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 vollhumaner monoklonaler Immunglobulin-G1-Lambda(IgG1λ)-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, mit einem Ziel-pH-Wert von 5,8 und einer ungefähren Osmolarität von 367,5 mOsm/l.

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).

Colitis ulcerosa

Tremfya ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa indiziert, die auf eine konventionelle Therapie oder Biologikatherapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.

Morbus Crohn

Tremfya ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn indiziert, die auf eine konventionelle Therapie oder Biologikatherapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.

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.

Colitis ulcerosa
Die empfohlene Induktionsdosis beträgt 200 mg als intravenöse Infusion in den Wochen 0, 4 und 8. *Siehe Fachinformation zu Tremfya 200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.*

Nach Abschluss der Induktion beträgt die empfohlene Erhaltungsdosis 100 mg, die ab Woche 16 alle 8 Wochen (q8w) als subkutane Injektion verabreicht wird. Alternativ kann bei Patienten, die nach ärztlicher Beurteilung keinen ausreichenden therapeutischen Nutzen nach der Induktionsbehandlung zeigen, eine Erhaltungsdosis von 200 mg als subkutane Injektion ab Woche 12 und danach alle 4 Wochen (q4w) in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1). *Bezüglich der 200-mg-Dosis siehe Fachinformation zu Tremfya 200 mg Injektionslösung.*

Die Anwendung von Immunmodulatoren und/oder Corticosteroiden kann während der Behandlung mit Guselkumab fortgesetzt werden. Bei Patienten, die auf die Behandlung mit Guselkumab angesprochen haben, können die Corticosteroide gemäß dem Versorgungsstandard reduziert oder abgesetzt werden.

Bei Patienten, bei denen nach 24 Wochen Behandlung kein therapeutischer Nutzen nachgewiesen werden konnte, soll erwogen werden, die Behandlung zu beenden.

Morbus Crohn
Zur Induktion wird eines der folgenden zwei Dosierungsschemata empfohlen:

- 200 mg als intravenöse Infusion in den Wochen 0, 4 und 8. *Siehe Fachinformation zu Tremfya 200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.*

oder

- 400 mg als subkutane Injektion (verabreicht als 2 aufeinanderfolgende Injektionen zu je 200 mg) in den Wochen 0, 4 und 8. *Siehe Fachinformation zu Tremfya 200 mg Injektionslösung.*

Nach Abschluss der Induktion beträgt die empfohlene Erhaltungsdosis 100 mg, die ab Woche 16 alle 8 Wochen (q8w) als subkutane Injektion verabreicht wird. Alternativ kann bei Patienten, die nach ärztlicher Beurteilung keinen ausreichenden therapeutischen Nutzen nach der Induktionsbehandlung zeigen, eine Erhaltungsdosis von 200 mg als subkutane Injektion ab Woche 12 und danach alle 4 Wochen (q4w) in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1). *Bezüglich der 200-mg-Dosis siehe Fachinformation zu Tremfya 200 mg Injektionslösung.*

Die Anwendung von Immunmodulatoren und/oder Corticosteroiden kann während der Behandlung mit Guselkumab fortgesetzt werden. Bei Patienten, die auf die Behandlung mit Guselkumab angesprochen haben, können die Corticosteroide gemäß dem Versorgungsstandard reduziert oder abgesetzt werden.

Bei Patienten, bei denen nach 24 Wochen Behandlung kein therapeutischer Nutzen nachgewiesen werden konnte, soll erwogen werden, die Behandlung zu beenden.

Ausgelassene Dosis

Wenn eine Dosis ausgelassen wurde, soll sie so schnell wie möglich nachgeholt werden. Danach soll die Anwendung wieder zum regulären Zeitpunkt erfolgen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
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. Im Allgemeinen ist nicht zu erwarten, dass diese Funktionsstörungen einen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik monoklonaler Antikörper haben, sodass keine Dosisanpassungen als notwendig erachtet 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

Nur zur subkutanen Anwendung. Zu den Injektionsstellen gehören Bauch, Oberschenkel und Rückseite des Oberarms. Tremfya soll nicht in Bereiche injiziert werden, an denen die Haut empfindlich, gerötet, verhärtet, verdickt oder schuppig ist oder Blutergüsse aufweist. Wenn möglich, sollen Hautbereiche, die von Psoriasis betroffen sind, als Injektionsstelle vermieden werden.

Nach angemessener Schulung der subkutanen 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, das vollständige Volumen der Lösung gemäß der Anleitung „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 Leberenzymerhöhungen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Bei der Verordnung 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 Impfempfehlungen 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.

Sonstige Bestandteile

Enthält Polysorbat 80
Dieses Arzneimittel enthält 0,5 mg Polysorbat 80 (E 433) pro Fertigspritze/Fertigpen, entsprechend 0,5 mg/ml. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

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. In Studien zu Psoriasis-Arthritis schien die gleichzeitige Anwendung von MTX die Sicherheit oder Wirksamkeit von Guselkumab nicht zu beeinflussen.

In Studien zu Colitis ulcerosa und Morbus Crohn schien die gleichzeitige Anwendung von Immunmodulatoren (z. B. Azathioprin [AZA]) oder Corticosteroiden die Sicherheit oder Wirksamkeit

von Guselkumab nicht zu beeinflussen.

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 nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Guselkumab bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Auswirkungen 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 Auswirkung von Guselkumab auf die Fertilität des Menschen wurde nicht untersucht. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Auswirkungen 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

Die häufigste Nebenwirkung war Infektion der Atemwege (ungefähr 8 % der Patienten in den Studien zu Colitis ulcerosa, 11 % der Patienten in den Studien zu Morbus Crohn und 15 % der Patienten in den klinischen Studien zu Psoriasis und Psoriasis-Arthritis).

Das allgemeine Sicherheitsprofil bei Patienten, die mit Tremfya behandelt werden, ist bei Patienten mit Psoriasis, Psoriasis-Arthritis, Colitis ulcerosa und Morbus Crohn ähnlich.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 1 listet Nebenwirkungen aus klinischen Studien zu Psoriasis, Psoriasis-Arthritis, Colitis ulcerosa und Morbus Crohn sowie Nebenwirkungen, die nach Markteinführung berichtet wurden, auf.

Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklassen und Häufigkeitskategorien gemäß folgender Konvention eingestuft: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10 000 bis < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

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	Selten	Überempfindlichkeit
	Selten	Anaphylaxie
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Diarrhö
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Ausschlag
	Gelegentlich	Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Arthralgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gelegentlich	Reaktionen an der Injektionsstelle
Untersuchungen	Häufig	erhöhte Transaminasen
	Gelegentlich	erniedrigte Neutrophilenzahl

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Erhöhte Transaminasen
In zwei klinischen Phase-III-Studien zur Psoriasis-Arthritis wurden während des placebokontrollierten Zeitraums in den mit Guselkumab behandelten Gruppen häufiger unerwünschte Reaktionen wie erhöhte Transaminasen (einschließlich erhöhte ALT, erhöhte AST, erhöhte Leberenzyme, erhöhte Transaminasen, anormaler Leberfunktionstest, Hypertransaminasämie) berichtet (8,6 % in der 100-mg-subkutan-q4w-Gruppe und 8,3 % in der 100-mg-subkutan-q8w-Gruppe) als in der Placebo-Gruppe (4,6 %). Über ein Jahr hinweg wurden unerwünschte Reaktionen 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) ≤ 3 x der oberen Grenze des Normalwerts (*upper limit of normal*, ULN). Transaminasenerhöhungen von > 3 bis ≤ 5 x ULN und > 5 x ULN waren von geringer Häufigkeit und traten in der Guselkumab-q4w-Gruppe häufiger auf als in der Guselkumab-q8w-Gruppe (Tabelle 2). Bis zum Ende der zweijährigen klinischen Phase-III-Studie zur Psoriasis-Arthritis wurde ein ähnliches Häufigkeitsmuster bezüglich des Schweregrads und der Behandlungsgruppen beobachtet.

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 x ULN	30,0 %	28,2 %	35,0 %	33,5 %	41,2 %
> 3 to ≤ 5 x ULN	1,4 %	1,1 %	2,7 %	1,6 %	4,6 %
> 5 x ULN	0,8 %	0,8 %	1,1 %	1,1 %	1,1 %
AST					
> 1 to ≤ 3 x ULN	20,0 %	18,8 %	21,6 %	22,8 %	27,8 %
> 3 to ≤ 5 x ULN	0,5 %	1,6 %	1,6 %	2,9 %	3,8 %
> 5 x ULN	1,1 %	0,5 %	1,6 %	0,5 %	1,6 %

[a] 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.

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 ≤ 3 x ULN.

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

In den gepoolten Phase-II- und Phase-III-Studien bei Patienten mit Morbus Crohn wurden während der placebokontrollierten Induktionsphase (Woche 0-12) in den mit Guselkumab behandelten Gruppen häufiger unerwünschte Ereignisse wie erhöhte Transaminasen (einschließlich erhöhte ALT, erhöhte AST, erhöhte Leberenzyme, erhöhte Transaminasen und erhöhter Leberfunktionstest) berichtet (1,7 % der Patienten) als in der Placebo-Gruppe (0,6 %). In den gepoolten Phase-II- und Phase-III-Studien bei Patienten mit Morbus Crohn wurden im Berichtszeitraum von ungefähr einem Jahr unerwünschte Ereignisse wie erhöhte Transaminasen (einschließlich erhöhte ALT, erhöhte AST, erhöhte Leberenzyme, erhöhte Transaminasen, anormale Leberfunktion und erhöhter Leberfunktionstest) bei 3,4 % der Patienten in der Guselkumab 200-mg-subkutan-q4w-Gruppe und bei 4,1 % der Patienten in der Guselkumab 100-mg-subkutan-q8w-Gruppe verglichen mit 2,4 % in der Placebo-Gruppe berichtet.

Basierend auf der Laborbeurteilung der gepoolten Phase-II- und Phase-III-Studien bei Patienten mit Morbus Crohn waren die Häufigkeiten der ALT- oder AST-Erhöhungen niedriger als die, die in den klinischen Phase-III-Studien zur Psoriasis-Arthritis beobachtet wurden. In den gepoolten Phase-II- und Phase-III-Studien bei Patienten mit Morbus Crohn wurden über den placebokontrollierten Zeitraum (Woche 12) hinweg ALT- (< 1 % der Patienten) und AST- (< 1 % der Patienten) Erhöhungen ≥ 3 x ULN in der mit Guselkumab behandelten Gruppe berichtet. In den gepoolten Phase-II- und Phase-III-Studien bei Patienten mit Morbus Crohn wurden im Berichtszeitraum von ungefähr einem Jahr ALT- und/oder AST-Erhöhungen ≥ 3 x ULN bei 2,7 % der Patienten in der Guselkumab 200-mg-subkutan-q4w-Gruppe und bei 2,6 % der Patienten in der Guselkumab 100-mg-subkutan-q8w-Gruppe verglichen mit 1,9 % in der Placebo-Gruppe berichtet. In den meisten Fällen war der Anstieg der Transaminasen vorübergehend und führte nicht zum Absetzen der Behandlung.

Erniedrigte Neutrophilenzahl
In zwei klinischen Phase-III-Studien zur Psoriasis-Arthritis wurde über den placebokontrollierten Zeitraum hinweg in der mit Guselkumab behandelten Gruppe die unerwünschte Reaktion verminderte Neutrophilenzahl häufiger (0,9 %) berichtet als in der Placebo-Gruppe (0 %). Die unerwünschte Reaktion 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 Infektion 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 berichteten, 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.

In der klinischen Phase-III-Studie zur Erhaltungstherapie bei Colitis ulcerosa bis Woche 44 betrug der Anteil der Patienten, die über eine oder mehrere Reaktionen auf Guselkumab an der Injektionsstelle berichteten, 7,9 % (2,5 % der Injektionen) in der Gruppe mit subkutaner Anwendung von Guselkumab 200 mg q4w (Guselkumab 200 mg wurde in der klinischen Phase-III-Studie zur Erhaltungstherapie bei Colitis ulcerosa als zwei Injektionen zu je 100 mg verabreicht); in der Gruppe mit subkutaner Anwendung von Guselkumab 100 mg q8w wurden keine Reaktionen an der Injektionsstelle berichtet. Die meisten Reaktionen an der Injektionsstelle waren leicht; keine Reaktion an der Injektionsstelle war schwerwiegend.

In den klinischen Phase-II und Phase-III-Studien bei Patienten mit Morbus Crohn bis Woche 48 betrug der Anteil der Patienten, die über eine oder mehrere Reaktionen auf Guselkumab an der Injektionsstelle berichteten, 4,1 % (0,8 % der Injektionen) in der Gruppe mit 200 mg Guselkumab als intravenöse Induktion gefolgt von subkutaner Anwendung von Guselkumab 200 mg q4w und 1,4 % (0,6 % der Injektionen) in der Gruppe mit 200 mg Guselkumab als intravenöse Induktion gefolgt von subkutaner Anwendung von Guselkumab 100 mg q8w. Insgesamt waren die Reaktionen an der Injektionsstelle leicht; keine Reaktion an der Injektionsstelle war schwerwiegend.

In einer klinischen Phase-III-Studie bei Patienten mit Morbus Crohn bis Woche 48 betrug der Anteil der Patienten, die über eine oder mehrere Reaktionen auf Guselkumab an der Injektionsstelle berichteten, 7 % (1,3 % der Injektionen) in der Gruppe mit 400 mg Guselkumab als subkutane Induktion gefolgt von subkutaner Anwendung von Guselkumab 200 mg q4w und 4,3 % (0,7 % der Injektionen) in der Gruppe mit 400 mg Guselkumab als subkutane Induktion gefolgt von subkutaner Anwendung von Guselkumab 100 mg q8w. Die meisten Reaktionen an der Injektionsstelle waren leicht; keine Reaktion an der Injektionsstelle war schwerwiegend.

