placebogruppen. En patient avbröt behandlingen med guselkumab på grund av en reaktion vid injektionsstället under den placebokontrollerade perioden i de kliniska studierna av psoriasisartrit. Under 1 år var andelen patienter som rapporterade en eller fler reaktioner vid injektionsstället 1,6 % respektive 2,4 % i gruppen som fick behandling med guselkumab var 8:e vecka respektive i gruppen som fick behandling med guselkumab var 4:e vecka. Totalt liknade frekvensen injektioner som förknippades med reaktioner vid injektionsstället som observerades i de kliniska studierna av psoriasisartrit under den placebokontrollerade perioden de frekvenser som observerade i de kliniska studierna av psoriasis.

I den kliniska fas III-underhållsstudien av ulcerös kolit till och med vecka 44 var andelen patienter som rapporterade en eller flera reaktioner på injektionsstället för guselkumab 7,9 % (2,5 % av injektionerna) i gruppen som fick 200 mg guselkumab subkutant var 4:e vecka (200 mg guselkumab administrerades som två 100 mg injektioner i den kliniska fas III-underhållsstudien av ulcerös kolit) och inga reaktioner på injektionsstället i gruppen som fick 100 mg guselkumab subkutant var 8:e vecka. De flesta reaktionerna på injektionsstället var lindriga och ingen var allvarlig.

I kliniska fas II- och fas III-studier av Crohns sjukdom till och med vecka 48 var andelen patienter som rapporterade en eller flera reaktioner på injektionsstället för guselkumab 4,1 % (0,8 % av injektionerna) i behandlingsgruppen som fick guselkumab 200 mg intravenös induktion följt av 200 mg subkutant var 4:e vecka och 1,4 % (0,6 % av injektionerna) av patienter i gruppen som fick guselkumab 200 mg intravenös induktion följt av 100 mg subkutant var 8:e vecka. Generellt var reaktionerna på injektionsstället lindriga och ingen var allvarlig.

I en klinisk fas III-studie av Crohns sjukdom till och med vecka 48 var andelen patienter som rapporterade en eller flera reaktioner på injektionsstället för guselkumab 7 % (1,3 % av injektionerna) i behandlingsgruppen som fick 400 mg subkutan induktion följt av 200 mg subkutant var 4:e vecka och 4,3 % (0,7 % av injektionerna) av patienterna i gruppen som fick 400 mg guselkumab subkutan induktion följt av 100 mg subkutant var 8:e vecka. De flesta reaktionerna på injektionsstället var lindriga och ingen var allvarlig.

Immunogenicitet

Immunogeniciteten för guselkumab utvärderades med hjälp av en känslig och läkemedelstolerant immunoassay.

I sammanslagna fas II- och fas III-analyser hos patienter med psoriasis och psoriasisartrit utvecklade 5 % (n = 145) av patienterna som behandlades med guselkumab antikroppar mot läkemedlet under upp till 52 veckors behandling. Av de patienter som utvecklade antikroppar mot läkemedlet hade cirka 8 % (n = 12) antikroppar som klassificerades som neutraliserande, vilket motsvarar 0,4 % av alla patienter som behandlades med guselkumab. I sammanslagna fas III-analyser av patienter med psoriasis utvecklade ungefär 15 % av patienterna som behandlades med guselkumab antikroppar mot läkemedlet under upp till 264 veckors behandling. Av de patienter som utvecklade antikroppar mot läkemedlet hade cirka 5 % antikroppar som klassificerades som neutraliserande, vilket motsvarar 0,76 % av alla patienter som behandlades med guselkumab. Antikroppar mot läkemedlet förknippades inte med lägre effekt eller utveckling av reaktioner vid injektionsstället.

I sammanslagna fas II- och fas III-analyser hos patienter med ulcerös kolit utvecklade cirka 12 % (n=58) av patienterna som behandlades med guselkumab i upp till 56 veckor antikroppar mot läkemedlet. Av de patienter som utvecklade antikroppar mot guselkumab hade cirka 16 % (n=9) antikroppar som klassificerades som neutraliserande, vilket motsvarar 2 % av alla patienter som behandlades med guselkumab. Antikroppar mot guselkumab var inte förknippade med lägre effekt eller utveckling av reaktioner på injektionsstället.

I sammanslagna fas II- och fas III-analyser till och med vecka 48 hos patienter med Crohns sjukdom som behandlades med intravenös induktion följt av subkutan underhållsdosbehandling, utvecklade cirka 5 % (n = 30) av patienterna som behandlades med guselkumab antikroppar mot läkemedlet. Av de patienter som utvecklade antikroppar mot läkemedlet hade cirka 7 % (n = 2) antikroppar som klassificerades som neutraliserande antikroppar, vilket motsvarar 0,3 % av de patienter som behandlades med guselkumab. I en fas III-analys till och med vecka 48 hos patienter med Crohns sjukdom som behandlades med subkutan induktion följt av subkutan underhållsdosbehandling, utvecklade cirka 9 % (n = 24) av patienterna som behandlades med guselkumab antikroppar mot läkemedlet. Av dessa patienter hade 13 % (n = 3) antikroppar som klassificerades som neutraliserande antikroppar, vilket motsvarar 1 % av de patienter som behandlades med guselkumab. Antikroppar mot läkemedlet var inte förknippat med lägre effekt eller utveckling av reaktioner vid injektionsstället.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

I kliniska studier har intravenösa doser av guselkumab på upp till 1 200 mg samt subkutana doser på upp till 400 mg administrerats under ett doseringsbesök utan dosbegränsande toxicitet. I händelse av överdosering ska patienten övervakas med avseende på tecken eller symtom på biverkningar och lämplig symtomatisk behandling ska sättas in omedelbart.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: immunsuppressiva medel, interleukinhämmare, ATC-kod: L04AC16.

Verkningsmekanism

Guselkumab är en human monoklonal IgG1 λ -antikropp (mAb) som binder selektivt till proteinet interleukin-23 (IL-23), via den antigenbindande delen, med hög specificitet och affinitet. IL-23 är ett cytokin som är inblandat i inflammatoriska reaktioner och immunsvär. Genom att blockera IL-23 från att binda till dess receptor hämmar guselkumab IL-23-beroende cellsignalering och frisättning av pro-inflammatoriska cytokiner.

Hos patienter med plackpsoriasis är nivåerna av IL-23 i huden förhöjda. Hos patienter med ulcerös kolit eller Crohns sjukdom är nivåerna av IL-23 förhöjda i tarmvävnaden. I *in vitro*-modeller visade sig guselkumab hämma bioaktiviteten hos IL-23 genom att blockera dess interaktion med IL-23-cellytoreceptorn, så att IL-23-medierad signalering, aktivering och cytokinkaskader avbröts. Guselkumab har kliniska effekter på plackpsoriasis, psoriasisartrit, ulcerös kolit och Crohns sjukdom genom blockad av IL-23-cytokinvägen.

Myeloida celler som uttrycker Fc-gamma receptor 1 (CD64) har visat sig vara en dominerande källa till IL-23 i inflammatorisk vävnad vid psoriasis, ulcerös kolit och Crohns sjukdom. Guselkumab har *in vitro* visat blockering av IL-23 och bindning till CD64. Dessa resultat tyder på att guselkumab kan neutralisera IL-23 vid den cellulära källan till inflammation.

Farmakodynamisk effekt

I en fas I-studie resulterade behandling med guselkumab i minskat uttryck av IL-23/Th17-vägens gener och genuttrycksprofiler förknippade med psoriasis, vilket visades genom analyser av mRNA som erhöles genom hudbiopsier från lesioner hos patienter med plackpsoriasis i vecka 12 jämfört med baseline. I samma fas I-studie resulterade behandling med guselkumab i förbättring av histologiska mått för psoriasis i vecka 12, inklusive minskning av epidermis tjocklek och T-cellsdensitet. Dessutom observerades sänkta IL-17A-, IL-17F- och IL-22-serumnivåer jämfört med placebo hos patienter som behandlades med guselkumab i fas II- och fas III-studier av plackpsoriasis. Dessa resultat överensstämmer med de kliniska fördelar som har observerats vid behandling med guselkumab vid plackpsoriasis.

I fas III-studier med patienter med psoriasisartrit var serumnivåer av akutfasprotein C-reaktivt protein, serumamyloid A och IL-6, och Th17 effektorcytokinerna IL-17A, IL-17F och IL-22 förhöjda vid baseline. Guselkumab minskade nivåerna av dessa proteiner inom 4 veckor efter insättning av behandling. Guselkumab minskade nivåerna av dessa proteiner ytterligare vid vecka 24 jämfört med baseline och även jämfört med placebo.

Hos patienter med ulcerös kolit eller Crohns sjukdom ledde behandling med guselkumab till minskningar av inflammatoriska markörer, inklusive C-reaktivt protein (CRP) och fekalt kalprotektin, under vecka 12, vilket kvarstod under ett års underhållsbehandling. Serumprotein-nivåerna av IL-17A, IL-22 och IFN γ minskade redan vecka 4 och fortsatte att minska under induktionsbehandlingen fram till och med vecka 12. Guselkumab minskade också RNA-nivåerna av IL-17A, IL-22 och IFN γ i biopsier från tarmens slemhinna vid vecka 12.

Klinisk effekt och säkerhet

Plackpsoriasis

Effekt och säkerhet för guselkumab bedömdes i tre randomiserade, dubbelblinda, fas III-studier med aktiv kontroll på vuxna patienter med måttlig till svår plackpsoriasis, som var kandidater för ljusbehandling eller systemisk behandling.

VOYAGE 1 och VOYAGE 2

I två studier (VOYAGE 1 och VOYAGE 2) utvärderades effekt och säkerhet för guselkumab jämfört med placebo och adalimumab hos 1 829 vuxna patienter. Patienter som randomiserades till guselkumab (N = 825) fick 100 mg i vecka 0 och 4, och var 8:e vecka (q8w) därefter till och med vecka 48 (VOYAGE 1) och vecka 20 (VOYAGE 2). Patienter som randomiserades till adalimumab

(N = 582) fick 80 mg i vecka 0 och 40 mg i vecka 1, följt av 40 mg varannan vecka (q2w) till och med vecka 48 (VOYAGE 1) och vecka 23 (VOYAGE 2). I båda studierna fick patienterna som randomiserades till placebo (N = 422) guselkumab 100 mg i vecka 16, 20 och därefter q8w. I VOYAGE 1 började alla patienter, inklusive de som randomiserades till adalimumab i vecka 0, att få guselkumab oblandat q8w i vecka 52. Patienter i VOYAGE 2 som randomiserades till guselkumab i vecka 0 och var *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) 90-responders i vecka 28 randomiserades på nytt till antingen fortsatt behandling med guselkumab q8w (underhållsbehandling) eller till placebo (utsättning av behandling). För patienter som sattes ut från behandlingen återinsattes guselkumab (doserat vid tidpunkten för återupptagen behandling, 4 veckor senare och därefter q8w) när de upplevde en minskning på minst 50 % av sin PASI-förbättring vid vecka 28. Patienter som randomiserades till adalimumab i vecka 0 och som inte var PASI 90-responders fick guselkumab i vecka 28, 32 och därefter q8w. I VOYAGE 2 började alla patienter att få guselkumab oblandat q8w i vecka 76.

Sjukdomsparametrarna vid baseline var likartade för studiepopulationerna i VOYAGE 1 och 2, med ett medianvärde för *Body Surface Area* (BSA), d.v.s. kroppsytan, på 22 % respektive 24 %, ett medianvärde för PASI-poäng på 19 vid baseline för båda studierna, ett medianvärde för *Dermatology Life Quality Index* (DLQI)-poäng (dermatologiskt livskvalitetsindex) vid baseline på 14 respektive 14,5, ett *Investigator Global Assessment* (IGA)-poäng (prövarens övergripande bedömning) motsvarande ”svår” vid baseline för 25 % respektive 23 % av patienterna och en anamnes på psoriasisartrit för 19 % respektive 18 % av patienterna.

Av alla patienter som ingick i VOYAGE 1 och 2 var 32 % respektive 29 % naiva både för konventionell systemisk och biologisk behandling, 54 % respektive 57 % hade tidigare fått ljusbehandling och 62 % respektive 64 % hade tidigare fått konventionell systemisk behandling. I båda studierna hade 21 % tidigare fått biologisk behandling, inklusive 11 % som hade fått minst ett läkemedel mot tumörnekrosfaktor alfa (TNF α) och cirka 10 % som hade fått ett medel mot IL-12/IL-23.

Guselkumabs effekt utvärderades med avseende på generell hudsjukdom, regional sjukdom (hårbotten, hand och fot och naglar), livskvalitet och patientrapporterade utfall. Sammansatta primära endpoints i VOYAGE 1 och 2 var andelen patienter som uppnådde ett IGA-poäng motsvarande symtomfri eller nästan symtomfri (IGA 0/1) och en PASI 90-respons i vecka 16 jämfört med placebo (se tabell 3).

Generell hudsjukdom

Behandling med guselkumab resulterade i signifikanta förbättringar av mått på sjukdomsaktivitet jämfört med placebo och adalimumab i vecka 16 och jämfört med adalimumab i vecka 24 och 48. De viktigaste effektresultaten för primära och viktigaste sekundära endpoints visas i tabell 3 nedan.

Tabell 3: Sammanfattning av klinisk respons i VOYAGE 1 och 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)
Vecka 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
Vecka 24						
PASI 75	–	300 (91,2)	241 (72,2) ^c	–	442 (89,1)	176 (71,0) ^c
PASI 90	–	264 (80,2)	177 (53,0) ^b	–	373 (75,2)	136 (54,8) ^b
PASI 100	–	146 (44,4)	83 (24,9) ^c	–	219 (44,2)	66 (26,6) ^c
IGA 0/1	–	277 (84,2)	206 (61,7) ^b	–	414 (83,5)	161 (64,9) ^b
IGA 0	–	173 (52,6)	98 (29,3) ^b	–	257 (51,8)	78 (31,5) ^b

Vecka 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 för jämförelse mellan guselkumab och placebo.

^b p < 0,001 för jämförelse mellan guselkumab och adalimumab för viktiga sekundära endpoints.

^c p < 0,001 för jämförelser mellan guselkumab och placebo för sammansatta endpoints.

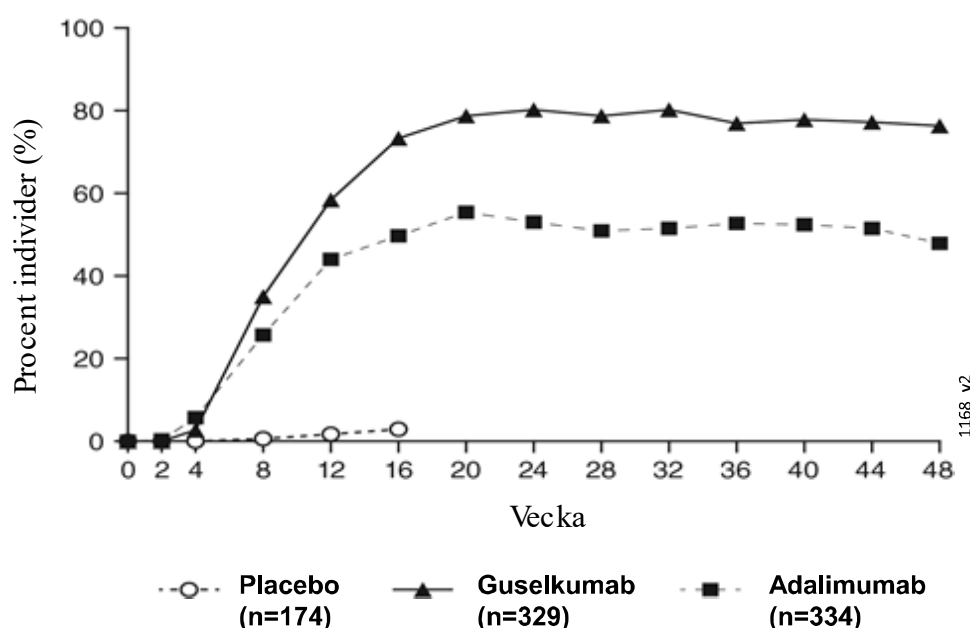
^d jämförelser mellan guselkumab och adalimumab utfördes inte.

^e p < 0,001 för jämförelse mellan guselkumab och adalimumab.

Respons över tid

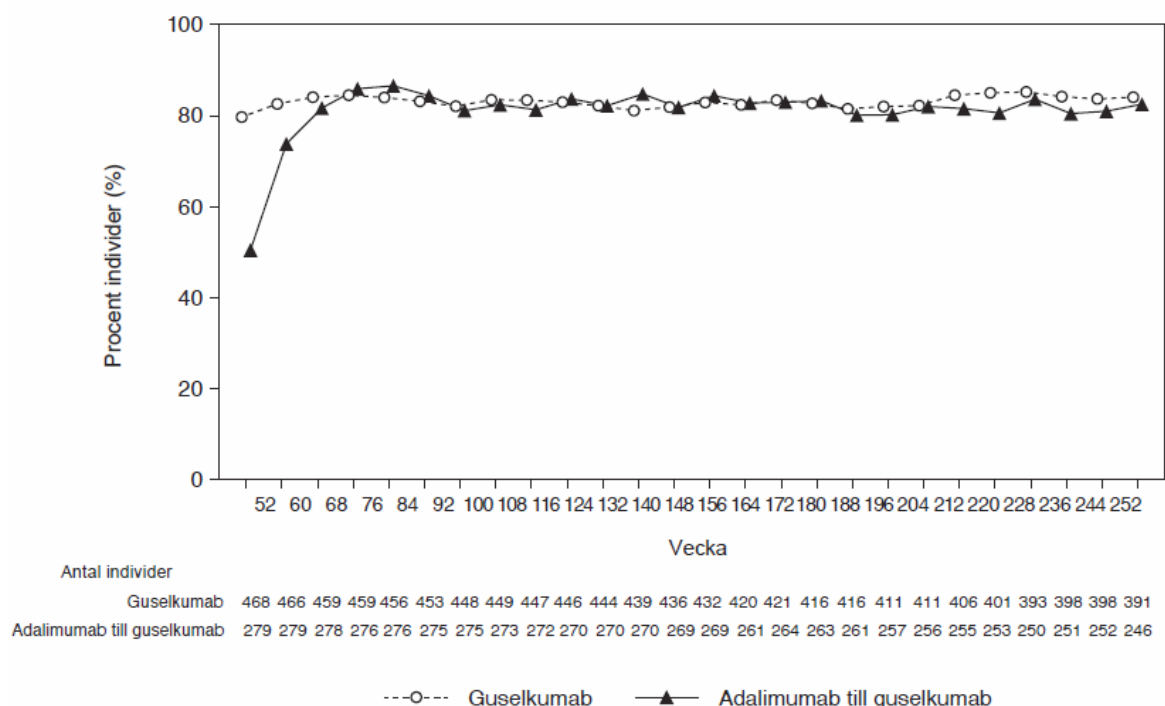
Guselkumab uppvisade en snabbt insättande effekt med ett signifikant högre procentvärde för förbättring av PASI jämfört med placebo redan i vecka 2 (p < 0,001). Procentandelen patienter som uppnådde en PASI 90-respons var numeriskt högre för guselkumab än adalimumab med start i vecka 8 och den maximala skillnaden uppnåddes omkring vecka 20 (VOYAGE 1 och 2) och bibehölls till och med vecka 48 (VOYAGE 1) (se figur 1).

Figur 1: Procentandel patienter som uppnådde en PASI 90-respons till och med vecka 48 per besök (patienter randomiserade i vecka 0) i VOYAGE 1



För patienter i VOYAGE 1 som fick kontinuerlig behandling med guselkumab bibehölls PASI 90-responsfrekvensen från vecka 52 till och med vecka 252. För patienter som randomiserades till adalimumab i vecka 0 och som övergick till guselkumab i vecka 52 ökade PASI 90-responsfrekvensen från vecka 52 till och med vecka 76 och bibehölls sedan till och med vecka 252 (se figur 2).

Figur 2: Procentandel patienter som uppnådde en PASI 90-respons per besök i den öppna fasen i VOYAGE 1



Effekt och säkerhet för guselkumab påvisades oavsett ålder, kön, etnicitet, kroppsvikt, plackets lokalisering, PASI-allvarlighetsgrad vid baseline, samtidig psoriasisartrit och tidigare biologisk behandling. Guselkumab var verksamt hos patienter som var naiva för konventionella systemiska läkemedel, biologiskt naiva patienter och biologiskt erfarna patienter.

I VOYAGE 2 uppnådde 88,6 % av patienterna som fick underhållsbehandling med guselkumab i vecka 48 PASI 90-respons jämfört med 36,8 % av patienterna för vilka behandlingen utsattes i vecka 28 ($p < 0,001$). Utebliven PASI 90-respons noterades redan 4 veckor efter utsättning av behandlingen med guselkumab med en mediantid till utebliven PASI 90-respons på cirka 15 veckor. Bland patienter som sattes ut från behandlingen och därefter återinsattes på guselkumab hade 80 % återfått en PASI 90-respons när de bedömdes 20 veckor efter att behandlingen återupptagits.

Av 112 patienter som randomiserades till adalimumab i VOYAGE 2 och som inte uppnådde en PASI 90-respons i vecka 28, uppnådde 66 % respektive 76 % en PASI 90-respons efter 20 respektive 44 veckors behandling med guselkumab. Dessutom, av 95 patienter som randomiserades till guselkumab och som inte uppnådde en PASI 90-respons i vecka 28, uppnådde 36 % respektive 41 % en PASI 90-respons efter ytterligare 20 respektive 44 veckors fortsatt behandling med guselkumab. Inga nya säkerhetsfynd observerades hos patienter som bytte från adalimumab till guselkumab.

Regional sjukdom

I VOYAGE 1 och 2 observerades signifikanta förbättringar av hårbotten-, hand- och fot- samt nagelpsoriasis (uppmätt enligt *Scalp-specific Investigator Global Assessment* [ss-IGA], *Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet* [hf-PGA], *Fingernail Physician's Global Assessment* [f-PGA] respektive *Nail Psoriasis Severity Index* [NAPSI]) hos patienter som behandlades med guselkumab jämfört med placebobehandlade patienter i vecka 16 ($p < 0,001$, tabell 4). Guselkumab uppvisade överlägsen effekt jämfört med adalimumab för hårbotten- samt hand- och fotpsoriasis i vecka 24 (VOYAGE 1 och 2) och vecka 48 (VOYAGE 1) ($p \leq 0,001$, förutom hand- och fotpsoriasis i vecka 24 [VOYAGE 2] och vecka 48 [VOYAGE 1], $p < 0,05$).

Tabell 4: Sammanfattning av respons vid regional sjukdom i VOYAGE 1 och 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 (%)						
Vecka 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 (%)						
Vecka 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 (%)						
Vecka 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
Procents förbättring, medelvärde (SD)						
Vecka 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 Innefattar endast patienter med ett ss-IGA-, f-PGA-, hf-PGA-poängvärde ≥ 2 vid baseline eller ett NAPSI-poängvärde > 0 vid baseline.

^b Innefattar endast patienter som uppnått en ≥ 2 -gradig förbättring från baseline av ss-IGA och/eller hf-PGA.

^c $p < 0,001$ för jämförelse mellan guselkumab och placebo för det viktigaste sekundära endpointen.

^d jämförelser mellan guselkumab och adalimumab utfördes inte.

^e $p < 0,001$ för jämförelse mellan guselkumab och placebo.

Hälsorelaterad livskvalitet/patientrapporterade utfall

I VOYAGE 1 och 2 observerades signifikant större förbättringar av hälsorelaterad livskvalitet uppmätt enligt *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) och av patientrapporterade psoriasissymtom (klåda, smärta, sveda, stickningar och stram hud) och psoriasistecken (hudtorrhet, sprickor, fjällning, hudömsning eller flagnings, rodnad och blödning) uppmätt enligt *Psoriasis Symptoms and Signs Diary* (PSSD) hos patienter som fick guselkumab jämfört med patienter som fick placebo i vecka 16 (tabell 5). Tecken på förbättring av patientrapporterade utfall bibehölls till och med vecka 24 (VOYAGE 1 och 2) och vecka 48 (VOYAGE 1). För patienter i VOYAGE 1 som fick kontinuerlig behandling med guselkumab bibehölls dessa förbättringar i den öppna fasen till och med vecka 252 (tabell 6).

Tabell 5: Sammanfattning av patientrapporterade utfall vid vecka 16 i VOYAGE 1 och VOYAGE 2

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Placebo	guselkumab	Adalimumab	Placebo	guselkumab	adalimumab
DLQI, patienter med baselinepoäng	170	322	328	248	495	247
Förändring från baseline, medelvärde (standardavvikelse)						
Vecka 16	-0,6 (6,4)	-11,2 (7,2) ^c	-9,3 (7,8) ^b	-2,6 (6,9)	-11,3 (6,8) ^c	-9,7 (6,8) ^b
PSSD-poäng för symtom, patienter med baselinepoäng > 0	129	248	273	198	410	200
Poäng för symtom = 0, n (%)						
Vecka 16	1 (0,8)	67 (27,0) ^a	45 (16,5) ^b	0	112 (27,3) ^a	30 (15,0) ^b
PSSD-poäng för tecken, patienter med baselinepoäng > 0	129	248	274	198	411	201
Poäng för tecken = 0, n (%)						
Vecka 16	0	50 (20,2) ^a	32 (11,7) ^b	0	86 (20,9) ^a	21 (10,4) ^b

- ^a $p < 0,001$ för jämförelse mellan guselkumab och placebo.
^b jämförelser mellan guselkumab och adalimumab utfördes inte.
^c $p < 0,001$ för jämförelse mellan guselkumab och placebo för viktiga sekundära endpoints.

Tabell 6: Sammanfattning av patientrapporterade utfall i den öppna fasen i VOYAGE 1

	Guselkumab			adalimumab-guselkumab		
	Vecka 76	Vecka 156	Vecka 252	Vecka 76	Vecka 156	Vecka 252
DLQI-poäng > 1 vid 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-poäng för symtom, patienter med baselinepoäng > 0	347	327	297	227	218	200
Poäng för symtom = 0, n (%)	136 (39,2 %)	130 (39,8 %)	126 (42,4 %)	99 (43,6 %)	96 (44,0 %)	96 (48,0 %)
PSSD-poäng för tecken, patienter med baselinepoäng > 0	347	327	297	228	219	201
Poäng för tecken = 0, n (%)	102 (29,4 %)	94 (28,7 %)	98 (33,0 %)	71 (31,1 %)	69 (31,5 %)	76 (37,8 %)

I VOYAGE 2 fick guselkumabpatienter en signifikant större förbättring från baseline jämfört med placebo i fråga om hälsorelaterad livskvalitet, oro och depression samt arbetsbegränsningar i vecka 16, uppmätt med hälsoenkäten *36-Item Short Form (SF-36)*, *Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)* respektive *Work Limitations Questionnaire (WLQ)*. Alla förbättringar av SF-36, HADS och WLQ bibehölls till och med vecka 48 och i den öppna fasen till och med vecka 252 hos patienter som randomiserades till underhållsbehandling i vecka 28.

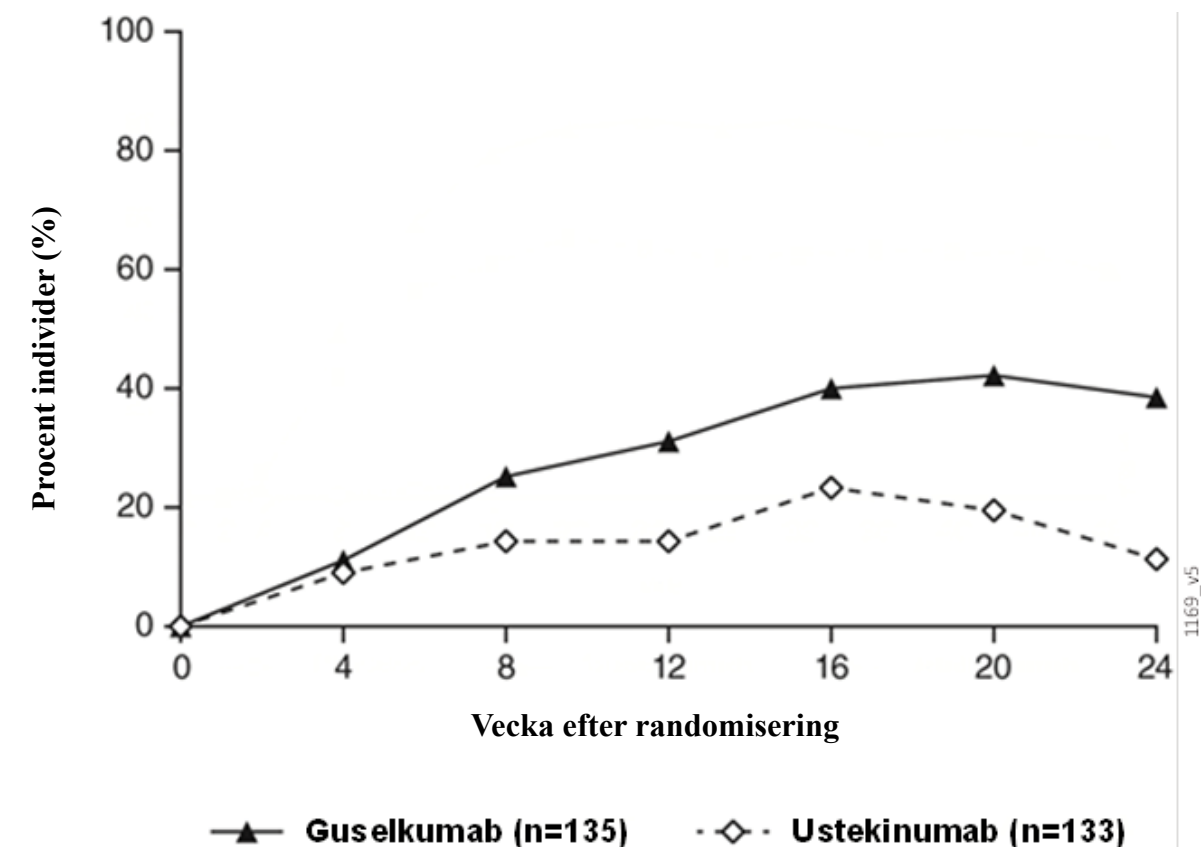
NAVIGATE

I studien NAVIGATE undersöktes effekten för guselkumab hos patienter som inte uppnådde tillräcklig respons (dvs. som inte hade uppnått responsen symtomfri eller nästan symtomfri definierad som IGA ≥ 2) på ustekinumab i vecka 16. Alla patienter (N = 871) fick ustekinumab oblandat (45 mg ≤ 100 kg och 90 mg > 100 kg) i vecka 0 och 4. I vecka 16 randomiserades 268 patienter med ett IGA-poängvärde ≥ 2 till att antingen fortsätta behandling med ustekinumab (N = 133) var 12:e vecka, eller inleda behandling med guselkumab (N = 135) i vecka 16, 20 och därefter q8w. Patientkaraktistika vid baseline för randomiserade patienter liknade dem som observerades i VOYAGE 1 och 2.

Efter randomisering var det primära endpointen antalet besök efter randomisering mellan vecka 12 och 24 vid vilka patienterna uppnådde ett IGA-poäng på 0/1 och en ≥ 2 -gradig förbättring. Patienter undersöktes med fyra veckors intervall under totalt fyra besök. Bland patienter med en otillräcklig respons på ustekinumab vid tidpunkten för randomisering observerades en signifikant större förbättring av effekten hos patienter som övergick till behandling med guselkumab jämfört med patienter som fortsatte med ustekinumabbehandling. Mellan 12 och 24 veckor efter randomisering uppnådde patienter som fick guselkumab ett IGA-poängvärde på 0/1 med en ≥ 2 -gradig förbättring dubbelt så ofta som ustekinumabpatienter (medelvärde 1,5 respektive 0,7 besök, $p < 0,001$). Dessutom uppnådde en större andel patienter som fick guselkumab jämfört med patienter som fick ustekinumab ett IGA-poängvärde på 0/1 och en ≥ 2 -gradig förbättring (31,1 % respektive 14,3 %; $p = 0,001$) och en PASI 90-respons (48 % respektive 23 %, $p < 0,001$) 12 veckor efter randomisering. Skillnader i svarsfrekvens mellan patienter som behandlades med guselkumab och ustekinumab noterades redan 4 veckor efter randomisering (11,1 % respektive 9,0 %) och uppnådde maximum 24 veckor efter

randomisering (se figur 3). Inga nya säkerhetsfynd observerades hos patienter som bytte från ustekinumab till guselkumab.

Figur 3: Procentandel patienter som uppnådde ett IGA-poängvärde motsvarande symtomfri (0) eller nästan symtomfri (1) och minst en 2-gradig förbättring av IGA från vecka 0 till och med vecka 24 per besök efter randomisering i NAVIGATE



ECLIPSE

Effekt och säkerhet för guselkumab undersöktes även i en dubbelblindad studie jämfört med sekukinumab. Patienterna randomiserades till att få guselkumab (N = 534; 100 mg vid vecka 0, 4 och därefter var 8:e vecka (q8w)), eller sekukinumab (N = 514; 300 mg vid vecka 0, 1, 2, 3, 4 och därefter var 4:e vecka (q4w)). Sista dosen var vid vecka 44 för båda behandlingsgrupperna.

Sjukdomsparametrarna vid baseline var samstämmiga med en population med måttlig eller svår plackpsoriasis med ett medianvärde för BSA på 20 %, ett medianvärde för PASI-poäng på 18 och ett IGA-poäng motsvarande "svår" för 24 % av patienterna.

Guselkumab var statistiskt överlägsen sekukinumab uppmätt enligt den primära endpointen för PASI 90-respons vid vecka 48 (84,5 % jämfört med 70,0 %, $p < 0,001$). Jämförande PASI-responsfrekvenser beskrivs i tabell 7.

Tabell 7: PASI-responsfrekvenser i ECLIPSE

	Antal patienter (%)	
	guselkumab (N = 534)	sekukinumab (N = 514)
Primär endpoint		
PASI 90-respons vid vecka 48	451 (84,5 %) ^a	360 (70,0 %)
Viktiga sekundära endpoints		
PASI 75-respons vid både vecka 12 och vecka 48	452 (84,6 %) ^b	412 (80,2 %)
PASI 75-respons vid vecka 12	477 (89,3 %) ^c	471 (91,6 %)
PASI 90-respons vid vecka 12	369 (69,1 %) ^c	391 (76,1 %)
PASI 100-respons vid vecka 48	311 (58,2 %) ^c	249 (48,4 %)

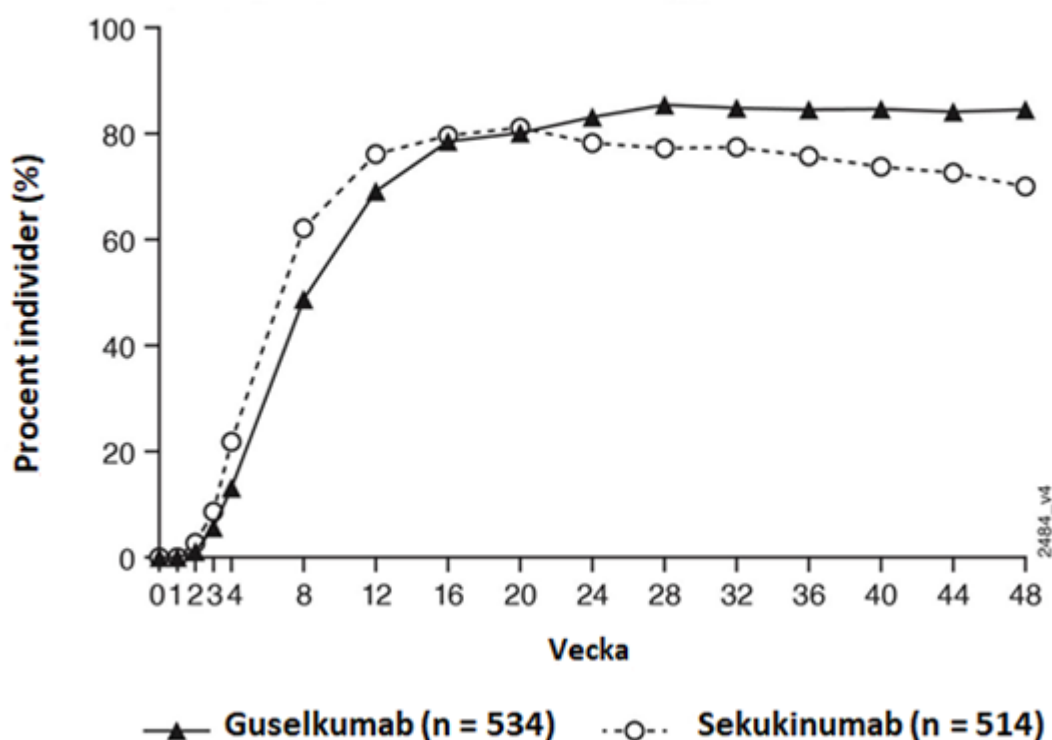
^a p < 0,001 för statistisk överlägsenhet (superiority)

^b p < 0,001 för statistisk jämförbarhet (non-inferiority), p = 0,062 för statistisk överlägsenhet (superiority)

^c formell statistisk analys utfördes inte

PASI 90-responsfrekvens för guselkumab och sekukinumab till och med vecka 48 beskrivs i figur 4.

Figur 4: Procentandel patienter som uppnådde PASI 90-respons till och med vecka 48 per besök (patienter randomiserade i vecka 0) i ECLIPSE



Psoriasisartrit (PsA)

Guselkumab har visat sig förbättra tecken och symtom, fysisk funktion och hälsorelaterad livskvalitet samt minska progressionshastigheten av perifer ledskada hos vuxna patienter med aktiv PsA.

DISCOVER 1 och DISCOVER 2

I två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade fas III-studier (DISCOVER 1 och DISCOVER 2) utvärderades effekt och säkerhet för guselkumab mot placebo hos vuxna patienter med aktiv PsA (≥ 3 svullna och ≥ 3 ömma leder och C-reaktivt protein (CRP) på $\geq 0,3$ mg/dl i DISCOVER 1 och ≥ 5 svullna och ≥ 5 ömma leder och CRP på $\geq 0,6$ mg/dl i DISCOVER 2), trots behandling med konventionella syntetiska (cs)DMARD, apremilast eller icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID). Patienter i dessa studier hade en PsA-diagnos baserad på CASPAR (*Classification criteria for Psoriatic Arthritis*) för en median varaktighet på 4 år. Patienter

med olika subtyper av PsA rekryterades i båda studierna inklusive polyartikulär artrit med avsaknad av reumatoida knutor (40 %), spondylit med perifer artrit (30 %), asymmetrisk perifer artrit (23 %), distalt interfalangealt engagemang (7 %) och artrit mutilans (1 %). Över 65 % och 42 % av patienterna hade entesit respektive daktylit vid baseline, och över 75 % av patienterna hade ≥ 3 % BSA hudengagemang av psoriasis. I DISCOVER 1 och DISCOVER 2 utvärderades 381 respektive 739 patienter som fick behandling med guselkumab 100 mg administrerat vecka 0 och 4 följt av var 8:e vecka (q8w) eller guselkumab 100 mg var 4:e vecka (q4w) eller placebo. Vid vecka 24 gick patienter som fick placebo i båda studierna över till att få guselkumab 100 mg var 4:e vecka. Cirka 58 % av patienterna i båda studierna fortsatte på stabila doser av MTX (≤ 25 mg/vecka).

I båda studierna hade över 90 % av patienterna tidigare använt csDMARD. I DISCOVER 1 hade 31 % av patienterna tidigare fått anti-TNF α -behandling. I DISCOVER 2 var alla patienter naiva för biologisk behandling.

Tecken och symtom

Behandling med guselkumab ledde till signifikanta förbättringar vid mätningar av sjukdomsaktivitet jämfört med placebo vecka 24. Det primära effektmåttet i båda studierna var procent patienter som uppnådde ACR (*American College of Rheumatology*) 20-respons i vecka 24. De viktigaste effektresultaten visas i tabell 8.

Tabell 8: Klinisk respons i DISCOVER 1 och DISCOVER 2

	DISCOVER 1			DISCOVER 2		
	Placebo (N=126)	guselkumab 100 mg q8w (N=127)	guselkumab 100 mg q4w (N=128)	Placebo (N=246)	guselkumab 100 mg q8w (N=248)	guselkumab 100 mg q4w (N=245)
ACR 20-respons						
Vecka 16	25,4 %	52,0 % ^b	60,2 % ^b	33,7 %	55,2 % ^g	55,9 % ^c
Skillnad från placebo (95 % KI)	-	26,7 (15,3, 38,1)	34,8 (23,5, 46,0)	-	21,5 (13,1, 30,0)	22,2 (13,7, 30,7)
Vecka 24	22,2 %	52,0 % ^a	59,4 % ^a	32,9 %	64,1 % ^a	63,7 % ^a
Skillnad från placebo (95 % KI)	-	29,8 (18,6, 41,1)	37,1 (26,1, 48,2)	-	31,2 (22,9, 39,5)	30,8 (22,4, 39,1)
ACR 50-respons						
Vecka 16	12,7 %	22,8 % ^d	26,6 % ^c	9,3 %	28,6 % ^g	20,8 % ^c
Skillnad från placebo (95 % KI)	-	10,2 (1,0, 19,3)	13,9 (4,4, 23,4)	-	19,3 (12,6, 25,9)	11,5 (5,2, 17,7)
Vecka 24	8,7 %	29,9 % ^b	35,9 % ^b	14,2 %	31,5 % ^g	33,1 % ^c
Skillnad från placebo (95 % KI)	-	21,4 (12,1, 30,7)	27,2 (17,6, 36,8)	-	17,2 (10,0, 24,4)	18,8 (11,5, 26,1)
ACR 70-respons						
Vecka 24	5,6 %	11,8 % ^d	20,3 % ^b	4,1 %	18,5 % ^g	13,1 % ^c
Skillnad från placebo (95 % KI)	-	6,4 (-0,3, 13,1)	14,8 (6,9, 22,7)	-	14,5 (9,1, 19,9)	9,0 (4,1, 13,8)
DAS 28 (CRP) förändring av LSMeanⁱ från baseline						
Vecka 24 ^c	-0,70	-1,43 ^b	-1,61 ^b	-0,97	-1,59 ^b	-1,62 ^b
Skillnad från placebo (95 % KI)	-	-0,73 (-0,98, -0,48)	-0,91 (-1,16, -0,66)	-	-0,61 (-0,80, -0,43)	-0,65 (-0,83, -0,47)
Minimal sjukdomsaktivitet (MDA)						
Vecka 24	11,1 %	22,8 % ^f	30,5 % ^e	6,1 %	25,0 % ^e	18,8 % ^e

Skillnad från placebo (95 % KI)	-	11,9 (2,9, 20,9)	19,3 (9,7, 28,9)	-	18,9 (12,8, 25,0)	12,7 (7,0, 18,4)
Patienter med ≥ 3 % BSA and IGA ≥ 2						
	n=78	n=82	n=89	n=183	n=176	n=184
IGA respons^h						
Vecka 24	15,4 %	57,3 % ^b	75,3 % ^b	19,1 %	70,5 % ^b	68,5 % ^b
Skillnad från placebo (95 % KI)	-	42,0 (28,9, 55,1)	60,0 (48,3, 71,8)	-	50,9 (42,2, 59,7)	49,8 (41,2, 58,4)
PASI 90-respons						
Vecka 16	10,3 %	45,1 % ^e	52,8 % ^e	8,2 %	55,1 % ^e	53,8 % ^e
Skillnad från placebo (95 % KI)	-	34,9 (22,2, 47,6)	42,6 (30,5, 54,8)	-	46,6 (38,4, 54,8)	45,6 (37,6, 53,6)
Vecka 24	11,5 %	50,0 % ^e	62,9 % ^e	9,8 %	68,8 % ^e	60,9 % ^e
Skillnad från placebo (95 % KI)	-	38,6 (25,8, 51,4)	51,7 (39,7, 63,7)	-	58,6 (50,6, 66,6)	51,3 (43,2, 59,3)

^a p < 0,001 (primärt effektmått)

^b p < 0.001 (huvudsakligt sekundärt effektmått)

^c p = 0,006 (huvudsakligt sekundärt effektmått)

^d inte statistiskt signifikant p=0,086 (huvudsakligt sekundärt effektmått)

^e nominellt p < 0,001

^e nominellt p= 0,012

^g inte formellt testad i det hierarkiska testförfarandet, nominellt p < 0.001 (huvudsakligt sekundärt effektmått)

^h definierat som ett IGA-respons 0 (klar) eller 1 (minimal) och ≥ 2 -gradig minskning från baseline för poäng på IGA-psoriasis

ⁱ förändring av LSmean = förändring av minsta kvadratmedelvärde

Klinisk respons bibehölls fram till vecka 52 enligt bedömning med ACR 20/50/70, DAS 28 (CRP), MDA, IGA och PASI 90-responsfrekvenser i DISCOVER 1 och DISCOVER 2 (se tabell 9).

Tabell 9: Klinisk respons i DISCOVER 1 och DISCOVER 2 vid vecka 52^a

	<u>DISCOVER 1</u>		<u>DISCOVER 2</u>	
	guselkumab 100 mg q8w	guselkumab 100 mg q4w	guselkumab 100 mg q8w	guselkumab 100 mg q4w
ACR 20				
N ^b	112	124	234	228
% respons	67,9 %	75,8 %	79,1 %	75,9 %
ACR 50				
N ^b	113	124	234	228
% respons	43,4 %	55,6 %	51,3 %	49,1 %
ACR 70				
N ^b	114	124	234	228
% respons	28,9 %	29,8 %	29,5 %	28,1 %
DAS 28 (CRP) förändring från baseline				
N ^c	112	123	234	227
Medelvärde (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 och IGA ≥ 2 vid baseline				
IGA-respons				
N ^b	75	88	170	173
% respons	69,3 %	83,0 %	77,1 %	84,4 %

PASI 90				
N ^b	75	88	170	173
% respons	66,7 %	76,1 %	77,1 %	81,5 %

^a Det fanns ingen placeboarm efter vecka 24.

^b Utvärderbara patienter med en observerad responsstatus.

^c Patienterna har en observerad förändring från baseline.

Klinisk respons bibehölls fram till vecka 100 enligt bedömning med ACR 20/50/70, DAS 28 (CRP), MDA, IGA och PASI 90-responsfrekvenser i DISCOVER 2 (se tabell 10).

Tabell 10: Klinisk respons i DISCOVER 2 vid vecka 100^a

	guselkumab 100 mg q8w	guselkumab 100 mg q4w
ACR 20		
N ^b	223	219
% respons	82,1 %	84,9 %
ACR 50		
N ^b	224	220
% respons	60,7 %	62,3 %
ACR 70		
N ^b	224	220
% respons	39,3 %	38,6 %
DAS 28 (CRP) förändring från baseline		
N ^c	223	219
Medelvärde (SD)	-2,37 (1,215)	-2,36 (1,120)
MDA		
N ^b	224	220
% respons	44,6 %	42,7 %
<i>Patienter med ≥ 3 % BSA och IGA ≥ 2 vid baseline</i>		
IGA-respons		
N ^b	165	170
% respons	76,4 %	82,4 %
PASI 90		
N ^b	164	170
% respons	75,0 %	80,0 %

^a Det fanns ingen placeboarm efter vecka 24.

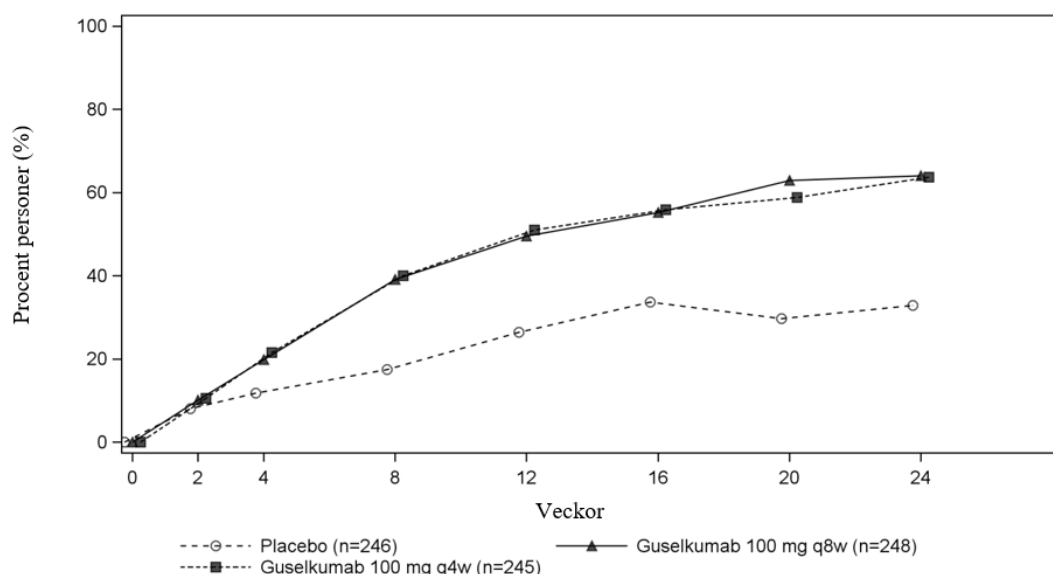
^b Utvärderbara patienter med en observerad responsstatus.

^c Patienterna har en observerad förändring från baseline.

Respons över tid

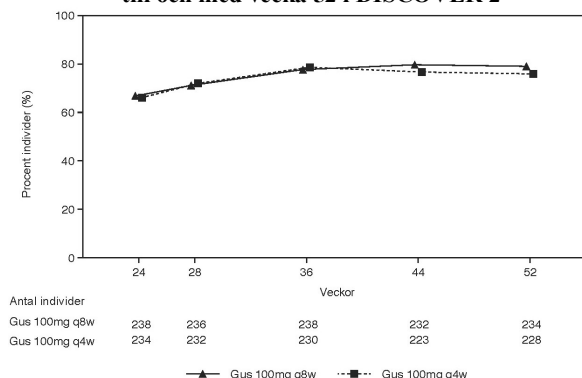
I DISCOVER 2 observerades ett högre ACR 20-respons i båda guselkumabgrupperna jämfört med placebo så tidigt som vecka 4 och skillnaden i behandlingseffekt fortsatte att öka över tid till och med vecka 24 (figur 5).

Figur 5: ACR 20-respons vid besök till och med vecka 24 i DISCOVER 2

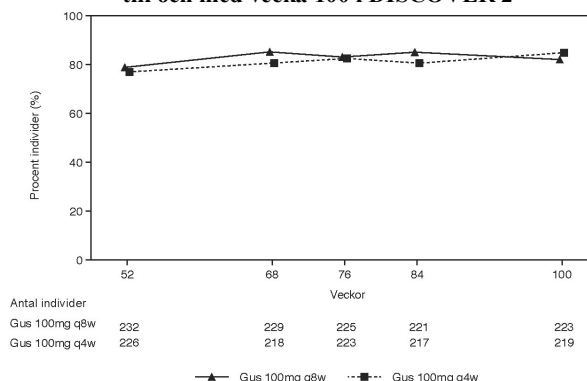


För patienter som fick kontinuerlig behandling med guselkumab vid vecka 24 i DISCOVER 2, bibehölls ACR 20-responsen från vecka 24 till vecka 52 (se figur 6). För patienter som fick kontinuerlig behandling med guselkumab vid vecka 52 bibehölls ACR 20-responsen från vecka 52 till vecka 100 (se figur 7).

Figur 6: ACR 20-respons vid varje besök från vecka 24 till och med vecka 52 i DISCOVER 2



Figur 7: ACR 20-respons vid varje besök från vecka 52 till och med vecka 100 i DISCOVER 2



Responsen som observerades i guselkumabgrupperna var likartade oavsett samtidig användning av csDMARD, inklusive MTX (DISCOVER 1 och 2). Dessutom visade undersökning av ålder, kön, etnicitet, kroppsvikt och tidigare användning av csDMARD (DISCOVER 1 och 2) och tidigare användning av anti-TNF α (DISCOVER 1) inte på några skillnader i respons på guselkumab bland dessa undergrupper.

I DISCOVER 1 och 2 sågs förbättringar i alla komponenter av ACR-poäng inklusive patientens bedömning av smärta. I vecka 24 i båda studierna var andelen patienter som uppnådde ett modifierat PsARC (*PsA response criteria*)-respons större i guselkumabgrupperna jämfört med placebo. PsARC-responsen bibehölls från vecka 24 till vecka 52 i DISCOVER 1 och vecka 100 i DISCOVER 2.

Daktylit och entesit bedömdes baserat på sammanslagna data från DISCOVER 1 och 2. Hos patienter med daktylit vid baseline var andelen patienter med utläkt daktylit vecka 24 större i gruppen som fick guselkumab var 8:e vecka (59,4 %, nominellt $p < 0,001$) och gruppen var 4:e vecka (63,5 %, $p = 0,006$) jämfört med placebo (42,2 %). Hos patienter med entesit vid baseline var andelen patienter med utläkt entesit vecka 24 större i gruppen som fick guselkumab var 8:e vecka (49,6%, nominellt $p < 0,001$) och gruppen var 4:e vecka (44,9%, $p = 0,006$) jämfört med placebo (29,4%). Vid vecka 52

var andelen patienter med utläkt daktylit (81,2 % i gruppen som fick guselkumab var 8:e vecka och 80,4 % gruppen som fick guselkumab var 4:e vecka) och utläkt entesit (62,7 % i gruppen som fick guselkumab var 8:e vecka och 60,9 % gruppen som fick guselkumab var 4:e vecka) bibehållen. I DISCOVER 2, bland patienter med daktylit och entesit vid baseline, var andelen patienter med utläkt daktylit (91,1 % i gruppen som fick guselkumab var 8:e vecka och 82,9 % i i gruppen som fick guselkumab var 4:e vecka) och utläkt entesit (77,5 % i gruppen som fick guselkumab var 8:e vecka 67,7 % i gruppen som fick guselkumab var 4:e vecka) bibehållen vid vecka 100.

I DISCOVER 1 och 2 visade patienter behandlade med guselkumab som hade spondylit med perifer artrit som primär manifestation större förbättring från baseline i BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) jämfört med placebo i vecka 24. Förbättring i BASDAI bibehölls från vecka 24 till vecka 52 i DISCOVER 1 och vecka 100 i DISCOVER 2.

Radiografiskt svar

I DISCOVER 2 uppmättes hämning av progression av strukturell skada radiografiskt och uttrycktes som genomsnittlig förändring från baseline i total modifierad vdH-S (*van der Heijde-Sharp*)-poäng. Vecka 24 visade gruppen som fick guselkumab var 4:e vecka statistiskt signifikant lägre radiografisk progression och gruppen som fick guselkumab var 8:e vecka visade numeriskt lägre progression jämfört med placebo (tabell 11). Den observerade nyttan av dosering av guselkumab var 4:e vecka för hämning av radiografisk progression (dvs. mindre genomsnittlig förändring från baseline i total modifierad vdH-S-poäng i gruppen som fick behandling var 4:e vecka mot placebo) var mest uttalad hos patienter med både högt C-reaktivt protein och högt antal leder med erosioner vid baseline.

Tabell 11: Förändring från baseline i total modifierad vdH-S-poäng vid vecka 24 i DISCOVER 2

	N	LSMean förändring ^c (95 % KI ^d) från baseline i modifierad vdH-S-poäng vid vecka 24
Placebo	246	0,95 (0,61, 1,29)
guselkumab 100 mg q8w	248	0,52 ^a (0,18, 0,86)
guselkumab 100 mg q4w	245	0,29 ^b (-0,05, 0,63)

^a inte statistiskt signifikant p = 0,068 (huvudsakligt sekundärt effektmått)

^b p = 0,006 (huvudsakligt sekundärt effektmått)

^c LSmean change = förändring av minsta kvadratmedelvärde

^d KI = konfidensintervall

Vid vecka 52 och vecka 100 var den genomsnittliga förändringen från baseline i total modifierad vdH-S likartad i grupperna som fick guselkumab var 8:e vecka och var 4:e vecka (tabell 12).

Tabell 12: Förändring från baseline i total modifierad vdH-S-poäng vid vecka 52 och vecka 100 i DISCOVER 2

	N ^a	Genomsnittlig förändring (SD ^b) från baseline i total modifierad vdH-S-poäng
Vecka 52		
guselkumab 100 mg q8w	235	0,97 (3,623)
guselkumab 100 mg q4w	229	1,07 (3,843)
Vecka 100		
guselkumab 100 mg q8w	216	1,50 (4,393)
guselkumab 100 mg q4w	211	1,68 (7,018)

^a Utvärderbara patienter med observerad förändring i den specificerade tidsperioden

^b SD = standardavvikelse

Anm: ingen placebogrupp efter vecka 24

Fysisk funktion och hälsorelaterad livskvalitet

I DISCOVER 1 och 2 visade patienter behandlade med guselkumab signifikant förbättring (p < 0,001) i fysisk funktion jämfört med placebo enligt bedömning med HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire-Disability Index*) vid vecka 24. Förbättring av HAQ-DI bibehölls från vecka 24 till vecka 52 i DISCOVER 1 och vecka 100 i DISCOVER 2.

En signifikant större förbättring från baseline för poäng i SF-36 Physical Component Summary (PCS) observerades hos patienter som fick behandling med guselkumab jämfört med placebo vid vecka 24 i DISCOVER 1 ($p < 0,001$ för båda doseringsgrupperna) och DISCOVER 2 ($p = 0,006$ för gruppen som fick behandling var 4:e vecka). Vecka 24 observerades en större ökning från baseline i FACIT-F (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*)-poäng hos patienter som behandlades med guselkumab jämfört med placebo i båda studierna. I DISCOVER 2 observerades en större förbättring av hälsorelaterad livskvalitet uppmätt med DLQI (Dermatology Life Quality Index) hos patienter som behandlades med guselkumab jämfört med placebo vid vecka 24. Förbättringar av SF-36-, FACIT-F- och DLQI-poäng bibehölls från vecka 24 till vecka 52 i DISCOVER 1 och vecka 100 i DISCOVER 2.

Ulcerös kolit

Effekt och säkerhet för guselkumab utvärderades i två multicenter, randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade fas III-studier (QUASAR induktionsstudie och QUASAR underhållsstudie) på vuxna patienter med måttlig till svår aktiv ulcerös kolit som hade otillräckligt svar på eller intolerans mot kortikosteroider, konventionella immunmodulerare (AZA, 6-MP), biologisk behandling (TNF-blockerare, vedolizumab) och/eller Januskinashämmare (JAK). Dessutom utvärderades effekt och säkerhet för guselkumab i en randomiserad, dubbelblindad, placebokontrollerad, fas IIb-studie för bestämmande av induktionsdos (QUASAR dosbestämmandestudie för induktionsdosen) som omfattade en liknande patientpopulation med ulcerös kolit som fas III-induktionsstudien.

Sjukdomsaktiviteten bedömdes med den modifierade Mayo-poängen (mMS), en Mayo-poäng med 3 komponenter (0–9) som består av summan av följande delpoäng (0 till 3 för varje delpoäng): avföringsfrekvens (SFS), rektal blödning (RBS) och fynd vid centralt granskad endoskopi (ES). Måttlig till svår aktiv ulcerös kolit definierades som en mMS mellan 5 och 9, en $RBS \geq 1$ och en ES på 2 (definierad som markerat erytem, avsaknad av kärlmönster, rodnad med kontakt- eller spontanblödning och/eller erosioner) eller en ES på 3 (definierad som spontan blödning och ulceration).

Induktionsstudie: QUASAR IS

I induktionsstudien QUASAR IS randomiserades patienterna i förhållandet 3:2 till att få antingen 200 mg guselkumab eller placebo genom intravenös infusion vecka 0, 4 och 8. Totalt utvärderades 701 patienter. Vid baseline var medianvärdet för mMS 7, med 35,5 % av patienterna med ett mMS vid baseline på 5 till 6 och 64,5 % med ett mMS på 7 till 9 och 67,9 % av patienterna med ett ES vid baseline på 3. Medianåldern var 39 år (varierande från 18 till 79 år), 43,1 % var kvinnor och 72,5 % identifierade sig som vita, 21,4 % som asiater och 1 % som svarta.

Patienterna som deltog fick använda oförändrade doser av orala aminosalicylater, MTX, 6-MP, AZA och/eller orala kortikosteroider. Vid baseline fick 72,5 % av patienterna aminosalicylater, 20,8 % av patienterna fick immunmodulerande läkemedel (MTX, 6-MP eller AZA) och 43,1 % av patienterna fick kortikosteroider. Samtidig behandling med biologiska läkemedel eller JAK-hämmare var inte tillåten.

Totalt 49,1 % av patienterna hade tidigare sviktat på minst en behandling med biologiska läkemedel och/eller JAK-hämmare. Av dessa patienter hade 87,5 %, 54,1 % respektive 18 % tidigare sviktat på TNF-blockerare, vedolizumab eller JAK-hämmare, och 47,4 % hade sviktat på behandling med två eller flera av dessa behandlingar. Totalt 48,4 % av patienterna var naiva för biologiska läkemedel och JAK-hämmare, och 2,6 % hade tidigare fått men inte sviktat på biologiskt läkemedel eller JAK-hämmare.

Det primära effektmåttet var klinisk remission enligt mMS vid vecka 12. Sekundära effektmått vid vecka 12 inkluderade symtomatisk remission, endoskopisk läkning, klinisk respons, histologisk endoskopisk läkning av slemhinnan, trötthetsrespons och IBDQ-remission (tabell 13). Signifikant större andelar av patienterna var i klinisk remission vid vecka 12 i gruppen som behandlades med guselkumab jämfört med placebogruppen.

Tabell 13: Andel patienter som uppnådde effektmått vid vecka 12 i QUASAR IS

Effektmått	Placebo %	Guselkumab 200 mg intravenös induktion ^a %	Skillnad i behandlingseffekt (95 % KI)
Klinisk remission^b			
Total population	8 % (N=280)	23 % (N=421)	15 % (10 %, 20 %) ^c
Bio- och JAK-hämmarnaiva ^d	12 % (N=137)	32 % (N=202)	20 % (12 %, 28 %)
Tidigare svikt på biologiska läkemedel och/eller JAK-hämmare ^e	4 % (N=136)	13 % (N=208)	9 % (3 %, 14 %)
Symtomatisk remission^f			
Total population	21 % (N=280)	50 % (N=421)	29 % (23 %, 36 %) ^c
Bio- och JAK-hämmarnaiva ^d	26 % (N=137)	60 % (N=202)	34 % (24 %, 44 %)
Tidigare svikt på biologiska läkemedel och/eller JAK-hämmare ^e	14 % (N=136)	38 % (N=208)	24 % (16 %, 33 %)
Endoskopisk läkning^g			
Total population	11 % (N=280)	27 % (N=421)	16 % (10 %, 21 %) ^c
Bio- och JAK-hämmarnaiva ^d	17 % (N=137)	38 % (N=202)	21 % (12 %, 30 %)
Tidigare svikt på biologiska läkemedel och/eller JAK-hämmare ^e	5 % (N=136)	15 % (N=208)	10 % (4 %, 16 %)
Klinisk respons^h			
Total population	28 % (N=280)	62 % (N=421)	34 % (27 %, 41 %) ^c
Bio- och JAK-hämmarnaiva ^d	35 % (N=137)	71 % (N=202)	36 % (26 %, 46 %)
Tidigare svikt på biologiska läkemedel och/eller JAK-hämmare ^e	20 % (N=136)	51 % (N=208)	32 % (22 %, 41 %)
Histologisk endoskopisk slemhinne-läckningⁱ			
Total population	8 % (N=280)	24 % (N=421)	16 % (11 %, 21 %) ^c
Bio- och JAK-hämmarnaiva ^d	11 % (N=137)	33 % (N=202)	22 % (13 %, 30 %)
Tidigare svikt på biologiska läkemedel och/eller JAK-hämmare ^e	4 % (N=136)	13 % (N=208)	9 % (3 %, 15 %)
Trötthetsrespons^j			
Total population	21 % (N=280)	41 % (N=421)	20 % (13 %, 26 %) ^c
Bio- och JAK-hämmarnaiva ^d	29 % (N=137)	42 % (N=202)	12 % (2 %, 23 %)
Tidigare svikt på biologiska läkemedel och/eller JAK-hämmare ^e	13 % (N=136)	38 % (N=208)	25 % (17 %, 34 %)
IBDQ-remission^k			
Total population	30 % (N=280)	51 % (N=421)	22 % (15 %, 29 %) ^c
Bio- och JAK-hämmarnaiva ^d	34 % (N=137)	62 % (N=202)	28 % (18 %, 38 %)
Tidigare svikt på biologiska läkemedel och/eller JAK-hämmare ^e	24 % (N=136)	39 % (N=208)	15 % (5 %, 25 %)

a	200 mg guselkumab som en intravenös induktionsdos vecka 0, 4 och 8.
b	En delpoäng för avföringsfrekvens på 0 eller 1 och ingen ökning från baseline, en delpoäng för rektal blödning på 0 och en delpoäng för endoskopi på 0 eller 1 utan rodnad med kontakt- eller spontanblödning.
c	$p < 0,001$, justerad skillnad i behandlingseffekt (95 % KI) baserad på Cochran-Mantel-Haenszel-metoden (justerad för stratifieringsfaktorer: status för misslyckande med biologiska läkemedel och/eller JAK-hämmare och samtidig användning av kortikosteroider vid baseline).
d	7 patienter i placebogruppen och 11 patienter i guselkumabgruppen hade tidigare behandlats med biologiska läkemedel eller JAK-hämmare, men inte sviktat på behandlingen.
e	Inkluderar otillräcklig respons, utebliven respons eller intolerans mot biologisk behandling (TNF-blockerare, vedolizumab) och/eller JAK-hämmare för ulcerös kolit.
f	En delpoäng för avföringsfrekvens på 0 eller 1 och ingen ökning från induktionsbaseline och en delpoäng för rektal blödning på 0.
g	En delpoäng för endoskopi på 0 eller 1 utan rodnad med kontakt- eller spontanblödning.
h	Minskning från induktionsbaseline i den modifierade Mayo-poängen med ≥ 30 % och ≥ 2 poäng, med antingen en minskning på ≥ 1 poäng från baseline i delpoängen för rektal blödning eller en delpoäng för rektal blödning på 0 eller 1.
i	En kombination av histologisk läkning [neutrofil infiltration i < 5 % av kryptorna, ingen kryptdestruktion och inga erosioner, ulcerationer eller granulationsvävnad enligt Geboes graderingssystem] och endoskopisk läkning enligt definitionen ovan.
j	Trötthet bedömdes med hjälp av <i>PROMIS-Fatigue Short form 7a</i> . Trötthetsrespons definierades som en ≥ 7 -poängs förbättring från baseline, vilket anses vara kliniskt meningsfullt.
k	<i>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire</i> totalpoäng ≥ 170 .

QUASAR IS och QUASAR dosbestämmandestudie för induktionsdosen omfattade också 48 patienter med en mMS vid baseline på 4, inklusive en ES på 2 eller 3 och en RBS ≥ 1 . Hos patienter med en mMS vid baseline på 4 var effekten av guselkumab jämfört med placebo, mätt som klinisk remission, klinisk respons och endoskopisk läkning vid vecka 12, jämförbar med den totala populationen med måttlig till svår aktiv ulcerös kolit.

Delpoäng för rektal blödning och avföringsfrekvens

Minskning av delpoäng för rektal blödning och avföringsfrekvens observerades redan vecka 2 hos patienter som behandlades med guselkumab och fortsatte att minska till och med vecka 12.

Underhållsstudie: QUASAR MS

I QUASAR MS utvärderades 568 patienter som uppnått klinisk respons 12 veckor efter första intravenös administrering av guselkumab i antingen QUASAR IS eller från QUASAR dosbestämmandestudie för induktionsdosen. I QUASAR MS randomiserades dessa patienter till att få en subkutan underhållsbehandling med antingen 100 mg guselkumab var 8:e vecka, 200 mg guselkumab var 4:e vecka eller placebo i 44 veckor.

Det primära effektmåttet var klinisk remission enligt mMS vid vecka 44. Sekundära effektmått vid vecka 44 inkluderade, men var inte begränsade till, symtomatisk remission, endoskopisk läkning, kortikosteroidfri klinisk remission, histologisk endoskopisk läkning av slemhinnan, trötthetsrespons och IBDQ-remission (tabell 14).

Signifikant större andelar av patienterna var i klinisk remission vid vecka 44 i båda grupperna som behandlades med guselkumab jämfört med placebo.

Tabell 14: Andel patienter som uppnådde effektmått vid vecka 44 i QUASAR MS

Effektmått	Placebo %	Guselkumab 100 mg var 8:e vecka subkutan injektion ^a %	Guselkumab 200 mg var 4:e vecka subkutan injektion ^b %	Skillnad i behandlingseffekt (95 % KI)	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Klinisk remission ^c					
Total population ^d	19 % (N=190)	45 % (N=188)	50 % (N=190)	25 % (16 %, 34 %) ^e	30 % (21 %, 38 %) ^e
Bio- och JAK- hämmar-naiva ^f	26 % (N=108)	50 % (N=105)	58 % (N=96)	24 % (12 %, 36 %)	29 % (17 %, 41 %)
Tidigare svikt på biologiska läkemedel och/eller JAK-hämmare ^g	8 % (N=75)	40 % (N=77)	40 % (N=88)	30 % (19 %, 42 %)	32 % (21 %, 44 %)

Symtomatisk remission^h					
Total population ^d	37 % (N=190)	70 % (N=188)	69 % (N=190)	32 % (23 %, 41 %)°	31 % (21 %, 40 %)°
Bio- och JAK-hämmar-naiva ^f	46 % (N=108)	74 % (N=105)	76 % (N=96)	28 % (15 %, 40 %)	28 % (15 %, 41 %)
Tidigare svikt på biologiska läkemedel och/eller JAK-hämmare ^g	24 % (N=75)	65 % (N=77)	60 % (N=88)	39 % (26 %, 52 %)	37 % (23 %, 50 %)
Kortikosteroidfri klinisk remissionⁱ					
Total population ^d	18 % (N=190)	45 % (N=188)	49 % (N=190)	26 % (17 %, 34 %)°	29 % (20 %, 38 %)°
Bio- och JAK-hämmar-naiva ^f	26 % (N=108)	50 % (N=105)	56 % (N=96)	24 % (12 %, 36 %)	27 % (14 %, 39 %)
Tidigare svikt på biologiska läkemedel och/eller JAK-hämmare ^g	7 % (N=75)	40 % (N=77)	40 % (N=88)	32 % (21 %, 43 %)	34 % (23 %, 45 %)
Endoskopisk läkning^j					
Total population ^d	19 % (N=190)	49 % (N=188)	52 % (N=190)	30 % (21 %, 38 %)°	31 % (22 %, 40 %)°
Bio- och JAK-hämmar-naiva ^f	26 % (N=108)	53 % (N=105)	59 % (N=96)	27 % (15 %, 40 %)	30 % (18 %, 42 %)
Tidigare svikt på biologiska läkemedel och/eller JAK-hämmare ^g	8 % (N=75)	45 % (N=77)	42 % (N=88)	36 % (24 %, 48 %)	35 % (23 %, 46 %)
Histologisk endoskopisk slemhinnekläkning^k					
Total population ^d	17 % (N=190)	44 % (N=188)	48 % (N=190)	26 % (17 %, 34 %)°	30 % (21 %, 38 %)°
Bio- och JAK-hämmar-naiva ^f	23 % (N=108)	50 % (N=105)	56 % (N=96)	26 % (14 %, 38 %)	30 % (17 %, 42 %)
Tidigare svikt på biologiska läkemedel och/eller JAK-hämmare ^g	8 % (N=75)	38 % (N=77)	39 % (N=88)	28 % (16 %, 39 %)	31 % (20 %, 43 %)
Klinisk respons^l					
Total population ^d	43 % (N=190)	78 % (N=188)	75 % (N=190)	34 % (25 %, 43 %)°	31 % (21 %, 40 %)°
Bio- och JAK-hämmar-naiva ^f	54 % (N=108)	83 % (N=105)	81 % (N=96)	29 % (17 %, 41 %)	26 % (14 %, 39 %)
Tidigare svikt på biologiska läkemedel och/eller JAK-hämmare ^g	28 % (N=75)	70 % (N=77)	67 % (N=88)	41 % (27 %, 54 %)	39 % (26 %, 53 %)
Bibehållen klinisk remission vid vecka 44 hos patienter som uppnått klinisk remission 12 veckor efter induktionsdosen					
Total population ^q	34 % (N=59)	61 % (N=66)	72 % (N=69)	26 % (9 %, 43 %)° ^m	38 % (23 %, 54 %)°
Bio- och JAK-hämmar-naiva ^f	34 % (N=41)	65 % (N=43)	79 % (N=48)	31 % (9 %, 51 %)	45 % (25 %, 62 %)
Tidigare svikt på biologiska läkemedel och/eller JAK-hämmare ^g	27 % (N=15)	60 % (N=20)	56 % (N=18)	33 % (-1 %, 62 %)	29 % (-6 %, 59 %)
Endoskopisk normaliseringⁿ					
Total population ^d	15 % (N=190)	35 % (N=188)	34 % (N=190)	18 % (10 %, 27 %)°	17 % (9 %, 25 %)°
Bio- och JAK-hämmar-naiva ^f	20 % (N=108)	38 % (N=105)	42 % (N=96)	17 % (6 %, 29 %)	17 % (6 %, 29 %)

Tidigare svikt på biologiska läkemedel och/eller JAK-hämmare ^g	8 % (N=75)	31 % (N=77)	24 % (N=88)	21 % (10 %, 33 %)	16 % (6 %, 26 %)
Trötthetsrespons^o					
Total population ^d	29 % (N=190)	51 % (N=188)	43 % (N=190)	20 % (11 %, 29 %) ^e	13% (3%, 22%) ^m
Bio- och JAK-hämmar-naiva ^f	36 % (N=108)	51 % (N=105)	53 % (N=96)	15 % (2 %, 28 %)	16 % (3 %, 29 %)
Tidigare svikt på biologiska läkemedel och/eller JAK-hämmare ^g	19 % (N=75)	47 % (N=77)	32 % (N=88)	27 % (13 %, 40 %)	13 % (1 %, 26 %)
IBDQ remission^p					
Total population ^d	37 % (N=190)	64 % (N=188)	64 % (N=190)	26 % (17 %, 36 %) ^e	26 % (16 %, 35 %) ^e
Bio- och JAK-hämmar-naiva ^f	49 % (N=108)	68 % (N=105)	74 % (N=96)	19 % (6 %, 32 %)	24 % (11 %, 37 %)
Tidigare svikt på biologiska läkemedel och/eller JAK-hämmare ^g	19 % (N=75)	58 % (N=77)	53 % (N=88)	38 % (26 %, 50 %)	35 % (23 %, 48 %)

^a 100 mg guselkumab som en subkutan injektion var 8:e vecka efter induktionsbehandlingen.

^b 200 mg guselkumab som en subkutan injektion var 4:e vecka efter induktionsbehandlingen.

^c En delopöng för avföringsfrekvens på 0 eller 1 och ingen ökning från baseline, en delopöng för rektal blödning på 0 och en delopöng för endoskopi på 0 eller 1 utan rodnad med kontakt- eller spontanblödning.

^d Patienter som uppnått klinisk respons 12 veckor efter intravenös administrering av guselkumab i antingen QUASAR induktionsstudie eller QUASAR dosbestämmandestudie för induktionsdosen.

^e $p < 0.001$, justerad skillnad i behandlingseffekt (95 % KI) baserad på Cochran-Mantel-Haenszel-metoden justerad för stratifieringsfaktorer.

^f 7 patienter i placebogruppen, 6 patienter i gruppen som fick 100 mg guselkumab och 6 patienter i gruppen som fick 200 mg guselkumab hade tidigare behandlats med biologiska läkemedel eller JAK-hämmare, men inte sviktat på behandlingen.

^g Inkluderar otillräcklig respons, utebliven respons eller intolerans mot biologisk behandling (TNF-blockerare, vedolizumab) och/eller JAK-hämmare för ulcerös kolit.

^h En delopöng för avföringsfrekvens på 0 eller 1 och ingen ökning från baseline vid induktion, och en delopöng för rektal blödning på 0.

ⁱ Inget behov av behandling med kortikosteroider under minst 8 veckor före vecka 44 och som också uppfyller kriterierna för klinisk remission vecka 44.

^j En delopöng för endoskopi på 0 eller 1 utan rodnad med kontakt- eller spontanblödning.

^k En kombination av histologisk läkning [neutrofil infiltration i < 5 % av kryptorna, ingen kryptdestruktion och inga erosioner, ulcerationer eller granulationsvävnad enligt Geboes graderingssystem] och endoskopisk läkning enligt definitionen ovan.

^l Minskning från induktionsbaseline i den modifierade Mayo-poängen med ≥ 30 % och ≥ 2 poäng, med antingen en minskning på ≥ 1 poäng från baseline i delopöngen för rektal blödning eller en delopöng för rektal blödning på 0 eller 1.

^m $p < 0.01$, justerad skillnad i behandlingseffekt (95 % KI) baserad på Cochran-Mantel-Haenszel-metoden justerad för stratifieringsfaktorer för randomisering.

ⁿ En delopöng för endoskopi på 0.

^o Trötthet bedömdes med hjälp av *PROMIS-Fatigue Short form 7a*. Trötthetsrespons definierades som en ≥ 7 -poängs förbättring från induktionsbaseline, vilket anses vara kliniskt meningsfullt.

^p *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* totalpoäng ≥ 170 .

^q Individer som uppnått klinisk remission 12 veckor efter första intravenösa administreringen av guselkumab i antingen QUASAR induktionsstudie eller QUASAR dosbestämmandestudien för induktionsdosen.

^r 3 patienter i placebogruppen, 3 patienter i gruppen som fick guselkumab 100 mg och 3 patienter i gruppen som fick 200 mg guselkumab hade tidigare exponerats för biologiska läkemedel eller JAK-hämmare men inte sviktat på behandlingen.

I QUASAR IS och QUASAR MS visades genomgående effekt och säkerhet för guselkumab oavsett ålder, kön, etnicitet, kroppsvikt och tidigare behandling med biologiskt läkemedel eller JAK-hämmare.

I QUASAR MS hade patienter med hög inflammatorisk börda efter avslutad induktionsdosering bättre resultat av 200 mg guselkumab subkutant var 4:e vecka jämfört med 100 mg subkutant var 8:e vecka. Kliniskt meningsfulla numeriska skillnader på > 15 % observerades mellan de två dosgrupperna av guselkumab bland patienter med en CRP-nivå på > 3 mg/l efter avslutad induktionsdosering för följande effektmått vid vecka 44: klinisk remission (48 % 200 mg var 4:e vecka jämfört med 30 % 100 mg var 8:e vecka), bibehållande av klinisk remission (88 % 200 mg var 4:e vecka mot 50 % 100 mg var 8:e vecka), kortikosteroidfri klinisk remission (46 % 200 mg var 4:e vecka mot 30 %

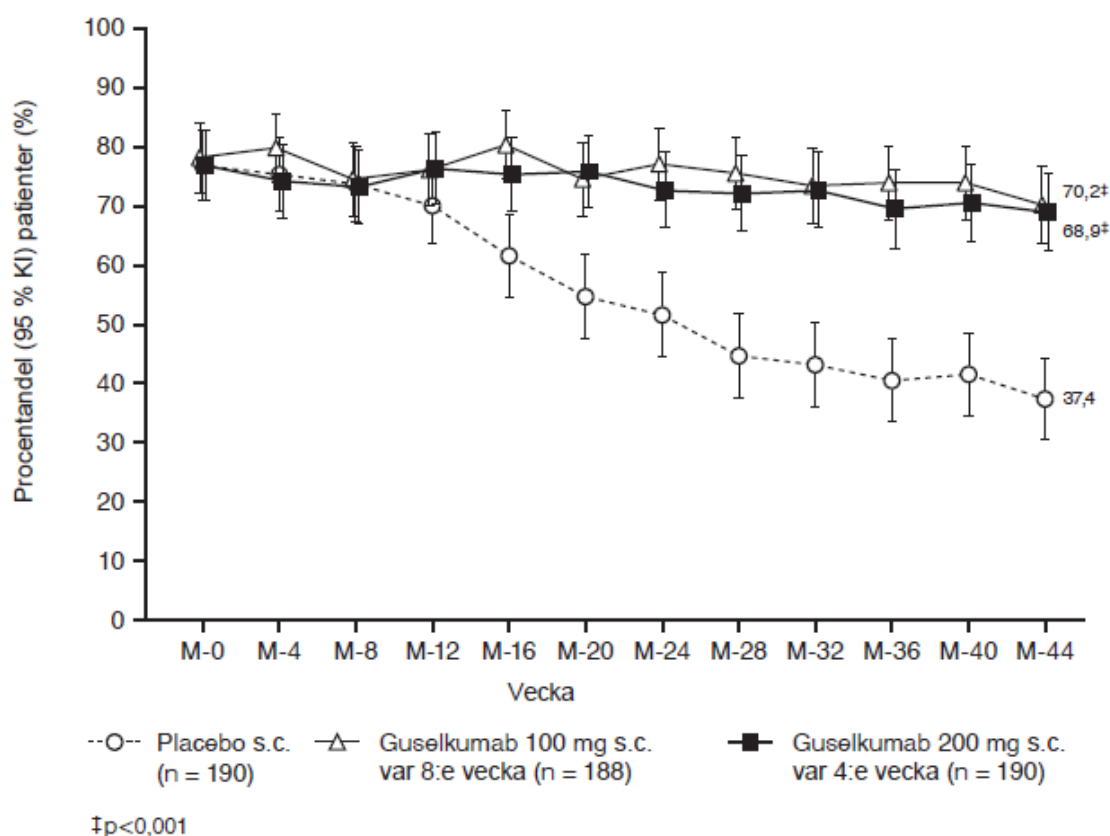
100 mg var 8:e vecka), endoskopisk läkning (52 % 200 mg var 4:e vecka mot 35 % 100 mg var 8:e vecka) och histologisk-endoskopisk läkning av slemhinnan (46 % 200 mg var 4:e vecka mot 29 % 100 mg var 8:e vecka).

I QUASAR MS ingick 31 patienter med en mMS vid induktionsbaseline på 4, inklusive en ES på 2 eller 3 och en RBS ≥ 1 , som uppnådde klinisk respons 12 veckor efter den första intravenös administreringen av guselkumab i QUASAR IS eller QUASAR dosbestämmandestudie för induktionsdosen. Hos dessa patienter var effekten av guselkumab jämfört med placebo, mätt som klinisk remission, klinisk respons och endoskopisk läkning vid vecka 44, i linje med den totala populationen.

Symtomatisk remission över tid

I QUASAR MS upprätthölls symtomatisk remission, definierad som delpoäng för avföringsfrekvens på 0 eller 1 och ingen ökning från induktionsbaseline, och en delpoäng för rektal blödning på 0, till och med vecka 44 i båda behandlingsgrupperna med guselkumab, medan en minskning observerades i placebogruppen (figur 8):

Figur 8: Andel patienter i symtomatisk remission till och med vecka 44 i QUASAR MS



Behandlingssvar vecka 24 hos patienter med förlängd behandlingstid med guselkumab

Guselkumab-behandlade patienter som inte uppvisade klinisk respons vid induktionsvecka 12 fick 200 mg guselkumab subkutant vid vecka 12, 16 och 20. I QUASAR IS uppnådde 66/120 (55 %) guselkumab-behandlade patienter som inte uppvisade klinisk respons vid induktionsvecka 12 klinisk respons vid vecka 24. De som svarade på guselkumab vecka 24 gick in i QUASAR MS och fick 200 mg guselkumab subkutant var 4:e vecka. Vid vecka 44 i QUASAR MS hade 83/123 (67 %) av dessa patienter bibehållen klinisk respons och 37/123 (30 %) uppnådde klinisk remission.

Dosjustering vid tappad effekt av guselkumab

Nitton patienter som fick 100 mg guselkumab subkutant var 8:e vecka och som tappade effekt av behandlingen (10 %) mellan vecka 8 och 32 i QUASAR MS fick en blindad dosjustering till 200 mg

guselkumab subkutant var 4:e vecka. 11 av dessa patienter (58 %) uppnådde symtomatisk respons och 5 patienter (26 %) uppnådde symtomatisk remission efter 12 veckor efter dosjusteringen.

Histologisk och endoskopisk bedömning

Histologisk remission definierades som Geboes histologiska poäng ≤ 2 B.0 (avsaknad av neutrofiler från slemhinnan [både lamina propria och epitel], ingen kryptdestruktion och inga erosioner, ulcerationer eller granulationsvävnad enligt Geboes graderingssystem). I QUASAR IS uppnåddes histologisk remission vid vecka 12 hos 40 % av patienterna som behandlades med guselkumab och hos 19 % av patienterna i placebogruppen. I QUASAR MS uppnåddes histologisk remission vid vecka 44 hos 59 % respektive 61 % av patienterna som behandlades med 100 mg guselkumab subkutant var 8:e vecka och 200 mg guselkumab subkutant var 4:e vecka och hos 27 % av patienterna i placebogruppen.

Normalisering av slemhinnans endoskopiska utseende definierades som ES på 0. I QUASAR IS uppnåddes endoskopisk normalisering vid vecka 12 hos 15 % av patienterna som behandlades med guselkumab och hos 5 % av patienterna i placebogruppen.

Kombinerade histologiska-endoskopiska resultat

Kombinerad symtomatisk remission, endoskopisk normalisering, histologisk remission och fekalt kalprotektin ≤ 250 mg/kg vid vecka 44 uppnåddes av en större andel patienter som behandlades med 100 mg guselkumab subkutant var 8:e vecka eller 200 mg subkutant var 4:e vecka jämfört med placebo (22 % respektive 28 % mot 9 %).

Hälsorelaterad livskvalitet

Vid vecka 12 i QUASAR IS uppvisade patienter som fick guselkumab större och kliniskt meningsfulla förbättringar från baseline med IBDQ (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*) jämfört med placebo (gällande tarmsymtom inklusive buksmärta och tarmtömning, systemisk funktion, emotionell funktion och social funktion). Dessa förbättringar bibehölls hos guselkumab-behandlade patienter i QUASAR MS till och med vecka 44.

Ulcerös kolit-relaterade sjukhusinläggningar

Till och med vecka 12 i QUASAR IS hade en lägre andel av patienterna i guselkumabgruppen jämfört med placebogruppen ulcerös kolit-relaterade sjukhusinläggningar (1,9 %, 8/421 jämfört med 5,4 %, 15/280).

Crohns sjukdom

Effekt och säkerhet för guselkumab utvärderades i tre kliniska fas III-studier på vuxna patienter med måttlig till svår aktiv Crohns sjukdom som hade otillräckligt svar på, förlorat svar på eller intolerans mot antingen orala kortikosteroider, konventionella immunmodulerare (AZA, 6-MP, MTX) och/eller biologisk behandling (TNF-blockerare eller vedolizumab): två identiskt utformade 48-veckors randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade och aktivt kontrollerade (ustekinumab) multicenterstudier med parallella grupper (GALAXI 2 och GALAXI 3) och en 24-veckors randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, multicenterstudie med parallella grupper (GRAVITI). Alla tre studierna hade en *treat-through*-studiedesign: patienter randomiserade till guselkumab (eller ustekinumab för GALAXI 2 och GALAXI 3) bibehöll denna behandling under hela studien.

GALAXI 2 och GALAXI 3

I fas III-studierna GALAXI 2 och GALAXI 3 definierades måttlig till svår aktiv Crohns sjukdom som en poäng på aktivitetsindex för Crohns sjukdom [CDAI] på ≥ 220 och ≤ 450 och en poäng på *Simple Endoscopic Score for CD* (SES-CD) på ≥ 6 (eller ≥ 4 för patienter med isolerad ileumsjukdom). Ytterligare kriterier för GALAXI 2/3 inkluderade poäng för genomsnittlig daglig avföringsfrekvens > 3 eller genomsnittlig daglig buksmärta > 1 .

I GALAXI 2- och GALAXI 3-studierna randomiserades patienterna i förhållandet 2:2:2:1 till att få guselkumab 200 mg intravenös induktion vecka 0, 4 och 8 följt av guselkumab 200 mg subkutant var 4:e vecka som underhållsbehandling, eller guselkumab 200 mg intravenös induktion vecka 0, 4 och 8,

följt av guselkumab 100 mg subkutant var 8:e vecka som underhållsbehandling, eller ustekinumab cirka 6 mg/kg intravenös induktion vid vecka 0 följt av ustekinumab 90 mg subkutant var 8:e vecka som underhållsbehandling, eller placebo. De patienter som inte svarade på placebo fick ustekinumab från och med vecka 12.

Totalt 1 021 patienter utvärderades i GALAXI 2 (n = 508) och GALAXI 3 (n = 513). Medianåldern var 34 år (från 18 till 83 år), 57,6 % var män och 74,3 % identifierades som vita, 21,3 % som asiater och 1,5 % som svarta.

I GALAXI 2, hade 52,8 % av patienterna tidigare sviktat på behandling med minst en biologisk behandling (50,6 % var intoleranta eller hade sviktat på minst en tidigare anti-TNF α -behandling, 7,5 % var intoleranta eller hade sviktat tidigare behandling med vedolizumab), 41,9 % var naiva för biologisk behandling och 5,3 % hade tidigare fått men hade inte sviktat på en biologisk behandling. Vid baseline fick 37,4 % av patienterna orala kortikosteroider och 29,9 % av patienterna fick konventionella immunmodulerare.

I GALAXI 3, hade 51,9 % av patienterna tidigare sviktat på behandling med minst en biologisk behandling (50,3 % var intoleranta eller hade sviktat på minst en tidigare anti-TNF α -behandling, 9,6 % var intoleranta eller hade sviktat på tidigare behandling med vedolizumab), 41,5 % var naiva för biologisk behandling och 6,6 % hade tidigare fått men hade inte sviktat på en biologisk behandling. Vid baseline fick 36,1 % av patienterna orala kortikosteroider och 30,2 % av patienterna fick konventionella immunmodulerare.

Resultaten av de sammansatta primära och huvudsakliga sekundära effektmåten jämfört med placebo i GALAXI 2 och GALAXI 3 beskrivs i tabell 15 (vecka 12) och 16 (vecka 48). Resultaten av de huvudsakliga sekundära effektmåten vid vecka 48 jämfört med ustekinumab beskrivs i tabell 17 och 18.

Tabell 15: Andel patienter som uppnådde sammansatta primära och huvudsakliga sekundära effektmått med guselkumab jämfört med placebo vid vecka 12 i GALAXI 2 och GALAXI 3

	GALAXI 2		GALAXI 3	
	Placebo %	Guselkumab intravenös induktion ^a %	Placebo %	Guselkumab intravenös induktion ^a %
Sammansatta primära effektmått				
Klinisk remission^b vid vecka 12				
Total population	22 % (N=76)	47 % ⁱ (N=289)	15 % (N=72)	47 % ⁱ (N=293)
Bio-naiva ^c	18 % (N=34)	50 % (N=121)	15 % (N=27)	50 % (N=123)
Tidigare svikt på biologiska läkemedel ^d	23 % (N=39)	45 % (N=150)	15 % (N=39)	47 % (N=150)
Endoskopiskt svar^e vid vecka 12				
Total population	11 % (N=76)	38 % ⁱ (N=289)	14 % (N=72)	36 % ⁱ (N=293)
Bio-naiva ^c	15 % (N=34)	51 % (N=121)	22 % (N=27)	41 % (N=123)
Tidigare svikt på biologiska läkemedel ^d	5 % (N=39)	27 % (N=150)	8 % (N=39)	31 % (N=150)
Huvudsakliga sekundära effektmått				
PRO-2 remission^f vid vecka 12				
Total population	21 % (N=76)	43 % ⁱ (N=289)	14 % (N=72)	42 % ⁱ (N=293)
Bio-naiva ^c	24 % (N=34)	43 % (N=121)	15 % (N=27)	47 % (N=123)
Tidigare svikt på biologiska läkemedel ^d	13 % (N=39)	41 % (N=150)	13 % (N=39)	39 % (N=150)
Trötthetsrespons^g vid vecka 12				
Total population	29 % (N=76)	45 % ⁱ (N=289)	18 % (N=72)	43 % ⁱ (N=293)
Bio-naiva ^c	32 % (N=34)	48 % (N=121)	19 % (N=27)	46 % (N=123)

Tidigare svikt på biologiska läkemedel ^d	26 % (N=39)	41 % (N=150)	18 % (N=39)	43 % (N=150)
Endoskopisk remission^h vid vecka 12				
Total population	1 % (N=76)	15 % (N=289)	8 % (N=72)	16 % (N=293)
Bio-naiv ^c	3 % (N=34)	22 % (N=121)	19 % (N=27)	25 % (N=123)
Tidigare svikt på biologiska läkemedel ^d	0 % (N=39)	9 % (N=150)	0 % (N=39)	9 % (N=150)

^a Guselkumab 200 mg intravenös induktion vid vecka 0, vecka 4 och vecka 8 – två behandlingsgrupper som fick guselkumab kombinerades i denna kolumn då patienterna fick samma intravenösa induktionsdosbehandling före vecka 12.

^b Klinisk remission definieras som CDAI-poäng < 150.

^c Ytterligare 9 patienter i placebogruppen och 38 patienter i gruppen för guselkumab 200 mg intravenöst exponerades tidigare för, men sviktade inte, på en biologisk behandling.

^d Inkluderar otillräckligt svar på, förlorat svar på eller intolerans mot biologisk behandling (TNF-blockerare eller vedolizumab) för Crohns sjukdom.

^e Endoskopiskt svar definieras som $\geq 50\%$ förbättring från baseline i SES-CD-poäng eller SES-CD-poäng ≤ 2 .

^f PRO-2 remission definieras som poäng för genomsnittlig daglig buksmärt vid eller under 1 och som poäng för genomsnittlig daglig avföringsfrekvens vid eller under 3 samt ingen försämring av buksmärt eller avföringsfrekvens från baseline.

^g Trötthetsrespons definieras som förbättring på ≥ 7 poäng på *PROMIS-Fatigue Short Form 7a*.

^h Endoskopisk remission definieras som SES-CD-poäng ≤ 2 .

ⁱ $p < 0,001$

^j $p < 0,05$

Tabell 16: Andel patienter som uppnådde huvudsakliga sekundära effektmått med guselkumab jämfört med placebo vid vecka 48 i GALAXI 2 och GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Placebo	Guselkumab intravenös induktion → 100 mg var 8:e vecka subkutan injektion ^a	Guselkumab intravenös induktion → 200 mg var 4:e vecka subkutan injektion ^b	Placebo (N=72)	Guselkumab intravenös induktion → 100 mg var 8:e vecka subkutan injektion ^a	Guselkumab intravenös induktion → 200 mg var 4:e vecka subkutan injektion ^b
Kortikosteroidfri klinisk remission^c vid vecka 48^f						
Total population	12 % (N=76)	45 % ^e (N=143)	51 % ^e (N=146)	14 % (N=72)	44 % ^e (N=143)	48 % ^e (N=150)
Endoskopiskt svar^d vid vecka 48^f						
Total 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 intravenös induktion vid vecka 0, vecka 4 och vecka 8 följt av guselkumab 100 mg subkutan var 8:e vecka därefter i upp till 48 veckor.

^b Guselkumab 200 mg intravenös induktion vid vecka 0, vecka 4 och vecka 8 följt av guselkumab 200 mg subkutan var 4:e vecka därefter i upp till 48 veckor.

^c Kortikosteroidfri klinisk remission definieras som CDAI-poäng < 150 vid vecka 48 och att inte få kortikosteroider vid vecka 48.

^d Endoskopiskt svar definieras som $\geq 50\%$ förbättring från baseline i SES-CD-poäng eller SES-CD-poäng ≤ 2 .

^e $p < 0,001$

^f Deltagare som uppnådde otillräckliga svarkriterier vid vecka 12 ansågs som icke-svarande vid vecka 48, oavsett behandlingsgrupp.

Tabell 17: Andel patienter som uppnådde huvudsakliga sekundära effektmått med guselkumab jämfört med ustekinumab vid vecka 48 i GALAXI 2 och GALAXI 3

GALAXI 2				GALAXI 3		
	Ustekinumab 6 mg/kg intravenös induktion → 90 mg var 8:e vecka subkutan injektion ^a	Guselkumab intravenös induktion → 100 mg var 8:e vecka subkutan injektion ^b	Guselkumab intravenös induktion → 200 mg var 4:e vecka subkutan injektion ^c	Ustekinumab 6 mg/kg intravenös induktion → 90 mg var 8:e vecka subkutan injektion ^a	Guselkumab intravenös induktion → 100 mg var 8:e vecka subkutan injektion ^b	Guselkumab intravenös induktion → 200 mg var 4:e vecka subkutan injektion ^c
Klinisk remission vid vecka 48 och endoskopiskt svar^d vid vecka 48						
Total population	39 % (N=143)	42 % (N=143)	49 % (N=146)	28 % (N=148)	41 % ^k (N=143)	45 % ^k (N=150)
Endoskopiskt svar^e vid vecka 48^l						
Total population	42 % (N=143)	49 % (N=143)	56 % (N=146)	32 % (N=148)	47 % (N=143)	49 % (N=150)
Endoskopisk remission^f vid vecka 48						
Total population	20 % (N=143)	27 % (N=143)	24 % (N=146)	13 % (N=148)	24 % ^k (N=143)	19 % (N=150)
Klinisk remission^g vid vecka 48						
Total population	65 % (N=143)	64 % (N=143)	75 % (N=146)	61 % (N=148)	66 % (N=143)	66 % (N=150)
Kortikosteroidfri klinisk remission^h vid vecka 48^l						
Total population	61 % (N=143)	63 % (N=143)	71 % (N=146)	59 % (N=148)	64 % (N=143)	64 % (N=150)
Bestående klinisk remissionⁱ vid vecka 48						
Total population	45 % (N=143)	46 % (N=143)	52 % (N=146)	39 % (N=148)	50 % (N=143)	49 % (N=150)
PRO-2 remission^j vid vecka 48						
Total population	59 % (N=143)	60 % (N=143)	69 % (N=146)	53 % (N=148)	58 % (N=143)	56 % (N=150)

^a Ustekinumab 6 mg/kg intravenös induktion vid vecka 0 följt av ustekinumab 90 mg subkutan var 8:e vecka därefter i upp till 48 veckor.

^b Guselkumab 200 mg intravenös induktion vid vecka 0, vecka 4 och vecka 8 följt av guselkumab 100 mg subkutan var 8:e vecka därefter i upp till 48 veckor.

^c Guselkumab 200 mg intravenös induktion vid vecka 0, vecka 4 och vecka 8 följt av guselkumab 200 mg subkutan var 4:e vecka därefter i upp till 48 veckor.

^d En kombination av klinisk remission och endoskopiskt svar såsom definieras nedan.

^e Endoskopiskt svar definieras som $\geq 50\%$ förbättring från baseline i SES-CD-poäng eller SES-CD-poäng ≤ 2 .

^f Endoskopisk remission definieras som SES-CD-poäng ≤ 2 .

^g Klinisk remission definieras som CDAI-poäng < 150 .

^h Kortikosteroidfri klinisk remission definieras som CDAI-poäng < 150 vid vecka 48 och att inte få kortikosteroider vid vecka 48.

ⁱ Bestående klinisk remission definieras som CDAI < 150 för $\geq 80\%$ av alla besök mellan vecka 12 och vecka 48 (minst 8 av 10 besök), vilket måste omfatta vecka 48.

^j PRO-2 remission definieras som poäng för genomsnittlig daglig buksmärtor vid eller under 1 och poäng för genomsnittlig daglig avföringsfrekvens vid eller under 3 samt ingen försämring av buksmärtor eller avföringsfrekvens från baseline.

^k $p < 0,05$

^l Svar vid vecka 48 utvärderades oberoende av kliniskt svar vid vecka 12.

Tabell 18: Andel patienter som uppnådde effektmått med guselkumab jämfört med ustekinumab vid vecka 48 i sammanslagna GALAXI 2 och GALAXI 3

	Ustekinumab 6 mg/kg intravenös induktion → 90 mg var 8:e vecka subkutan injektion^a	Guselkumab intravenös induktion → 100 mg var 8:e vecka subkutan injektion^b	Guselkumab intravenös induktion → 200 mg var 4:e vecka subkutan injektion^c
Klinisk remission vid vecka 48 och endoskopiskt svar^d vid vecka 48			
Total population	34 % (N=291)	42 % (N=286)	47 % (N=296)
Bio-naiva ^e	43 % (N=121)	51 % (N=116)	55 % (N=128)
Tidigare svikt på biologiska läkemedel ^f	26 % (N=156)	37 % (N=153)	41 % (N=147)
Endoskopiskt svar^g vid vecka 48			
Total population	37 % (N=291)	48 % (N=286)	53 % (N=296)
Bio-naiva ^e	43 % (N=121)	59 % (N=116)	59 % (N=128)
Tidigare svikt på biologiska läkemedel ^f	31 % (N=156)	43 % (N=153)	47 % (N=147)
Endoskopisk remission^h vid vecka 48			
Total population	16 % (N=291)	25 % (N=286)	21 % (N=296)
Bio-naiva ^e	19 % (N=121)	34 % (N=116)	27 % (N=128)
Tidigare svikt på biologiska läkemedel ^f	13 % (N=156)	21 % (N=153)	14 % (N=147)
Klinisk remissionⁱ vid vecka 48			
Total population	63 % (N=291)	65 % (N=286)	70 % (N=296)
Bio-naiva ^e	75 % (N=121)	73 % (N=116)	77 % (N=128)
Tidigare svikt på biologiska läkemedel ^f	53 % (N=156)	61 % (N=153)	64 % (N=147)

^a Ustekinumab 6 mg/kg intravenös induktion vid vecka 0 följt av ustekinumab 90 mg subkutan var 8:e vecka därefter i upp till 48 veckor.

^b Guselkumab 200 mg intravenös induktion vid vecka 0, vecka 4 och vecka 8 följt av guselkumab 100 mg subkutan var 8:e vecka därefter i upp till 48 veckor.

^c Guselkumab 200 mg intravenös induktion vid vecka 0, vecka 4 och vecka 8 följt av guselkumab 200 mg subkutan var 4:e vecka därefter i upp till 48 veckor.

^d En kombination av klinisk remission och endoskopiskt svar såsom definieras nedan.

^e Ytterligare 14 patienter i gruppen som fick ustekinumab, 21 patienter i gruppen som fick guselkumab 200 mg subkutan var 4:e vecka och 17 patienter i gruppen som fick guselkumab 100 mg subkutan var 8:e vecka exponerades tidigare för, men sviktade inte, på en biologisk behandling.

^f Inkluderar otillräckligt svar på, förlorat svar på eller intolerans mot biologisk behandling (TNF-blockerare, vedolizumab) för Crohns sjukdom.

^g Endoskopiskt svar definieras som $\geq 50\%$ förbättring från baseline i SES-CD-poäng eller SES-CD-poäng ≤ 2 .

^h Endoskopisk remission definieras som SES-CD-poäng ≤ 2 .

ⁱ Klinisk remission definieras som CDAI-poäng < 150 .

I GALAXI 2 och GALAXI 3 visades konsekvent effekt och säkerhet för guselkumab oberoende av ålder, kön, etnicitet och kroppsvikt.

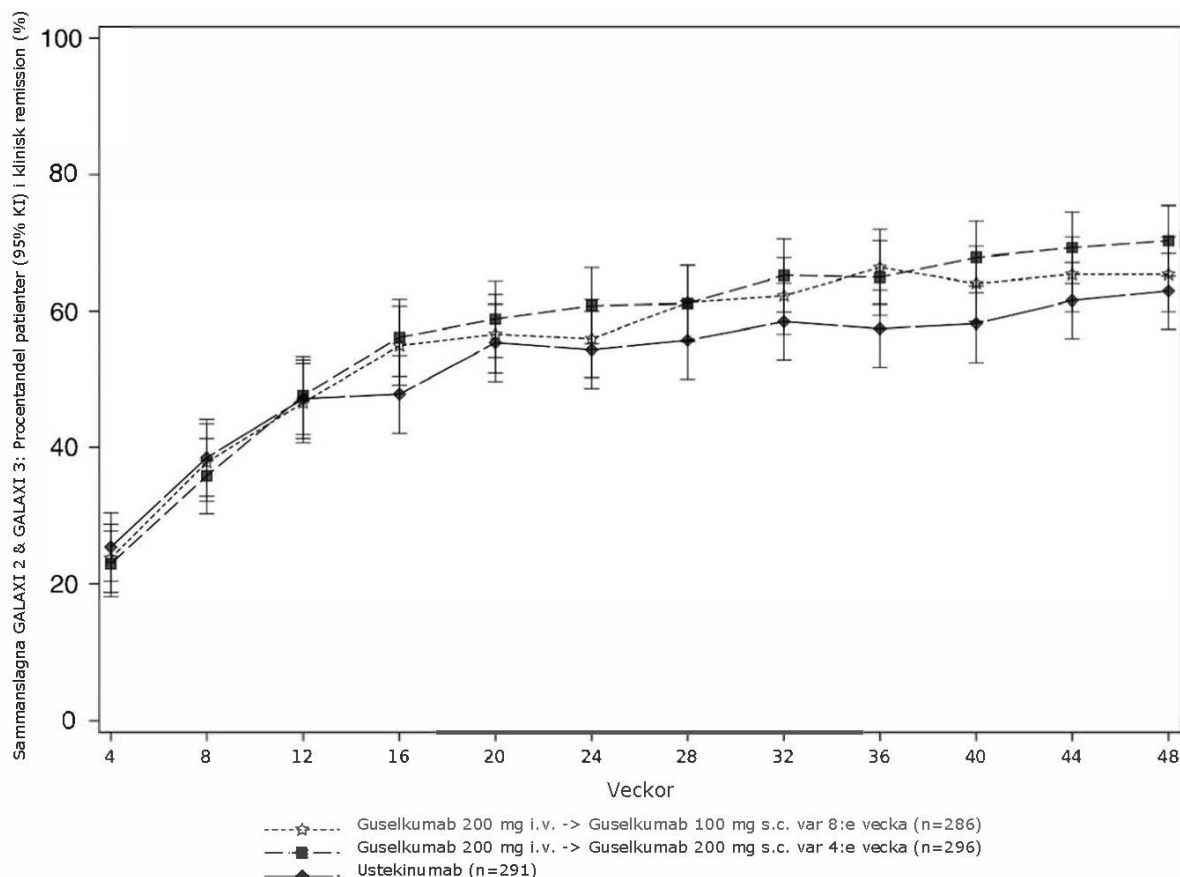
I subpopulationsanalysen för de sammanslagna GALAXI fas III-studierna erhöll patienter med hög inflammatorisk börda efter avslutad induktionsdoserings ytterligare nytta av guselkumab 200 mg subkutan var 4:e vecka jämfört med de subkutana underhållsbehandlingarna på 100 mg var 8:e vecka.

En kliniskt betydelsefull skillnad observerades mellan de två dosgrupperna för guselkumab bland patienter med en CRP-nivå på > 5 mg/l efter avslutad induktion, för effektmåten klinisk remission vid vecka 48 (100 mg subkutant var 8:e vecka: 54,1 % jämfört med 200 mg subkutant var 4:e vecka: 71,0 %), endoskopiskt svar vid vecka 48 (100 mg subkutant var 8:e vecka: 36,5 % jämfört med 200 mg subkutant var 4:e vecka: 50,5 %) och PRO-2 remission vid vecka 48 (100 mg subkutant var 8:e vecka: 51,8 % jämfört med 200 mg subkutant var 4:e vecka: 61,7 %).

Klinisk remission över tid

CDAI-poäng registrerades vid varje patientbesök. Andelen patienter i klinisk remission till och med vecka 48 beskrivs i figur 9.

Figur 9: Andelen patienter i klinisk remission till och med vecka 48 i sammanslagna GALAXI 2 och GALAXI 3



Hälsorelaterad livskvalitet

Vid vecka 12 observerades större förbättringar från baseline i grupper som fick guselkumab jämfört med placebo för inflammatorisk tarmsjukdom (IBD)-specifik livskvalitet enligt bedömning med IBDQ-totalpoäng. Dessa förbättringar bibehölls till och med vecka 48 i båda studierna.

GRAVITI

I fas III-studien GRAVITI definierades måttlig till svår aktiv Crohns sjukdom som CDAI-poäng på ≥ 220 och ≤ 450 och en CD (SES-CD) på ≥ 6 (eller ≥ 4 för patienter med isolerad ileumsjukdom) och en genomsnittlig daglig avföringsfrekvens på ≥ 4 eller poäng för genomsnittlig daglig buksmärta på ≥ 2 .

I GRAVITI randomiserades patienterna i förhållandet 1:1:1 till att få guselkumab 400 mg subkutan induktion vid vecka 0, 4 och 8 följt av guselkumab 100 mg var 8:e vecka subkutant som underhållsbehandling, eller guselkumab 400 mg subkutan induktion vid vecka 0, 4 och 8 följt av guselkumab 200 mg var 4:e vecka subkutant som underhållsbehandling, eller placebo. Alla patienter i placebogruppen som uppnådde rescuebehandlingskriterierna fick induktionsdosering med guselkumab 400 mg subkutant vid vecka 16, 20 och 24 följt av guselkumab 100 mg subkutant var 8:e vecka.

Totalt 347 patienter utvärderades. Medianåldern för patienterna var 36 år (från 18 till 83 år), 58,5 % var män och 66 % identifierades som vita, 21,9 % som asiater och 2,6 % som svarta.

I GRAVITI hade 46,4 % av patienterna tidigare sviktat på behandling med minst en biologisk behandling, 46,4 % var naiva för biologisk behandling och 7,2 % hade tidigare fått men inte sviktat på en biologisk behandling. Vid baseline fick 29,7 % av patienterna orala kortikosteroider och 28,5 % av patienterna fick konventionella immunmodulerare.

Resultaten av de sammansatta primära och huvudsakliga sekundära effektmåten jämfört med placebo vid vecka 12 beskrivs i tabell 19.

Tabell 19: Andel patienter som uppnådde sammansatta primära och huvudsakliga sekundära effektmått med guselkumab jämfört med placebo vid vecka 12 i GRAVITI

	Placebo	Guselkumab 400 mg subkutan injektion ^a
Sammansatta primära effektmått		
Klinisk remission^b vid vecka 12		
Total population	21 % (N=117)	56 % ^c (N=230)
Bio-naiva ^d	25 % (N=56)	50 % (N=105)
Tidigare svikt på biologiska läkemedel ^e	17 % (N=53)	60 % (N=108)
Endoskopiskt svar^f vid vecka 12		
Total population	21 % (N=117)	41 % ^c (N=230)
Bio-naiva ^d	27 % (N=56)	49 % (N=105)
Tidigare svikt på biologiska läkemedel ^e	17 % (N=53)	33 % (N=108)
Huvudsakliga sekundära effektmått		
Kliniskt svar^g vid vecka 12		
Total population	33 % (N=117)	73 % ^c (N=230)
Bio-naiva ^d	38 % (N=56)	68 % (N=105)
Tidigare svikt på biologiska läkemedel ^e	28 % (N=53)	78 % (N=108)
PRO-2 remission^h vid vecka 12		
Total population	17 % (N=117)	49 % ^c (N=230)
Bio-naiva ^d	18 % (N=56)	44 % (N=105)
Tidigare svikt på biologiska läkemedel ^e	17 % (N=53)	52 % (N=108)

^a Guselkumab 400 mg subkutan vid vecka 0, vecka 4 och vecka 8

^b Klinisk remission: CDAI-poäng < 150

^c p < 0,001

^d Ytterligare 8 patienter i gruppen som fick placebo och 17 patienter i gruppen som fick guselkumab 400 mg subkutan exponerades tidigare för, men sviktade inte, på en biologisk behandling.

^e Inkluderar otillräckligt svar på, förlorat svar på eller intolerans mot biologisk behandling (TNF-blockerare, vedolizumab) för Crohns sjukdom.

^f Endoskopiskt svar: ≥ 50 % förbättring från baseline i SES-CD-poäng.

^g Kliniskt svar: ≥ 100-poängs minskning från baseline i CDAI-poäng eller CDAI-poäng < 150.

^h PRO-2 remission: poäng för genomsnittlig daglig buksmärta vid eller under 1 och poäng för genomsnittlig daglig avföringsfrekvens vid eller under 3, och ingen försämring av buksmärta eller avföringsfrekvens från baseline.

Klinisk remission vid vecka 24 uppnåddes av en signifikant större andel patienter som behandlades med guselkumab 400 mg subkutan induktion följt av guselkumab 100 mg subkutan var 8:e vecka eller 200 mg subkutan var 4:e vecka jämfört med placebo (60,9 % respektive 58,3 % mot 21,4 %, båda p-värdena < 0,001). Klinisk remission vid vecka 48 uppnåddes av 60 % respektive 66,1 % av patienterna som behandlades med guselkumab 400 mg subkutan induktion följt av guselkumab

100 mg subkutan var 8:e vecka eller 200 mg subkutan var 4:e vecka (båda p-värdena < 0,001 jämfört med placebo).

Endoskopiskt svar vid vecka 48 uppnåddes av 44,3 % respektive 51,3 % av patienterna som behandlades med guselkumab 400 mg subkutan induktion följt av guselkumab 100 mg subkutan var 8:e vecka respektive 200 mg subkutan var 4:e vecka (båda p-värdena < 0,001 jämfört med placebo).

Hälsorelaterad livskvalitet

I GRAVITI observerades kliniskt betydelsefulla förbättringar av IBD-specifik livskvalitet enligt bedömning med totalpoäng för IBDQ vid vecka 12 och vecka 24 jämfört med placebo.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för guselkumab för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för plackpsoriasis, psoriasisartrit, ulcerös kolit och Crohns sjukdom (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter en 100 mg subkutan injektion till friska individer uppnådde guselkumab en genomsnittlig ($\pm$ SD) maximal serumkoncentration (C_{max}) på $8,09 \pm 3,68$ mikrogram/ml cirka 5,5 dagar efter dosering. Den absoluta biotillgängligheten för guselkumab efter en 100 mg subkutan injektion uppskattades till cirka 49 % hos friska individer.

Hos patienter med plackpsoriasis uppnåddes steady state-koncentrationer av guselkumab i serum vecka 20 efter subkutana administreringar av 100 mg guselkumab i vecka 0 och 4 och var 8:e vecka därefter. Medelvärde ($\pm$ SD) för dalkoncentrationerna av guselkumab i serum vid steady state i två fas III-studier med patienter med plackpsoriasis var $1,15 \pm 0,73$ mikrogram/ml och $1,23 \pm 0,84$ mikrogram/ml.

Farmakokinetiken för guselkumab hos patienter med psoriasisartrit liknade den hos patienter med psoriasis. Efter subkutan administrering av 100 mg guselkumab i vecka 0, 4 och var 8:e vecka därefter var genomsnittliga steady-state dalvärden för guselkumabkoncentration i serum också cirka 1,2 mikrogram/ml. Efter subkutan administrering av 100 mg guselkumab var 4:e vecka var genomsnittliga steady-state dalvärden för guselkumabkoncentration i serum cirka 3,8 mikrogram/ml.

Farmakokinetiken för guselkumab var liknande hos patienter med ulcerös kolit och Crohns sjukdom. Efter den rekommenderade intravenösa induktionsdosbehandlingen med 200 mg guselkumab vid vecka 0, 4 och 8, var den genomsnittliga högsta serumkoncentrationen av guselkumab 68,27 mikrogram/ml i vecka 8 hos patienter med ulcerös kolit och 70,5 mikrogram/ml hos patienter med Crohns sjukdom.

Efter rekommenderad subkutan induktionsdosbehandling av guselkumab 400 mg vid vecka 0, 4 och 8 uppskattades den genomsnittliga högsta serumkoncentrationen vara 27,7 mikrogram/ml hos patienter med Crohns sjukdom. Den totala systemiska exponeringen (AUC) efter rekommenderad induktionsdosbehandling var liknande efter subkutan och intravenös induktion.

Efter subkutan underhållsdosering av 100 mg guselkumab var 8:e vecka eller 200 mg guselkumab var 4:e vecka hos patienter med ulcerös kolit var de genomsnittliga dalvärdena för guselkumabkoncentrationerna i serum vid steady-state cirka 1,4 mikrogram/ml respektive 10,7 mikrogram/ml.

Efter subkutan underhållsdosering av 100 mg guselkumab var 8:e vecka eller 200 mg guselkumab var 4:e vecka hos patienter med Crohns sjukdom var de genomsnittliga dalvärdena för guselkumabkoncentrationerna i serum vid steady-state cirka 1,2 mikrogram/ml respektive 10,1 mikrogram/ml.

Distribution

Den genomsnittliga distributionsvolymen under den terminala fasen (V_z) efter en intravenös administrering till friska individer varierade från cirka 7 till 10 l i olika studier.

Metabolism

Den exakta metabolismvägen för guselkumab har inte karaktäriserats. Som en human IgG mAb-antikropp förväntas guselkumab brytas ned till små peptider och aminosyror via katabola vägar på samma sätt som endogent IgG.

Eliminering

Genomsnittlig systemisk clearance (CL) efter en intravenös administrering till friska individer varierade från 0,288 till 0,479 l/dag i olika studier. Den genomsnittliga halveringstiden ($T_{1/2}$) för guselkumab var cirka 17 dagar hos friska individer och cirka 15 till 18 dagar hos patienter med plackpsoriasis i olika studier och cirka 17 dagar hos patienter med ulcerös kolit eller Crohns sjukdom.

Farmakokinetiska analyser av populationen indikerade att samtidig användning av NSAIDs, AZA, 6-MP, orala kortikosteroider och csDMARDs som MTX, inte påverkade clearance av guselkumab.

Linjäritet/icke-linjäritet

Den systemiska exponeringen för guselkumab (C_{max} och AUC) ökade på ett ungefärligt dosproportionellt sätt efter en subkutan injektion i doser från 10 mg till 300 mg till friska individer eller patienter med plackpsoriasis. Serumkoncentrationerna av guselkumab var nästan dosproportionella efter intravenös administrering hos patienter med ulcerös kolit eller Crohns sjukdom.

Pediatrika patienter

Farmakokinetiken för guselkumab hos pediatrika patienter har inte fastställts.

Äldre patienter

Inga specifika studier har utförts på äldre patienter. Av 1 384 patienter med plackpsoriasis som exponerades för guselkumab i kliniska fas III-studier och ingick i den farmakokinetiska analysen av populationen var 70 patienter 65 år eller äldre, inklusive 4 patienter som var 75 år eller äldre. Av de 746 patienterna med psoriasisartrit som exponerades för guselkumab i kliniska fas III-studier var totalt 38 patienter 65 år eller äldre och inga patienter var 75 år eller äldre. Av de 859 patienter med ulcerös kolit som exponerades för guselkumab i kliniska fas II/III-studier och som ingick i den farmakokinetiska analysen av populationen var totalt 52 patienter 65 år eller äldre och 9 patienter var 75 år eller äldre. Av de 1 009 patienter med Crohns sjukdom som exponerades för guselkumab i kliniska fas III-studier och ingick i den farmakokinetiska analysen av populationen var sammanlagt 39 patienter 65 år eller äldre och 5 patienter var 75 år eller äldre.

Farmakokinetiska analyser av populationen hos patienter med plackpsoriasis, psoriasisartrit, ulcerös kolit och Crohns sjukdom visade inga uppenbara förändringar i uppskattat CL/F-värde hos patienter ≥ 65 år jämfört med patienter < 65 år, vilket tyder på att ingen dosjustering är nödvändig för äldre patienter.

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

Inga specifika studier har genomförts för att fastställa effekten av nedsatt njur- eller leverfunktion på farmakokinetiken för guselkumab. Renal eliminering av intakt guselkumab, en IgG mAb-antikropp, förväntas vara låg och av mindre betydelse. På samma sätt förväntas inte nedsatt leverfunktion

påverka clearance av guselkumab eftersom IgG mAb-antikroppar huvudsakligen elimineras via intracellulär katabolism. Baserat på farmakokinetiska analyser av populationen hade kreatininclearance eller leverfunktion inte någon meningsfull inverkan på clearance av guselkumab.

Kroppsvikt

Clearance och distributionsvolym för guselkumab ökar med ökad kroppsvikt, men observerade data från kliniska prövningar tyder på att dosjustering för kroppsvikt inte är motiverad.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska data från gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, reproduktionseffekter och effekter på pre- och postnatal utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

I toxicitetsstudier med upprepad dosering på cynomolgusapor tolererades guselkumab väl via intravenösa och subkutana administreringsvägar. En veckovis subkutan dos på 50 mg/kg till apor resulterade i exponeringsvärden (AUC) som var minst 23 gånger högre än den maximala kliniska exponeringen efter en dos på 200 mg som gavs intravenöst. Vidare noterades inga negativa immunotoxiska eller kardiovaskulära säkerhetsfarmakologiska effekter under genomförandet av toxicitetsstudierna med upprepad dosering eller i en riktad kardiovaskulär säkerhetsfarmakologisk studie på cynomolgusapor.

Inga preneoplastiska förändringar observerades vid histopatologiska utvärderingar av djur som behandlades i upp till 24 veckor eller efter den 12 veckor långa återhämningsperioden då den aktiva substansen var detekterbar i serum.

Inga mutagenitets- eller karcinogenitetsstudier har utförts med guselkumab.

Guselkumab kunde inte detekteras i bröstmjölken från cynomolgusapor enligt mätningar på dag 28 efter födseln.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Histidin
Histidinmonohydrokloridmonohydrat
Polysorbat 80 (E433)
Sackaros
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C). Får ej frysas.
Förvara den förfyllda sprutan eller förfyllda injektionspennan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tremfya 100 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

1 ml lösning i en förfylld glasspruta med en gummipropp av brombutyl, en fast nål och ett nålskydd, monterad i en automatisk nålskyddsanordning.

Tremfya finns tillgänglig i förpackningar som innehåller en förfylld spruta och i multipelförpackningar som innehåller 2 (2 förpackningar à 1) förfyllda sprutor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Tremfya 100 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

1 ml lösning i en förfylld glasspruta med en gummipropp av brombutyl, monterad i en förfylld injektionspenna med en automatisk nålskyddsanordning.

Tremfya finns tillgänglig i en förpackning som innehåller en förfylld injektionspenna och i en multipelförpackning innehållande 2 (2 förpackningar à 1) förfyllda injektionspennor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Efter att ha tagit ut den förfyllda sprutan eller förfyllda injektionspennan ur kylskåpet, låt den förfyllda sprutan eller förfyllda injektionspennan vara kvar i kartongen och vänta i 30 minuter så att den uppnår rumstemperatur innan Tremfya injiceras. Den förfyllda sprutan eller förfyllda injektionspennan får inte skakas.

Före användning rekommenderas att den förfyllda sprutan eller förfyllda injektionspennan inspekteras visuellt. Lösningen ska vara genomskinlig, färglös till ljusgul, och kan innehålla ett fåtal små vita eller genomskinliga partiklar. Tremfya ska inte användas om lösningen är grumlig eller missfärgad eller innehåller stora partiklar.

Varje förpackning levereras med foldern ”Bruksanvisningar” som innehåller en fullständig beskrivning av förberedelse och administrering av den förfyllda sprutan eller förfyllda injektionspennan.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Tremfya 100 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

EU/1/17/1234/001 1 förfylld spruta

EU/1/17/1234/004 2 förfyllda sprutor

Tremfya 100 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

EU/1/17/1234/002 1 förfylld injektionspenna

EU/1/17/1234/003 2 förfyllda injektionspennor

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 10 november 2017

Datum för den senaste förnyelsen: 15 juli 2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

05/2025

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>