

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tremfya® 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Tremfya® 100 mg Injektionslösung in einem Fertigpen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Tremfya 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede Fertigspritze enthält 100 mg Guselkumab in 1 ml Lösung.

Tremfya 100 mg Injektionslösung in einem Fertigpen

Jeder Fertigpen enthält 100 mg Guselkumab in 1 ml Lösung.

Guselkumab ist ein rein humaner monoklonaler Immunglobulin-G1-Lambda(IgG1 λ)-Antikörper (mAk), hergestellt durch rekombinante DNA-Technologie in einer CHO-Zelllinie (Chinese-Hamster-Ovary).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion)

Die Lösung ist klar und farblos bis hellgelb.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Plaque-Psoriasis

Tremfya ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis indiziert, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

Psoriasis-Arthritis

Tremfya, als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat (MTX), ist für die Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten indiziert, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (*disease-modifying antirheumatic drug*, DMARD) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel ist für die Anwendung unter der Anleitung und Aufsicht eines Arztes bestimmt, der Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Erkrankungen hat, für die es indiziert ist.

Dosierung

Plaque-Psoriasis

Die empfohlene Dosis beträgt 100 mg als subkutane Injektion in den Wochen 0 und 4, gefolgt von einer Erhaltungsdosis alle 8 Wochen (q8w).

Bei Patienten, die nach 16 Wochen auf die Behandlung nicht angesprochen haben, sollte ein Absetzen der Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Psoriasis-Arthritis

Die empfohlene Dosis beträgt 100 mg als subkutane Injektion in den Wochen 0 und 4, gefolgt von einer Erhaltungsdosis alle 8 Wochen (q8w). Bei Patienten, die

nach ärztlicher Beurteilung ein hohes Risiko für Gelenkschäden haben, kann eine Dosis von 100 mg alle 4 Wochen (q4w) in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Bei Patienten, die nach 24 Wochen Behandlungsdauer auf die Therapie nicht angesprochen haben, sollte ein Absetzen der Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen zu Patienten ≥ 65 Jahre und sehr begrenzte Erfahrungen zu Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren (siehe Abschnitt 5.2) vor.

Nieren- oder Leberfunktionsstörung

Tremfya wurde bei diesen Patientengruppen nicht untersucht. Es können keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden. Bezüglich weiterer Angaben zur Elimination von Guselkumab siehe Abschnitt 5.2.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tremfya bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Subkutane Anwendung. Wenn möglich, sollten Hautbereiche, die von Psoriasis betroffen sind, als Injektionsstelle vermieden werden.

Nach angemessener Schulung in subkutaner Injektionstechnik können Patienten Tremfya selbst injizieren, wenn der Arzt dies für angebracht hält. Jedoch soll der Arzt eine entsprechende medizinische Nachbeobachtung der Patienten sicherstellen. Die Patienten sind angewiesen, die vollständige Menge der Lösung gemäß der Beilage „Hinweise zur Anwendung“, die der Verpackung beiliegt, zu injizieren.

Für Hinweise zur Vorbereitung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Schwerwiegende Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Klinisch relevante aktive Infektionen (z. B. aktive Tuberkulose, siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Infektionen

Guselkumab kann das Infektionsrisiko erhöhen. Eine Behandlung sollte bei Patienten mit klinisch relevanten aktiven Infektionen erst nach dem Abklingen oder einer angemessenen Behandlung der Infektion eingeleitet werden.

Mit Guselkumab behandelte Patienten sollten angewiesen werden, ärztlichen Rat einzuholen, wenn Anzeichen oder Symptome einer klinisch relevanten chronischen oder akuten Infektion auftreten. Wenn ein Patient eine klinisch relevante oder schwerwiegende Infektion entwickelt oder nicht auf die Standardtherapie reagiert, sollte er engmaschig überwacht und die Behandlung bis zum Abklingen der Infektion abgesetzt werden.

Tuberkulose-Untersuchung vor der Behandlung

Vor Beginn der Behandlung sollten die Patienten auf eine Tuberkulose (TB)-Infektion untersucht werden. Patienten, die Guselkumab erhalten, sollten während und nach der Behandlung auf Anzeichen und Symptome einer aktiven TB überwacht werden. Bei Patienten mit latenter oder aktiver TB in der Vorgeschichte, bei denen kein angemessener Behandlungsverlauf bestätigt werden kann, sollte vor dem Einleiten der Behandlung eine Anti-TB-Therapie in Erwägung gezogen werden.

Überempfindlichkeit

Nach der Markteinführung wurden schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Einige schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen traten mehrere Tage nach der Behandlung mit Guselkumab auf, darunter Fälle mit Urtikaria und Dyspnoe. Im Falle des Auftretens einer schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktion sollte die Anwendung von Guselkumab unverzüglich abgebrochen und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Erhöhung der hepatischen Transaminasen

In klinischen Studien zur Psoriasis-Arthritis wurde bei Patienten, die mit Guselkumab q4w behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die mit Guselkumab q8w oder Placebo behandelt wurden, eine erhöhte Inzidenz von Leberenzym erhöhungen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Bei der Verschreibung von Guselkumab q4w bei Psoriasis-Arthritis wird empfohlen, die Leberenzymwerte zu Beginn und anschließend im Rahmen der routinemäßigen Patientenbehandlung zu überprüfen. Wenn Erhöhungen von Alanin-Aminotransferase [ALT] oder Aspartat-Aminotransferase [AST] beobachtet werden und der Verdacht auf eine arzneimittelinduzierte Leberschädigung besteht, sollte die Behandlung vorübergehend unterbrochen werden, bis diese Diagnose ausgeschlossen ist.

Impfungen

Vor dem Einleiten der Therapie sollte die Durchführung aller angebrachten Impfungen in Übereinstimmung mit den aktuellen Impfpfehlungen in Erwägung gezogen werden. Bei mit Guselkumab behandelten Patienten sollten keine Lebendimpfstoffe angewendet werden. Es liegen keine Daten bezüglich des Ansprechens auf Lebend- oder Totimpfstoffe vor.

Vor einer Impfung mit viralen oder bakteriellen Lebendimpfstoffen muss die Behandlung nach der letzten Gabe für mindestens 12 Wochen ausgesetzt werden und kann

frühestens 2 Wochen nach der Impfung wieder aufgenommen werden. Zur weiteren Information und Anleitung für die gleichzeitige Anwendung von Immunsuppressiva nach der Impfung sollen die verordnenden Ärzte die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) des spezifischen Impfstoffs heranziehen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit CYP450-Substraten
In einer Phase-I-Studie an Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis waren die Veränderungen der systemischen Expositionen (C_{max} und AUC_{inf}) von Midazolam, S-Warfarin, Omeprazol, Dextromethorphan und Coffein nach einer Einzeldosis von Guselkumab klinisch nicht relevant, was darauf hindeutet, dass Wechselwirkungen zwischen Guselkumab und Substraten unterschiedlicher CYP-Enzyme (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 und CYP1A2) unwahrscheinlich sind. Bei gleichzeitiger Anwendung von Guselkumab und CYP450-Substraten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Gleichzeitige Immunsuppressiva- oder Phototherapie

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Guselkumab in Kombination mit Immunsuppressiva, einschließlich Biologika oder Phototherapie wurden in klinischen Studien zur Plaque-Psoriasis nicht untersucht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollen während und für mindestens 12 Wochen nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Guselkumab bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Entbindung oder postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Tremfya während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Guselkumab in die Muttermilch übergeht. Es ist bekannt, dass menschliche IgGs in den ersten Tagen nach der Geburt in die Muttermilch übergehen und bald darauf auf niedrige Konzentrationen absinken; daher kann ein Risiko für das gestillte Kind während dieser Zeit nicht ausgeschlossen werden. Unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Therapie für die Frau, sollte entschieden werden, ob das Stillen unterbrochen oder auf die Tremfya-Therapie verzichtet wird. Bezüglich Angaben zum Übergang von Guselkumab in die Muttermilch von Tieren (Javaneraffen) siehe Abschnitt 5.3.

Fertilität

Die Wirkung von Guselkumab auf die Fertilität des Menschen wurde nicht untersucht. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Tremfya hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In den klinischen Studien zu Psoriasis und Psoriasis-Arthritis waren Infektionen der Atemwege die häufigste Nebenwirkung, die bei ungefähr 14 % der Patienten auftrat.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 1 listet Nebenwirkungen aus klinischen Studien zu Psoriasis und Psoriasis-Arthritis, sowie Nebenwirkungen, die nach Markteinführung berichtet wurden, auf. Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklassen und Häufigkeitskategorien gemäß folgender Konvention eingestuft: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Transaminasen erhöht

In zwei klinischen Phase-III-Studien zur Psoriasis-Arthritis wurden während des placebokontrollierten Zeitraums in den mit Guselkumab behandelten Gruppen häufiger unerwünschte Ereignisse wie erhöhte Transaminasen (einschließlich ALT erhöht, AST erhöht, Leberenzym erhöht, Transaminasen erhöht, Leberfunktionstest anomal, Hypertransaminasämie) berichtet

(8,6 % in der q4w-Gruppe und 8,3 % in der q8w-Gruppe) als in der Placebo-Gruppe (4,6 %). Über ein Jahr hinweg wurden unerwünschte Ereignisse wie erhöhte Transaminasen (wie oben) bei 12,9 % der Patienten in der q4w-Gruppe und 11,7 % der Patienten in der q8w-Gruppe berichtet.

Bei den Laboruntersuchungen waren die meisten Transaminasenerhöhungen (ALT und AST) $\leq 3 \times$ der oberen Grenze des Normalwerts (*upper limit of normal*, ULN). Transaminasenerhöhungen von > 3 bis $\leq 5 \times$ ULN und $> 5 \times$ ULN waren von geringer Häufigkeit und traten in der Guselkumab-q4w-Gruppe häufiger auf als in der Guselkumab-q8w-Gruppe (Tabelle 2 auf Seite 3). Bis zum Ende der zweijährigen klinischen Phase-III-Studie zur Psoriasis-Arthritis wurde ein ähnliches Häufigkeitsmuster bezüglich des Schweregrads und der Behandlungsgruppen beobachtet.

In den klinischen Studien zu Psoriasis war die Häufigkeit der Transaminasenerhöhungen (ALT und AST) für die Guselkumab-q8w-Dosis über ein Jahr hinweg ähnlich wie für die Guselkumab-q8w-Dosis in den klinischen Studien zu Psoriasis-Arthritis. Im Verlauf von 5 Jahren nahm die Inzidenz der Transaminasenerhöhung pro Jahr Guselkumab-Behandlung nicht zu. Die meisten Transaminasenerhöhungen waren $\leq 3 \times$ ULN.

In den meisten Fällen war die Transaminasenerhöhung vorübergehend und führte nicht zum Abbruch der Behandlung.

Neutrophilenzahl erniedrigt

In zwei klinischen Phase-III-Studien zur Psoriasis-Arthritis wurde über den placebokontrollierten Zeitraum hinweg in der mit Guselkumab behandelten Gruppe das unerwünschte Ereignis verminderte Neutrophilenzahl häufiger (0,9 %) berichtet als in der Placebo-Gruppe (0 %). Das unerwünschte Ereignis verminderte Neutrophilenzahl wurde bei 0,9 % der mit Guselkumab behandelten Patienten über ein Jahr hinweg berichtet. In den meisten Fällen war die Abnahme der Neutrophilenzahl im Blut leicht, vorübergehend, nicht mit einer Infek-

Tabelle 1: Auflistung der Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Atemwegsinfektionen
	Gelegentlich	Herpes-simplex-Infektionen
	Gelegentlich	Tinea-Infektionen
	Gelegentlich	Gastroenteritis
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeitsreaktionen
	Gelegentlich	Anaphylaxie
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Diarrhoe
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Gelegentlich	Urtikaria
	Gelegentlich	Hautausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Häufig	Arthralgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle
Untersuchungen	Häufig	Transaminasen erhöht
	Gelegentlich	Neutrophilenzahl erniedrigt

Tabelle 2: Häufigkeit von Transaminasenerhöhungen nach Baseline in Patienten in zwei klinischen Phase-III-Studien zur Psoriasis-Arthritis

	Bis zu Woche 24 ^a			Bis zu einem Jahr ^b	
	Placebo N=370 ^c	Guselkumab 100 mg q8w N=373 ^c	Guselkumab 100 mg q4w N=371 ^c	Guselkumab 100 mg q8w N=373 ^c	Guselkumab 100 mg q4w N=371 ^c
ALT					
> 1 to ≤ 3 × ULN	30,0%	28,2%	35,0%	33,5%	41,2%
> 3 to ≤ 5 × ULN	1,4%	1,1%	2,7%	1,6%	4,6%
> 5 × ULN	0,8%	0,8%	1,1%	1,1%	1,1%
AST					
> 1 to ≤ 3 × ULN	20,0%	18,8%	21,6%	22,8%	27,8%
> 3 to ≤ 5 × ULN	0,5%	1,6%	1,6%	2,9%	3,8%
> 5 × ULN	1,1%	0,5%	1,6%	0,5%	1,6%

^a placebokontrollierter Zeitraum

^b Patienten, die zu Baseline bei der Randomisierung Placebo zugewiesen wurden und anschließend mit Guselkumab behandelt wurden („Crossover“), sind nicht enthalten

^c Anzahl der Patienten mit mindestens einer Auswertung nach Baseline für den spezifischen Labortest innerhalb des Zeitraums

tion verbunden und führte nicht zum Abbruch der Behandlung.

Gastroenteritis

In zwei klinischen Phase-III-Studien zur Psoriasis einschließlich des placebokontrollierten Zeitraums trat Gastroenteritis häufiger in der mit Guselkumab behandelten Gruppe (1,1%) als in der Placebo-Gruppe (0,7%) auf. Bis Woche 264 berichteten 5,8% aller mit Guselkumab behandelten Patienten über eine Gastroenteritis. Die Gastroenteritis-Nebenwirkungen waren nicht schwerwiegend und hatten bis einschließlich Woche 264 kein Absetzen von Guselkumab zur Folge. Die beobachteten Gastroenteritis-Raten waren in klinischen Studien zur Psoriasis-Arthritis während des placebokontrollierten Zeitraums ähnlich hoch wie die in den klinischen Studien zur Psoriasis.

Reaktionen an der Injektionsstelle

In zwei klinischen Phase-III-Studien zur Psoriasis bis einschließlich Woche 48 waren 0,7% der Guselkumab-Injektionen sowie 0,3% der Placebo-Injektionen mit Reaktionen an der Injektionsstelle assoziiert. Bis Woche 264 waren 0,4% der Guselkumab-Injektionen mit Reaktionen an der Injektionsstelle assoziiert. Reaktionen an der Injektionsstelle waren im Allgemeinen von leichtem bis mäßigem Schweregrad; waren nicht schwerwiegend und hatten einmal das Absetzen von Guselkumab zur Folge.

In zwei klinischen Phase-III-Studien zur Psoriasis-Arthritis war bis zu Woche 24 die Anzahl der Patienten, die über Reaktionen an einer oder mehreren Injektionsstellen berichteten, in den Guselkumab-Gruppen gering, jedoch etwas höher als in der Placebo-Gruppe; 5 (1,3%) Patienten in der Guselkumab-q8w-Gruppe, 4 (1,1%) Patienten in der Guselkumab-q4w-Gruppe und 1 (0,3%) in der Placebo-Gruppe. Ein Patient setzte Guselkumab aufgrund einer Reaktion an der Injektionsstelle während des placebokontrollierten Zeitraums der klinischen Studien zur Psoriasis-Arthritis ab. Über ein Jahr hinweg betrug der Anteil der Patienten, die über eine oder mehrere Reaktionen an der Injektionsstelle berichte-

ten, 1,6% in der Guselkumab-q8w-Gruppe bzw. 2,4% in der Guselkumab-q4w-Gruppe. Während des placebokontrollierten Zeitraums der klinischen Studien zur Psoriasis-Arthritis war die Anzahl der Injektionen, die mit Reaktionen an der Injektionsstelle assoziiert war, insgesamt ähnlich der Anzahl, die in den klinischen Studien zur Psoriasis beobachtet wurde.

Immunogenität

Die Immunogenität von Guselkumab wurde mit Hilfe eines sensitiven und wirkstofftoleranten Immunoassays untersucht.

In den gepoolten Phase-II- und Phase-III-Analysen bei Patienten mit Psoriasis und Psoriasis-Arthritis bildeten im Verlauf von bis zu 52 Behandlungswochen 5% (n=145) der mit Guselkumab behandelten Patienten Anti-Drug-Antikörper. Von den Patienten, die Anti-Drug-Antikörper bildeten, wiesen ca. 8% (n=12) als neutralisierend klassifizierte Antikörper auf, was 0,4% aller mit Guselkumab behandelten Patienten entspricht. In gepoolten Phase-III-Analysen bei Patienten mit Psoriasis entwickelten etwa 15% der bis zu 264 Wochen lang mit Guselkumab behandelten Patienten Anti-Drug-Antikörper. Von den Patienten, die Anti-Drug-Antikörper bildeten, wiesen ca. 5% als neutralisierend klassifizierte Antikörper auf, was 0,76% aller mit Guselkumab behandelten Patienten entspricht. Anti-Drug-Antikörper waren nicht mit einer geringeren Wirksamkeit oder dem Auftreten von Reaktionen an der Injektionsstelle assoziiert.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Straße 51-59, 63225 Langen, Telefon +49 6 10 37 70,

Telefax: +49 61 03 77 12 34, Website: www.pei.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien wurde gesunden Freiwilligen einzelne Guselkumab-Dosen von bis zu 987 mg (10 mg/kg) intravenös und Patienten mit Plaque-Psoriasis einzelne Guselkumab-Dosen von bis zu 300 mg subkutan ohne Auftreten dosislimitierender Toxizität verabreicht. Im Falle einer Überdosierung muss der Patient auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht werden und es muss unverzüglich eine geeignete symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Interleukin-Inhibitoren; ATC-Code: L04AC16.

Wirkmechanismus

Guselkumab ist ein humaner monoklonaler IgG1 λ -Antikörper (mAk), der selektiv an das Interleukin(IL)-23-Protein mit hoher Spezifität und Affinität bindet. IL-23 ist ein Zytokin, das an Entzündungs- und Immunreaktionen beteiligt ist. Durch die Hemmung der Bindung von IL-23 an seinen Rezeptor hemmt Guselkumab die IL-23-abhängige Signaltransduktion und die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine.

In der Haut von Patienten mit Plaque-Psoriasis sind die IL-23-Spiegel erhöht. In *In-vitro*-Modellen wurde gezeigt, dass Guselkumab die Bioaktivität von IL-23 inhibiert, indem es dessen Interaktion mit dem IL-23-Zelloberflächenrezeptor verhindert. Dadurch werden die IL-23 abhängigen Signal-, Aktivierungs- und Zytokinkaskaden unterbrochen. Die klinischen Wirkungen von Guselkumab bei Plaque-Psoriasis und Psoriasis-Arthritis beruhen auf der Inhibition des IL-23-Zytokin-Wegs.

Pharmakodynamische Wirkungen

In einer Phase-I-Studie führte die Behandlung mit Guselkumab zu einer reduzierten Expression von Genen des IL-23/Th17-Signalwegs und von Psoriasis-assoziierten Genexpressionsprofilen. Das ergaben Analysen der mRNA aus Hautläsionsbiopsien von Patienten mit Plaque-Psoriasis in Woche 12 im Vergleich zu Baseline. In derselben Phase-I-Studie führte die Behandlung mit Guselkumab zu einer Verbesserung histologischer Messgrößen der Psoriasis in Woche 12, u. a. zu einer Reduzierung der Epidermisdicke und der T-Zell-Dichte. Außerdem waren bei mit Guselkumab behandelten Patienten in Phase-II- und Phase-III-Studien zu Plaque-Psoriasis reduzierte IL-17A-, IL-17F- und IL-22-Serumspiegel im Vergleich zu Placebo zu beobachten. Diese Ergebnisse decken sich mit dem beobachteten klinischen Nutzen der Guselkumab-Behandlung bei Plaque-Psoriasis.

In Phase-III-Studien bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis waren die Serumspiegel der Akute-Phase-Proteine C-reaktives Protein, Serumamyloid A und IL-6 sowie der

Th17-Effektorzytokine IL-17A, IL-17F und IL-22 zu Beginn der Studie erhöht. Guselkumab senkte die Spiegel dieser Proteine innerhalb von 4 Wochen nach Beginn der Behandlung. Guselkumab verringerte die Spiegel dieser Proteine weiter bis zu Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert und auch zu Placebo.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Plaque-Psoriasis

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Guselkumab wurde in drei randomisierten, doppelblinden, aktiv-kontrollierten Phase-III-Studien an erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine Phototherapie oder systemische Therapie in Frage kamen, beurteilt.

VOYAGE 1 und VOYAGE 2

In zwei Studien (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Guselkumab vs. Placebo und Adalimumab an 1.829 erwachsenen Patienten untersucht. Patienten, die bei der Randomisierung dem Guselkumabarm zugewiesen wurden (n=825), erhielten 100 mg in den Wochen 0 und 4 sowie anschließend alle 8 Wochen bis einschließlich Woche 48 (VOYAGE 1) bzw. Woche 20 (VOYAGE 2). Patienten, die bei der Randomisierung dem Adalimumab-Arm zugewiesen wurden (n=582), erhielten 80 mg in Woche 0 und 40 mg in Woche 1, gefolgt von 40 mg alle 2 Wochen bis einschließlich Woche 48 (VOYAGE 1) bzw. Woche 23 (VOYAGE 2). In beiden Studien erhielten Patienten, die bei der Randomisierung dem Placebo-Arm zugewiesen worden waren (n=422), 100 mg Guselkumab in den Wochen 16 und 20 sowie anschließend alle 8 Wochen. In VOYAGE 1 erhielten ab Woche 52 alle Patienten, einschließlich derjenigen, die in Woche 0 auf Adalimumab randomisiert wurden, unverblindet Guselkumab alle 8 Wochen. In VOYAGE 2 wurden Patienten, die bei der Randomisierung in Woche 0 Guselkumab zugewiesen wurden und in Woche 28 eine 90%ige Verbesserung im Psoriasis Area and Severity Index (PASI) im Vergleich zur Baseline aufwiesen (PASI-90-Responder), rando­misiert und setzten entweder die Therapie mit Guselkumab alle 8 Wochen fort (Erhaltungstherapie) oder erhielten Placebo (Auslassversuch). Bei den Patienten im Auslassversuch wurde Guselkumab re-initiiert (verabreicht zum Zeitpunkt der Wiederaufnahme der Behandlung, 4 Wochen später und danach alle 8 Wochen), wenn ihre in der Woche 28 erreichte PASI-Verbesserung um mindestens 50% zurückging. Patienten, die in Woche 0 auf Adalimumab randomisiert wurden und keine PASI-90-Responder waren, erhielten Guselkumab in Woche 28, 32 und danach alle 8 Wochen. In VOYAGE 2 erhielten alle Patienten ab Woche 76 unverblindet Guselkumab alle 8 Wochen.

Die Baseline-Krankheitsmerkmale stimmten bei den Studienpopulationen in VOYAGE 1 und 2 überein, mit einem medianen Anteil von 22% bzw. 24% der betroffenen Körperoberfläche (Body Surface Area = BSA), einem medianen Baseline-PASI von 19 bei beiden Studien, einem medianen Baseline-Dermatology Life Quality Index (DLQI) von 14 bzw. 14,5, einem Baseline-Investigator

Global Assessment (IGA) Score von „schwer“ bei 25% bzw. 23% der Patienten sowie Psoriasis-Arthritis in der Vorgeschichte bei 19% bzw. 18% der Patienten.

Von allen Patienten in VOYAGE 1 und 2 hatten 32% bzw. 29% zuvor weder eine konventionelle systemische noch eine Biologika-Therapie erhalten, 54% bzw. 57% hatten zuvor eine Phototherapie erhalten, und 62% bzw. 64% hatten zuvor eine konventionelle systemische Therapie erhalten. In beiden Studien hatten 21% zuvor Biologika erhalten, darunter 11% mindestens ein Anti-Tumornekrosefaktor- α (TNF α)-Biologikum und ca. 10% ein Anti-IL-12/IL-23-Biologikum.

Die Wirksamkeit von Guselkumab wurde im Hinblick auf die gesamte Hautbeteiligung, regionale Hautbeteiligung (Kopfhaut, Hände und Füße und Nägel) sowie Lebensqualität und von Patienten berichtete Ergebnisse (patient reported outcomes = PRO) untersucht. Die ko-primären Endpunkte in VOYAGE 1 und 2 waren die Anteile der Patienten, die einen IGA-Score von „erscheinungsfrei“ oder „nahezu erscheinungsfrei“ (IGA 0/1) sowie ein PASI-90-Ansprechen in Woche 16 vs. Placebo erreichten (siehe Tabelle 3).

Gesamte Hautbeteiligung

Die Behandlung mit Guselkumab führte zu signifikanten Verbesserungen der Krankheitsaktivität im Vergleich zu Placebo und Adalimumab in Woche 16 sowie im Vergleich zu Adalimumab in Woche 24 und in Woche 48. Die wichtigsten Wirksamkeitsergebnisse für die primären und die wesentlichen sekundären Endpunkte der Studien sind Tabelle 3 zu entnehmen.

sentlichen sekundären Endpunkte der Studien sind Tabelle 3 zu entnehmen.

Ansprechen im Zeitverlauf

Guselkumab zeigte einen raschen Wirksamkeitseintritt bereits in Woche 2 mit einer signifikant höheren prozentualen Verbesserung des Baseline PASI-Scores im Vergleich zu Placebo ($p < 0,001$). Der Prozentsatz der Patienten, bei denen ein PASI-90-Ansprechen erreicht wurde, war ab Woche 8 bei Guselkumab numerisch höher als bei Adalimumab. Der Unterschied erreichte um Woche 20 ein Maximum (VOYAGE 1 und 2) und hielt bis einschließlich Woche 48 an (VOYAGE 1) (siehe Abbildung 1 auf Seite 5).

In VOYAGE 1 wurde bei Patienten, die eine kontinuierliche Guselkumab-Behandlung erhielten, das PASI-90-Ansprechen von Woche 52 bis Woche 252 aufrechterhalten. Bei Patienten, die in Woche 0 auf Adalimumab randomisiert wurden und die zu Woche 52 auf Guselkumab wechselten, erhöhte sich die PASI-90-Ansprechrates von Woche 52 bis Woche 76 und wurde dann bis Woche 252 aufrechterhalten (siehe Abbildung 2 auf Seite 5).

Der Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Guselkumab erfolgte ungeachtet des Alters, des Geschlechts, der ethnischen Herkunft, des Körpergewichts, der Lokalisation der Plaques, des PASI-Schweregrads zum Baseline-Zeitpunkt, einer gleichzeitigen Psoriasis-Arthritis und zuvor erfolgter Behandlung mit einer Biologika-Therapie. Guselkumab war wirksam bei Patienten, die zuvor keine konventionelle systemische Therapie erhalten hatten, bei Patienten, die

Tabelle 3: Zusammenfassung des klinischen Ansprechens in VOYAGE 1 und VOYAGE 2

	Anzahl der Patienten (%)					
	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Placebo (N=174)	Guselkumab (N=329)	Adalimumab (N=334)	Placebo (N=248)	Guselkumab (N=496)	Adalimumab (N=248)
Woche 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
Woche 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
Woche 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 $p < 0,001$ beim Vergleich von Guselkumab mit Placebo.

^b $p < 0,001$ beim Vergleich von Guselkumab mit Adalimumab im Hinblick auf wesentliche sekundäre Endpunkte.

^c $p < 0,001$ bei Vergleichen von Guselkumab mit Placebo im Hinblick auf die ko-primären Endpunkte.

^d Vergleiche von Guselkumab mit Adalimumab wurden nicht durchgeführt.

^e $p < 0,001$ beim Vergleich von Guselkumab mit Adalimumab.

zuvor keine Biologika-Therapie erhalten hatten, und bei Patienten mit Biologika-Exposition.

In VOYAGE 2 waren 88,6% der Patienten, die eine Guselkumab-Erhaltungstherapie erhielten, in Woche 48 PASI-90-Responder, im Vergleich zu 36,8% der Patienten mit Aussetzen der Therapie in Woche 28 ($p < 0,001$). Der Verlust des PASI-90-Ansprechens war teilweise bereits 4 Wochen nach dem Aussetzen der Guselkumab-Behandlung bemerkbar, wobei die mediane Zeitdauer bis zum Verlust des PASI-90-Ansprechens ca. 15 Wochen betrug. Unter den Patienten, deren Behandlung mit Guselkumab ausgesetzt und anschließend wieder re-initiiert wurde, erlangten 80% 20 Wochen nach Re-Initiierung der Behandlung erneut ein PASI-90-Ansprechen.

In VOYAGE 2 erreichten von 112 auf Adalimumab randomisierten Patienten, die in Woche 28 kein PASI-90-Ansprechen erreicht hatten, 66% bzw. 76% ein PASI-90-Ansprechen nach 20 bzw. 44 Behand-

lungswochen mit Guselkumab. Zusätzlich erreichten von 95 auf Guselkumab randomisierten Patienten, die zu Woche 28 kein PASI-90-Ansprechen erreicht hatten, 36% bzw. 41% ein PASI-90-Ansprechen nach zusätzlichen 20 bzw. 44 Wochen kontinuierlicher Behandlung mit Guselkumab. Bei Patienten, die von Adalimumab zu Guselkumab wechselten, waren keine neuen Sicherheitserkenntnisse zu verzeichnen.

Regionale Hautbeteiligung

In VOYAGE 1 und 2 wurden in Woche 16 bei Patienten, die mit Guselkumab behandelt wurden im Vergleich zu denen, die Placebo erhielten, signifikante Verbesserungen der Psoriasis der Kopfhaut, Hände und Füße sowie der Nägel, gemessen anhand des kopfhautspezifischen ss-IGA-Scores (Scalp-specific Investigator Global Assessment), des Hand- und/oder Fuß-Scores hf-PGA (Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet), des Fingernägel-Scores f-PGA (Fingernail Physician's Global Assessment) bzw. des Nagel-Psoriasis-Scores NAPS

(Nail Psoriasis Severity Index) ($p < 0,001$, Tabelle 4 auf Seite 6) beobachtet. Guselkumab zeigte im Hinblick auf die Psoriasis der Kopfhaut sowie der Hände und Füße Überlegenheit im Vergleich zu Adalimumab in Woche 24 (VOYAGE 1 und 2) sowie in Woche 48 (VOYAGE 1) ($p \leq 0,001$; mit Ausnahme der Psoriasis an Händen und Füßen in Woche 24 (VOYAGE 2) und Woche 48 (VOYAGE 1), $p < 0,05$).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität/ Patientenberichtete Endpunkte (Patient Reported Outcomes PRO)

Über VOYAGE 1 und 2 hinweg wurden bei Guselkumab-Patienten im Vergleich zu Placebo-Patienten in Woche 16 signifikant größere Verbesserungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf der Basis des Dermatologischen Lebensqualitäts-Index DLQI (Dermatology Life Quality Index) und der von Patienten berichteten Psoriasis-Symptome (Juckreiz, Schmerzen, Brennen, Stechen und Spannen der Haut) und -Anzeichen (Trockenheit, Rissbildung, Schuppenbildung, Abschuppung oder Abschälung der Haut, Rötung und Bluten der Haut) auf der Basis des Psoriasis-Symptom- und -Anzeichen-Tagebuchs PSSD (Psoriasis Symptoms and Signs Diary) beobachtet (siehe Tabelle 5 auf Seite 6). Anzeichen von Verbesserungen bei den von Patienten berichteten Ergebnissen (PRO) hielten bis einschließlich Woche 24 (VOYAGE 1 und 2) und Woche 48 (VOYAGE 1) an. In VOYAGE 1 wurden bei Patienten, die eine kontinuierliche Guselkumab-Behandlung erhielten, diese Verbesserungen in der unverblindeten Phase bis Woche 252 aufrechterhalten (siehe Tabelle 6 auf Seite 7).

In VOYAGE 2 zeigten sich bei Patienten mit Guselkumab im Vergleich zu denen mit Placebo in Woche 16 signifikant größere Verbesserungen gegenüber Baseline bei gesundheitsbezogener Lebensqualität, Angst und Depression sowie Arbeitseinschränkung, gemessen anhand verschiedener Fragebögen (36-item Short Form, SF-36, health survey questionnaire; Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS; Work Limitations Questionnaire, WLQ). Die Verbesserungen im SF-36, HADS und WLQ hielten bei Patienten, die bei der Randomisierung in Woche 28 der Erhaltungstherapie zugewiesen wurden, alle bis einschließlich Woche 48 und in der unverblindeten Phase bis Woche 252 an.

NAVIGATE

Die NAVIGATE-Studie untersuchte die Wirksamkeit von Guselkumab bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf Ustekinumab in Woche 16 (d. h. diejenigen, die kein „erscheinungsfrei“ oder „nahezu erscheinungsfrei“ erreichten, definiert als IGA ≥ 2). Alle Patienten ($n=871$) erhielten unverblindet Ustekinumab ($45 \text{ mg} \leq 100 \text{ kg}$ und $90 \text{ mg} > 100 \text{ kg}$) in Woche 0 und Woche 4. In Woche 16 wurden 268 Patienten mit einem IGA-Score von ≥ 2 mittels Randomisierung entweder der Fortsetzung der Behandlung mit Ustekinumab ($n=133$) alle 12 Wochen oder der Einleitung der Behandlung mit Guselkumab ($n=135$) in Woche 16, Woche 20 sowie anschließend alle 8 Wochen zugewiesen. Die Baseline-Merkmale

Abbildung 1: Prozentsatz der Patienten mit einem PASI-90-Ansprechen pro Visite bis einschließlich Woche 48 (Randomisierung der Patienten zum Woche-0-Zeitpunkt) in VOYAGE 1

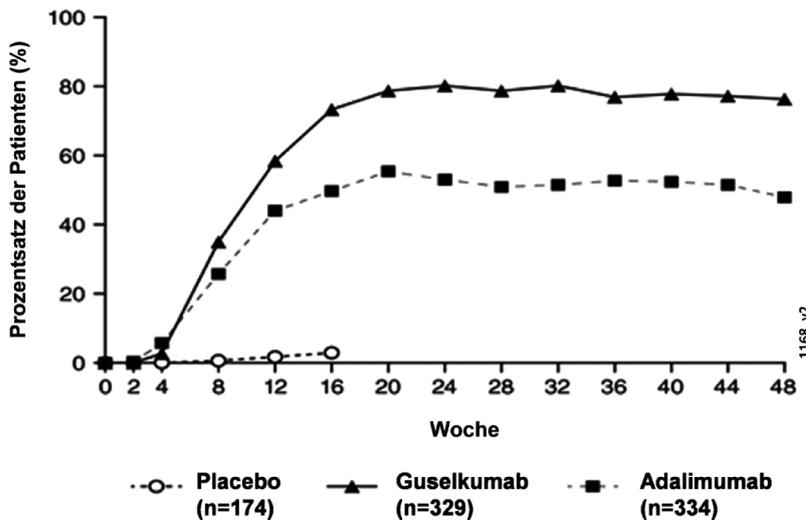


Abbildung 2: Prozentsatz der Patienten mit einem PASI-90-Ansprechen pro Visite in der unverblindeten Phase in VOYAGE 1

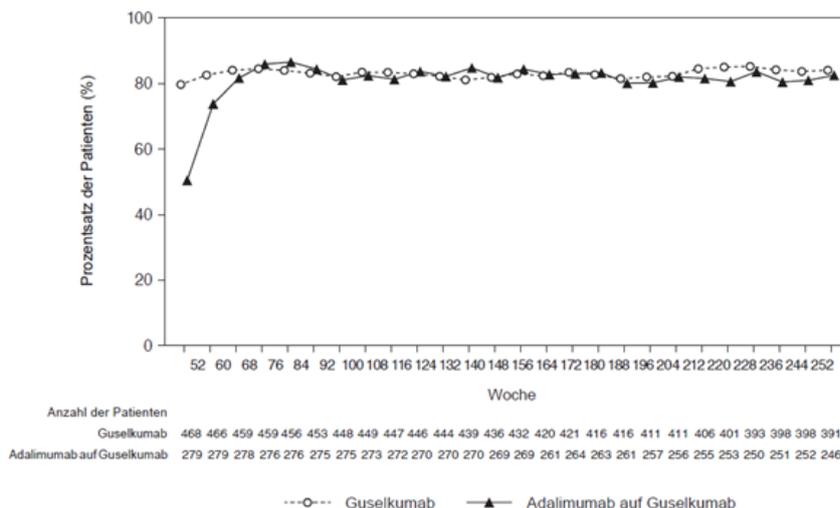


Tabelle 4: Zusammenfassung des Ansprechens bei regionaler Hautbeteiligung in VOYAGE 1 und VOYAGE 2

	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 (%)						
Woche 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 (%)						
Woche 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 (%)						
Woche 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
Prozentuale Verbesserung, Mittelwert (SD)						
Woche 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 Umfasst nur Patienten mit ss-IGA-, f-PGA-, hf-PGA-Score von ≥ 2 zu Baseline oder Baseline-NAPSI-Score von > 0 .

^b Umfasst nur Patienten, die eine ss-IGA- und/oder hf-PGA-Verbesserung von ≥ 2 Punkten gegenüber Baseline erreichten.

^c $p < 0,001$ beim Vergleich von Guselkumab mit Placebo im Hinblick auf den wesentlichen sekundären Endpunkt.

^d Vergleiche von Guselkumab mit Adalimumab wurden nicht durchgeführt.

^e $p \leq 0,001$ beim Vergleich von Guselkumab mit Placebo.

der randomisierten Patienten ähnelten den in VOYAGE 1 und 2 beobachteten.

Nach der Randomisierung war der primäre Endpunkt die Anzahl der Post-Randomisierungs-Visiten zwischen Woche 12 und 24, bei denen Patienten einen IGA-Score von 0/1 erreichten und eine Verbesserung um ≥ 2 Punkte aufwiesen. Die Patienten wurden in Abständen von vier Wochen untersucht, woraus sich insgesamt vier Visiten ergaben. Unter den Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf Ustekinumab zum Randomisierungszeitpunkt war bei den Patienten, die zur Guselkumab-Behandlung wechselten, im Vergleich zu Patienten, welche die Ustekinumab-Behandlung fortsetzten, eine signifikant größere Verbesserung der Wirksamkeit zu beobachten. Zwischen 12 und 24 Wochen nach Randomisierung erreichten Guselkumab-Patienten zweimal so häufig wie Ustekinumab-Pa-

tienten einen IGA-Score von 0/1 mit einer Verbesserung um ≥ 2 Punkte (Mittelwerte 1,5 bzw. 0,7 Besuche, $p < 0,001$). Außerdem erreichte 12 Wochen nach Randomisierung ein höherer Anteil der Guselkumab-Patienten (im Vergleich zu Ustekinumab-Patienten) einen IGA-Score von 0/1 mit einer Verbesserung um ≥ 2 Punkte (31,1 % gegenüber 14,3%; $p = 0,001$) und ein PASI-90-Ansprechen (48 % gegenüber 23%, $p < 0,001$). Unterschiede hinsichtlich der Ansprechrate zwischen mit Guselkumab und Ustekinumab behandelten Patienten waren bereits 4 Wochen nach Randomisierung bemerkbar (11,1 % bzw. 9,0%) und erreichten 24 Wochen nach Randomisierung ein Maximum (siehe Abbildung 3 auf Seite 7). Bei Patienten, die von Ustekinumab zu Guselkumab wechselten, waren keine neuen Sicherheitserkenntnisse zu verzeichnen.

ECLIPSE

Die Wirksamkeit und die Sicherheit von Guselkumab im Vergleich zu Secukinumab wurden zudem im Rahmen einer doppelblinden Studie untersucht. Die Patienten wurden mittels Randomisierung entweder der Behandlung mit Guselkumab ($n=534$; 100 mg in Woche 0, 4 und danach alle 8 Wochen) oder Secukinumab ($n=514$; 300 mg in Woche 0, 1, 2, 3, 4 und danach alle 4 Wochen) zugewiesen. Die letzte Dosis erhielten beide Behandlungsgruppen in Woche 44.

Die Baseline Krankheitscharakteristika waren konsistent mit einer Population von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis mit einem Median-BSA von 20 %, einem Median-PASI-Score von 18 und einem IGA-Score von „schwer“ für 24 % der Patienten.

Guselkumab war Secukinumab überlegen, gemessen anhand des primären Endpunkts des PASI-90-Ansprechens in Woche 48 (84,5 % gegenüber 70,0 %, $p < 0,001$). Vergleichende PASI-Ansprechraten sind in Tabelle 7 auf Seite 7 dargestellt.

Die PASI-90-Ansprechraten für Guselkumab und Secukinumab bis Woche 48 sind in Abbildung 4 auf Seite 8 dargestellt.

Psoriasis-Arthritis (PsA)

Guselkumab verbessert nachweislich Anzeichen und Symptome, körperliche Funktionsfähigkeit und gesundheitsbezogene Lebensqualität und reduziert die Progressionsrate peripherer Gelenkschäden bei erwachsenen Patienten mit aktiver PsA.

DISCOVER 1 und DISCOVER 2

Zwei randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studien (DISCOVER 1 und DISCOVER 2) untersuchten die Wirksamkeit und Sicherheit von Guselkumab im Vergleich zu Placebo bei erwachsenen Patienten mit aktiver PsA (≥ 3 geschwollene und ≥ 3 druckschmerzhafte Gelenke und ein Spiegel des C-reaktiven Proteins (CRP) von $\geq 0,3$ mg/dl in DISCOVER 1, und ≥ 5 geschwollene und ≥ 5 druckschmerzhafte Gelenke und ein CRP-Spiegel von $\geq 0,6$ mg/dl in DISCOVER 2), trotz Therapie mit konventionellen

Tabelle 5: Zusammenfassung der Patientenberichteten Endpunkte (PRO) in Woche 16 in VOYAGE 1 und VOYAGE 2

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Placebo	Guselkumab	Adalimumab	Placebo	Guselkumab	Adalimumab
DLQI , Patienten mit Baseline-Score	170	322	328	248	495	247
Veränderung gegenüber Baseline, Mittelwert (Standardabweichung)						
Woche 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-Symptom-Score , Patienten mit Baseline-Score > 0	129	248	273	198	410	200
Symptom-Score = 0, n (%)						
Woche 16	1 (0,8)	67 (27,0) ^a	45 (16,5) ^b	0	112 (27,3) ^a	30 (15,0) ^b
PSSD-Anzeichen-Score , Patienten mit Baseline-Score > 0	129	248	274	198	411	201
Anzeichen-Score = 0, n (%)						
Woche 16	0	50 (20,2) ^a	32 (11,7) ^b	0	86 (20,9) ^a	21 (10,4) ^b

^a $p < 0,001$ beim Vergleich von Guselkumab mit Placebo.

^b Vergleiche von Guselkumab mit Adalimumab wurden nicht durchgeführt.

^c $p < 0,001$ beim Vergleich von Guselkumab mit Placebo im Hinblick auf wesentliche sekundäre Endpunkte.

Tabelle 6: Zusammenfassung der Patientenberichteten Endpunkte (PRO) in der un-verblindeten Phase in VOYAGE 1

	Guselkumab			Adalimumab-Guselkumab		
	Woche 76	Woche 156	Woche 252	Woche 76	Woche 156	Woche 252
DLQI , Patienten mit Baseline-Score > 1, n Anzahl Patienten mit 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-Symptom-Score , Patienten mit Baseline-Score > 0 Symptom-Score = 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-Anzeichen-Score , Patienten mit Baseline-Score > 0 Anzeichen-Score = 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%)

Abbildung 3: Prozentsatz der Patienten in NAVIGATE, die bei den Visiten von Woche 0 bis einschließlich Woche 24 nach der Randomisierung einen IGA-Score von Erscheinungsfrei (0) oder Nahezu erscheinungsfrei (1) und eine IGA-Verbesserung um mindestens 2 Punkte erreichten

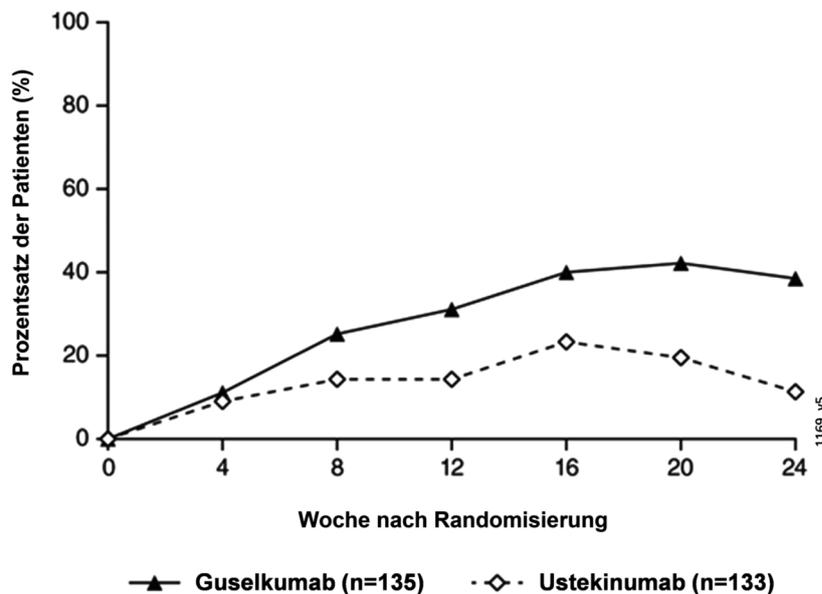


Tabelle 7: PASI-Ansprechraten in ECLIPSE

	Anzahl der Patienten (%)	
	Guselkumab (N=534)	Secukinumab (N=514)
Primärer Endpunkt PASI-90-Ansprechen in Woche 48	451 (84,5%) ^a	360 (70,0%)
Wesentliche sekundäre Endpunkte		
PASI-75-Ansprechen sowohl in Woche 12 als auch in Woche 48	452 (84,6%) ^b	412 (80,2%)
PASI-75-Ansprechen in Woche 12	477 (89,3%) ^c	471 (91,6%)
PASI-90-Ansprechen in Woche 12	369 (69,1%) ^c	391 (76,1%)
PASI-100-Ansprechen in Woche 48	311 (58,2%) ^c	249 (48,4%)

^a p < 0,001 für Überlegenheit

^b p < 0,001 für Nicht-Unterlegenheit, p = 0,062 für Überlegenheit

^c Es wurden keine formalen statistischen Tests durchgeführt.

synthetischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (*conventional synthetic*, cs) DMARD, Apremilast- oder nichtsteroidalen Antirheumatika (NSARs). Bei den Patienten in diesen Studien wurde die Diagnose PsA auf der Grundlage der Klassifikationskriterien für Psoriasis-Arthritis (*Classification*

criteria for Psoriatic Arthritis, CASPAR) gestellt. Die mediane Krankheitsdauer betrug 4 Jahre. In beiden Studien wurden Patienten mit verschiedenen PsA-Subtypen eingeschlossen, darunter polyartikuläre Arthritis ohne Rheumaknoten (40 %), Spondylitis mit peripherer Arthritis (30 %), asym-

metrische periphere Arthritis (23 %), distale interphalangeale Beteiligung (7 %) und Arthritis mutilans (1 %). Über 65 % bzw. 42 % der Patienten hatten zu Studienbeginn Enthesitis bzw. Daktylitis, und über 75 % der Patienten hatten ≥ 3 psoriatische Hautbeteiligung BSA (Body Surface Area, Körperoberfläche). In DISCOVER 1 bzw. DISCOVER 2 wurden 381 bzw. 739 Patienten ausgewertet, die eine Behandlung mit Guselkumab 100 mg verabreicht in den Wochen 0 und 4 gefolgt von einer Behandlung alle 8 Wochen (q8w) oder Guselkumab 100 mg alle 4 Wochen (q4w) oder Placebo erhielten. In Woche 24 wurden die Patienten unter Placebo in beiden Studien umgestellt und erhielten Guselkumab 100 mg alle 4 Wochen (q4w). Ungefähr 58 % der Patienten in beiden Studien erhielten weiterhin stabile Dosen von MTX (≤ 25 mg/Woche).

In beiden Studien waren über 90 % der Patienten mit csDMARD vorbehandelt. In DISCOVER 1 waren 31 % der Patienten mit Anti-TNF α -Therapie vorbehandelt. In DISCOVER 2 war kein Patient mit Biologika vorbehandelt.

Anzeichen und Symptome

Die Behandlung mit Guselkumab führte zu signifikanten Verbesserungen bei der Messung der Krankheitsaktivität im Vergleich zu Placebo in Woche 24. Der primäre Endpunkt in beiden Studien war der Prozentsatz der Patienten, die in Woche 24 ein Ansprechen des American College of Rheumatology (ACR) 20 erreichten. Die wichtigsten Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 8 auf Seite 9 dargestellt.

Das klinische Ansprechen wurde in DISCOVER 1 und DISCOVER 2 bis zur Woche 52 aufrechterhalten, beurteilt mittels ACR 20/50/70, DAS 28 (CRP), MDA, IGA und PASI 90-Ansprechraten (siehe Tabelle 9 auf Seite 10).

Das klinische Ansprechen wurde in DISCOVER 2 bis zu Woche 100 aufrechterhalten, beurteilt mittels ACR 20/50/70, DAS 28 (CRP), MDA, IGA und PASI 90-Ansprechraten (siehe Tabelle 10 auf Seite 10).

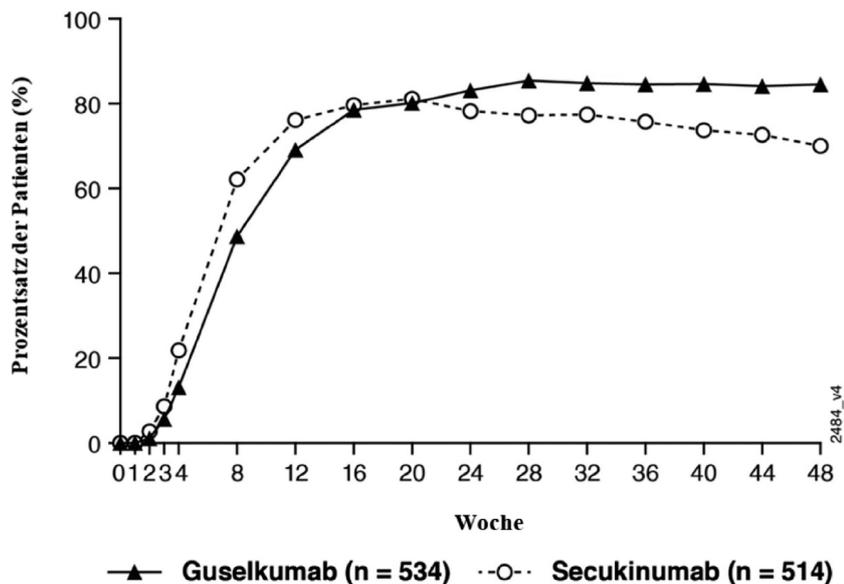
Ansprechen im Zeitverlauf

In DISCOVER 2 wurde in beiden Guselkumab-Gruppen bereits in Woche 4 ein besseres ACR-20-Ansprechen im Vergleich zu Placebo beobachtet. Der Behandlungsunterschied nahm dabei im Zeitverlauf bis zu Woche 24 weiterhin zu (Abbildung 5 auf Seite 11).

In DISCOVER 2 wurde bei Patienten, die zu Woche 24 eine kontinuierliche Behandlung mit Guselkumab erhielten, das ACR-20-Ansprechen von Woche 24 bis Woche 52 aufrechterhalten (siehe Abbildung 6 auf Seite 11). Bei Patienten, die zu Woche 52 eine kontinuierliche Behandlung mit Guselkumab erhielten, wurde das ACR-20-Ansprechen von Woche 52 bis Woche 100 aufrechterhalten (siehe Abbildung 7 auf Seite 11).

Das in den Guselkumab-Gruppen beobachtete Ansprechen war unabhängig von der begleitenden Anwendung von csDMARD, einschließlich MTX (DISCOVER 1 und 2), ähnlich. Darüber hinaus wur-

Abbildung 4: Prozentsatz der Patienten pro Visite mit einem PASI-90-Ansprechen bis einschließlich Woche 48 (Randomisierung der Patienten zu Woche 0) in ECLIPSE



den bei der Untersuchung von Alter, Geschlecht, Abstammung, Körpergewicht und vorangegangener csDMARD-Anwendung (DISCOVER 1 und 2) und vorangegangener Anti-TNF α -Anwendung (DISCOVER 1) keine Unterschiede im Ansprechen auf Guselkumab zwischen diesen Subgruppen festgestellt.

In DISCOVER 1 und 2 zeigten sich Verbesserungen in allen Komponenten der ACR-Scores, einschließlich der Patientenbewertung der Schmerzen. In Woche 24 war in beiden Studien der Anteil der Patienten, die ein modifiziertes PsA-Ansprechkriterium (*PsA response criteria*, PsARC) erreichten, in den Guselkumab-Gruppen größer als in der Placebo-Gruppe. Das PsARC-Ansprechen wurde in DISCOVER 1 von Woche 24 bis Woche 52 und in DISCOVER 2 bis Woche 100 aufrechterhalten.

Daktylitis und Enthesitis wurden auf der Grundlage gepoolter Daten aus DISCOVER 1 und 2 bewertet. Bei Patienten mit Daktylitis zu Studienbeginn war der Anteil der Patienten, die eine Remission der Daktylitis in Woche 24 erfuhren, in der Guselkumab-q8w-Gruppe (59,4%, nomineller $p < 0,001$) und in der q4w-Gruppe (63,5%, $p = 0,006$) höher als in der Placebo-Gruppe (42,2%). Bei Patienten mit Enthesitis zu Studienbeginn war der Anteil der Patienten, die eine Remission der Enthesitis in Woche 24 erfuhren, in der Guselkumab-q8w-Gruppe (49,6%, nomineller $p < 0,001$) und in der q4w-Gruppe (44,9%, $p = 0,006$) höher als in der Placebo-Gruppe (29,4%). In Woche 52 wurden die Anteile der Patienten mit Remission der Daktylitis (81,2% in der q8w-Gruppe und 80,4% in der q4w-Gruppe) und Remission der Enthesitis (62,7% in der q8w-Gruppe und 60,9% in der q4w-Gruppe) aufrechterhalten. In DISCOVER 2 blieb bei Patienten, die zu Studienbeginn Daktylitis und Enthesitis hatten, der Anteil der Patienten mit einer Remission der Daktylitis (91,1% in der q8w-Gruppe und 82,9% in der q4w-Gruppe) und einer

Remission der Enthesitis (77,5% in der q8w-Gruppe und 67,7% in der q4w-Gruppe) bis Woche 100 unverändert.

In DISCOVER 1 und 2 zeigten Patienten mit Spondylitis mit peripherer Arthritis als Hauptmanifestation unter Therapie mit Guselkumab in Woche 24 größere Verbesserungen gegenüber Baseline im Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) im Vergleich zu Placebo. Die Verbesserung im BASDAI wurde in DISCOVER 1 von Woche 24 bis Woche 52 und in DISCOVER 2 bis Woche 100 aufrechterhalten.

Radiologisches Ansprechen

In DISCOVER 2 wurde die Hemmung der Progression der strukturellen Gelenkschäden radiologisch gemessen und als mittlere Veränderung des modifizierten van-der-Heijde-Sharp-Gesamtscores (vdH-S) gegenüber dem Ausgangswert dargestellt. In Woche 24 zeigte die Guselkumab-q4w-Gruppe eine statistisch signifikant geringere radiologische Progression und die Guselkumab-q8w-Gruppe eine numerisch geringere Progression als Placebo (Tabelle 11 auf Seite 11). Der beobachtete Nutzen des Guselkumab-q4w-Dosierungsschemas auf die Hemmung der radiologischen Progression (d.h. eine geringere mittlere Veränderung des modifizierten vdH-S-Gesamtscores gegenüber dem Ausgangswert in der q4w-Gruppe im Vergleich zu Placebo) war am ausgeprägtesten bei Patienten mit einem hohen C-reaktiven Proteinwert und einer hohen Anzahl von Gelenken mit Erosionen zu Studienbeginn.

In Woche 52 und Woche 100 war die mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in dem modifizierten vdH-S-Gesamtscore in den Guselkumab-q8w- und q4w-Gruppen ähnlich (Tabelle 12 auf Seite 12).

Körperliche Funktionsfähigkeit und gesundheitsbezogene Lebensqualität

In DISCOVER 1 und 2 zeigten die mit Guselkumab behandelten Patienten eine signifikante Verbesserung ($p < 0,001$) der körperlichen Funktionsfähigkeit im Vergleich zu Placebo, wie durch den Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) in Woche 24 festgestellt wurde. Die Verbesserungen im HAQ-DI wurden in DISCOVER 1 von Woche 24 bis Woche 52 und in DISCOVER 2 bis Woche 100 aufrechterhalten.

Eine signifikant größere Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert im SF-36 Physical Component Summary (PCS) Score wurde bei den mit Guselkumab behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo in Woche 24 bei DISCOVER 1 ($p < 0,001$ für beide Dosisgruppen) und DISCOVER 2 ($p = 0,006$ für die q4w-Gruppe) beobachtet. In Woche 24 wurde bei den mit Guselkumab behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo in beiden Studien ein stärkerer Anstieg des FACIT-F-Scores (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*) im Vergleich zum Ausgangswert bei den mit Guselkumab behandelten Patienten beobachtet. In DISCOVER 2 wurden in Woche 24 bei den mit Guselkumab behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo größere Verbesserungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mit dem Dermatology Life Quality Index (DLQI), beobachtet. Die Verbesserungen bei den SF-36 PCS-, FACIT-F- und DLQI-Scores wurden in DISCOVER 1 von Woche 24 bis Woche 52 und in DISCOVER 2 bis Woche 100 aufrechterhalten.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Guselkumab eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der Plaque-Psoriasis und Psoriasis-Arthritis gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach einer einzelnen subkutanen Injektion von 100 mg bei gesunden Probanden erreichte Guselkumab innerhalb von ca. 5,5 Tagen nach Dosisanwendung eine mittlere (\pm SD) maximale Serumkonzentration (C_{max}) von $8,09 \pm 3,68 \mu\text{g/ml}$.

Die Steady-State-Serumkonzentration von Guselkumab wurde nach subkutaner Anwendung von 100 mg Guselkumab in Woche 0 und 4 sowie anschließend alle 8 Wochen in Woche 20 erreicht. Die mittlere (\pm SD) Steady-State-Talserumkonzentration von Guselkumab betrug in zwei Phase-III-Studien in Patienten mit Plaque-Psoriasis $1,15 \pm 0,73 \mu\text{g/ml}$ bzw. $1,23 \pm 0,84 \mu\text{g/ml}$.

Die Pharmakokinetik von Guselkumab bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis war ähnlich wie bei Patienten mit Psoriasis. Nach subkutaner Anwendung von 100 mg Guselkumab in den Wochen 0, 4 und anschließend

Tabelle 8: Klinisches Ansprechen in DISCOVER 1 und DISCOVER 2

	DISCOVER 1			DISCOVER 2		
	Placebo (N=126)	Guselkumab 100 mg q8w (N=127)	Guselkumab 100 mg q4w (N=128)	Placebo (N=246)	Guselkumab 100 mg q8w (N=248)	Guselkumab 100 mg q4w (N=245)
ACR-20-Ansprechen						
Woche 16	25,4 %	52,0 % ^b	60,2 % ^b	33,7 %	55,2 % ^g	55,9 % ^c
Unterschied zu 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)
Woche 24	22,2 %	52,0 % ^a	59,4 % ^a	32,9 %	64,1 % ^a	63,7 % ^a
Unterschied zu 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-Ansprechen						
Woche 16	12,7 %	22,8 % ^d	26,6 % ^c	9,3 %	28,6 % ^g	20,8 % ^c
Unterschied zu 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)
Woche 24	8,7 %	29,9 % ^b	35,9 % ^b	14,2 %	31,5 % ^g	33,1 % ^c
Unterschied zu 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-Ansprechen						
Woche 24	5,6 %	11,8 % ^d	20,3 % ^b	4,1 %	18,5 % ^g	13,1 % ^c
Unterschied zu 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 28ⁱ (CRP) LS-Mittelwert-Veränderung^j gegenüber dem Ausgangswert						
Woche 24 ^c	-0,70	-1,43 ^b	-1,61 ^b	-0,97	-1,59 ^b	-1,62 ^b
Unterschied zu 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)
Minimale Krankheitsaktivität (Minimal Disease Activity (MDA))						
Woche 24	11,1 %	22,8 % ^f	30,5 % ^e	6,1 %	25,0 % ^e	18,8 % ^e
Unterschied zu 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)
Patienten mit ≥ 3 % BSA und IGA ≥ 2						
	N=78	N=82	N=89	N=183	N=176	N=184
IGA-Ansprechen^h						
Woche 24	15,4 %	57,3 % ^b	75,3 % ^b	19,1 %	70,5 % ^b	68,5 % ^b
Unterschied zu 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 Ansprechen						
Woche 16	10,3 %	45,1 % ^e	52,8 % ^e	8,2 %	55,1 % ^e	53,8 % ^e
Unterschied zu 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)
Woche 24	11,5 %	50,0 % ^e	62,9 % ^e	9,8 %	68,8 % ^e	60,9 % ^e
Unterschied zu 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 (primärer Endpunkt)

^b p < 0,001 (wesentlicher sekundärer Endpunkt)

^c p = 0,006 (wesentlicher sekundärer Endpunkt)

^d nicht statistisch signifikant p = 0,086 (wesentlicher sekundärer Endpunkt)

^e nominell p < 0,001

^f nominell p = 0,012

^g nicht formell im hierarchischen Testverfahren getestet, nominell p < 0,001 (wesentlicher sekundärer Endpunkt)

^h definiert als ein IGA-Ansprechen von 0 (erscheinungsfrei) oder 1 (nahezu erscheinungsfrei) und ≥ 2 -gradige Reduktion des IGA-Psoriasis-Scores gegenüber dem Ausgangswert

ⁱ DAS 28: Disease Activity Score 28 (Krankheits-Aktivitäts-Score 28)

^j LS-Mittelwertänderung (LSmean change = least squares mean change) = Mittelwert-Veränderung der kleinsten Quadrate

alle 8 Wochen lag die mittlere Steady-State-Talserumkonzentration von Guselkumab ebenfalls bei etwa 1,2 µg/ml. Nach subkutaner Anwendung von 100 mg Guselkumab q4w betrug die mittlere Steady-State-Talserumkonzentration von Guselkumab im Serum etwa 3,8 µg/ml.

Die absolute Bioverfügbarkeit von Guselkumab nach einer einzelnen subkutanen Injektion von 100 mg bei gesunden Probanden wurde auf ca. 49 % geschätzt.

Verteilung

Nach einer einzelnen intravenösen Anwendung bei gesunden Probanden lag das mittlere Verteilungsvolumen in der terminalen Phase (V_z) über die Studien hinweg im Bereich von ca. 7 bis 10 l.

Biotransformation

Der exakte Stoffwechselweg von Guselkumab wurde nicht charakterisiert. Es ist zu erwarten, dass Guselkumab als humaner IgG-mAk in der gleichen Weise wie endogenes IgG über katabole Wege zu kleinen Peptiden und Aminosäuren abgebaut wird.

Elimination

Die mittlere systemische Clearance (CL) nach einer einzelnen intravenösen Anwendung bei gesunden Probanden lag über die Studien hinweg im Bereich von 0,288 bis 0,479 l/Tag. Die mittlere Halbwertszeit ($T_{1/2}$) von Guselkumab betrug über die Studien hinweg bei gesunden Probanden ca. 17 Tage und bei Patienten mit Plaque-Psoriasis ca. 15 bis 18 Tage.

Populationsspezifischen Analysen der Pharmakokinetik zeigten, dass die gleichzeitige Einnahme von NSARs, oralen Kortikosteroiden und csDMARDs wie Methotrexat die Clearance von Guselkumab nicht beeinflusste.

Linearität/Nicht-Linearität

Die systemische Guselkumab-Exposition (C_{max} und AUC) nahm nach einer einzelnen subkutanen Injektion über einen Dosisbereich von 10 mg bis 300 mg hinweg bei gesunden Probanden und Patienten mit Plaque-Psoriasis in annähernd dosisproportionaler Weise zu.

Ältere Patienten

Es wurden keine spezifischen Studien mit älteren Patienten durchgeführt. Von den 1.384 Plaque-Psoriasis-Patienten mit Guselkumab-Exposition im Rahmen der klinischen Phase-III-Studien, die in die populationspezifische Analyse der Pharmakokinetik eingingen, waren 70 Patienten im Alter von mindestens 65 Jahren, darunter 4 Patienten im Alter von mindestens 75 Jahren. Von den 746 Psoriasis-Arthritis-Patienten mit Guselkumab-Exposition im Rahmen der klinischen Phase-III-Studien waren insgesamt 38 Patienten 65 Jahre oder älter und kein Patient war 75 Jahre oder älter.

Populationsspezifische Analysen der Pharmakokinetik bei Patienten mit Plaque-Psoriasis und Psoriasis-Arthritis zeigten, dass es bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren im Vergleich zu Patienten im Alter von < 65 Jahren keine offensichtlichen Veränderungen des CL/F-Schätzwerts gab,

Tabelle 9: Klinisches Ansprechen in DISCOVER 1 und DISCOVER 2 in Woche 52^a

	DISCOVER 1		DISCOVER 2	
	Guselkumab 100 mg q8w	Guselkumab 100 mg q4w	Guselkumab 100 mg q8w	Guselkumab 100 mg q4w
ACR 20				
N ^b	112	124	234	228
Ansprechen (%)	67,9%	75,8%	79,1%	75,9%
ACR 50				
N ^b	113	124	234	228
Ansprechen (%)	43,4%	55,6%	51,3%	49,1%
ACR 70				
N ^b	114	124	234	228
Ansprechen (%)	28,9%	29,8%	29,5%	28,1%
DAS 28 (CRP) gegenüber dem Ausgangswert				
N ^c	112	123	234	227
Mittelwert (SD)	-2,03 (1,250)	-1,99 (1,062)	-2,08 (1,121)	-2,11 (1,128)
MDA				
N ^b	112	124	234	228
Ansprechen (%)	33,9%	40,3%	32,9%	36,8%
Patienten mit $\geq 3\%$ BSA und IGA ≥ 2 bei Baseline				
IGA-Ansprechen				
N ^b	75	88	170	173
Ansprechen (%)	69,3%	83,0%	77,1%	84,4%
PASI 90				
N ^b	75	88	170	173
Ansprechen (%)	66,7%	76,1%	77,1%	81,5%

^a Es gab keinen Placebo-Arm über Woche 24 hinaus.