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 entwickelten im Verlauf von bis zu 52 Behandlungswochen 5 % (n = 145) der mit Guselkumab behandelten Patienten Anti-Wirkstoff-Antikörper (*anti-drug antibody*, ADA). Von den Patienten, die ADA entwickelten, wiesen ca. 8 % (n = 12) Antikörper auf, die als neutralisierend klassifiziert wurden, 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 ADA. Von den Patienten, die ADA entwickelten, wiesen ca. 5 % Antikörper auf, die als neutralisierend klassifiziert wurden, was 0,76 % aller mit Guselkumab behandelten Patienten entspricht. ADA waren nicht mit einer geringeren Wirksamkeit oder dem Auftreten von Reaktionen an der Injektionsstelle assoziiert.

In den gepoolten Phase-II- und Phase-III-Analysen bei Patienten mit Colitis ulcerosa entwickelten etwa 12 % (n = 58) der bis zu 56 Wochen mit Guselkumab behandelten Patienten ADA. Von den Patienten, die ADA entwickelten, wiesen ca. 16 % (n = 9) Antikörper auf, die als neutralisierend klassifiziert wurden, was 2 % aller mit Guselkumab behandelten Patienten entspricht. ADA waren nicht mit einer geringeren Wirksamkeit oder dem Auftreten von Reaktionen an der Injektionsstelle assoziiert.

In den gepoolten Phase-II- und Phase-III-Analysen bis zu 48 Wochen bei Patienten mit Morbus Crohn, die mit intravenöser Induktion gefolgt von subkutaner Erhaltungstherapie behandelt wurden, entwickelten etwa 5 % (n = 30) der mit Guselkumab behandelten Patienten ADA. Von den Patienten, die ADA entwickelten, wiesen ca. 7 % (n = 2) Antikörper auf, die als neutralisierend klassifiziert wurden, was 0,3 % aller mit Guselkumab behandelten Patienten entspricht. In einer klinischen Phase-III-Studie bis zu 48 Wochen bei Patienten mit Morbus Crohn, die mit subkutaner Induktion gefolgt von subkutaner Erhaltungstherapie behandelt wurden, entwickelten etwa 9 % (n = 24) der mit Guselkumab behandelten Patienten ADA. Von den Patienten, die ADA entwickelten, wiesen ca. 13 % (n = 3) Antikörper auf, die als neutralisierend klassifiziert wurden, was 1 % aller mit Guselkumab behandelten Patienten entspricht. ADA 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 wurden intravenöse Dosen von Guselkumab bis zu 1 200 mg sowie subkutane Dosen von bis zu 400 mg als eine Einzeldosis 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 IgG1λ-Antikörper (mAk), der über die Antigenbindungsstelle selektiv 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.

Bei Patienten mit Plaque-Psoriasis sind die IL-23-Spiegel in der Haut erhöht. Bei Patienten mit Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn sind die IL-23-Spiegel im Kolongewebe 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, Psoriasis-Arthritis, Colitis ulcerosa und Morbus Crohn beruhen auf der Inhibierung des IL-23-Zytokin-Wegs.

Myeloide Zellen, die den Fc-Gamma-Rezeptor 1 (CD64, *Cluster of Differentiation 64*) exprimieren, sind nachweislich eine vorherrschende Quelle von IL-23 in entzündetem Gewebe bei Psoriasis, Colitis ulcerosa und Morbus Crohn. Guselkumab bindet *in vitro* an CD64 und blockiert IL-23. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Guselkumab in der Lage ist, IL-23 an der zellulären Entzündungsquelle zu neutralisieren.

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 ab. Guselkumab verringerte die Spiegel dieser Proteine weiter bis zu Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert und auch zu Placebo.

Bei Patienten mit Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn führte die Behandlung mit Guselkumab bis Woche 12 der Induktion zu einer Abnahme der Entzündungsmarker, einschließlich des C-reaktiven Proteins (CRP) und fäkalen Calprotectins, die während der einjährigen Erhaltungstherapie aufrechterhalten wurde. Die Serumproteinspiegel von IL-17A, IL-22 und IFNγ waren bereits in Woche 4 reduziert und sanken bis Woche 12 der Induktion weiter ab. Guselkumab reduzierte auch die RNA-Spiegel von IL-17A, IL-22 und IFNγ in den Biopsien der Kolonmukosa in Woche 12.

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), rerandomisiert 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(TNFα)-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.

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

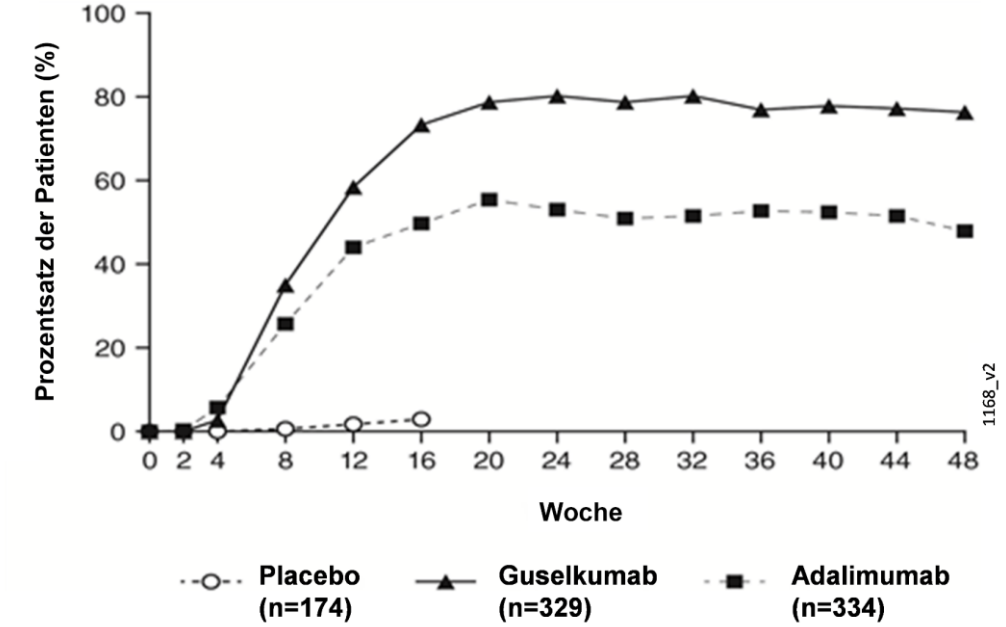
	Anzahl der Patienten (%)					
	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Placebo (N = 174)	Guselkumab (N = 329)	Adalimumab (N = 334)	Placebo (N = 248)	Guselkumab (N = 496)	Adalimumab (N = 248)
Woche 16						
PASI 75	10 (5,7)	300 (91,2)[a]	244 (73,1)[b]	20 (8,1)	428 (86,3)[a]	170 (68,5)[b]
PASI 90	5 (2,9)	241 (73,3)[c]	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.

Ansprechen im Zeitverlauf

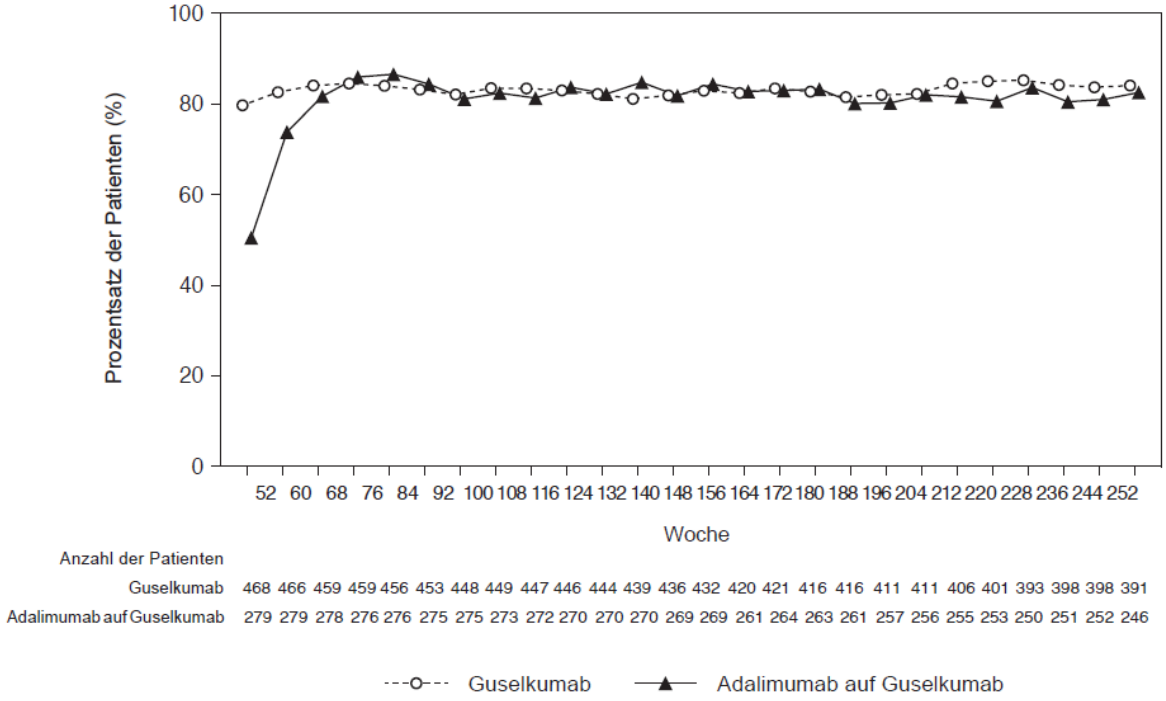
Guselkumab zeigte einen raschen Wirksamkeitseintritt bereits in Woche 2 mit einer signifikant höheren prozentualen Verbesserung des Baseline PASI-Scores im Vergleich zu Placebo ($p < 0,001$). Der Prozentsatz der Patienten, bei denen ein PASI-90-Ansprechen erreicht wurde, war ab Woche 8 bei Guselkumab 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).

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



In VOYAGE 1 wurde bei Patienten, die eine kontinuierliche Guselkumab-Behandlung erhielten, das PASI90-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 PASI90-Ansprechrate von Woche 52 bis Woche 76 und wurde dann bis Woche 252 aufrechterhalten (siehe Abbildung 2).

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



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 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 Behandlungswochen 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 NAPSI (*Nail Psoriasis Severity Index*) ($p < 0,001$, Tabelle 4) 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), $p < 0,05$).

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]

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

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Placebo	Guselkumab	Adalimumab	Placebo	Guselkumab	Adalimumab
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 ≤ 0,001 beim Vergleich von Guselkumab mit Placebo.

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). 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).

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 unverblindeten 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	445	420	374	264	255	235
Anzahl Patienten mit DLQI 0/1	337 (75,7%)	308 (73,3 %)	272 (72,7 %)	198 (75,0%)	190 (74,5 %)	174 (74,0 %)
PSSD-Symptom-Score, Patienten mit Baseline-Score > 0	347	327	297	227	218	200
Symptom-Score = 0, n (%)	136 (39,2%)	130 (39,8 %)	126 (42,4 %)	99 (43,6%)	96 (44,0 %)	96 (48,0 %)
PSSD-Anzeichen-Score, Patienten mit Baseline-Score > 0	347	327	297	228	219	201
Anzeichen-Score = 0, n (%)	102 (29,4%)	94 (28,7 %)	98 (33,0 %)	71 (31,1%)	69 (31,5 %)	76 (37,8 %)

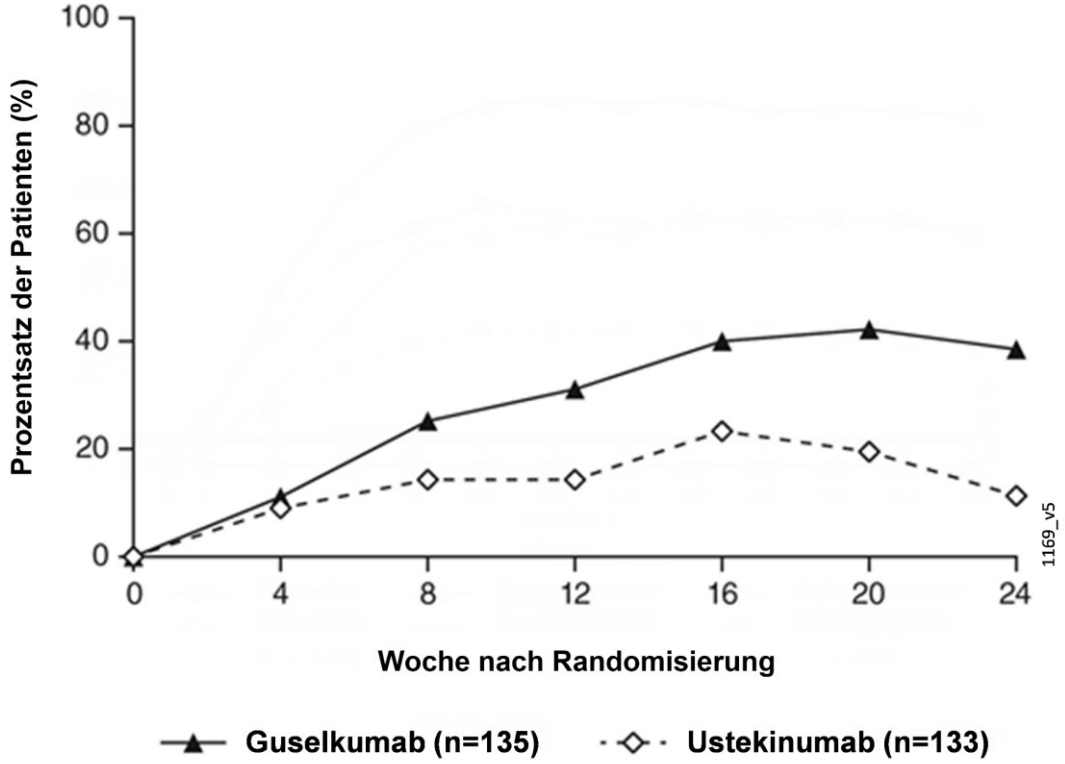
In VOYAGE 2 zeigten sich bei Patienten mit Guselkumab im Vergleich zu denen mit Placebo in Woche 16 signifikant größere Verbesserungen gegenüber Baseline bei gesundheitsbezogener Lebensqualität, Angst und Depression sowie Arbeitseinschränkung, gemessen anhand verschiedener Fragebögen (36-item Short Form [SF-36], health survey questionaire; 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 mg ≤ 100 kg und 90 mg > 100 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 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-Patienten 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). Bei Patienten, die von Ustekinumab zu Guselkumab wechselten, waren keine neuen Sicherheitserkenntnisse zu verzeichnen.

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



ECLIPSE
Die Wirksamkeit und 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 dargestellt.

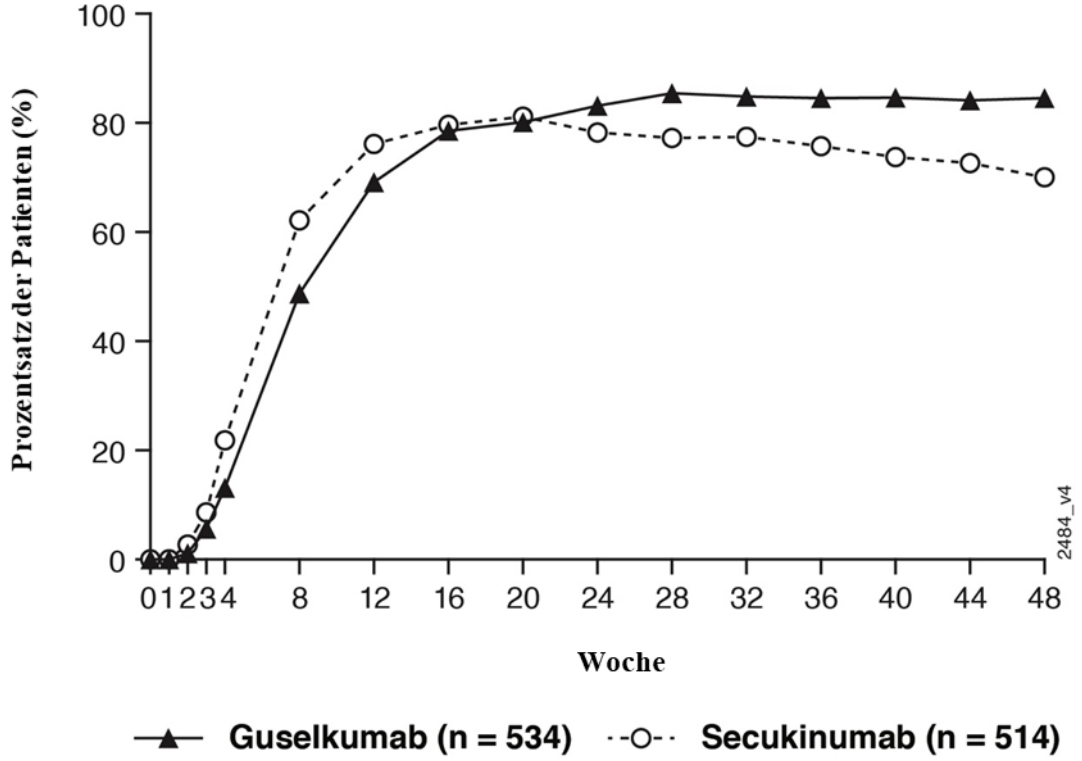
Tabelle 7: PASI-Ansprechraten in ECLIPSE

	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.

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

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



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 ≥ 0,3 mg/dl in DISCOVER 1, und ≥ 5 geschwollene und ≥ 5 druckschmerzhafte Gelenke und ein CRP-Spiegel von ≥ 0,6 mg/dl in DISCOVER 2), trotz Therapie mit konventionellen 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 %), asymmetrische 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-TNFα-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 dargestellt.

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)

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-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 28[i] (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

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).

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 %

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 70				
N[b] Ansprechen (%)	114 28,9 %	124 29,8 %	234 29,5 %	228 28,1 %
DAS 28 (CRP) gegenüber dem Ausgangswert				
N[c] Mittelwert (SD)	112 -2,03 (1,250)	123 -1,99 (1,062)	234 -2,08 (1,121)	227 -2,11 (1,128)
MDA				
N[b] Ansprechen (%)	112 33,9 %	124 40,3 %	234 32,9 %	228 36,8 %
Patienten mit ≥ 3 % BSA und IGA ≥ 2 zu Baseline				
IGA-Ansprechen				
N[b] Ansprechen (%)	75 69,3 %	88 83,0 %	170 77,1 %	173 84,4 %
PASI 90				
N[b] Ansprechen (%)	75 66,7 %	88 76,1 %	170 77,1 %	173 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.

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).

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

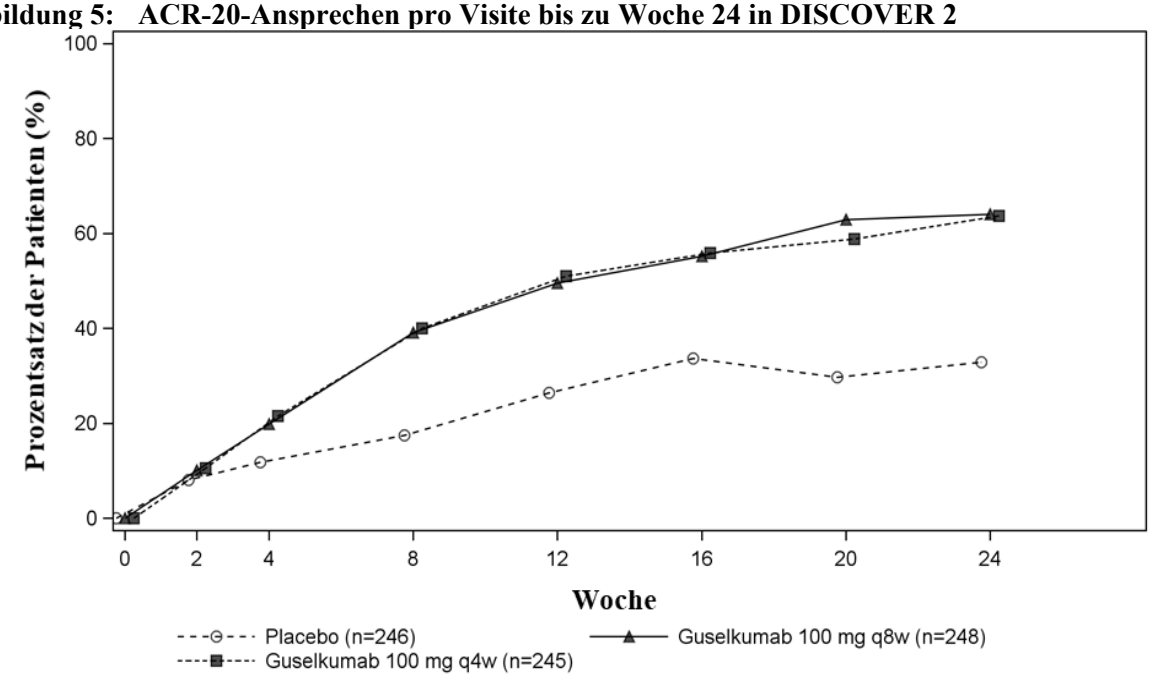
	Guselkumab 100 mg q8w	Guselkumab 100 mg q4w
ACR 20		
N[b]	223	219
Ansprechen (%)	82,1 %	84,9 %
ACR 50		
N[b]	224	220
Ansprechen (%)	60,7 %	62,3 %
ACR 70		
N[b]	224	220
Ansprechen (%)	39,3 %	38,6 %
DAS 28 (CRP) Veränderung gegenüber dem Ausgangswert		
N[c]	223	219
Mittelwert (SD)	-2,37 (1,215)	-2,36 (1,120)
MDA		
N[b]	224	220
Ansprechen (%)	44,6 %	42,7 %
Patienten mit ≥ 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.

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).

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



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). 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).

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

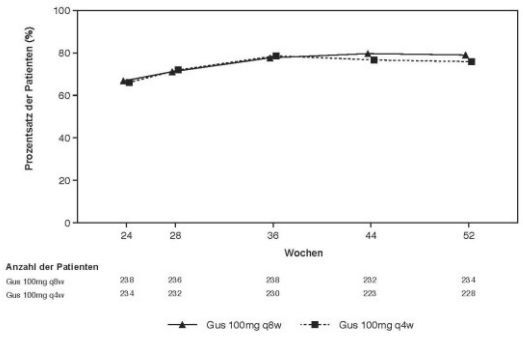
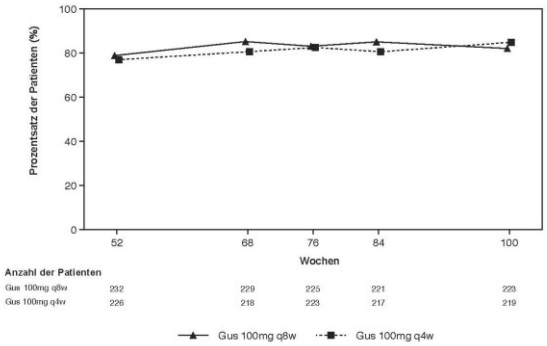


Abbildung 7: ACR-20-Ansprechen pro Visite von Woche 52 bis Woche 100 in DISCOVER 2



Das in den Guselkumab-Gruppen beobachtete Ansprechen war unabhängig von der begleitenden Anwendung von csDMARD, einschließlich MTX (DISCOVER 1 und 2), ähnlich. Darüber hinaus wurden bei der Untersuchung von Alter, Geschlecht, Abstammung, Körpergewicht und vorangegangener csDMARD-Anwendung (DISCOVER 1 und 2) und vorangegangener Anti-TNFα-

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). 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.

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.

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).

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

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.

Colitis ulcerosa

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Guselkumab wurden in zwei multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studien (QUASAR-Induktionsstudie und QUASAR-Erhaltungsstudie) bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa untersucht, die auf Corticosteroide, konventionelle Immunmodulatoren (AZA, 6-MP), Biologika (TNF-Blocker, Vedolizumab) und/oder einen Januskinase (JAK)-Inhibitor unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben. Darüber hinaus wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Guselkumab in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-IIb-Induktionsstudie zur Dosisfindung (QUASAR-Induktionsstudie zur Dosisfindung) untersucht, in die eine vergleichbare Patientenpopulation mit Colitis ulcerosa wie in die Phase-III-Induktionsstudie eingeschlossen wurde.

Die Krankheitsaktivität wurde anhand des modifizierten Mayo-Scores (mMS) bewertet, einem 3-Komponenten-Mayo-Score (0–9), der sich aus der Summe der folgenden Subscores (0 bis 3 für jeden Subscore) zusammensetzt: Stuhlfrequenz (SFS), rektale Blutungen (RBS) und Befunde der zentral überprüften Endoskopie (ES). Eine mittelschwere bis schwere aktive Colitis ulcerosa war als mMS zwischen 5 und 9, RBS ≥ 1 und ES von 2 (definiert als ausgeprägtes Erythem, fehlendes vaskuläres Muster, Friabilität und/oder Erosionen) oder ES von 3 (definiert als Spontanblutung und Ulzeration) definiert.

Induktionsstudie: QUASAR IS
In der Induktionsstudie QUASAR IS wurden die Patienten im Verhältnis 3:2 randomisiert, um entweder Guselkumab 200 mg oder Placebo als intravenöse Infusion in Woche 0, Woche 4 und Woche 8 zu erhalten. Insgesamt wurden 701 Patienten untersucht. Zu Baseline betrug der mediane mMS 7, wobei 35,5 % der Patienten einen Baseline-mMS von 5 bis 6 und 64,5 % einen mMS von 7 bis 9 sowie 67,9 % der Patienten einen Baseline-ES von 3 aufwiesen. Das mediane Alter betrug 39 Jahre (18 - 79 Jahre); 43,1 % waren weiblich und 72,5 % wurden als Weiße, 21,4 % als Asiaten und 1 % als Schwarze identifiziert.

Die eingeschlossenen Patienten durften orale Aminosalicylate, MTX, 6-MP, AZA und/oder orale Corticosteroide in fester Dosierung anwenden. Zu Baseline erhielten 72,5 % der Patienten Aminosalicylate, 20,8 % der Patienten Immunmodulatoren (MTX, 6-MP oder AZA) und 43,1 % der Patienten Corticosteroide. Begleitende Therapien mit Biologika oder JAK-Inhibitoren waren nicht erlaubt.

Bei insgesamt 49,1 % der Patienten hatte zuvor mindestens eine Biologikatherapie und/oder JAK-Inhibitor versagt. Bei 87,5 %, 54,1 % bzw. 18 % hatte zuvor ein TNF-Blocker, Vedolizumab oder ein JAK-Inhibitor versagt, und bei 47,4 % hatte die Behandlung mit 2 oder mehr dieser Therapien versagt. Insgesamt 48,4 % der Patienten waren Biologika- und JAK-Inhibitor-naiv, sowie 2,6 % hatten zuvor eine Biologikatherapie oder einen JAK-Inhibitor erhalten, ohne dass es zu einem Therapieversagen gekommen war.

Der primäre Endpunkt war die klinische Remission zu Woche 12 definiert durch den mMS. Zu den sekundären Endpunkten in Woche 12 gehörten die symptomatische Remission, die endoskopische Heilung, das klinische Ansprechen, die histo-endoskopische Mukosaheilung, das Ansprechen bezüglich Fatigue und die IBDQ-Remission (Tabelle 13).

In Woche 12 befand sich in der mit Guselkumab behandelten Gruppe ein signifikant größerer Anteil der Patienten in klinischer Remission als in der Placebo-Gruppe.

Tabelle 13: Anteil der Patienten in QUASAR IS, die die Wirksamkeitsendpunkte in Woche 12 erreichten

Endpunkt	Placebo %	Induktion mit Guselkumab 200 mg intravenös[a] %	Behandlungs-differenz (95 % KI)
Klinische Remission[b]			
Gesamtpopulation	8 % (N = 280)	23 % (N = 421)	15 % (10 %; 20 %)[c]
Biologika- und JAK-Inhibitor-naiv[d]	12 % (N = 137)	32 % (N = 202)	20 % (12 %; 28 %)
Vorheriges Biologika- und/oder JAK-Inhibitor-Versagen[e]	4 % (N = 136)	13 % (N = 208)	9 % (3 %; 14 %)
Symptomatische Remission[f]			
Gesamtpopulation	21 % (N = 280)	50 % (N = 421)	29 % (23 %; 36 %)[c]
Biologika- und JAK-Inhibitor-naiv[d]	26 % (N = 137)	60 % (N = 202)	34 % (24 %; 44 %)
Vorheriges Biologika- und/oder JAK-Inhibitor-Versagen[e]	14 % (N = 136)	38 % (N = 208)	24 % (16 %; 33 %)
Endoskopische Heilung[g]			
Gesamtpopulation	11 % (N = 280)	27 % (N = 421)	16 % (10 %; 21 %)[c]
Biologika- und JAK-Inhibitor-naiv[d]	17 % (N = 137)	38 % (N = 202)	21 % (12 %; 30 %)
Vorheriges Biologika- und/oder JAK-Inhibitor-Versagen[e]	5 % (N = 136)	15 % (N = 208)	10 % (4 %; 16 %)
Klinisches Ansprechen[h]			
Gesamtpopulation	28 % (N = 280)	62 % (N = 421)	34 % (27 %; 41 %)[c]
Biologika- und JAK-Inhibitor-naiv[d]	35 % (N = 137)	71 % (N = 202)	36 % (26 %; 46 %)
Vorheriges Biologika- und/oder JAK-Inhibitor-Versagen[e]	20 % (N = 136)	51 % (N = 208)	32 % (22 %; 41 %)
Histo-endoskopische Mukosaheilung[i]			
Gesamtpopulation	8 % (N = 280)	24 % (N = 421)	16 % (11 %; 21 %)[c]
Biologika- und JAK-Inhibitor-naiv[d]	11 % (N = 137)	33 % (N = 202)	22 % (13 %; 30 %)
Vorheriges Biologika- und/oder JAK-Inhibitor-Versagen[e]	4 % (N = 136)	13 % (N = 208)	9 % (3 %; 15 %)
Ansprechen bzgl. Fatigue[j]			
Gesamtpopulation	21 % (N = 280)	41 % (N = 421)	20 % (13 %; 26 %)[c]
Biologika- und JAK-Inhibitor-naiv[d]	29 % (N = 137)	42 % (N = 202)	12 % (2 %; 23 %)
Vorheriges Biologika- und/oder JAK-Inhibitor-Versagen[e]	13 % (N = 136)	38 % (N = 208)	25 % (17 %; 34 %)

Tabelle 13: Anteil der Patienten in QUASAR IS, die die Wirksamkeitsendpunkte in Woche 12 erreichten

Endpunkt	Placebo %	Induktion mit Guselkumab 200 mg intravenös[a] %	Behandlungs-differenz (95 % KI)
IBDQ-Remission[k]			
Gesamtpopulation	30 % (N = 280)	51 % (N = 421)	22 % (15 %; 29 %)[c]
Biologika- und JAK-Inhibitor-naiv[d]	34 % (N = 137)	62 % (N = 202)	28 % (18 %; 38 %)
Vorheriges Biologika- und/oder JAK-Inhibitor-Versagen[e]	24 % (N = 136)	39 % (N = 208)	15 % (5 %; 25 %)

[a] Guselkumab 200 mg als intravenöse Induktion in Woche 0, Woche 4 und Woche 8.
[b] Ein Subscore der Stuhlfrequenz von 0 oder 1 ohne Erhöhung gegenüber Baseline, ein Subscore der rektalen Blutungen von 0 und ein Subscore der Endoskopie von 0 oder 1 ohne Friabilität.
[c] p < 0,001, angepasste Behandlungsdifferenz (95 % KI), basierend auf der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode (an die folgenden Stratifizierungsfaktoren angepasst: Status bezüglich des Biologika- und/oder JAK-Inhibitor-Versagens und gleichzeitige Anwendung von Corticosteroiden zu Baseline).
[d] Weitere 7 Patienten in der Placebo-Gruppe und 11 Patienten in der Guselkumab-Gruppe hatten zuvor eine Biologikatherapie oder einen JAK-Inhibitor erhalten, ohne dass es zu einem Therapieversagen gekommen war.
[e] Umfasst unzureichendes Ansprechen, Verlust des Ansprechens oder Unverträglichkeit gegenüber einer Biologikatherapie (TNF-Blocker, Vedolizumab) und/oder einem Janus-Kinase (JAK)-Inhibitor bei Colitis ulcerosa.
[f] Ein Subscore der Stuhlfrequenz von 0 oder 1 ohne Erhöhung gegenüber Baseline bei Induktion und ein Subscore der rektalen Blutungen von 0.
[g] Subscore der Endoskopie von 0 oder 1 ohne Friabilität.
[h] Abnahme des modifizierten Mayo-Scores um ≥ 30 % und ≥ 2 Punkte gegenüber Baseline bei Induktion, wobei der Subscore der rektalen Blutungen entweder um ≥ 1 Punkt gegenüber Baseline abnimmt oder 0 oder 1 beträgt.
[i] Eine Kombination aus histologischer Heilung [Neutrophilen-Infiltration bei < 5 % der Krypten, keine Kryptenzerstörung und keine Erosionen, Ulzerationen oder Granulationsgewebe gemäß dem Geboes-Bewertungssystem] und endoskopischer Heilung wie oben definiert.
[j] Fatigue wurde mit dem PROMIS-Fatigue-Kurzfragebogen 7a bewertet. Ein Ansprechen bezüglich Fatigue war definiert als Verbesserung um ≥ 7 Punkte gegenüber Baseline, was als klinisch relevant galt.
[k] Gesamtscore im Fragebogen zur Entzündlichen Darmerkrankung (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*) ≥ 170.

An QUASAR IS und der QUASAR-Induktionsstudie zur Dosisfindung nahmen auch 48 Patienten mit einem Baseline-mMS von 4 teil, darunter ein ES von 2 oder 3 und ein RBS ≥ 1. Bei Patienten mit einem Baseline-mMS von 4 war die Wirksamkeit von Guselkumab im Vergleich zu Placebo, gemessen anhand der klinischen Remission, des klinischen Ansprechens und der endoskopischen Heilung in Woche 12, mit derjenigen der Gesamtpopulation der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa konsistent.

Subscores der rektalen Blutungen und der Stuhlfrequenz
Bei Patienten, die mit Guselkumab behandelt wurden, wurde bereits in Woche 2 eine Abnahme der rektalen Blutungen und der Stuhlfrequenz beobachtet und diese gingen bis Woche 12 weiter zurück.

Erhaltungsstudie: QUASAR MS
In QUASAR MS wurden 568 Patienten untersucht, die 12 Wochen nach der intravenösen Anwendung von Guselkumab in QUASAR IS oder in der QUASAR-Induktionsstudie zur Dosisfindung ein klinisches Ansprechen zeigten. In QUASAR MS wurden diese Patienten randomisiert und erhielten über 44 Wochen eine subkutane Erhaltungstherapie mit entweder 100 mg Guselkumab alle 8 Wochen, 200 mg Guselkumab alle 4 Wochen oder Placebo.

Der primäre Endpunkt war die klinische Remission zu Woche 44 definiert durch den mMS. Zu den sekundären Endpunkten in Woche 44 gehörten unter anderem die symptomatische Remission, die endoskopische Heilung, die corticosteroidfreie klinische Remission, die histo-endoskopische Mukosaheilung, das Ansprechen bezüglich Fatigue und die IBDQ-Remission (Tabelle 14).

In Woche 44 befand sich in beiden mit Guselkumab behandelten Gruppen ein signifikant größerer Anteil der Patienten in klinischer Remission als in der Placebo-Gruppe.

Tabelle 14: Anteil der Patienten in QUASAR MS, die die Wirksamkeitsendpunkte in Woche 44 erreichten

Endpunkt	Placebo %	Guselkumab 100 mg q8w als subkutane Injektion[a] %	Guselkumab 200 mg q4w als subkutane Injektion[b] %	Behandlungsdifferenz (95 % KI)	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Klinische Remission[c]					
Gesamtpopulation[d]	19 % (N = 190)	45 % (N = 188)	50 % (N = 190)	25 % (16 %; 34 %)[e]	30 % (21 %; 38 %)[e]
Biologika- und JAK-Inhibitor-naiv[f]	26 % (N = 108)	50 % (N = 105)	58 % (N = 96)	24 % (12 %; 36 %)	29 % (17 %; 41 %)
Vorheriges Biologika- und/oder JAK-Inhibitor-Versagen[g]	8 % (N = 75)	40 % (N = 77)	40 % (N = 88)	30 % (19 %; 42 %)	32 % (21 %; 44 %)
Symptomatische Remission[h]					
Gesamtpopulation[d]	37 % (N = 190)	70 % (N = 188)	69 % (N = 190)	32 % (23 %; 41 %)[e]	31 % (21 %; 40 %)[e]
Biologika- und JAK-Inhibitor-naiv[f]	46 % (N = 108)	74 % (N = 105)	76 % (N = 96)	28 % (15 %; 40 %)	28 % (15 %; 41 %)
Vorheriges Biologika- und/oder JAK-Inhibitor-Versagen[g]	24 % (N = 75)	65 % (N = 77)	60 % (N = 88)	39 % (26 %; 52 %)	37 % (23 %; 50 %)
Corticosteroidfreie klinische Remission[i]					
Gesamtpopulation[d]	18 % (N = 190)	45 % (N = 188)	49 % (N = 190)	26 % (17 %; 34 %)[e]	29 % (20 %; 38 %)[e]
Biologika- und JAK-Inhibitor-naiv[f]	26 % (N = 108)	50 %(N = 105)	56 % (N = 96)	24 % (12 %; 36 %)	27 % (14 %; 39 %)
Vorheriges Biologika- und/oder JAK-Inhibitor-Versagen[g]	7 % (N = 75)	40 % (N = 77)	40 % (N = 88)	32 % (21 %; 43 %)	34 % (23 %; 45 %)
Endoskopische Heilung[j]					
Gesamtpopulation[d]	19 % (N = 190)	49 % (N = 188)	52 % (N = 190)	30 % (21 %; 38 %)[e]	31 % (22 %; 40 %)[e]
Biologika- und JAK-Inhibitor-naiv[f]	26 % (N = 108)	53 % (N = 105)	59 % (N = 96)	27 % (15 %; 40 %)	30 % (18 %; 42 %)
Vorheriges Biologika- und/oder JAK-Inhibitor-Versagen[g]	8 % (N = 75)	45 % (N = 77)	42 % (N = 88)	36 % (24 %; 48 %)	35 % (23 %; 46 %)
Histo-endoskopische Mukosaheilung[k]					
Gesamtpopulation[d]	17 % (N = 190)	44 % (N = 188)	48 % (N = 190)	26 % (17 %; 34 %)[e]	30 % (21 %; 38 %)[e]
Biologika- und JAK-Inhibitor-naiv[f]	23 % (N = 108)	50 % (N = 105)	56 % (N = 96)	26 % (14 %; 38 %)	30 % (17 %; 42 %)
Vorheriges Biologika- und/oder JAK-Inhibitor-Versagen[g]	8 % (N = 75)	38 % (N = 77)	39 % (N = 88)	28 % (16 %; 39 %)	31 % (20 %; 43 %)

Tabelle 14: Anteil der Patienten in QUASAR MS, die die Wirksamkeitsendpunkte in Woche 44 erreichten

Endpunkt	Placebo %	Guselkumab 100 mg q8w als subkutane Injektion[a] %	Guselkumab 200 mg q4w als subkutane Injektion[b] %	Behandlungsdifferenz (95 % KI)	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Klinisches Ansprechen[l]					
Gesamtpopulation[d]	43 % (N = 190)	78 % (N = 188)	75 % (N = 190)	34 % (25 %; 43 %)[e]	31 % (21 %; 40 %)[e]
Biologika- und JAK-Inhibitor-naiv[f]	54 % (N = 108)	83 % (N = 105)	81 % (N = 96)	29 % (17 %; 41 %)	26 % (14 %; 39 %)
Vorheriges Biologika- und/oder JAK-Inhibitor-Versagen[g]	28 % (N = 75)	70 % (N = 77)	67 % (N = 88)	41 % (27 %; 54 %)	39 % (26 %; 53 %)
Aufrechterhaltung der klinischen Remission in Woche 44 bei Patienten, die 12 Wochen nach der Induktion eine klinische Remission erreicht hatten					
Gesamtpopulation[q]	34 % (N = 59)	61 % (N = 66)	72 % (N = 69)	26 % (9 %; 43 %)[m]	38 % (23 %; 54 %)[e]
Biologika- und JAK-Inhibitor-naiv[r]	34 % (N = 41)	65 % (N = 43)	79 % (N = 48)	31 % (9 %; 51 %)	45 % (25 %; 62 %)
Vorheriges Biologika- und/oder JAK-Inhibitor-Versagen[g]	27 % (N = 15)	60 % (N = 20)	56 % (N = 18)	33 % (-1 %, 62 %)	29 % (-6 %; 59 %)
Endoskopische Normalisierung[n]					
Gesamtpopulation[d]	15 % (N = 190)	35 % (N = 188)	34 % (N = 190)	18 % (10 %; 27 %)[e]	17 % (9 %; 25 %)[e]
Biologika- und JAK-Inhibitor-naiv[f]	20 % (N = 108)	38 % (N = 105)	42 % (N = 96)	17 % (6 %; 29 %)	17 % (6 %; 29 %)
Vorheriges Biologika- und/oder JAK-Inhibitor-Versagen[g]	8 % (N = 75)	31 % (N = 77)	24 % (N = 88)	21 % (10 %; 33 %)	16 % (6 %; 26 %)
Ansprechen bezüglich Fatigue[o]					
Gesamtpopulation[d]	29 % (N = 190)	51 % (N = 188)	43 % (N = 190)	20 % (11 %; 29 %)[e]	13 % (3 %; 22 %)[m]
Biologika- und JAK-Inhibitor-naiv[f]	36 % (N = 108)	51 % (N = 105)	53 % (N = 96)	15 % (2 %; 28 %)	16 % (3 %; 29 %)
Vorheriges Biologika- und/oder JAK-Inhibitor-Versagen[g]	19 % (N = 75)	47 % (N = 77)	32 % (N = 88)	27 % (13 %; 40 %)	13 % (1 %; 26 %)

Tabelle 14: Anteil der Patienten in QUASAR MS, die die Wirksamkeitsendpunkte in Woche 44 erreichten

Endpunkt	Placebo %	Guselkumab 100 mg q8w als subkutane Injektion[a] %	Guselkumab 200 mg q4w als subkutane Injektion[b] %	Behandlungsdifferenz (95 % KI)	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
IBDQ-Remission[p]					
Gesamtpopulation[d]	37 % (N = 190)	64 % (N = 188)	64 % (N = 190)	26 % (17 %; 36 %)[e]	26 % (16 %; 35 %)[e]
Biologika- und JAK-Inhibitor-naiv[f]	49 % (N = 108)	68 % (N = 105)	74 % (N = 96)	19 % (6 %; 32 %)	24 % (11 %; 37 %)
Vorheriges Biologika- und/oder JAK-Inhibitor-Versagen[g]	19 % (N = 75)	58 % (N = 77)	53 % (N = 88)	38 % (26 %; 50 %)	35 % (23 %; 48 %)

[a] Guselkumab 100 mg als subkutane Injektion alle 8 Wochen im Anschluss an das Induktionsschema.
[b] Guselkumab 200 mg als subkutane Injektion alle 4 Wochen im Anschluss an das Induktionsschema.
[c] Ein Subscore der Stuhlfrequenz von 0 oder 1 ohne Erhöhung gegenüber Baseline, ein Subscore der rektalen Blutungen von 0 und ein Subscore der Endoskopie von 0 oder 1 ohne Friabilität.
[d] Patienten, die 12 Wochen nach der intravenösen Anwendung von Guselkumab entweder in der QUASAR-Induktionsstudie oder in der QUASAR-Induktionsstudie zur Dosisfindung ein klinisches Ansprechen erreicht hatten.
[e] $p < 0{,}001$, angepasste Behandlungsdifferenz (95 % KI), basierend auf der an die Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung angepassten Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.
[f] Weitere 7 Patienten in der Placebo-Gruppe, 6 Patienten in der Guselkumab-100 mg-Gruppe und 6 Patienten in der Guselkumab-200 mg-Gruppe hatten zuvor eine Biologikatherapie oder einen JAK-Inhibitor erhalten, ohne dass es zu einem Therapieversagen gekommen war.
[g] Umfasst unzureichendes Ansprechen, Verlust des Ansprechens oder Unverträglichkeit gegenüber einer Biologikatherapie (TNF-Blocker, Vedolizumab) und/oder einem Janus-Kinase (JAK)-Inhibitor bei Colitis ulcerosa.
[h] Ein Subscore der Stuhlfrequenz von 0 oder 1 ohne Erhöhung gegenüber Baseline bei Induktion und ein Subscore der rektalen Blutungen von 0.
[i] Keine Behandlung mit Corticosteroiden für mindestens 8 Wochen vor Woche 44 erforderlich und Erfüllung der Kriterien für eine klinische Remission in Woche 44.
[j] Ein Subscore der Endoskopie von 0 oder 1 ohne Friabilität.
[k] Eine Kombination aus histologischer Heilung [Neutrophilen-Infiltration bei < 5 % der Krypten, keine Kryptenzerstörung und keine Erosionen, Ulzerationen oder Granulationsgewebe gemäß dem Geboes-Bewertungssystem] und endoskopischer Heilung wie oben definiert.
[l] Abnahme des modifizierten Mayo-Scores um ≥ 30 % und ≥ 2 Punkte gegenüber Baseline bei Induktion, wobei der Subscore der rektalen Blutungen entweder um ≥ 1 Punkt gegenüber Baseline abnimmt oder 0 oder 1 beträgt.
[m] $p < 0{,}01$, angepasste Behandlungsdifferenz (95 % KI), basierend auf der an die Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung angepassten Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.
[n] Ein Subscore der Endoskopie von 0.
[o] Fatigue wurde mit dem PROMIS-Fatigue-Kurzfragebogen 7a bewertet. Ein Ansprechen bezüglich Fatigue war definiert als Verbesserung um ≥ 7 Punkte gegenüber Baseline bei Induktion, was als klinisch relevant galt.
[p] Gesamtscore im Fragebogen zur Entzündlichen Darmerkrankung (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*) ≥ 170.
[q] Patienten, die 12 Wochen nach der intravenösen Anwendung von Guselkumab entweder in der QUASAR-Induktionsstudie oder in der QUASAR-Induktionsstudie zur Dosisfindung eine klinische Remission erreicht hatten.
[r] Weitere 3 Patienten in der Placebo-Gruppe, 3 Patienten in der Guselkumab-100 mg-Gruppe und 3 Patienten in der Guselkumab-200 mg-Gruppe hatten zuvor eine Biologikatherapie oder einen JAK-Inhibitor erhalten, ohne dass es zu einem Therapieversagen gekommen war.

In QUASAR IS und QUASAR MS wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Guselkumab unabhängig von Alter, Geschlecht, Hautfarbe, Körpergewicht und vorheriger Biologikatherapie oder Behandlung mit einem JAK-Inhibitor durchgängig nachgewiesen.

In QUASAR MS profitierten Patienten mit hoher Entzündungslast nach Abschluss der Induktionsdosierung zusätzlich von einer subkutanen Anwendung von Guselkumab 200 mg q4w im Vergleich zur subkutanen Anwendung von 100 mg q8w. Klinisch relevante numerische Unterschiede von > 15 % wurden zwischen den beiden Guselkumab-Dosisgruppen bei Patienten mit einem CRP-Wert von > 3 mg/l nach Abschluss der Induktionsdosierung bei den folgenden Endpunkten in Woche 44 beobachtet: klinische Remission (48 % unter 200 mg q4w gegenüber 30 % unter 100 mg q8w), Aufrechterhaltung der klinischen Remission (88 % unter 200 mg q4w gegenüber 50 % unter 100 mg q8w), corticosteroidfreie klinische Remission (46 % unter 200 mg q4w gegenüber 30 % unter

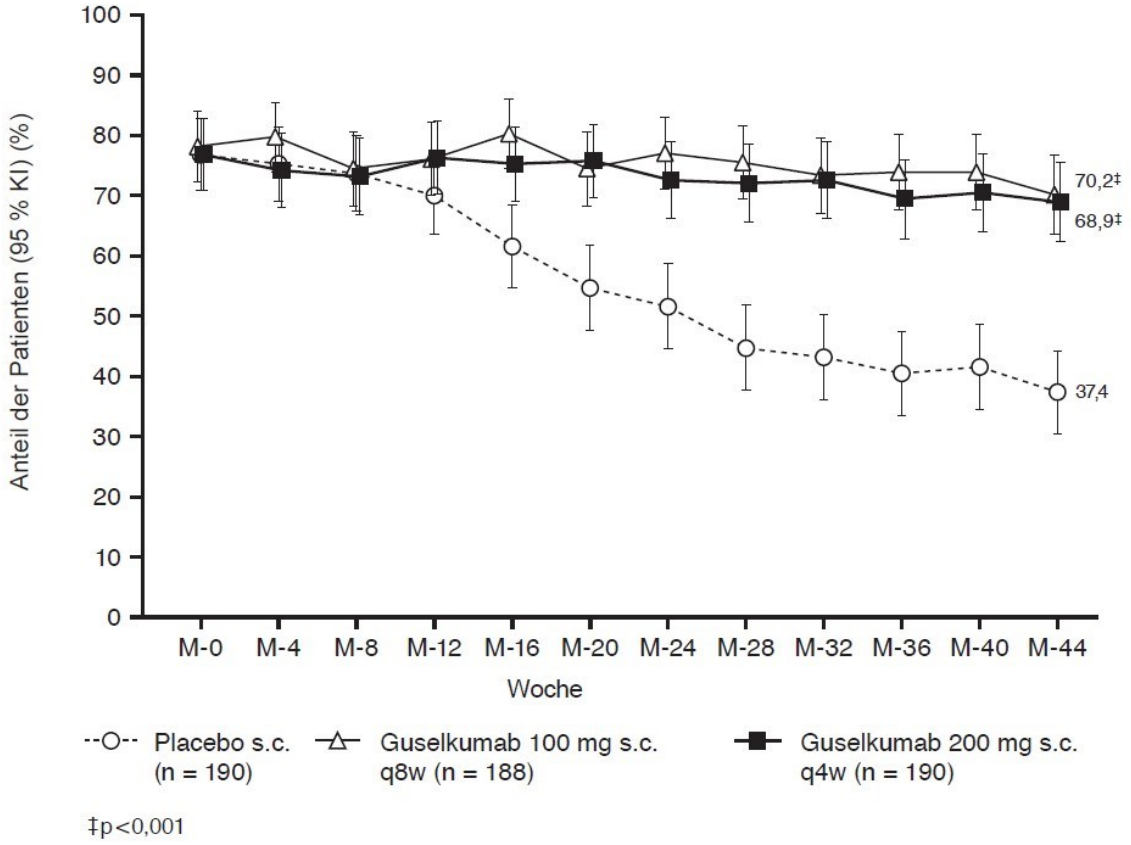
100 mg q8w), endoskopische Heilung (52 % unter 200 mg q4w gegenüber 35 % unter 100 mg q8w) und histo-endoskopische Mukosaheilung (46 % unter 200 mg q4w gegenüber 29 % unter 100 mg q8w).

QUASAR MS umfasste 31 Patienten mit einem mMS-Wert zu Baseline der Induktion von 4, einschließlich eines ES von 2 oder 3 und eines RBS ≥ 1, die 12 Wochen nach der intravenösen Anwendung von Guselkumab in QUASAR IS oder in der QUASAR-Induktionsstudie zur Dosisfindung ein klinisches Ansprechen erreicht hatten. Bei diesen Patienten war die Wirksamkeit von Guselkumab im Vergleich zu Placebo, gemessen anhand der klinischen Remission, des klinischen Ansprechens und der endoskopischen Heilung in Woche 44, mit derjenigen der Gesamtpopulation konsistent.

Symptomatische Remission im Zeitverlauf

In QUASAR MS war die symptomatische Remission definiert als Subscore der Stuhlfrequenz von 0 oder 1 ohne Erhöhung gegenüber Baseline bei Induktion und ein Subscore der rektalen Blutungen von 0 wurde in beiden Guselkumab-Behandlungsgruppen bis Woche 44 aufrechterhalten, während in der Placebo-Gruppe ein Rückgang beobachtet wurde (Abbildung 8):

Abbildung 8: Anteil der Patienten in QUASAR MS in symptomatischer Remission bis Woche 44



Woche 24: Responder unter Guselkumab-Erhaltungstherapie

Mit Guselkumab behandelte Patienten, die in Woche 12 der Induktion kein klinisches Ansprechen zeigten, erhielten in den Wochen 12, 16 und 20 jeweils 200 mg Guselkumab subkutan. In QUASAR IS erreichten 66/120 (55 %) der mit Guselkumab behandelten Patienten, die in Woche 12

der Induktion kein klinisches Ansprechen gezeigt hatten, in Woche 24 ein klinisches Ansprechen. Patienten, die in Woche 24 auf Guselkumab ansprachen, nahmen an QUASAR MS teil und erhielten Guselkumab 200 mg subkutan alle 4 Wochen. In Woche 44 von QUASAR MS wurde das klinische Ansprechen bei 83/123 (67 %) dieser Patienten aufrechterhalten und 37/123 (30 %) erreichten eine klinische Remission.

Wiederherstellung der Wirksamkeit nach Verlust des Ansprechens auf Guselkumab

Neunzehn Patienten, die Guselkumab 100 mg subkutan q8w erhielten und bei denen es zwischen Woche 8 und 32 von QUASAR MS zu einem erstmaligen Verlust des Ansprechens kam (10 %), erhielten Guselkumab verblindet in einer Dosis von 200 mg Guselkumab subkutan q4w; nach 12 Wochen erreichten 11 dieser Patienten (58 %) ein symptomatisches Ansprechen und 5 Patienten (26 %) eine symptomatische Remission.

Histologische und endoskopische Beurteilung

Eine histologische Remission war definiert als ein histologischer Geboes-Score ≤ 2 B.0 (keine Neutrophilen in der Mukosa [sowohl Lamina propria als auch Epithel], keine Kryptenzerstörung und keine Erosionen, Ulzerationen oder Granulationsgewebe gemäß dem Geboes-Bewertungssystem). In QUASAR IS erreichten 40 % der mit Guselkumab behandelten Patienten und 19 % der Patienten in der Placebo-Gruppe in Woche 12 eine histologische Remission. In QUASAR MS erreichten 59 % bzw. 61 % der Patienten, die mit Guselkumab 100 mg subkutan q8w bzw. Guselkumab 200 mg subkutan q4w behandelt wurden, sowie 27 % der Patienten in der Placebo-Gruppe in Woche 44 eine histologische Remission.

Die Normalisierung des endoskopischen Erscheinungsbildes der Mukosa war als ES von 0 definiert. In QUASAR IS erreichten 15 % der mit Guselkumab behandelten Patienten und 5 % der Patienten in der Placebo-Gruppe in Woche 12 eine endoskopische Normalisierung.

Kombinierte histo-endoskopische mukosabezogene Ergebnisse

Eine kombinierte symptomatische Remission, endoskopische Normalisierung, histologische Remission und fäkales Calprotectin ≤ 250 mg/kg wurde bei einem größeren Anteil der mit Guselkumab 100 mg subkutan q8w oder 200 mg subkutan q4w behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo in Woche 44 erreicht (22 % bzw. 28 % gegenüber 9 %).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In Woche 12 von QUASAR IS zeigten Patienten, die Guselkumab erhielten, im Vergleich zu Placebo größere und klinisch relevante Verbesserungen gegenüber Baseline hinsichtlich der Lebensqualität in Bezug auf die chronisch-entzündliche Darmerkrankung (*inflammatory bowel disease*, IBD), die anhand des IBDQ-Gesamtscores sowie aller IBDQ-Domänenscores (Darmbeschwerden einschließlich Bauchschmerzen und Stuhldrang, systemische Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion) ermittelt wurden. Diese Verbesserungen hielten bei den mit Guselkumab behandelten Patienten in QUASAR MS bis Woche 44 an.

Colitis-ulcerosa-bedingte Hospitalisierungen

Bis Woche 12 von QUASAR IS mussten weniger Patienten in der Guselkumab-Gruppe als in der Placebo-Gruppe aufgrund von Colitis ulcerosa hospitalisiert werden (1,9 %, 8/421 gegenüber 5,4 %, 15/280).

Morbus Crohn
Die Wirksamkeit und Sicherheit von Guselkumab wurden in drei klinischen Phase-III-Studien bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn untersucht, die entweder auf orale Corticosteroide, konventionelle Immunmodulatoren (AZA, 6-MP, MTX) und/oder Biologikatherapie (TNF-Blocker, Vedolizumab) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben. Zwei dieser drei Studien waren identisch konzipierte multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo- und aktivkontrollierte (Ustekinumab) 48-wöchige Parallelgruppenstudien (GALAXI 2 und GALAXI 3) und eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte 24-wöchige Parallelgruppenstudie (GRAVITI). Alle drei Studien hatten ein Treat-through-Studiendesign: Patienten, die mit Guselkumab (oder Ustekinumab für GALAXI 2 und GALAXI 3) randomisiert wurden, behielten diese Behandlungszuordnung für die Dauer der Studie bei.

GALAXI 2 und GALAXI 3
In den Phase-III-Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 wurde mittelschwerer bis schwerer aktiver Morbus Crohn definiert durch einen CDAI-Score *(Crohn's Disease Activity Index)* von ≥ 220 und ≤ 450 und einen SES-CD-Score *(Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease)* von ≥ 6 (bzw. ≥ 4 für Patienten mit isolierter Erkrankung des Ileums) definiert. Weitere Kriterien für GALAXI 2/3 waren eine durchschnittliche tägliche Stuhlfrequenz (SF) > 3 oder ein durchschnittlicher täglicher Abdominalschmerz-Score (AP, *abdominal pain*) > 1.

In den Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 wurden die Patienten in einem Verhältnis von 2:2:2:1 randomisiert und erhielten in den Wochen 0, 4 und 8 Guselkumab 200 mg als intravenöse Induktion, gefolgt von einer subkutanen Erhaltungstherapie mit Guselkumab 200 mg q4w; oder Guselkumab 200 mg als eine intravenöse Induktion in den Wochen 0, 4 und 8, gefolgt von einer subkutanen Erhaltungstherapie mit Guselkumab 100 mg q8w; oder Ustekinumab ca. 6 mg/kg als eine intravenöse Induktion in Woche 0, gefolgt von einer subkutanen Erhaltungstherapie mit Ustekinumab 90 mg q8w; oder Placebo. Placebo-Non-Responder erhielten Ustekinumab ab Woche 12.

Insgesamt wurden 1 021 Patienten in GALAXI 2 (n = 508) und GALAXI 3 (n = 513) untersucht. Das mediane Alter betrug 34 Jahre (18 - 83 Jahre), 57,6 % waren männlich; und 74,3 % wurden als Weiße, 21,3 % als Asiaten und 1,5 % als Schwarze identifiziert.

Bei 52,8 % der Patienten in GALAXI 2 hatte zuvor mindestens eine Biologikatherapie versagt (50,6 % der Patienten hatten mindestens eine vorherige Anti-TNFα-Therapie nicht vertragen oder diese hatte versagt, 7,5 % der Patienten hatten eine vorherige Vedolizumab-Therapie nicht vertragen oder diese hatte versagt); 41,9 % waren Biologika-naiv und 5,3 % hatten zuvor eine Biologikatherapie erhalten, aber kein Therapieversagen gezeigt. Zu Studienbeginn erhielten 37,4 % der Patienten orale Corticosteroide und 29,9 % der Patienten konventionelle Immunmodulatoren.

Bei 51,9 % der Patienten in GALAXI 3 hatte zuvor mindestens eine Biologikatherapie versagt (50,3 % der Patienten hatten mindestens eine vorherige Anti-TNFα-Therapie nicht vertragen oder diese hatte versagt, 9,6 % der Patienten hatten eine vorherige Vedolizumab-Therapie nicht vertragen oder diese hatte versagt), 41,5 % waren Biologika-naiv und 6,6 % hatten zuvor eine Biologikatherapie erhalten, aber kein Therapieversagen gezeigt. Zu Studienbeginn erhielten 36,1 % der Patienten orale Corticosteroide und 30,2 % der Patienten konventionelle Immunmodulatoren.

Die Ergebnisse der co-primären und der wichtigsten sekundären Endpunkte im Vergleich zu Placebo in GALAXI 2 und GALAXI 3 sind in den Tabellen 15 (Woche 12) und 16 (Woche 48) dargestellt. Die Ergebnisse der wichtigsten sekundären Endpunkte in Woche 48 im Vergleich zu Ustekinumab sind in den Tabellen 17 und 18 dargestellt.

Tabelle 15: Anteil der Patienten in GALAXI 2 und GALAXI 3, die in Woche 12 die co-primären und wichtigsten sekundären Wirksamkeitsendpunkte mit Guselkumab im Vergleich zu Placebo erreichten

	GALAXI 2		GALAXI 3	
	Placebo %	Guselkumab i.v. Induktion[a] %	Placebo %	Guselkumab i.v. Induktion[a] %
Co-primäre Wirksamkeitsendpunkte				
Klinische Remission[b] in Woche 12				
Gesamtpopulation	22 % (N = 76)	47 %[i] (N = 289)	15 % (N = 72)	47 %[i] (N = 293)
Biologika-naiv[c]	18 % (N = 34)	50 % (N = 121)	15 % (N = 27)	50 % (N = 123)
Vorheriges Biologika-Versagen[d]	23 % (N = 39)	45 % (N = 150)	15 % (N = 39)	47 % (N = 150)
Endoskopisches Ansprechen[e] in Woche 12				
Gesamtpopulation	11 % (N = 76)	38 %[i] (N = 289)	14 % (N = 72)	36 %[i] (N = 293)
Biologika-naiv[c]	15 % (N = 34)	51 % (N = 121)	22 % (N = 27)	41 % (N = 123)
Vorheriges Biologika-Versagen[d]	5 % (N = 39)	27 % (N = 150)	8 % (N = 39)	31 % (N = 150)
Wichtigste sekundäre Wirksamkeitsendpunkte				
PRO-2-Remission[f] in Woche 12				
Gesamtpopulation	21 % (N = 76)	43 %[i] (N = 289)	14 % (N = 72)	42 %[i] (N = 293)
Biologika-naiv[c]	24 % (N = 34)	43 % (N = 121)	15 % (N = 27)	47 % (N = 123)
Vorheriges Biologika-Versagen[d]	13 % (N = 39)	41 % (N = 150)	13 % (N = 39)	39 % (N = 150)
Ansprechen bezüglich Fatigue[g] in Woche 12				
Gesamtpopulation	29 % (N = 76)	45 %[j] (N = 289)	18 % (N = 72)	43 %[i] (N = 293)
Biologika-naiv[c]	32 % (N = 34)	48 % (N = 121)	19 % (N = 27)	46 % (N = 123)
Vorheriges Biologika-Versagen[d]	26 % (N = 39)	41 % (N = 150)	18 % (N = 39)	43 % (N = 150)
Endoskopische Remission[h] in Woche 12				
Gesamtpopulation	1 % (N = 76)	15 % (N = 289)	8 % (N = 72)	16 % (N = 293)
Biologika-naiv[c]	3 % (N = 34)	22 % (N = 121)	19 % (N = 27)	25 % (N = 123)
Vorheriges Biologika-Versagen[d]	0 % (N = 39)	9 % (N = 150)	0 % (N = 39)	9 % (N = 150)

[a] Guselkumab 200 mg als eine intravenöse Induktion in Woche 0, Woche 4 und Woche 8 – für diese Spalte wurden zwei Guselkumab-Behandlungsgruppen gepoolt, da die Patienten vor Woche 12 das gleiche intravenöse Induktions-Dosierungsschema erhielten.

[b] Klinische Remission ist definiert als CDAI-Score < 150.

[c] Weitere 9 Patienten in der Placebogruppe und 38 Patienten in der Guselkumab-Gruppe (200 mg intravenöse Gabe) hatten zuvor eine Biologikatherapie erhalten, aber kein Therapieversagen gezeigt.

[d] Umfasst unzureichendes Ansprechen, Verlust des Ansprechens oder Unverträglichkeit gegenüber einer Biologikatherapie (TNF-Blocker oder Vedolizumab) bei Morbus Crohn.

[e] Endoskopisches Ansprechen ist definiert als ≥ 50 %Verbesserung des SES-CD-Scores gegenüber dem Ausgangswert oder SES-CD-Score ≤ 2.

[f] PRO-2-Remission ist definiert als durchschnittlicher AP-Tageswert ≤ 1 und mittlerer SF-Tageswert ≤ 3 und keine Verschlechterung von AP oder SF gegenüber dem Ausgangswert.

[g] Ansprechen bezüglich Fatigue ist definiert als Verbesserung um ≥ 7 Punkte in *PROMIS* Fatigue-Kurzfragebogen 7a.

[h] Endoskopische Remission ist definiert als SES-CD-Score ≤ 2.

[i] $p < 0{,}001$

[j] $p < 0{,}05$

Tabelle 16: Anteil der Patienten in GALAXI 2 und GALAXI 3, die in Woche 48 die wichtigsten sekundären Wirksamkeitsendpunkte mit Guselkumab im Vergleich zu Placebo erreichten

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Placebo	**Guselkumab i.v. Induktion → 100 mg q8w s.c. Injektion[a]**	**Guselkumab i.v. Induktion → 200 mg q4w s.c. Injektion[b]**	**Placebo (N = 72)**	**Guselkumab i.v. Induktion → 100 mg q8w s.c. Injektion[a]**	**Guselkumab i.v. Induktion → 200 mg q4w s.c. Injektion[b]**
Corticosteroid-freie klinische Remission[c] in Woche 48[f]						
Gesamt-population	12 % (N = 76)	45 %[e] (N = 143)	51 %[e] (N = 146)	14 % (N = 72)	44 %[e] (N = 143)	48 %[e] (N = 150)
Endoskopisches Ansprechen[d] in Woche 48[f]						
Gesamt-population	7 % (N = 76)	38 %[e] (N = 143)	38 %[e] (N = 146)	6 % (N = 72)	33 %[e] (N = 143)	36 %[e] (N = 150)

[a] Guselkumab 200 mg als intravenöse Induktion in Woche 0, Woche 4 und Woche 8 anschließend gefolgt von einer subkutanen Behandlung mit Guselkumab 100 mg q8w für bis zu 48 Wochen.
[b] Guselkumab 200 mg als intravenöse Induktion in Woche 0, Woche 4 und Woche 8 anschließend gefolgt von einer subkutanen Behandlung mit Guselkumab 200 mg q4w für bis zu 48 Wochen.
[c] Corticosteroid-freie klinische Remission ist definiert als CDAI-Score < 150 in Woche 48 und keine Corticosteroide in Woche 48.
[d] Endoskopisches Ansprechen ist definiert als ≥ 50 %Verbesserung des SES-CD-Scores gegenüber dem Ausgangswert oder SES-CD-Score ≤ 2.
[e] $p < 0{,}001$
[f] Teilnehmer, die in Woche 12 Kriterien für das unzureichende Ansprechen erfüllten, wurden in Woche 48 als Non-Responder betrachtet, unabhängig vom Behandlungsarm.

Tabelle 17: Anteil der Patienten in GALAXI 2 und GALAXI 3, die in Woche 48 die wichtigsten sekundären Wirksamkeitsendpunkte mit Guselkumab im Vergleich zu Ustekinumab erreichten

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Ustekinumab 6 mg/kg i.v. Induktion → 90 mg q8w s.c. Injektion[a]	**Guselkumab i.v. Induktion →100 mg q8w s.c. Injektion[b]**	**Guselkumab i.v. Induktion →200 mg q4w s.c. Injektion[c]**	**Ustekinumab 6 mg/kg i.v. Induktion → 90 mg q8w s.c. Injektion[a]**	**Guselkumab i.v. Induktion →100 mg q8w s.c. Injektion[b]**	**Guselkumab i.v. Induktion →200 mg q4w s.c. Injektion[c]**
Klinische Remission in Woche 48 und endoskopisches Ansprechen[d] in Woche 48						
Gesamt-population	39 % (N = 143)	42 % (N = 143)	49 % (N = 146)	28 % (N = 148)	41 %[k] (N = 143)	45 %[k] (N = 150)
Endoskopisches Ansprechen[e] in Woche 48[l]						
Gesamt-population	42 % (N = 143)	49 % (N = 143)	56 % (N = 146)	32 % (N = 148)	47 % (N = 143)	49 % (N = 150)
Endoskopische Remission[f] in Woche 48						
Gesamt-population	20 % (N = 143)	27 % (N = 143)	24 % (N = 146)	13 % (N = 148)	24 %[k] (N = 143)	19 % (N = 150)
Klinische Remission[g] in Woche 48						
Gesamt-population	65 % (N = 143)	64 % (N = 143)	75 % (N = 146)	61 % (N = 148)	66 % (N = 143)	66 % (N = 150)
Corticosteroid-freie klinische Remission[h] in Woche 48[l]						
Gesamt-population	61 % (N = 143)	63 % (N = 143)	71 % (N = 146)	59 % (N = 148)	64 % (N = 143)	64 % (N = 150)

Tabelle 17: Anteil der Patienten in GALAXI 2 und GALAXI 3, die in Woche 48 die wichtigsten sekundären Wirksamkeitsendpunkte mit Guselkumab im Vergleich zu Ustekinumab erreichten

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Ustekinumab 6 mg/kg i.v. Induktion → 90 mg q8w s.c. Injektion[a]	**Guselkumab i.v. Induktion →100 mg q8w s.c. Injektion[b]**	**Guselkumab i.v. Induktion →200 mg q4w s.c. Injektion[c]**	**Ustekinumab 6 mg/kg i.v. Induktion → 90 mg q8w s.c. Injektion[a]**	**Guselkumab i.v. Induktion →100 mg q8w s.c. Injektion[b]**	**Guselkumab i.v. Induktion →200 mg q4w s.c. Injektion[c]**
Dauerhafte klinische Remission[i] in Woche 48						
Gesamt-population	45 % (N = 143)	46 % (N = 143)	52 % (N = 146)	39 % (N = 148)	50 % (N = 143)	49 % (N = 150)
PRO-2-Remission[j] in Woche 48						
Gesamt-population	59 % (N = 143)	60 % (N = 143)	69 % (N = 146)	53 % (N = 148)	58 % (N = 143)	56 % (N = 150)

[a] Ustekinumab 6 mg/kg als intravenöse Induktion in Woche 0 anschließend gefolgt von einer subkutanen Behandlung mit Ustekinumab 90 mg q8w für bis zu 48 Wochen.
[b] Guselkumab 200 mg als intravenöse Induktion in Woche 0, Woche 4 und Woche 8 anschließend gefolgt von einer subkutanen Behandlung mit Guselkumab 100 mg q8w für bis zu 48 Wochen.
[c] Guselkumab 200 mg als intravenöse Induktion in Woche 0, Woche 4 und Woche 8 anschließend gefolgt von einer subkutanen Behandlung mit Guselkumab 200 mg q4w für bis zu 48 Wochen.
[d] Eine Kombination aus klinischer Remission und endoskopischem Ansprechen, wie unten definiert.
[e] Endoskopisches Ansprechen ist definiert als ≥ 50 %Verbesserung des SES-CD-Scores gegenüber dem Ausgangswert oder SES-CD-Score ≤ 2.
[f] Endoskopische Remission ist definiert als SES-CD-Score ≤ 2.
[g] Klinische Remission ist definiert als CDAI-Score < 150.
[h] Corticosteroid-freie klinische Remission ist definiert als CDAI-Score < 150 in Woche 48 und keine Corticosteroide in Woche 48.
[i] Die dauerhafte klinische Remission ist definiert als CDAI < 150 für ≥ 80 % aller Besuche zwischen Woche 12 und Woche 48 (mindestens 8 von 10 Besuchen), die Woche 48 umfassen müssen.
[j] PRO-2-Remission ist definiert als durchschnittlicher AP-Tageswert ≤ 1 und mittlerer SF-Tageswert ≤ 3 und keine Verschlechterung von AP oder SF gegenüber dem Ausgangswert.
[k] $p < 0,05$
[l] Ansprechen in Woche 48 wurde unabhängig vom klinischen Ansprechen in Woche 12 ausgewertet

Tabelle 18: Anteil der Patienten in GALAXI 2 und GALAXI 3 (gepoolt), die in Woche 48 die Wirksamkeitsendpunkte mit Guselkumab im Vergleich zu Ustekinumab erreichten

	Ustekinumab 6 mg/kg i.v. Induktion → 90 mg q8w s.c. Injektion[a]	**Guselkumab i.v. Induktion → 100 mg q8w s.c. Injektion[b]**	**Guselkumab i.v. Induktion → 200 mg q4w s.c. Injektion[c]**
Klinische Remission in Woche 48 und endoskopisches Ansprechen[d] in Woche 48			
Gesamt-population	34 % (N = 291)	42 % (N = 286)	47 % (N = 296)
Biologika-naiv[e]	43 % (N = 121)	51 % (N = 116)	55 % (N = 128)
Vorheriges Biologika-Versagen[f]	26 % (N = 156)	37 % (N = 153)	41 % (N = 147)

Tabelle 18: Anteil der Patienten in GALAXI 2 und GALAXI 3 (gepoolt), die in Woche 48 die Wirksamkeitsendpunkte mit Guselkumab im Vergleich zu Ustekinumab erreichten

	Ustekinumab 6 mg/kg i.v. Induktion → 90 mg q8w s.c. Injektion[a]	Guselkumab i.v. Induktion → 100 mg q8w s.c. Injektion[b]	Guselkumab i.v. Induktion → 200 mg q4w s.c. Injektion[c]
Endoskopisches Ansprechen[g] in Woche 48			
Gesamt-population	37 % (N = 291)	48 % (N = 286)	53 % (N = 296)
Biologika-naiv[e]	43 % (N = 121)	59 % (N = 116)	59 % (N = 128)
Vorheriges Biologika-Versagen[f]	31 % (N = 156)	43 % (N = 153)	47 % (N = 147)
Endoskopische Remission[h] in Woche 48			
Gesamt-population	16 % (N = 291)	25 % (N = 286)	21 % (N = 296)
Biologika-naiv[e]	19 % (N = 121)	34 % (N = 116)	27 % (N = 128)
Vorheriges Biologika-Versagen[f]	13 % (N = 156)	21 % (N = 153)	14 % (N = 147)
Klinische Remission[i] in Woche 48			
Gesamt-population	63 % (N = 291)	65 % (N = 286)	70 % (N = 296)
Biologika-naiv[e]	75 % (N = 121)	73 % (N = 116)	77 % (N = 128)
Vorheriges Biologika-Versagen[f]	53 % (N = 156)	61 % (N = 153)	64 % (N = 147)

[a] Ustekinumab 6 mg/kg als intravenöse Induktion in Woche 0 anschließend gefolgt von einer subkutanen Behandlung mit Ustekinumab 90 mg q8w für bis zu 48 Wochen.
[b] Guselkumab 200 mg als intravenöse Induktion in Woche 0, Woche 4 und Woche 8 anschließend gefolgt von einer subkutanen Behandlung mit Guselkumab 100 mg q8w für bis zu 48 Wochen.
[c] Guselkumab 200 mg als intravenöse Induktion in Woche 0, Woche 4 und Woche 8 anschließend gefolgt von einer subkutanen Behandlung mit Guselkumab 200 mg q4w für bis zu 48 Wochen.
[d] Eine Kombination aus klinischer Remission und endoskopischem Ansprechen, wie unten definiert.
[e] Weitere 14 Patienten in der Ustekinumab-Gruppe, 21 Patienten in der Guselkumab-Gruppe (200 mg subkutane Injektion q4w) und 17 Patienten in der Guselkumab-Gruppe (100 mg subkutane Injektion q8w) hatten zuvor eine Biologikatherapie erhalten, aber kein Therapieversagen gezeigt.
[f] Umfasst unzureichendes Ansprechen, Verlust des Ansprechens oder Unverträglichkeit gegenüber einer Biologikatherapie (TNF-Blocker oder Vedolizumab) bei Morbus Crohn.
[g] Endoskopisches Ansprechen ist definiert als ≥ 50 %Verbesserung des SES-CD-Scores gegenüber dem Ausgangswert oder SES-CD-Score ≤ 2.
[h] Endoskopische Remission ist definiert als SES-CD-Score ≤ 2.
[i] Klinische Remission ist definiert als CDAI-Score < 150.

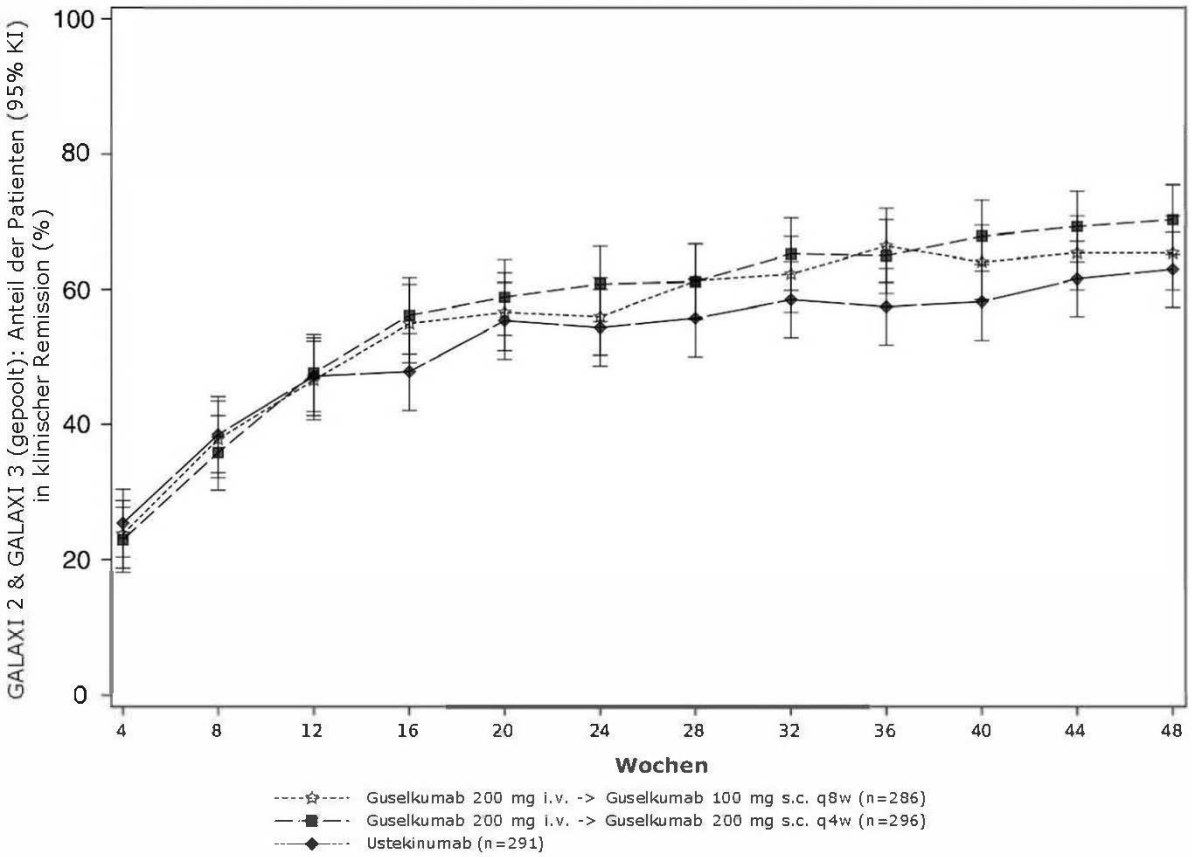
In GALAXI 2 und GALAXI 3 wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Guselkumab unabhängig von Alter, Geschlecht, Rasse und Körpergewicht durchgängig nachgewiesen.

In der Subpopulationsanalyse der gepoolten GALAXI Phase-III-Studien profitierten Patienten mit hoher Entzündungslast nach Abschluss der Induktionsdosierung zusätzlich von einer subkutanen Anwendung von Guselkumab 200 mg q4w im Vergleich zur subkutanen Anwendung von 100 mg q8w. Ein klinisch relevanter Unterschied zwischen den beiden Guselkumab-Dosisgruppen wurde bei Patienten mit einem CRP-Spiegel von > 5 mg/l nach Abschluss der Induktion für die Endpunkte der klinischen Remission in Woche 48 beobachtet (100 mg subkutan q8w: 54,1 % vs. 200 mg subkutan

q4w: 71,0 %); endoskopisches Ansprechen in Woche 48 (100 mg subkutan q8w: 36,5 % vs. 200 mg subkutan q4w: 50,5 %); und PRO-2-Remission in Woche 48 (100 mg subkutan q8w: 51,8 % vs. 200 mg subkutan q4w: 61,7 %).

Klinische Remission im Zeitverlauf
Die CDAI-Scores wurden bei jedem Patientenbesuch aufgezeichnet. Der Anteil der Patienten in klinischer Remission bis Woche 48 ist in Abbildung 9 dargestellt.

Abbildung 9: Anteil der Patienten in klinischer Remission bis Woche 48 GALAXI 2 und GALAXI 3 (gepoolt)



Gesundheitsbezogene Lebensqualität
Größere Verbesserungen gegenüber Baseline wurden in Woche 12 in Guselkumab-Behandlungsgruppen im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der Lebensqualität in Bezug auf die chronisch-entzündliche Darmerkrankung (*inflammatory bowel disease*, IBD) beobachtet, die anhand des IBDQ-Gesamtscores bewertet wurde. Die Verbesserungen hielten in beiden Studien bis Woche 48 an.

GRAVITI
In der Phase-III-Studie GRAVITI wurde mittelschwerer bis schwerer aktiver Morbus Crohn definiert durch einen CDAI-Score *(Crohn's Disease Activity Index)* von ≥ 220 und ≤ 450 und einen SES-CD-Score *(Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease)* von ≥ 6 (bzw. ≥ 4 für Patienten mit isolierter Erkrankung des Ileums) sowie eine durchschnittliche tägliche Stuhlfrequenz (SF) ≥ 4 oder ein durchschnittlicher täglicher Abdominalschmerz-Score (AP, *abdominal pain*) ≥ 2.

In der Studie GRAVITI wurden die Patienten im Verhältnis 1:1:1 randomisiert und erhielten in den Wochen 0, 4 und 8 Guselkumab 400 mg als subkutane Induktion, gefolgt von einer subkutanen Erhaltungstherapie mit Guselkumab 100 mg q8w; oder Guselkumab 400 mg als subkutane Induktion

in den Wochen 0, 4 und 8, gefolgt von einer subkutanen Erhaltungstherapie mit Guselkumab 200 mg q4w; oder Placebo. Alle Patienten in der Placebogruppe, die die Rescue-Kriterien erfüllten, erhielten in den Wochen 16, 20 und 24 die Induktionsdosierung mit Guselkumab 400 mg subkutan, gefolgt von Guselkumab 100 mg subkutan q8w.

Insgesamt wurden 347 Patienten untersucht. Das mediane Alter der Patienten betrug 36 Jahre (18 - 83 Jahre), 58,5 % waren männlich; und 66 % wurden als Weiße, 21,9 % als Asiaten und 2,6 % als Schwarze identifiziert.

Bei 46,4 % der Patienten in der Studie GRAVITI-Studie hatte zuvor mindestens eine Biologika-therapie versagt; 46,4 % waren Biologika-naiv und 7,2 % hatten zuvor eine Biologikatherapie erhalten, aber kein Therapieversagen gezeigt. Zu Studienbeginn erhielten 29,7 % der Patienten orale Corticosteroide und 28,5 % der Patienten konventionelle Immunmodulatoren.

Die Ergebnisse der co-primären und der wichtigsten sekundären Wirksamkeitsendpunkte im Vergleich zu Placebo in Woche 12 sind in Tabelle 19 dargestellt.

Tabelle 19: Anteil der Patienten in GRAVITI, die in Woche 12 die co-primären und wichtigsten sekundären Wirksamkeitsendpunkte mit Guselkumab im Vergleich zu Placebo erreichten

	Placebo	**Guselkumab 400 mg s.c. Injektion[a]**
Co-primäre Wirksamkeitsendpunkte		
Klinische Remission[b] in Woche 12		
Gesamtpopulation	21 % (N = 117)	56 %[c] (N = 230)
Biologika-naiv[d]	25 % (N = 56)	50 % (N = 105)
Vorheriges Biologika-Versagen[e]	17 % (N = 53)	60 % (N = 108)
Endoskopisches Ansprechen[f] in Woche 12		
Gesamtpopulation	21 % (N = 117)	41 %[c] (N = 230)
Biologika-naiv[d]	27 % (N = 56)	49 % (N = 105)
Vorheriges Biologika-Versagen[e]	17 % (N = 53)	33 % (N = 108)
Wichtigste sekundäre Wirksamkeitsendpunkte		
Klinisches Ansprechen[g] in Woche 12		
Gesamtpopulation	33 % (N = 117)	73 %[c] (N = 230)
Biologika-naiv[d]	38 % (N = 56)	68 % (N = 105)
Vorheriges Biologika-Versagen[e]	28 % (N = 53)	78 % (N = 108)
PRO-2-Remission[h] in Woche 12		
Gesamtpopulation	17 % (N = 117)	49 %[c] (N = 230)
Biologika-naiv[d]	18 % (N = 56)	44 % (N = 105)
Vorheriges Biologika-Versagen[e]	17 % (N = 53)	52 % (N = 108)

[a] Guselkumab 400 mg subkutane Injektion in Woche 0, Woche 4 und Woche 8
[b] Klinische Remission: CDAI-Score < 150
[c] p< 0,001
[d] Weitere 8 Patienten in der Placebo-Gruppe und 17 Patienten in der Guselkumab-Gruppe (400 mg subkutane Injektion) hatten zuvor eine Biologikatherapie erhalten, aber kein Therapieversagen gezeigt.
[e] Umfasst unzureichendes Ansprechen, Verlust des Ansprechens oder Unverträglichkeit gegenüber einer Biologikatherapie (TNF-Blocker oder Vedolizumab) bei Morbus Crohn.
[f] Endoskopisches Ansprechen: ≥ 50 % Verbesserung ab dem Ausgangswert in SES-CD-Score.
[g] Klinisches Ansprechen: ≥ 100-Punkte Reduktion ab dem Ausgangswert im CDAI-Score oder CDAI-Score < 150.
[h] PRO-2-Remission ist definiert als durchschnittlicher AP-Tageswert ≤ 1 und mittlerer SF-Tageswert ≤ 3 und keine Verschlechterung von AP oder SF gegenüber dem Ausgangswert.

Eine klinische Remission in Woche 24 wurde von einem signifikant größeren Anteil der Patienten erreicht, die mit Guselkumab 400 mg als subkutane Induktion, gefolgt von Guselkumab 100 mg subkutan q8w oder 200 mg subkutan q4w im Vergleich zu Placebo behandelt wurden (60,9 % bzw. 58,3 % vs. 21,4 %, beide p-Werte < 0,001). Eine klinische Remission in Woche 48 wurde von 60 % bzw. 66,1 % der Patienten erreicht, die mit Guselkumab 400 mg als subkutane Induktion behandelt wurden, gefolgt von Guselkumab 100 mg subkutan q8w bzw. 200 mg subkutan q4w (beide p-Werte < 0,001 im Vergleich zu Placebo).

Das endoskopische Ansprechen in Woche 48 wurde von 44,3 % bzw. 51,3 % der Patienten erreicht, die mit Guselkumab 400 mg als subkutane Induktion, gefolgt von Guselkumab 100 mg subkutan q8w bzw. 200 mg subkutan q4w behandelt wurden (beide p-Werte < 0,001 im Vergleich zu Placebo).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität
In der Studie GRAVITI wurden klinisch bedeutsame Verbesserungen der Lebensqualität in Bezug auf die chronisch-entzündliche Darmerkrankung (*inflammatory bowel disease*, IBD) beobachtet, die anhand des IBDQ-Gesamtscores in Woche 12 und Woche 24 im Vergleich zu Placebo bewertet wurden.

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, Psoriasis-Arthritis, Colitis ulcerosa und Morbus Crohn 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 (± SD) maximale Serumkonzentration (C_{max}) von 8,09 ± 3,68 µg/ml. Die absolute Bioverfügbarkeit von Guselkumab nach einer einzelnen subkutanen Injektion von 100 mg bei gesunden Probanden wurde auf ca. 49 % geschätzt.

Bei Patienten mit Plaque-Psoriasis wurde nach subkutaner Anwendung von Guselkumab 100 mg in Woche 0 und 4 und danach alle 8 Wochen die Steady-State-Serumkonzentration von Guselkumab in Woche 20 erreicht. Die mittlere (± SD) Steady-State-Talserumkonzentration von Guselkumab betrug in zwei Phase-III-Studien in Patienten mit Plaque-Psoriasis 1,15 ± 0,73 µg/ml bzw. 1,23 ± 0,84 µg/ml. Die Pharmakokinetik von Guselkumab bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis war ähnlich wie bei Patienten mit Psoriasis. Nach subkutaner Anwendung von Guselkumab 100 mg in den Wochen 0, 4 und anschließend alle 8 Wochen lag die mittlere Steady-State-Talserumkonzentration von Guselkumab ebenfalls bei etwa 1,2 µg/ml. Nach subkutaner Anwendung von Guselkumab 100 mg q4w betrug die mittlere Steady-State-Talserumkonzentration von Guselkumab im Serum etwa 3,8 µg/ml.

Die Pharmakokinetik von Guselkumab war bei Patienten mit Colitis ulcerosa und Morbus Crohn ähnlich. Nach der empfohlenen intravenösen Induktionsdosis mit Guselkumab 200 mg in den Wochen 0, 4 und 8 betrug die mittlere Guselkumab-Spitzenkonzentration im Serum in Woche 8 bei Patienten mit Colitis ulcerosa 68,27 µg/ml und 70,5 µg/ml bei Patienten mit Morbus Crohn.

Nach der empfohlenen subkutanen Induktionsdosis von 400 mg Guselkumab in den Wochen 0, 4 und 8 wurde die mittlere Guselkumab-Spitzenkonzentration im Serum bei Patienten mit Morbus Crohn auf

27,7 µg/ml geschätzt. Die systemische Gesamtexposition (AUC) nach dem empfohlenen Induktionsdosierungsschema war nach subkutaner und intravenöser Induktion vergleichbar.

Nach einer subkutanen Erhaltungsdosis von Guselkumab 100 mg alle 8 Wochen oder Guselkumab 200 mg alle 4 Wochen bei Patienten mit Colitis ulcerosa betrugen die mittleren Steady-State-Talserumkonzentrationen von Guselkumab etwa 1,4 µg/ml bzw. 10,7 µg/ml.

Nach einer subkutanen Erhaltungsdosis von Guselkumab 100 mg alle 8 Wochen oder Guselkumab 200 mg alle 4 Wochen bei Patienten mit Morbus Crohn betrugen die mittleren Steady-State-Talserumkonzentrationen von Guselkumab etwa 1,2 µg/ml bzw. 10,1 µg/ml.

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 und bei Patienten mit Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn ca. 17 Tage.

Populationsspezifische Analysen der Pharmakokinetik zeigten, dass die gleichzeitige Einnahme von NSARs, AZA, 6-MP, oralen Corticosteroiden und csDMARDs wie MTX 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. Die Guselkumab-Serumkonzentration war nach intravenöser Anwendung bei Patienten mit Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn ungefähr dosisproportional.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Guselkumab bei Kindern und Jugendlichen wurde nicht untersucht.

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 populationsspezifische 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 in Rahmen der klinischen Phase-III-Studien waren

insgesamt 38 Patienten 65 Jahre oder älter und kein Patient war 75 Jahre oder älter. Von den 859 Colitis-ulcerosa-Patienten, die in klinischen Phase-II/III-Studien mit Guselkumab behandelt wurden und in die populationspharmakokinetische Analyse einbezogen wurden, waren insgesamt 52 Patienten 65 Jahre oder älter und 9 Patienten 75 Jahre oder älter. Von den 1 009 Morbus Crohn-Patienten, die in klinischen Phase-III-Studien mit Guselkumab behandelt wurden und in die populationspharmakokinetische Analyse einbezogen wurden, waren insgesamt 39 Patienten 65 Jahre oder älter und 5 Patienten 75 Jahre oder älter.

Populationsspezifische Analysen der Pharmakokinetik bei Patienten mit Plaque-Psoriasis, Psoriasis-Arthritis, Colitis ulcerosa und Morbus Crohn 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, 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. Basierend auf populationspharmakokinetischen Analysen hatten die Kreatinin-Clearance oder die Leberfunktion keinen bedeutenden Einfluss auf die Guselkumab-Clearance.

Körpergewicht

Die Clearance und das Verteilungsvolumen von Guselkumab nehmen mit zunehmendem Körpergewicht zu. Beobachtungsdaten aus klinischen Studien deuten jedoch darauf hin, dass eine Dosisanpassung an das Körpergewicht nicht erforderlich ist.

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) von mindestens dem 23-Fachen der maximalen klinischen Exposition nach einer intravenösen Dosis von 200 mg. 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 präneoplastischen 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 (E 433)
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

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 einem Bromobutyl-Gummistopfen, einer daran befestigten Nadel und einer Nadelhülle, versehen mit einem automatischen Nadelschutz.
Tremfya ist in Packungen mit 1 Fertigspritze und Bündelpackungen mit 2 (2 x 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 mit einem Bromobutyl-Gummistopfen, integriert in einen Fertigpen mit einem automatischen Nadelschutz.
Tremfya ist in einer Packung mit 1 Fertigpen und einer Bündelpackung mit 2 (2 x 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 Anleitung 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. ZULASSUNGSNUMMERN

Tremfya 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

EU/1/17/1234/001 (1 Fertigspritze)
EU/1/17/1234/004 (2 Fertigspritzen)

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: 15. Juli 2022

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2025

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig