

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Tremfya 100 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 100 mg guselkumab i 1 ml oppløsning.

Tremfya 100 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

Hver ferdigfylte penn inneholder 100 mg guselkumab i 1 ml oppløsning.

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske)

Oppløsningen er klar og fargeløs til svakt gul.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Plakkpsoriasis

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

Psoriasisartritt

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

Dosering

Plakkpsoriasis

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

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

Psoriasisartritt

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

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

Spesielle populasjoner

Eldre (≥ 65 år)

Dosejustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

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

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Tremfya er ikke undersøkt hos disse pasientpopulasjonene. Ingen doseringsanbefalinger kan gis. For ytterligere informasjon om eliminering av guselkumab, se pkt. 5.2.

Pediatrik populasjon

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

Administrasjonsmåte

Subkutan bruk. Hvis mulig, skal hudområder med synlig psoriasis unngås som injeksjonssteder.

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

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

4.3 Kontraindikasjoner

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

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

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

Infeksjoner

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

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

Tuberkuloseutredning før behandling

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

Overfølsomhet

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

Økning av levertransaminase

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

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

Immuniseringer

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

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjoner med CYP450-substrater

I en fase 1-studie med forsøkspersoner med moderat til alvorlig plakkpsoriasis, var endringer i systemisk eksponering (C_{max} og AUC_{inf}) av midazolam, S-warfarin, omeprazol, deksametorfan og koffein etter en enkelt dose guselkumab ikke klinisk signifikante, noe som indikerer at interaksjoner mellom guselkumab og substrater for ulike CYP-enzymmer (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP1A2) er lite sannsynlige. Det er ikke behov for dosejustering ved samtidig administrering av guselkumab og CYP450-substrater.

Samtidig immunsuppressiv behandling eller lysbehandling

Sikkerhet og effekt av guselkumab i kombinasjon med immunsuppressiver, inkludert biologiske midler og lysbehandling har ikke blitt undersøkt i psoriasisstudier.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

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

Graviditet

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

Amming

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

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Den vanligste bivirkningen var luftveisinfeksjoner hos ca. 14 % av pasientene i de kliniske studiene av psoriasis og psoriasisartritt.

Bivirkningstabell

Tabell 1 viser en liste med bivirkninger ved psoriasis og psoriasisartritt i kliniske studier samt etter markedsføring. Bivirkningene er klassifisert etter MedDRA organklassesystem og frekvens, ved hjelp av følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 1: Bivirkningstabell

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Svært vanlige	Luftveisinfeksjoner
	Mindre vanlige	Herpes simplex-infeksjoner
	Mindre vanlige	Tineainfeksjoner
	Mindre vanlige	Gastroenteritt
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Overfølsomhet
	Mindre vanlige	Anafylaksi
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Hodepine
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Diaré

Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige	Urtikaria
	Mindre vanlige	Utslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige	Artralgi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Reaksjoner på injeksjonsstedet
Undersøkelser	Vanlige	Transaminaser økt
	Mindre vanlige	Nøytrofiltall redusert

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Transaminaser økt

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

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

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

	Til og med uke 24 ^a			Til og med 1 år ^b	
	Placebo N=370 ^c	guselkumab 100 mg hver 8. uke N=373 ^c	guselkumab 100 mg hver 4. uke N=371 ^c	guselkumab 100 mg hver 8. uke N=373 ^c	guselkumab 100 mg hver 4. uke N=371 ^c
ALAT					
> 1 til $\leq 3 \times$ ULN	30,0 %	28,2 %	35,0 %	33,5 %	41,2 %
> 3 til $\leq 5 \times$ ULN	1,4 %	1,1 %	2,7 %	1,6 %	4,6 %
> 5 x ULN	0,8 %	0,8 %	1,1 %	1,1 %	1,1 %
ASAT					
> 1 til $\leq 3 \times$ ULN	20,0 %	18,8 %	21,6 %	22,8 %	27,8 %
> 3 til $\leq 5 \times$ ULN	0,5 %	1,6 %	1,6 %	2,9 %	3,8 %
> 5 x ULN	1,1 %	0,5 %	1,6 %	0,5 %	1,6 %

^a placebokontrollert periode

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

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

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

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

Nøytrofiltall redusert

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

Gastroenteritt

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

Reaksjoner på injeksjonsstedet

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

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

Immunogenitet

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

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

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Intravenøse enkeltdoser av guselkumab på inntil 987 mg (10 mg/kg) har blitt administrert til friske forsøkspersoner, og subkutane enkeltdoser av guselkumab på inntil 300 mg har blitt administrert til pasienter med plakkpsoriasis i kliniske studier uten dosebegrensende toksisitet. Ved en overdosering skal pasienten overvåkes for eventuelle tegn eller symptomer på bivirkninger og egnet symptomatisk behandling skal administreres omgående.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressiver, interleukinhemmere, ATC-kode: L04AC16.

Virkningsmekanisme

Guselkumab er et humant IgG1 λ , monoklonalt antistoff (mAb) som bindes selektivt til interleukin 23 (IL-23)-proteinet med høy spesifisitet og affinitet. IL-23 er et cytokin som er involvert i inflammasjon og immunrespons. Guselkumab hemmer IL-23-avhengig celledisignalisering og frisetting av proinflammatoriske cytokiner ved å blokkere IL-23 fra å binde seg til sin reseptor.

IL-23-nivået er forhøyet i huden hos pasienter med plakkpsoriasis. I *in vitro*-modeller er guselkumab vist å hemme bioaktiviteten til IL-23 ved å blokkere dets interaksjon med IL-23-reseptoren på celleoverflaten, og dermed blokkere IL-23-mediert signaloverføring, aktivering og cytotokinkaskader. Guselkumab utøver kliniske effekter ved plakkpsoriasis og psoriasisartritt ved blokkering av IL-23-cytotokinkaskaden.

Farmakodynamiske effekter

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

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

Klinisk effekt og sikkerhet

Plakkpsoriasis

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

VOYAGE 1 og VOYAGE 2

To studier (VOYAGE 1 og VOYAGE 2) evaluerte effekt og sikkerhet av guselkumab i forhold til placebo og adalimumab hos 1829 voksne pasienter. Pasienter randomisert til guselkumab (N=825) fikk 100 mg ved uke 0 og 4, og deretter hver 8. uke (q8w) til og med uke 48 (VOYAGE 1) og uke 20 (VOYAGE 2). Pasienter randomisert til adalimumab (N=582) fikk 80 mg ved uke 0 og 40 mg ved uke 1, etterfulgt av 40 mg annenhver uke (q2w) til og med uke 48 (VOYAGE 1) og uke 23 (VOYAGE 2). I begge studier fikk pasienter randomisert til placebo (N=422) guselkumab 100 mg ved uke 16, 20 og deretter hver 8. uke. I VOYAGE 1 begynte alle pasienter, inkludert de som ble randomisert til adalimumab ved uke 0, med åpen behandling med guselkumab hver 8. uke ved uke 52. I VOYAGE 2 ble pasienter som ble randomisert til guselkumab ved uke 0 og som var PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) 90-respondere ved uke 28, randomisert på nytt til enten å fortsette behandling med guselkumab hver 8. uke (vedlikeholdsbehandling) eller få placebo (seponeringsbehandling). Pasienter som fikk seponeringsbehandling, begynte igjen med guselkumab (dosert ved tidspunkt for ny behandling, etter 4 uker og deretter hver 8. uke) når de hadde minst 50 % tap av PASI-forbedring oppnådd ved uke 28. Pasienter randomisert til adalimumab ved uke 0, som var PASI 90 ikke-respondere, fikk guselkumab ved uke 28, 32 og deretter hver 8. uke. I VOYAGE 2 begynte alle pasienter med åpen behandling med guselkumab hver 8. uke ved uke 76.

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

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

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

Hudsykdom generelt

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

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

	Antall pasienter (%)					
	Placebo (N=174)	VOYAGE 1		Placebo (N=248)	VOYAGE 2	
guselkumab (N=329)		adalimumab (N=334)	guselkumab (N=496)		adalimumab (N=248)	
Uke 16						
PASI 75	10 (5,7)	300 (91,2) ^a	244 (73,1) ^b	20 (8,1)	428 (86,3) ^a	170 (68,5) ^b
PASI 90	5 (2,9)	241 (73,3) ^c	166 (49,7) ^b	6 (2,4)	347 (70,0) ^c	116 (46,8) ^b

PASI 100	1 (0,6)	123 (37,4) ^a	57 (17,1) ^d	2 (0,8)	169 (34,1) ^a	51 (20,6) ^d
IGA 0/1	12 (6,9)	280 (85,1) ^c	220 (65,9) ^b	21 (8,5)	417 (84,1) ^c	168 (67,7) ^b
IGA 0	2 (1,1)	157 (47,7) ^a	88 (26,3) ^d	2 (0,8)	215 (43,3) ^a	71 (28,6) ^d
Uke 24						
PASI 75	-	300 (91,2)	241 (72,2) ^e	-	442 (89,1)	176 (71,0) ^e
PASI 90	-	264 (80,2)	177 (53,0) ^b	-	373 (75,2)	136 (54,8) ^b
PASI 100	-	146 (44,4)	83 (24,9) ^e	-	219 (44,2)	66 (26,6) ^e
IGA 0/1	-	277 (84,2)	206 (61,7) ^b	-	414 (83,5)	161 (64,9) ^b
IGA 0	-	173 (52,6)	98 (29,3) ^b	-	257 (51,8)	78 (31,5) ^b
Uke 48						
PASI 75	-	289 (87,8)	209 (62,6) ^e	-	-	-
PASI 90	-	251 (76,3)	160 (47,9) ^b	-	-	-
PASI 100	-	156 (47,4)	78 (23,4) ^e	-	-	-
IGA 0/1	-	265 (80,5)	185 (55,4) ^b	-	-	-
IGA 0	-	166 (50,5)	86 (25,7) ^b	-	-	-

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

^b p < 0,001 for sammenligning mellom guselkumab og adalimumab for viktigste sekundære endepunkter.

^c p < 0,001 for sammenligninger mellom guselkumab og placebo for det ko-primære endepunktet.

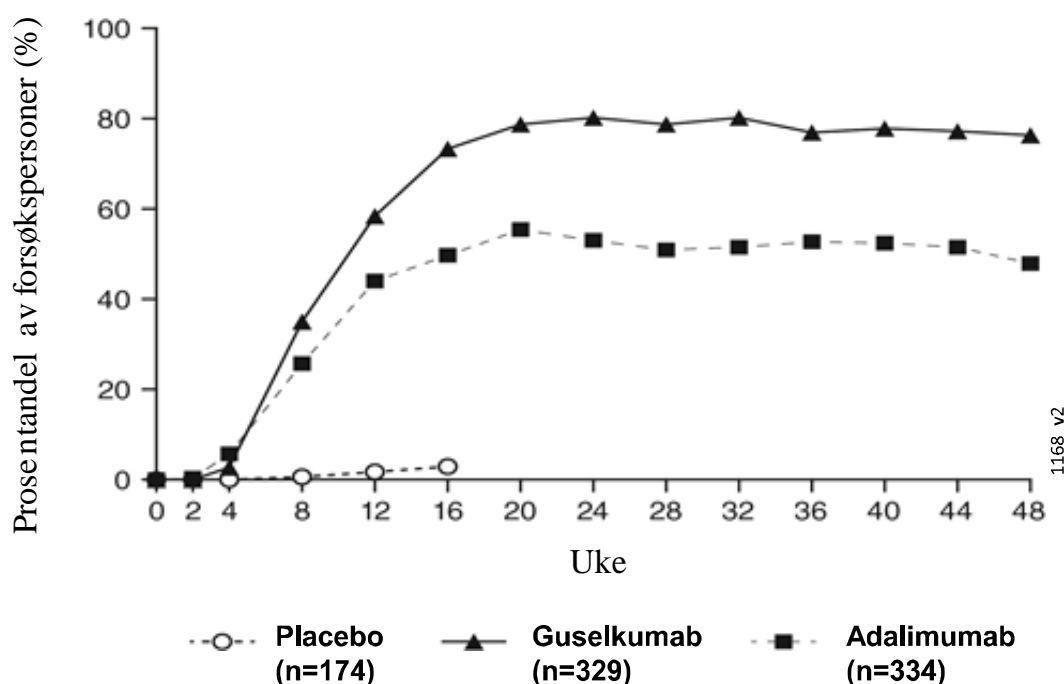
^d sammenligninger mellom guselkumab og adalimumab ble ikke foretatt.

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

Respons over tid

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

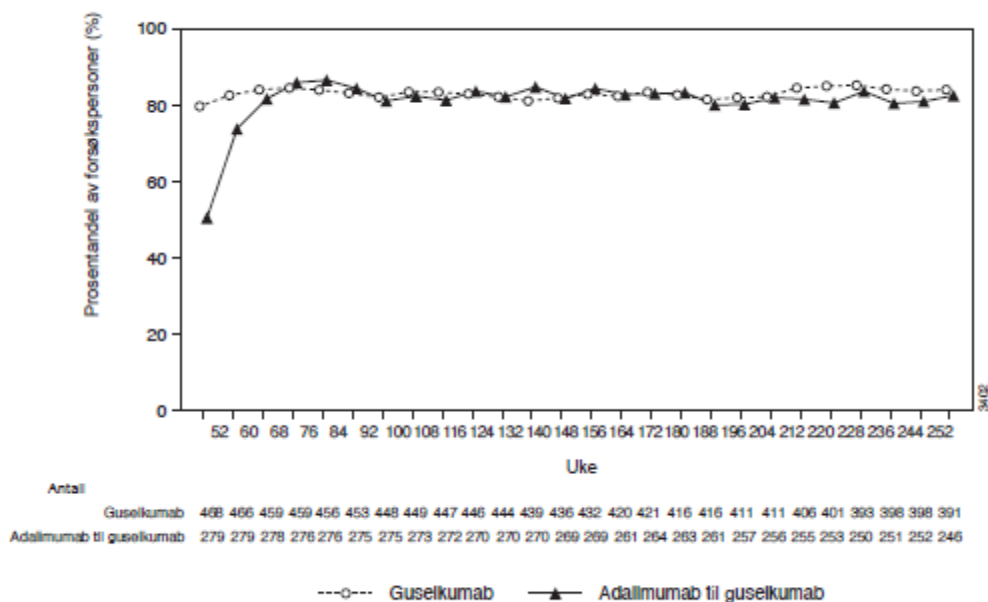
Figur 1: Prosentandel av forsøkspersoner som oppnådde en PASI 90-respons til og med uke 48 ved besøk (forsøkspersoner randomisert ved uke 0) i VOYAGE 1



Hos pasienter som fikk kontinuerlig behandling med guselkumab i VOYAGE 1, vedvarte PASI 90-responsraten fra uke 52 til uke 252. For pasienter randomisert til adalimumab ved uke 0 som gikk over

til guselkumab ved uke 52, økte PASI 90-responsraten fra uke 52 til uke 76 og vedvarte deretter til uke 252 (se figur 2).

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



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

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

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

Regional sykdom

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

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

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

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

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

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

^d Sammenligninger mellom guselkumab og adalimumab ble ikke foretatt.

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

Helserelatert livskvalitet / pasientrapporterte resultater

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

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

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Placebo	Guselkumab	adalimumab	Placebo	guselkumab	adalimumab
DLQI, forsøkspersoner med baselineskår	170	322	328	248	495	247
Endring fra baseline, gjennomsnitt (standardavvik)						
Uke 16	-0,6 (6,4)	-11,2 (7,2) ^c	-9,3 (7,8) ^b	-2,6 (6,9)	-11,3 (6,8) ^c	-9,7 (6,8) ^b
PSSD symptomskår, forsøkspersoner med baselineskår > 0	129	248	273	198	410	200
Symptomskår = 0, n (%)						
Uke 16	1 (0,8)	67 (27,0) ^a	45 (16,5) ^b	0	112 (27,3) ^a	30 (15,0) ^b
PSSD tegnskår, forsøkspersoner med baselineskår > 0	129	248	274	198	411	201
Tegnskår = 0, n (%)						
Uke 16	0	50 (20,2) ^a	32 (11,7) ^b	0	86 (20,9) ^a	21 (10,4) ^b

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

^b Sammenligninger mellom guselkumab og adalimumab ble ikke foretatt.

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

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

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

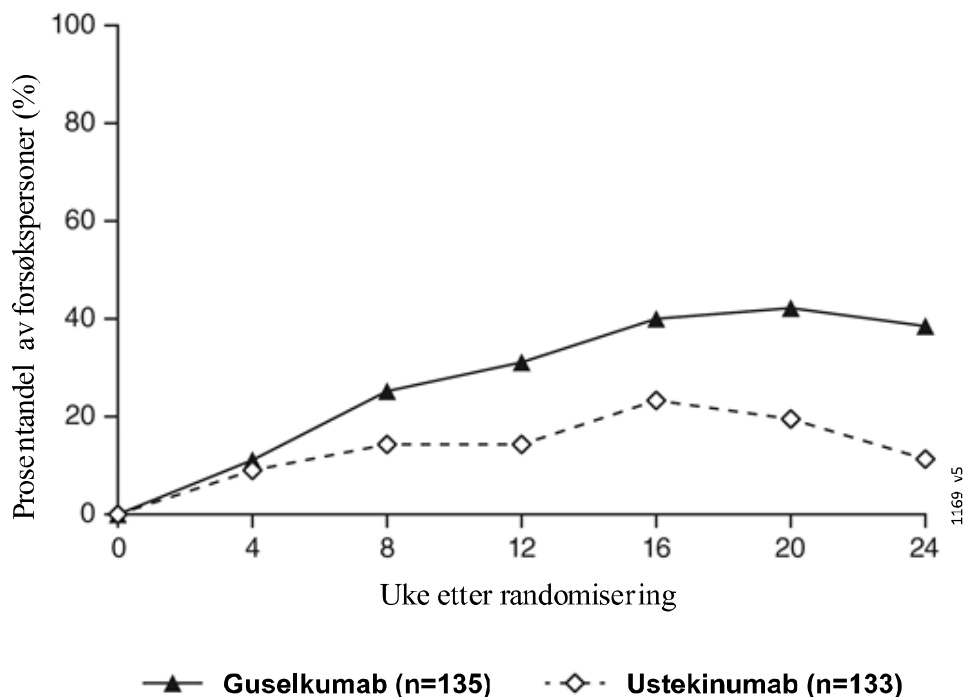
I VOYAGE 2 hadde pasienter som fikk guselkumab, signifikant større forbedring fra baseline sammenlignet med placebo i helserelatert livskvalitet, angst og depresjon samt arbeidsbegrensning ved uke 16, målt med henholdsvis SF-36 (*36-item Short Form*) helserelatert spørreskjema, HADS (*Hospital Anxiety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

NAVIGATE

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

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

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



ECLIPSE

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

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

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

Tabell 7: PASI-responstrater i ECLIPSE

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

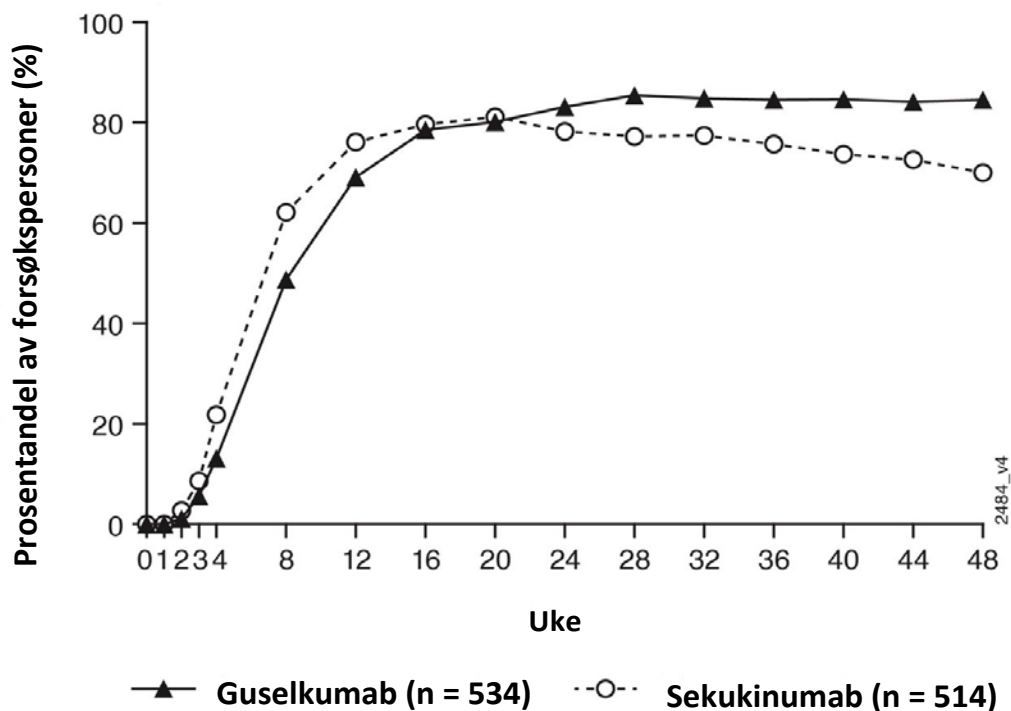
^a $p < 0,001$ for bedre effekt

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

^c formelle statistiske analyser ble ikke foretatt

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

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



Psoriasisartritt (PsA)

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

DISCOVER 1 og DISCOVER 2

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

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

Tegn og symptomer

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

Tabell 8: Klinisk respons i DISCOVER 1 og DISCOVER 2

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

Forskjell fra placebo (95 % KI)	-	34,9 (22,2, 47,6)	42,6 (30,5, 54,8)	-	46,6 (38,4, 54,8)	45,6 (37,6, 53,6)
Uke 24	11,5 %	50,0 % ^e	62,9 % ^e	9,8 %	68,8 % ^e	60,9 % ^e
Forskjell fra placebo (95 % KI)	-	38,6 (25,8, 51,4)	51,7 (39,7, 63,7)	-	58,6 (50,6, 66,6)	51,3 (43,2, 59,3)

^a p < 0,001 (primært endepunkt)

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

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

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

^e nominell p < 0,001

^f nominell p = 0,012

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

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

ⁱ LS gjennomsnittsendring = minste kvadraters gjennomsnittsendring

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

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

	DISCOVER 1		DISCOVER 2	
	guselkumab 100 mg hver 8. uke	guselkumab 100 mg hver 4. uke	guselkumab 100 mg hver 8. uke	guselkumab 100 mg hver 4. uke
ACR 20				
N ^b	112	124	234	228
% respons	67,9 %	75,8 %	79,1 %	75,9 %
ACR 50				
N ^b	113	124	234	228
% respons	43,4 %	55,6 %	51,3 %	49,1 %
ACR 70				
N ^b	114	124	234	228
% respons	28,9 %	29,8 %	29,5 %	28,1 %
DAS 28 (CRP) endring fra baseline				
N ^c	112	123	234	227
Gjennomsnitt (SD)	-2,03 (1,250)	-1,99 (1,062)	-2,08 (1,121)	-2,11 (1,128)
MDA				
N ^b	112	124	234	228
% respons	33,9 %	40,3 %	32,9 %	36,8 %
Pasienter med ≥ 3 % BSA og IGA ≥ 2 ved 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 var ingen placebo gruppe utover uke 24.

^b Evaluerbare forsøkspersoner med en observert responsstatus.

^c Forsøkspersoner med en observert endring fra baseline.

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

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

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

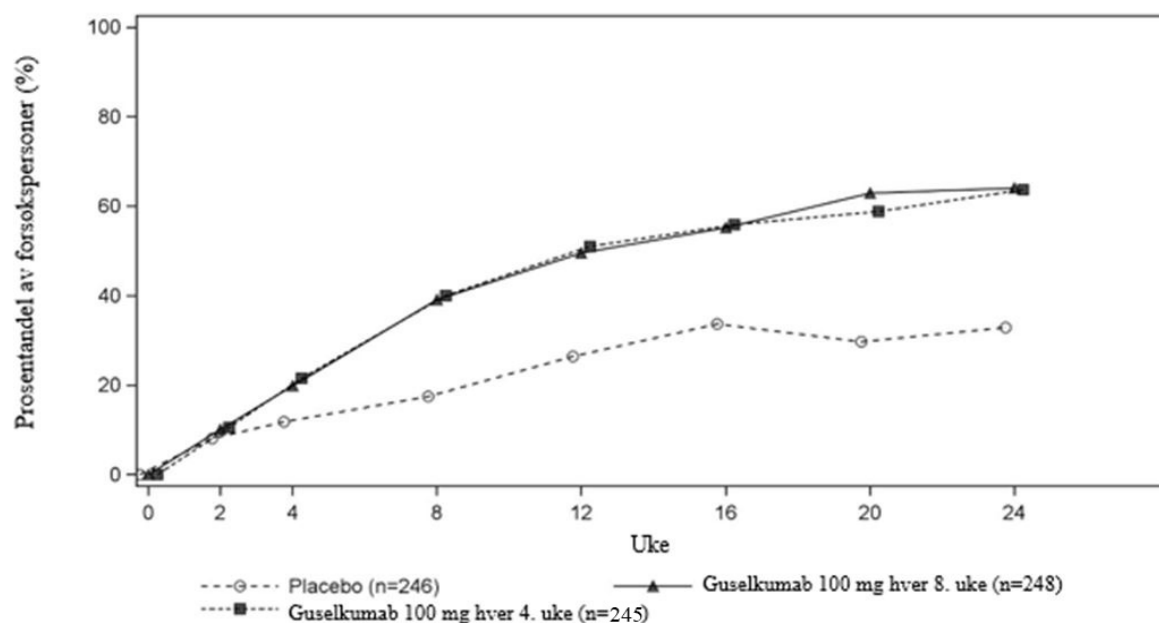
^a Det var ingen placebogruppe utover uke 24.

^b Evaluerbare forsøkspersoner med en observert responsstatus.

^c Forsøkspersoner med en observert endring fra baseline.

Respons over tid

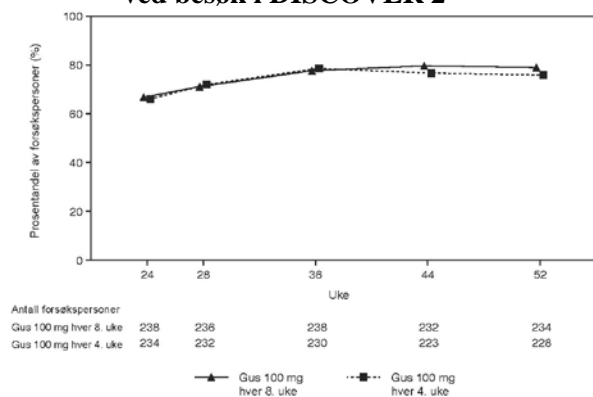
I DISCOVER 2 ble det observert en større ACR 20-respons i begge guselkumabgrupper sammenlignet med placebo så tidlig som ved uke 4, og behandlingsforskjellen fortsatte å øke over tid til og med uke 24 (figur 5).

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

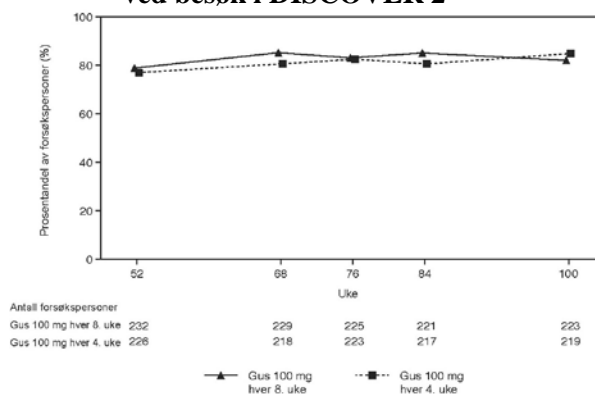
Hos forsøkspersoner som fikk kontinuerlig behandling med guselkumab i DISCOVER 2 i uke 24,

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

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



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



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

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

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

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

Radiografisk respons

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

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

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

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

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

^c LS gjennomsnittsendring = minste kvadraters gjennomsnittsendring

^d KI = konfidensintervall

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

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

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

^a Evaluerbare forsøkspersoner med observert endring for den spesifiserte tidsperioden

^b SD = standardavvik

Merk: ingen placebogruppe etter uke 24

Fysisk funksjon og helse relatert livskvalitet

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

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

Pediatrik populasjon

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

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

Steady-state serumkonsentrasjon av guselkumab ble nådd ved uke 20 etter subkutan administrering av 100 mg guselkumab ved uke 0 og 4 og deretter hver 8. uke. Ved steady-state var gjennomsnittlig (\pm SD) laveste serumkonsentrasjon av guselkumab i to fase III-studier hos pasienter med plakkpsoriasis $1,15 \pm 0,73$ mikrog/ml og $1,23 \pm 0,84$ mikrog/ml.

Farmakokinetikken til guselkumab hos forsøkspersoner med psoriasisartritt var tilsvarende som hos forsøkspersoner med psoriasis. Etter subkutan administrering av 100 mg guselkumab ved uke 0 og 4 og deretter hver 8. uke, var gjennomsnittlig laveste serumkonsentrasjon av guselkumab ved steady-state også ca. 1,2 mikrog/ml. Etter subkutan administrering av 100 mg guselkumab hver 4. uke var gjennomsnittlig laveste serumkonsentrasjon av guselkumab ved steady-state ca. 3,8 mikrog/ml.

Absolutt biotilgjengelighet av guselkumab etter en 100 mg subkutan enkeltinjeksjon ble anslått å være ca. 49 % hos friske forsøkspersoner.

Distribusjon

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

Biotransformasjon

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

Eliminasjon

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

Populasjonsfarmakokinetiske analyser indikerer at samtidig bruk av NSAID, orale kortikosteroider og csDMARD som metotreksat, ikke påvirker guselkumabs clearance.

Linearitet/ikke-linearitet

Systemisk eksponering av guselkumab (C_{\max} og AUC) økte omtrent doseproporsjonalt etter en subkutan enkeltinjeksjon ved doser fra 10 mg til 300 mg hos friske forsøkspersoner eller pasienter med plakkpsoriasis.

Eldre pasienter

Ingen spesifikke studier er utført med eldre pasienter. Av de 1384 plakkpsoriasispatientene eksponert for guselkumab i kliniske fase III-studier og inkludert i den populasjonsfarmakokinetiske analysen, var 70 pasienter 65 år eller eldre, inkludert 4 pasienter som var 75 år eller eldre. Av de 746 psoriasisartrittpasientene eksponert for guselkumab i kliniske fase III-studier, var totalt 38 pasienter 65 år eller eldre, og ingen pasienter var 75 år eller eldre.

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

Pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

I toksisitetstester ved gjentatt dosering hos cynomolgusaper ble guselkumab godt tolerert ved intravenøs og subkutan administrering. En ukjentlig subkutan dose på 50 mg/kg til aper ga eksponerings (AUC) og C_{max} -verdier som var henholdsvis minst 49 ganger og >200 ganger høyere enn de som er målt hos mennesker i den kliniske farmakokinetikkstudien. Det ble heller ikke registrert ugunstig immuntoksitet eller kardiovaskulære sikkerhetsfarmakologiske effekter ved gjennomføring av toksisitetstester ved gjentatt dosering eller i en målrettet studie av kardiovaskulær sikkerhetsfarmakologi hos cynomolgusaper.

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

Ingen mutagenitets- eller karsinogenitetsstudier er utført med guselkumab.

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Histidin
Histidinmonohydrokloridmonohydrat
Polysorbat 80
Sukrose
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

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

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C). Skal ikke fryses.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten eller den ferdigfylte pennen i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Tremfya 100 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

1 ml oppløsning i en ferdigfylt glassprøyte med fast nål og nålebeskyttelse, i en automatisk sikkerhetsanordning for nålen.

Tremfya er tilgjengelig i pakninger inneholdende én ferdigfylt sprøyte og i multipakninger inneholdende 2 (2 pakninger à 1) ferdigfylte sprøyter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Tremfya 100 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

1 ml oppløsning i en sylinderampulle av glass i en ferdigfylt penn med en automatisk sikkerhetsanordning for nålen.

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

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

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

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1234/001 1 ferdigfylt sprøyte
EU/1/17/1234/002 1 ferdigfylt penn
EU/1/17/1234/003 2 ferdigfylte pinner
EU/1/17/1234/004 2 ferdigfylte sprøyter

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 10. november 2017

Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

07/2022

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