^b Auswertbare Patienten mit einem beobachteten Ansprechstatus.

^c Patienten haben eine beobachtete Veränderung gegenüber dem Ausgangswert.

Tabelle 10: Klinisches Ansprechen in DISCOVER 2 zu Woche 100^a

	Guselkumab 100 mg q8w	Guselkumab 100 mg q4w
ACR 20		
N ^b	223	219
Ansprechen (%)	82,1%	84,9%
ACR 50		
N ^b	224	220
Ansprechen (%)	60,7%	62,3%
ACR 70		
N ^b	224	220
Ansprechen (%)	39,3%	38,6%
DAS 28 (CRP) Veränderung gegenüber dem Ausgangswert		
N ^c	223	219
Mittelwert (SD)	-2,37 (1,215)	-2,36 (1,120)
MDA		
N ^b	224	220
Ansprechen (%)	44,6%	42,7%
Patienten mit $\geq 3\%$ BSA und IGA ≥ 2 zu Studienbeginn		
IGA-Ansprechen		
N ^b	165	170
Ansprechen (%)	76,4%	82,4%
PASI 90		
N ^b	164	170
Ansprechen (%)	75,0%	80,0%

^a Es gab keinen Placebo-Arm über Woche 24 hinaus.

^b Auswertbare Patienten mit einem beobachteten Ansprechstatus.

^c Patienten haben eine beobachtete Veränderung gegenüber dem Ausgangswert.

was darauf hindeutet, dass keine Dosisanpassung für ältere Patienten erforderlich ist.

Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung

Es wurde keine spezifische Studie zur Ermittlung der Auswirkungen von Nieren- oder Leberfunktionsstörungen auf die Pharmakokinetik von Guselkumab durchgeführt. Die Elimination von unverändertem Guselkumab, einem IgG-mAk, über die Nieren ist vermutlich gering und von geringer Bedeutung; desgleichen wird nicht erwartet, dass Leberfunktionsstörungen die Guselkumab-Clearance beeinflussen, da die Elimination von IgG-mAk hauptsächlich über den intrazellulären Katabolismus erfolgt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- sowie prä- und postnataler Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe an Javaneraffen war Guselkumab bei intravenöser und subkutaner Anwendung gut verträglich. Eine wöchentliche subkutane Dosis von 50 mg/kg bei Affen ergab Expositionswerte (AUC) und C_{max}-Werte von mindestens dem 49-fachen bzw. > 200-fachen der im Rahmen der klinischen PK-Studie am Menschen gemessenen Werte. Außerdem wurden bei der Durchführung der Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe und in einer zielgerichteten pharmakologischen Studie zur Herz-Kreislauf-Sicherheit an Javaneraffen keine unerwünschten immuntoxischen Wirkungen oder pharmakologischen Wirkungen auf die Herz-Kreislauf-Sicherheit beobachtet.

Bei histopathologischen Untersuchungen wurden keine präneoplastische Veränderungen beobachtet, weder bei Tieren, die bis zu 24 Wochen behandelt wurden noch nach einer anschließenden 12-wöchigen Erholungsphase, während der Wirkstoff im Serum feststellbar war.

Es wurden keine Studien zur Mutagenität oder zum kanzerogenen Potential von Guselkumab durchgeführt.

Bei einer postnatalen Messung an Tag 28 war Guselkumab in der Muttermilch von Javaneraffen nicht nachweisbar.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Histidin
Histidinmonohydrochlorid-Monohydrat
Polysorbat 80
Saccharose
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Abbildung 5: ACR-20-Ansprechen pro Visite bis zu Woche 24 in DISCOVER 2

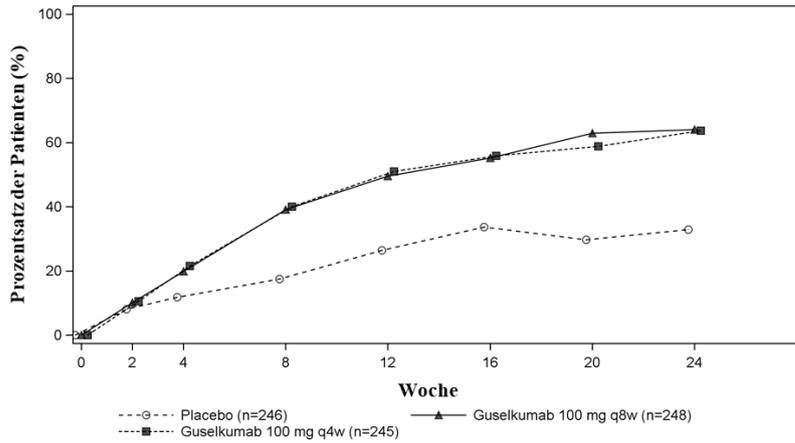


Abbildung 6: ACR-20-Ansprechen pro Visite von Woche 24 bis Woche 52 in DISCOVER 2

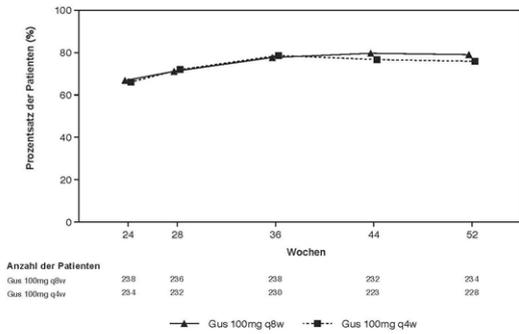


Abbildung 7: ACR-20-Ansprechen pro Visite von Woche 52 bis Woche 100 in DISCOVER 2

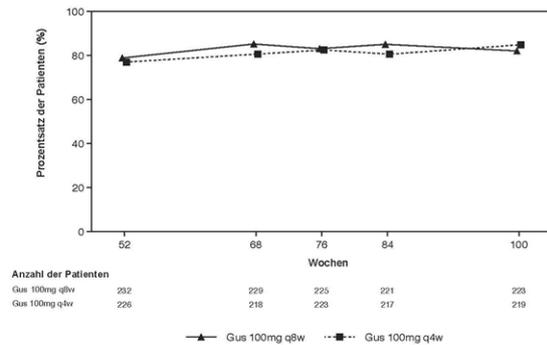


Tabelle 11: Veränderung des modifizierten vdH-S-Gesamtscores gegenüber dem Ausgangswert in Woche 24 in DISCOVER 2

	N	Mittlere Veränderung (LSMean change ^c , 95% KI ^d) vom Ausgangswert im modifizierten vdH-S-Gesamtscore in Woche 24
Placebo	246	0,95 (0,61; 1,29)
Guselkumab 100 mg q8w	248	0,52 ^a (0,18; 0,86)
Guselkumab 100 mg q4w	245	0,29 ^b (-0,05; 0,63)

^a nicht statistisch signifikant p = 0,068 (wesentlicher sekundärer Endpunkt)
^b p = 0,006 (wesentlicher sekundärer Endpunkt)
^c LSmean change = least squares mean change
^d KI = Konfidenzintervall

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren.
 Die Fertigspritze oder den Fertigpen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Tremfya 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

1 ml Lösung in einer Fertigspritze aus Glas mit einer daran befestigten Nadel und einer Nadelhülle, versehen mit einem automatischen Nadelschutz.
 Tremfya ist in Packungen mit 1 Fertigspritze und Bündelpackungen mit 2 (2 × 1) Fertigspritzen erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Tremfya 100 mg Injektionslösung in einem Fertigpen

1 ml Lösung in einer Fertigspritze aus Glas integriert in einen Fertigpen mit einem automatischen Nadelschutz.
 Tremfya ist in einer Packung mit 1 Fertigpen und einer Bündelpackung mit 2 (2 × 1) Fertigpens erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nach der Entnahme von Tremfya aus dem Kühlschrank ist die Fertigspritze oder der Fertigpen im Umkarton zu belassen und bis zur Injektion 30 Minuten zu warten, damit die Fertigspritze oder der Fertigpen Raumtemperatur erreicht. Die Fertigspritze oder der Fertigpen darf nicht geschüttelt werden.

Vor Gebrauch der Fertigspritze oder des Fertigpens empfiehlt es sich, diese visuell zu prüfen. Die Lösung sollte klar und farblos bis hellgelb sein und kann wenige kleine weiße oder durchsichtige Partikel enthalten. Tremfya darf nicht verwendet werden, wenn die Lösung trübe oder verfärbt ist oder große Partikel enthält.

Jeder Packung liegt eine Beilage mit dem Titel „Hinweise zur Anwendung“ bei, in welcher die Vorbereitung und Anwendung der Fertigspritze oder des Fertigpens ausführlich beschrieben sind.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Tremfya 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
 EU/1/17/1234/001 (1 Fertigspritze)
 EU/1/17/1234/004 (2 Fertigspritzen)

Tabelle 12: Veränderung des modifizierten vdH-S-Gesamtscores gegenüber dem Ausgangswert in Woche 52 und Woche 100 in DISCOVER 2

	N ^a	Mittlere Veränderung (SD ^b) vom Ausgangswert im modifizierten vdH-S-Gesamtscore
Woche 52		
Guselkumab 100 mg q8w	235	0,97 (3,623)
Guselkumab 100 mg q4w	229	1,07 (3,843)
Woche 100		
Guselkumab 100 mg q8w	216	1,50 (4,393)
Guselkumab 100 mg q4w	211	1,68 (7,018)

^a Auswertbare Patienten mit beobachteten Veränderungen im angegebenen Zeitraum

^b SD = Standardabweichung (standard deviation)

Hinweis: keine Placebogruppe nach Woche 24

Tremfya 100 mg Injektionslösung in einem Fertigpen

EU/1/17/1234/002 (1 Fertigpen)

EU/1/17/1234/003 (2 Fertigpens)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. November 2017

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2022

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt