

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Tremfya 100 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

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

Tremfya 100 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

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

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektioneste)

Liuos on kirkasta ja väritöntä tai vaalean keltaista.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

#### Läiskäpsoriaasi

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

#### Nivelpsoriaasi

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

### 4.2 Annostus ja antotapa

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

#### Annostus

##### *Läiskäpsoriaasi*

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

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

### *Nivelpsoriaasi*

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

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

### Erityiset potilasryhmät

#### *Iäkkäät (≥ 65-vuotiaat)*

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

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

#### *Munuaisten tai maksan vajaatoiminta*

Tremfya-valmistetta ei ole tutkittu näillä potilasryhmillä. Annossuosituksia ei voida antaa. Lisätietoja guselkumabin eliminaatiosta, ks. kohta 5.2.

#### *Pediatriset potilaat*

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

### Antotapa

Ihon alle. Jos mahdollista, injektiokohtina ei pidä käyttää ihoalueita, joilla on psoriaasia.

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

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen valmistelusta ennen lääkkeen antoa.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Vakava yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Jäljitettävyys

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

#### Infektiot

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

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

## Tuberkuloosin tutkiminen ennen hoitoa

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

## Yliherkkyys

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

## Kohonnut maksan transaminaasipitoisuus

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

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

## Rokotukset

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

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

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### Yhteisvaikutukset CYP450:n substraattien kanssa

Keskivaikeaa tai vaikeaa läiskäpsoriaasia sairastavilla tutkittavilla tehdyssä vaiheen 1 tutkimuksessa muutokset systeemisessä altistuksessa ( $C_{max}$  ja  $AUC_{inf}$ ) midatsolaamille, S-varfariinille, omepratsolille, deksstrometorfaanille ja kofeiinille eivät olleet guselkumabikerta-annoksen jälkeen kliinisesti oleellisia, mikä osoittaa, että yhteisvaikutukset guselkumabin ja eri CYP-entsyymien substraattien (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ja CYP1A2) välillä eivät ole todennäköisiä. Annosmuutokset eivät ole tarpeen, jos guselkumabia ja CYP450:n substraatteja annetaan samanaikaisesti.

### Samanaikainen immunosuppressiivinen hoito tai valohoito

Guselkumabin tehoa ja turvallisuutta yhdistelmänä immunosuppressiivisten lääkeaineiden, mukaan lukien biologisten lääkkeiden, tai valohoidon kanssa ei ole tutkittu psoriaasia koskevissa tutkimuksissa.

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

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

### Raskaus

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

### Imetys

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

### Hedelmällisyys

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

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tremfya-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisin haittavaikutus oli hengitystieinfektiot, joita esiintyi kliinisissä tutkimuksissa noin 14 %:lla psoriaasi- ja nivelpsoriaasipotilaista.

### Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 1 luetellaan haittavaikutukset, joita esiintyi kliinisissä psoriaasi- ja nivelpsoriaasitutkimuksissa sekä valmisteeseen markkinoille tulon jälkeen. Haittavaikutukset on luokiteltu MedDRA-elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan seuraavaa käytäntöä noudattaen: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

**Taulukko 1. Haittavaikutusluettelo**

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
Infektiot	Hyvin yleinen	Hengitystieinfektiot
	Melko harvinainen	<i>Herpes simplex</i> -infektiot
	Melko harvinainen	Silsainfektiot
	Melko harvinainen	Gastroenteriitti
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	Yliherkkyys
	Melko harvinainen	Anafylaksia
Hermosto	Yleinen	Päänsärky

Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Ripuli
Iho ja ihonalainen kudος	Melko harvinainen	Urtikaria
	Melko harvinainen	Ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Nivelkipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Injektiokohdan reaktiot
Tutkimukset	Yleinen	Suurentunut transaminaasipitoisuus
	Melko harvinainen	Pienentynyt neutrofiilien määrä

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

#### *Suurentunut transaminaasipitoisuus*

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

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

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

	24 viikon aikana <sup>a</sup>			1 vuoden aikana <sup>b</sup>	
	Lumelääke N = 370 <sup>c</sup>	guselkumabi 100 mg 8 viikon välein N = 373 <sup>c</sup>	guselkumabi 100 mg 4 viikon välein N = 371 <sup>c</sup>	guselkumabi 100 mg 8 viikon välein N = 373 <sup>c</sup>	guselkumabi 100 mg 4 viikon välein N = 371 <sup>c</sup>
<b>ALAT</b>					
$> 1 - \leq 3 \times \text{ULN}$	30,0 %	28,2 %	35,0 %	33,5 %	41,2 %
$> 3 - \leq 5 \times \text{ULN}$	1,4 %	1,1 %	2,7 %	1,6 %	4,6 %
$> 5 \times \text{ULN}$	0,8 %	0,8 %	1,1 %	1,1 %	1,1 %
<b>ASAT</b>					
$> 1 - \leq 3 \times \text{ULN}$	20,0 %	18,8 %	21,6 %	22,8 %	27,8 %
$> 3 - \leq 5 \times \text{ULN}$	0,5 %	1,6 %	1,6 %	2,9 %	3,8 %
$> 5 \times \text{ULN}$	1,1 %	0,5 %	1,6 %	0,5 %	1,6 %

<sup>a</sup> lumekontroloitu jakso

<sup>b</sup> mukana ei ole lumehoitoon lähtötilanteessa satunnaistettuja ja myöhemmin guselkumabihoitoon siirtyneitä potilaita

<sup>c</sup> niiden potilaiden lukumäärä, joista ajanjakson aikana vähintään yksi lähtötilanteen jälkeen tehty tietyn laboratoriotutkimuksen tulos

Kliinisissä psoriaasitutkimuksissa ensimmäisen vuoden aikana suurentuneen transaminaasipitoisuuden (ALAT ja ASAT) esiintyvyys oli guselkumabihoitoa kahdeksan viikon välein saaneessa ryhmässä samankaltainen kuin kliinisissä nivelpsoriaasitutkimuksissa guselkumabihoitoa kahdeksan viikon välein saaneessa ryhmässä. Suurentuneiden transaminaasipitoisuuksien ilmaantuvuus ei lisääntynyt

viiden vuoden aikana kutakin guselkumabihoitovuotta kohden arvioituna. Transaminaasipitoisuuksien suureneminen oli useimmiten  $\leq 3 \times \text{ULN}$ .

Transaminaasipitoisuuden suureneminen oli useimmiten ohimenevää eikä johtanut hoidon lopettamiseen.

#### *Pienentynyt neutrofiilimäärä*

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

#### *Gastroenteriitti*

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

#### *Injektiokohdan reaktiot*

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

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

#### *Immunogeenisuus*

Guselkumabin immunogeenisuutta tutkittiin herkän ja lääketta sietävän immunomäärityksen avulla.

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

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Terveille vapaaehtoisille on annettu kliinisissä tutkimuksissa enintään 987 mg:n (10 mg/kg) guselkumabikerta-annoksia laskimoon, ja läiskäpsoriaasia sairastaville potilaille on annettu enintään 300 mg:n guselkumabikerta-annoksia ihon alle, eikä annosta rajoittavaa toksisuutta esiintynyt. Yliannostapauksessa potilasta on seurattava haittavaikutusten oireiden ja löydösten havaitsemiseksi, ja tarkoituksenmukaista oireenmukaista hoitoa on annettava heti.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

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

#### Vaikutusmekanismi

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

Läiskäpsoriaasia sairastavan potilaan ihossa IL-23:n pitoisuus on koholla. Guselkumabin osoitettiin *in vitro* -malleissa estävän IL-23:n biologista aktiivisuutta salpaamalla sen vuorovaikutuksen solun pinnalla olevan IL-23-reseptorin kanssa ja keskeyttämällä siten IL-23-välitteisen signaalinvälityksen, aktivaation ja sytokiinikaskadit. Guselkumabin kliiniset hoitovaikutukset läiskäpsoriaasissa ja nivelpsoriaasissa perustuvat IL-23:n sytokiiniireitin salpaukseen.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

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

Vaiheen III nivelpsoriaasitutkimuksissa akuutin vaiheen proteiinien C-reaktiivisen proteiinin, seerumin amyloidi A:n ja IL-6:n sekä Th17-efektorisytokiinien IL-17A, IL-17F ja IL-22 pitoisuus seerumissa oli lähtötilanteessa koholla. Guselkumabi pienensi näiden proteiinien pitoisuutta 4 viikon

kuluessa hoidon aloittamisesta. Guselkumabi lisäksi pienensi näiden proteiinien pitoisuutta viikkoon 24 mennessä lähtötilanteeseen ja myös lumelääkkeeseen verrattuna.

### Kliininen teho ja turvallisuus

#### Läiskäpsoriaasi

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

#### *VOYAGE 1 ja VOYAGE 2*

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

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

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

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

#### Ihosairauden kokonaistilanne

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



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

	Potilaiden lukumäärä (%)					
	Lumelääke (N = 174)	VOYAGE 1		Lumelääke (N = 248)	VOYAGE 2	
		guselkumabi (N = 329)	adalimumabi (N = 334)		guselkumabi (N = 496)	adalimumabi (N = 248)
<b>Viikko 16</b>						
PASI 75	10 (5,7)	300 (91,2) <sup>a</sup>	244 (73,1) <sup>b</sup>	20 (8,1)	428 (86,3) <sup>a</sup>	170 (68,5) <sup>b</sup>
PASI 90	5 (2,9)	241 (73,3) <sup>c</sup>	166 (49,7) <sup>b</sup>	6 (2,4)	347 (70,0) <sup>c</sup>	116 (46,8) <sup>b</sup>
PASI 100	1 (0,6)	123 (37,4) <sup>a</sup>	57 (17,1) <sup>d</sup>	2 (0,8)	169 (34,1) <sup>a</sup>	51 (20,6) <sup>d</sup>
IGA 0/1	12 (6,9)	280 (85,1) <sup>c</sup>	220 (65,9) <sup>b</sup>	21 (8,5)	417 (84,1) <sup>c</sup>	168 (67,7) <sup>b</sup>
IGA 0	2 (1,1)	157 (47,7) <sup>a</sup>	88 (26,3) <sup>d</sup>	2 (0,8)	215 (43,3) <sup>a</sup>	71 (28,6) <sup>d</sup>
<b>Viikko 24</b>						
PASI 75	-	300 (91,2)	241 (72,2) <sup>c</sup>	-	442 (89,1)	176 (71,0) <sup>c</sup>
PASI 90	-	264 (80,2)	177 (53,0) <sup>b</sup>	-	373 (75,2)	136 (54,8) <sup>b</sup>
PASI 100	-	146 (44,4)	83 (24,9) <sup>c</sup>	-	219 (44,2)	66 (26,6) <sup>c</sup>
IGA 0/1	-	277 (84,2)	206 (61,7) <sup>b</sup>	-	414 (83,5)	161 (64,9) <sup>b</sup>
IGA 0	-	173 (52,6)	98 (29,3) <sup>b</sup>	-	257 (51,8)	78 (31,5) <sup>b</sup>
<b>Viikko 48</b>						
PASI 75	-	289 (87,8)	209 (62,6) <sup>c</sup>	-	-	-
PASI 90	-	251 (76,3)	160 (47,9) <sup>b</sup>	-	-	-
PASI 100	-	156 (47,4)	78 (23,4) <sup>c</sup>	-	-	-
IGA 0/1	-	265 (80,5)	185 (55,4) <sup>b</sup>	-	-	-
IGA 0	-	166 (50,5)	86 (25,7) <sup>b</sup>	-	-	-

<sup>a</sup> p < 0,001 guselkumabin ja lumehoidon vertailulle.

<sup>b</sup> p < 0,001 guselkumabin ja adalimumabin tärkeimpien toissijaisten päätetapahtumien vertailulle.

<sup>c</sup> p < 0,001 guselkumabin ja lumehoidon yhdistetyn ensisijaisen päätetapahtuman vertailulle.

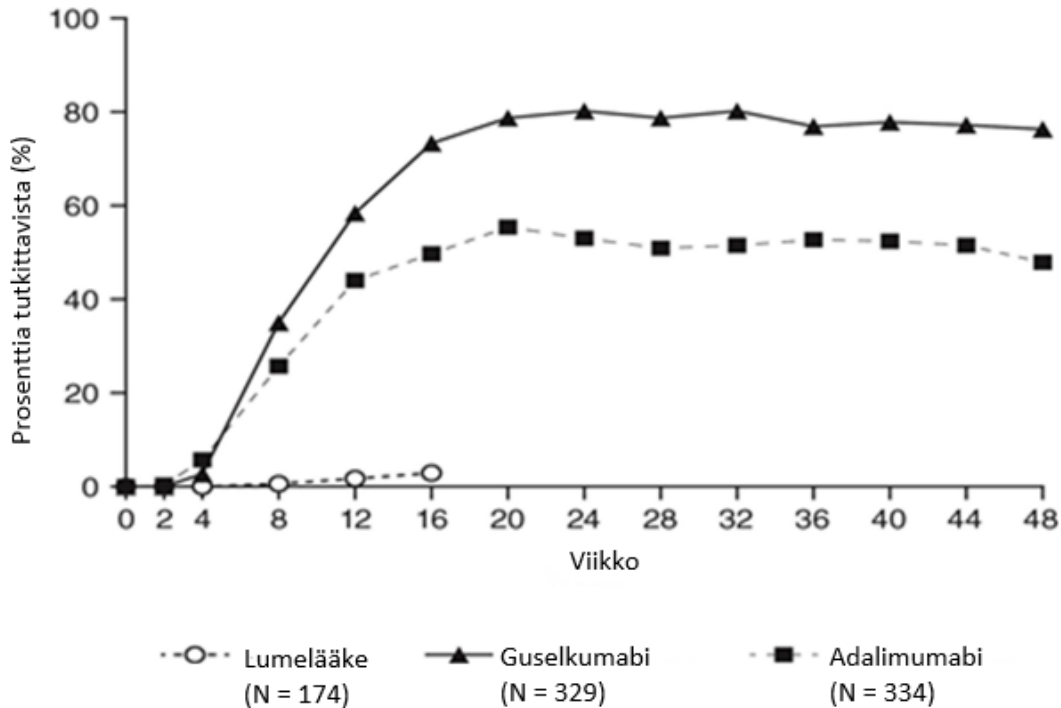
<sup>d</sup> guselkumabin ja adalimumabin välillä ei tehty vertailuja.

<sup>e</sup> p < 0,001 guselkumabin ja adalimumabin väliselle vertailulle.

#### Ajan mittaan todettu vaste

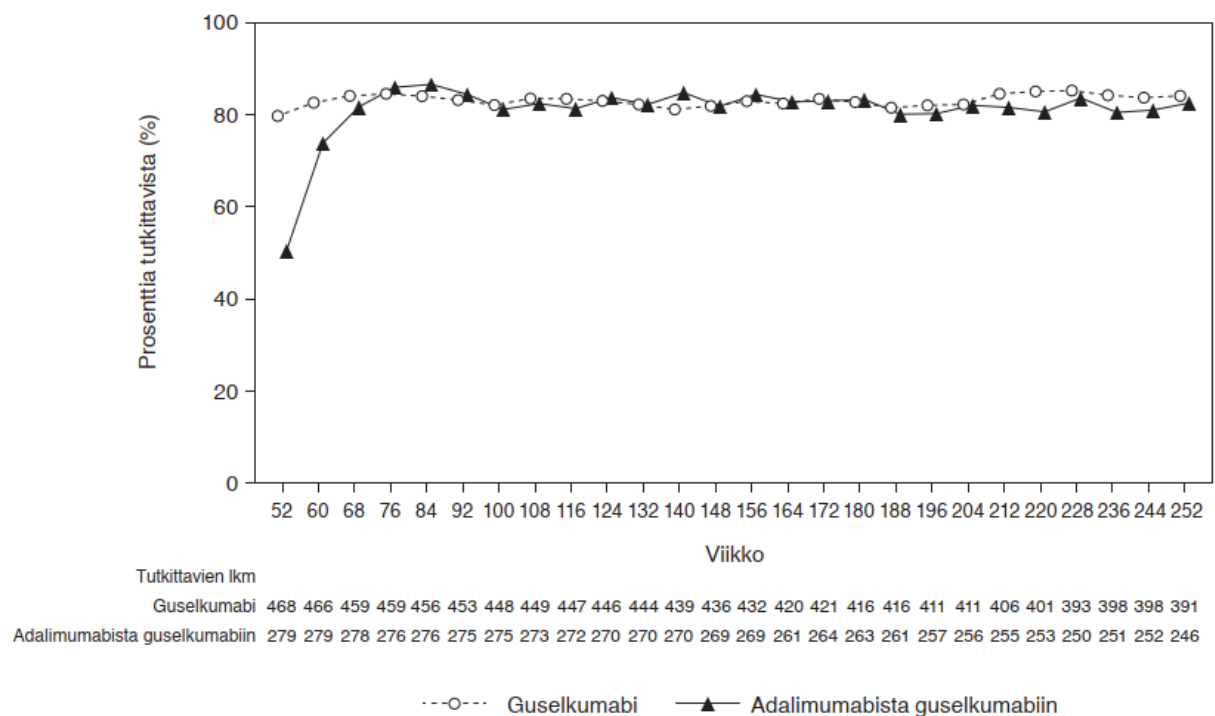
Guselkumabin vaikutuksen todettiin alkavan nopeasti, ja PASI-indeksin paranemisprosentti oli merkittävästi suurempi lumehoitoon verrattuna jo viikolla 2 (p < 0,001). PASI 90 -vasteen saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuus oli guselkumabihoidossa numeerisesti suurempi kuin adalimumabihoidossa, mikä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

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



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

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



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

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

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

#### Erityisalueiden sairaus

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

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

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

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

### Terveysteen liittyvä elämänlaatu / potilaiden raportoimat hoitotulokset

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

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

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Lumelääke	guselkumabi	adalimumabi	Lumelääke	guselkumabi	adalimumabi
<b>DLQI,</b> tutkittavien lähtötilanteen pisteet	170	322	328	248	495	247
Muutos lähtötilanteesta, keskiarvo (keskihajonta)						
Viikko 16	-0,6 (6,4)	-11,2 (7,2) <sup>c</sup>	-9,3 (7,8) <sup>b</sup>	-2,6 (6,9)	-11,3 (6,8) <sup>c</sup>	-9,7 (6,8) <sup>b</sup>
<b>PSSD-oireita koskevat pisteet,</b> tutkittavien lähtötilanteen pisteet $> 0$	129	248	273	198	410	200
Oireita koskevat pisteet = 0, n (%)						
Viikko 16	1 (0,8)	67 (27,0) <sup>a</sup>	45 (16,5) <sup>b</sup>	0	112 (27,3) <sup>a</sup>	30 (15,0) <sup>b</sup>
<b>PSSD-löydöksiä koskevat pisteet,</b> tutkittavien lähtötilanteen pisteet $> 0$	129	248	274	198	411	201
Löydöksiä koskevat pisteet = 0, n (%)						
Viikko 16	0	50 (20,2) <sup>a</sup>	32 (11,7) <sup>b</sup>	0	86 (20,9) <sup>a</sup>	21 (10,4) <sup>b</sup>

<sup>a</sup>  $p < 0,001$  guselkumabin ja lumehoidon vertailulle.

<sup>b</sup> guselkumabin ja adalimumabin välillä ei tehty vertailuja.

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

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

	guselkumabi			adalimumabi-guselkumabi		
	Viikko 76	Viikko 156	Viikko 252	Viikko 76	Viikko 156	Viikko 252
<b>DLQI-pisteet &gt; 1 lähtötilanteessa, n</b>	445	420	374	264	255	235

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

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

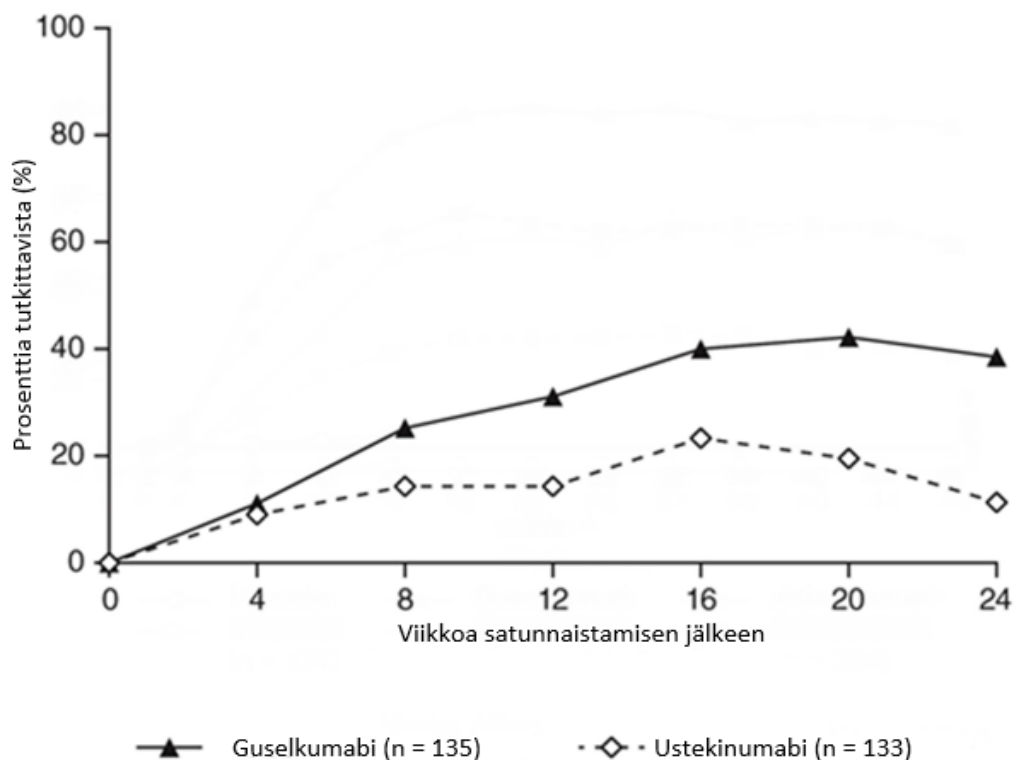
#### NAVIGATE

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

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

satunnaistamisen jälkeen (ks. kuva 3). Ustekinumabihoidosta guselkumabihoitoon siirtyneillä potilailla ei havaittu uusia turvallisuutta koskevia löydöksiä.

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



#### ECLIPSE

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

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

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

**Taulukko 7. PASI-vasteluvut ECLIPSE-tutkimuksessa**

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

PASI 100 -vaste viikolla 48	311 (58,2 %) <sup>c</sup>	249 (48,4 %)
-----------------------------	---------------------------	--------------

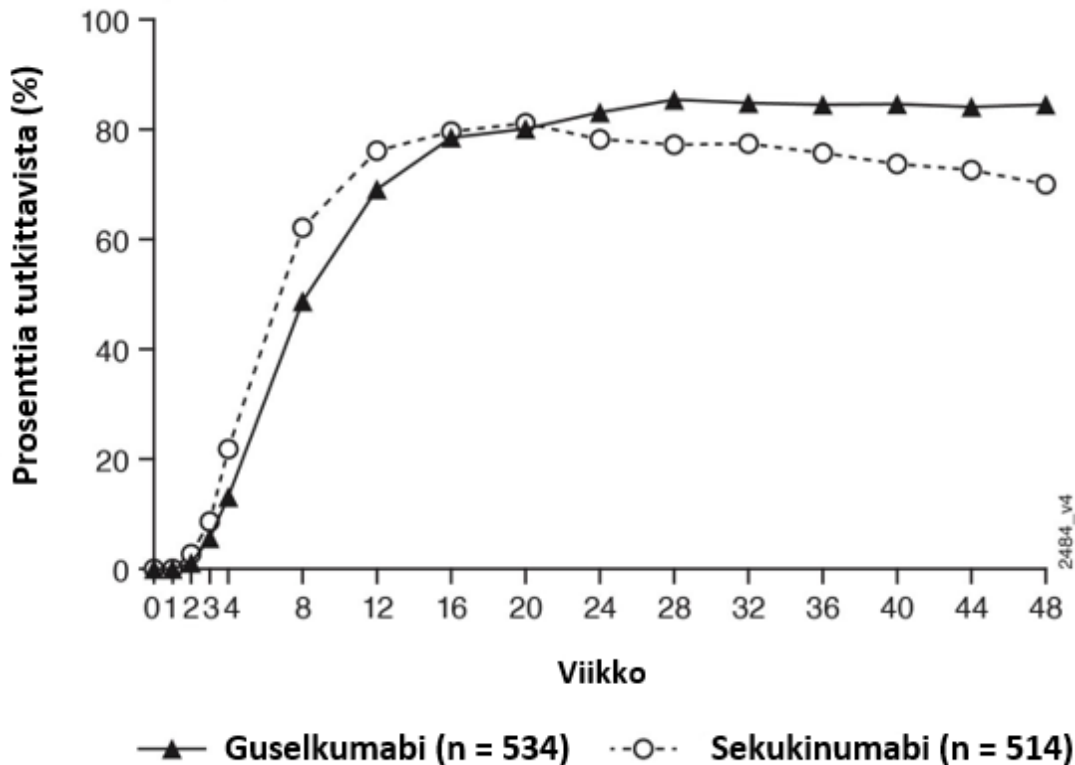
<sup>a</sup> p < 0,001 paremmuuden osalta

<sup>b</sup> p < 0,001 vertailukelpoisuuden osalta, p = 0,062 paremmuuden osalta

<sup>c</sup> varsinaista tilastollista testausta ei tehty

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

**Kuva 4. PASI 90 -vasteen viikkoon 48 saakka saavuttaneiden tutkittavien prosenttiosuus tutkimuksen ECLIPSE tutkimuskäynneltä (tutkittavat satunnaistettu viikolla 0)**



### Nivelpsoriaasi

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

### DISCOVER 1 ja DISCOVER 2

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

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

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

#### Oireet ja löydökset

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

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

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



Ero lume- lääkkeeseen (95 %:n luottamus- väli)	-	11,9 (2,9; 20,9)	19,3 (9,7; 28,9)	-	18,9 (12,8; 25,0)	12,7 (7,0; 18,4)
<b>Potilaita, joilla <math>\geq 3</math> % kehon pinta-alasta ja IGA-pisteet <math>\geq 2</math></b>						
	n = 78	n = 82	n = 89	n = 183	n = 176	n = 184
<b>IGA-vaste<sup>h</sup></b>						
Viikko 24	15,4 %	57,3 % <sup>b</sup>	75,3 % <sup>b</sup>	19,1 %	70,5 % <sup>b</sup>	68,5 % <sup>b</sup>
Ero lume- lääkkeeseen (95 %:n luottamus- väli)	-	42,0 (28,9; 55,1)	60,0 (48,3; 71,8)	-	50,9 (42,2; 59,7)	49,8 (41,2; 58,4)
<b>PASI 90 -vaste</b>						
Viikko 16	10,3 %	45,1 % <sup>e</sup>	52,8 % <sup>e</sup>	8,2 %	55,1 % <sup>e</sup>	53,8 % <sup>e</sup>
Ero lume- lääkkeeseen (95 %:n luottamus- väli)	-	34,9 (22,2; 47,6)	42,6 (30,5; 54,8)	-	46,6 (38,4; 54,8)	45,6 (37,6; 53,6)
Viikko 24	11,5 %	50,0 % <sup>e</sup>	62,9 % <sup>e</sup>	9,8 %	68,8 % <sup>e</sup>	60,9 % <sup>e</sup>
Ero lume- lääkkeeseen (95 %:n luottamus- väli)	-	38,6 (25,8; 51,4)	51,7 (39,7; 63,7)	-	58,6 (50,6; 66,6)	51,3 (43,2; 59,3)

<sup>a</sup> p < 0,001 (ensisijainen päätetapahtuma)

<sup>b</sup> p < 0,001 (pääasiallinen toissijainen päätetapahtuma)

<sup>c</sup> p = 0,006 (pääasiallinen toissijainen päätetapahtuma)

<sup>d</sup> ei tilastollisesti merkitsevä p = 0,086 (pääasiallinen toissijainen päätetapahtuma)

<sup>e</sup> nimellinen p < 0,001

<sup>f</sup> nimellinen p = 0,012

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

<sup>h</sup> määritelty IGA-vasteeksi 0 (parantunut) tai 1 (minimaalinen) ja psoriaasia koskevassa IGA-arvioinnissa  $\geq 2$  yksikön paraneminen lähtötilanteesta

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

**Taulukko 9. Kliiniset vasteet DISCOVER 1- ja DISCOVER 2 -tutkimuksissa viikolla 52<sup>a</sup>**

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

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

<sup>a</sup> Viikon 24 jälkeen ei ollut lumeryhmää.

<sup>b</sup> Arvioitavissa olevat tutkittavat, joilla havaittiin vaste.

<sup>c</sup> Tutkittavilla havaittava muutos lähtötilanteesta.

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

**Taulukko 10. Kliiniset vasteet DISCOVER 2 -tutkimuksessa viikolla 100<sup>a</sup>**

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

<sup>a</sup> Viikon 24 jälkeen ei ollut lumeryhmää.

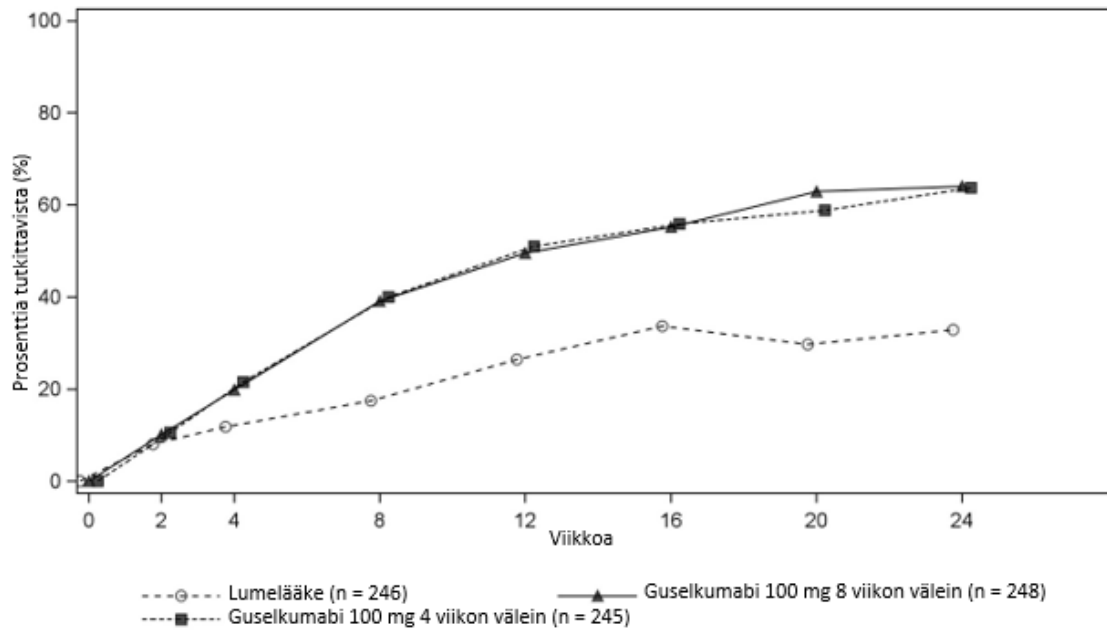
<sup>b</sup> Arvioitavissa olevat tutkittavat, joilla havaittiin vaste.

<sup>c</sup> Tutkittavilla havaittava muutos lähtötilanteesta.

#### Vaste ajan kuluessa

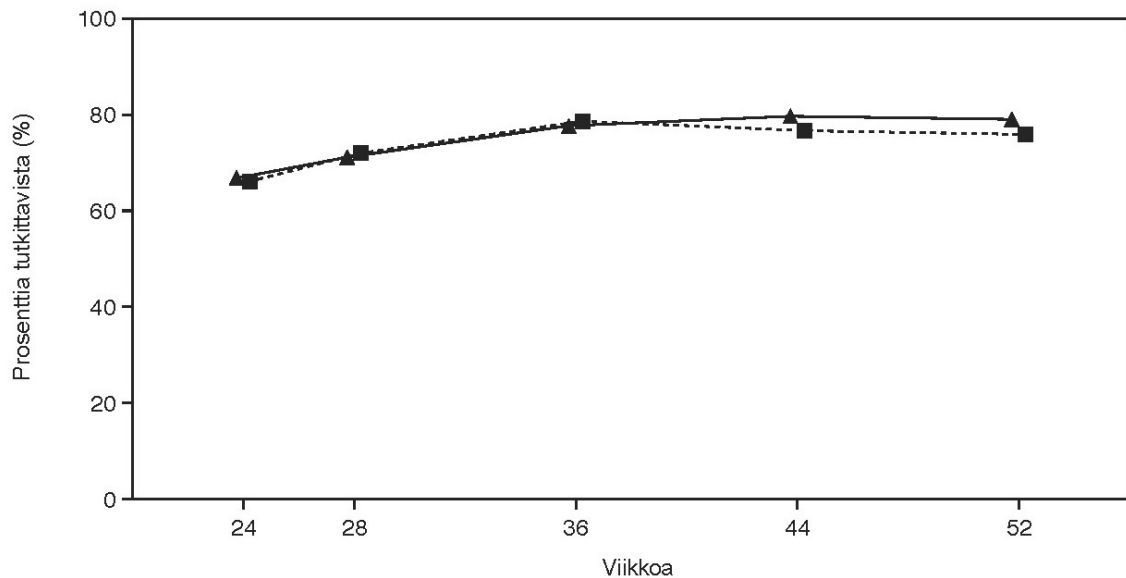
DISCOVER 2 -tutkimuksessa havaittiin jo viikolla 4 suurempi ACR 20 -vaste kummassakin guselkumabiryhmässä verrattuna lumehoitoon, ja hoidon jatkuessa ero suureni edelleen viikkoon 24 saakka (kuva 5).

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



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

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

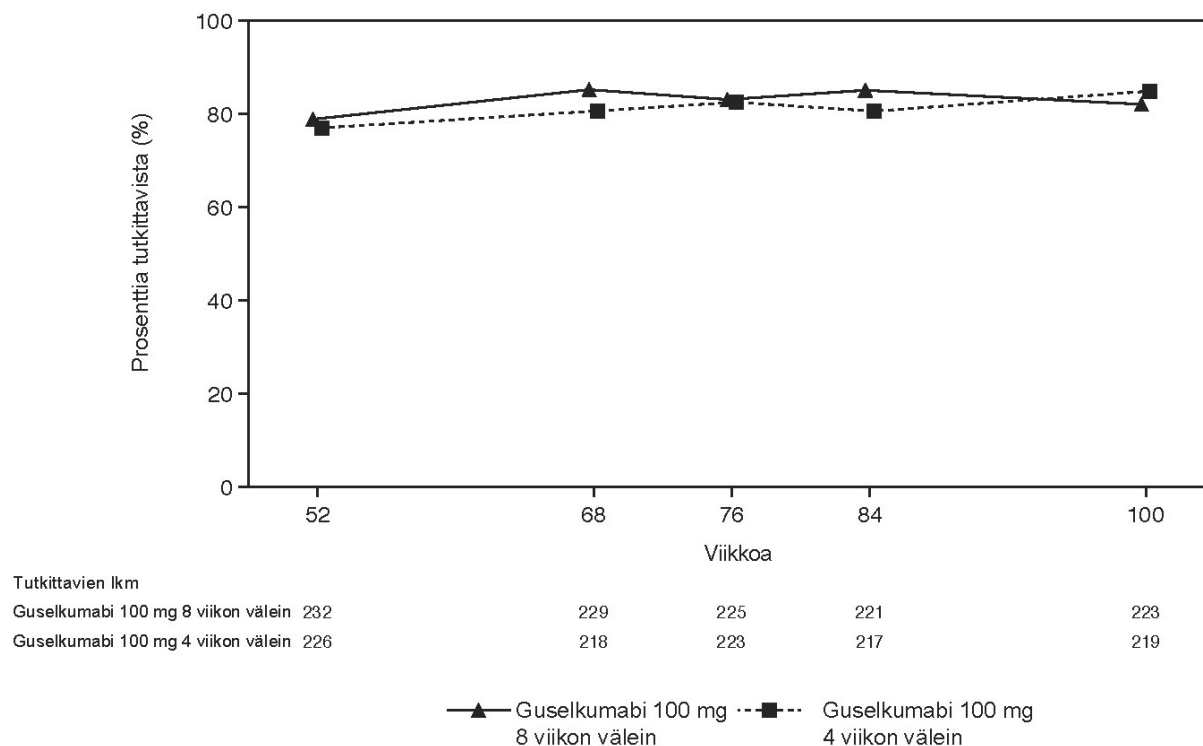


Tutkittavien lkm

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

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

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



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

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

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

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

### Radiologinen vaste

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

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

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

<sup>a</sup> ei tilastollisesti merkitsevä p = 0,068 (pääasiallinen toissijainen päätetapahtuma)

<sup>b</sup> p = 0,006 (pääasiallinen toissijainen päätetapahtuma)

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

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

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

<sup>a</sup> arvioitavissa olevia tutkittavia, joilla havaittiin muutos kyseisenä ajanjaksona

Huom.: ei lumeryhmää viikon 24 jälkeen

### Fyysinen toimintakyky ja terveyteen liittyvä elämänlaatu

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

SF-36-kyselyn fyysistä toimintakykyä selvittävän osion (*Physical Component Summary, PCS*) pisteissä havaittiin guselkumabihoitoa saaneilla potilailla merkittävästi suurempi paraneminen lähtötilanteesta lumehoitoa saaneisiin verrattuna sekä DISCOVER 1 -tutkimuksen (kummankin annosryhmän  $p < 0,001$ ) että DISCOVER 2 -tutkimuksen (4 viikon välein hoitoa saaneen ryhmän

$p = 0,006$ ) viikolla 24. FACIT-F (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*) -mittarilla havaittiin kummassakin tutkimuksessa viikolla 24 suurempi pisteiden lisäys guselkumabihoitoa saaneilla potilailla lumehoitoa saaneisiin potilaisiin verrattuna. DISCOVER 2 -tutkimuksessa havaittiin viikolla 24 ihotaudeissa elämänlaadun mittarina käytetyllä DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) -kysymyssarjalla mitattuna terveyteen liittyvän elämänlaadun parantuneen enemmän kuin lumehoidossa. SF-36 PCS -pisteissä, FACIT-F-mittarilla ja DLQI-kysymyssarjalla havaittu paraneminen säilyi DISCOVER 1 -tutkimuksessa viikosta 24 viikkoon 52 ja DISCOVER 2 -tutkimuksessa viikkoon 100.

### Pediatriset potilaat

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

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

Terveille tutkittaville ihon alle annetun 100 mg:n kertainjektion jälkeen guselkumabin maksimipitoisuus ( $C_{max}$ ) seerumissa oli keskimäärin ( $\pm$  keskihajonta)  $8,09 \pm 3,68$  mikrog/ml noin 5,5 vuorokautteen mennessä annoksen jälkeen.

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

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

Guselkumabin absoluuttisen biologisen hyötyosuuden arvioitiin olevan terveille tutkittaville ihon alle annetun 100 mg:n kertainjektion jälkeen noin 49 %.

### Jakautuminen

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

### Biotransformaatio

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

### Eliminaatio

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

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

#### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Terveille tutkittaville tai läiskäpsoriaasia sairastaville potilaille ihon alle annetun 10–300 mg:n kertainjektion jälkeen guselkumabin systeeminen altistus ( $C_{max}$  ja AUC) suureni suunnilleen suhteessa annokseen.

#### Iäkkäät potilaat

Iäkkäillä potilailla ei ole tehty erityisiä tutkimuksia. Guselkumabille vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa altistuneista ja populaatiofarmakokineettiseen analyysiin mukaan otetuista 1384 läiskäpsoriaasia sairastavasta potilaasta 70 potilasta oli 65-vuotiaita tai vanhempia, ja heistä 4 potilasta oli 75-vuotiaita tai vanhempia. Guselkumabille vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa altistuneista 746 nivelpsoriaasia sairastavasta potilaasta yhteensä 38 potilasta oli 65-vuotiaita tai vanhempia ja yksikään potilas ei ollut 75-vuotias tai vanhempi.

Läiskäpsoriaasia ja nivelpsoriaasia sairastavista potilaista tehdyt populaatiofarmakokineettiset eivät osoittaneet CL/F-estimaatissa ilmeisiä muutoksia  $\geq 65$ -vuotiailla verrattuna  $< 65$ -vuotiaisiin, mikä viittaa siihen, että iäkkäiden potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa.

#### Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

Cynomolgus-apinoilla tehdyissä toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskeneissa tutkimuksissa laskimoon ja ihon alle annettu guselkumabi oli hyvin siedetty. Viikoittain apinoille ihon alle annetuista 50 mg/kg annoksista aiheutuva altistus (AUC) oli vähintään 49-kertainen ja  $C_{max}$  oli  $> 200$ -kertainen verrattuna vastaaviin ihmisellä kliinisessä farmakokineettisessä tutkimuksessa mitattuihin arvoihin. Cynomolgus-apinoilla tehdyissä toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta tai kohdennettua kardiovaskulaarista turvallisuutta koskeneissa farmakologisissa tutkimuksissa ei havaittu haitallista immunotoksisuutta tai kardiovaskulaarista turvallisuutta koskevia farmakologisia vaikutuksia.

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

Guselkumabilla ei tehty mutageenisuus- eikä karsinogeenisuustutkimuksia.

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

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Histidiini  
Histidiinimonohydrokloridimonohydraatti  
Polysorbaatti 80  
Sakkarooosi  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

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

### 6.3 Kesto aika

2 vuotta.

### 6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä.  
Pidä esitältetty ruisku tai esitältetty kynä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

#### Tremfya 100 mg injektioneste, liuos, esitältetty ruisku

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

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### Tremfya 100 mg injektioneste, liuos, esitältetty kynä

1 ml liuosta lasisessa esitältetyssä ruiskussa esitältetyn kynän sisällä. Kynässä on automaattinen neulanpistosuoja.

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

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

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

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



Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/17/1234/001 1 esitötetty ruisku  
EU/1/17/1234/002 1 esitötetty kynä  
EU/1/17/1234/003 2 esitötettyä kynää  
EU/1/17/1234/004 2 esitötettyä ruiskua

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 10. marraskuuta 2017  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

07/2022

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.