

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Tremfya 45 mg/0,45 ml stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 45 mg af guselkumabi í 0,45 ml. Einn ml af lausn inniheldur 100 mg af guselkumabi.

Hægt er að gefa 0,1 ml til 0,45 ml (sem jafngildir 10 mg til 45 mg af guselkumabi) með hverjum áfylltum lyfjapenna í 0,05 ml skrefum.

Guselkumab er að öllu leyti manna ónæmisglóbúlín G1 lamda (IgG1 $\lambda$ ) einstofna mótefni (mAb) framleitt í eggjastokkafrumum úr kínverskum hömstrum með DNA samrunaerfðatækni.

### Hjálparefni með þekkta verkun

Lyfið inniheldur 0,3 mg af pólýsorbati 80 (E433) í hverjum áfylltum lyfjapenna sem jafngildir 0,5 mg/ml.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn (stungulyf) í áfylltum lyfjapenna (VarioJect)

Lausnin er tær og litlaus til ljósgul og getur innihaldið nokkrar hvítar eða glærar agnir, með áætluðu pH sem er 5,8 og osmósupéttni sem er u.þ.b. 367,5 mOsm/l.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

#### Skellusóri hjá börnum

Tremfya er ætlað til meðferðar á miðlungsmiklum og verulegum skellusóra (*plaque psoriasis*) hjá börnum og unglingum frá 6 ára aldri þegar altæk meðferð á við.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Lyfið er ætlað til notkunar undir leiðsögn og eftirliti læknis sem hefur reynslu í greiningu og meðferð skellusóra.

#### Skammtar

Áfyllti lyfjapenninn með 45 mg/0,45 ml er ætlaður börnum 6 ára og eldri sem vega minna en 40 kg. Hver áfylltur lyfjapenni er einnota og til notkunar fyrir einn sjúkling og honum skal fargað tafarlaust eftir notkun.

#### *Skellusóri hjá börnum (6 til 17 ára)*

##### Börn frá 6 ára aldri sem vega minna en 40 kg

Ráðlagður skammtur er tilgreindur í töflu 1 og er að hámarki 45 mg, gefinn með inndælingu undir húð í viku 0 og viku 4 og fylgt eftir með viðhaldsskammti á 8 vikna fresti.

**Tafla 1: Ráðlagður skammtur af guselkumabi til inndælingar undir húð hjá börnum sem vega minna en 40 kg**

| Líkamsþyngd (kg)<br>(þegar skömmtun fer fram) | Skammtur (mg) |
|-----------------------------------------------|---------------|
| 12-15 kg                                      | 20            |
| 16-19 kg                                      | 25            |
| 20-23 kg                                      | 30            |
| 24-26 kg                                      | 35            |
| 27-30 kg                                      | 40            |
| 31-39 kg                                      | 45            |

Börn frá 6 ára aldri sem vega 40 kg eða meira

Fyrir börn sem vega 40 kg eða meira er 100 mg áfyllt sprauta fánleg. Varðandi skömmtun og lyfjagjöf, sjá kafla 4.2 í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Tremfya 100 mg áfyllta sprautu.

Íhuga skal að hætta meðferð hjá börnum sem ekki hafa sýnt svörun eftir 24 vikna meðferð.

Skammti sleppt

Ef skammtur fellur niður á að gefa hann eins fljótt og mögulegt er. Eftir það á að halda áfram samkvæmt venjubundinni skammtaáætlun.

Sérstakir sjúklingahópar

*Skert nýrna- eða lifrarstarfsemi*

Tremfya hefur ekki verið rannsakað hjá þessum sjúklingahópi. Yfirleitt er ekki gert ráð fyrir að þetta ástand hafi marktæk áhrif á lyfjahvörf einstofna mótefna og skammtaæðlun því ekki talin nauðsynleg. Ekki er hægt að ráðleggja skammta. Sjá nánari upplýsingar um brotthvarf guselkumabs í kafla 5.2.

*Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Tremfya hjá börnum og unglingum yngri en 6 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til notkunar undir húð eingöngu. Ef hægt er skal forðast að velja húðsvæði sem sýna merki um sóra sem stungustað.

Börn eiga ekki að gefa sér Tremfya sjálf. Eftir viðeigandi þjálfun í tækni við inndælingu undir húð getur umönnunaraðili sprautað Tremfya ef læknir ákveður að það sé viðeigandi. Læknirinn skal því tryggja viðeigandi læknisfræðilega eftirfylgni með sjúklingum. Umönnunaraðilum skal leiðbeint að sprauta ávísuðum skammti af lausn samkvæmt „Leiðbeiningum um notkun“ sem fylgja með í öskjunni.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um undirbúning lyfsins fyrir gjöf.

### 4.3 Frábendingar

Alvarlegt ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Virkar sýkingar sem hafa klíniska þýðingu (t.d. virkir berklar, sjá kafla 4.4).

#### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

##### Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

##### Sýkingar

Guselkumab getur aukið hættu á sýkingum. Meðferð skal ekki hefja hjá sjúklingum með virka sýkingu sem hefur klíniska þýðingu fyrr en sýkingin hefur gengið til baka eða er nægilega meðhöndluð.

Sjúklingum sem fá meðferð með guselkumabi skal leiðbeint um að leita til læknis ef teikn eða einkenni langvinnrar sýkingar eða bráðasýkingar sem hafa klíniska þýðingu koma fram. Ef sjúklingur fær sýkingu sem hefur klíniska þýðingu eða alvarlega sýkingu eða svarar ekki viðtekinni meðferð skal fylgjast náið með sjúklingnum og hætta meðferð þar til sýkingin hefur gengið til baka.

##### Mat á berklum fyrir meðferð

Áður en meðferð er hafin skal meta sjúklinga með tilliti til berklasýkingar. Hjá sjúklingum sem fá meðferð með guselkumabi skal fylgjast með teiknum eða einkennum berkla meðan á meðferð stendur og eftir hana. Íhuga skal meðferð við berklum áður en meðferð er hafin hjá sjúklingum með sögu um dulda eða virka berkla þegar ekki er hægt að staðfesta meðferðarleiðir.

##### Ofnæmi

Greint hefur verið frá alvarlegum ofnæmisviðbrögðum, þ.m.t. bráðafnæmi, eftir markaðssetningu (sjá kafla 4.8). Nokkur tilfelli alvarlegra ofnæmisviðbragða komu fram nokkrum dögum eftir meðferð með guselkumabi, m.a. ofsakláði og mæði. Ef alvarleg ofnæmisviðbrögð koma fram skal gjöf guselkumabs hætt samstundis og viðeigandi meðferð hafin.

##### Hækkanir á lifrartransamínösum

Í klínískum rannsóknum á sóraliðagigt sást augin tíðni hækkana á lifrarentímum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með guselkumabi á 4 vikna fresti samanborið við sjúklinga sem fengu meðferð með guselkumabi á 8 vikna fresti eða með lyfleysu (sjá kafla 4.8).

##### Ónæmisaðgerðir

Áður en meðferð er hafin skal íhuga að ljúka öllum viðeigandi ónæmisaðgerðum í samræmi við aldur og samkvæmt gildandi leiðbeiningum um ónæmisaðgerðir. Ekki skal samtímis nota lifandi bóluefni hjá sjúklingum sem fá meðferð með guselkumabi. Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um svörun við lifandi eða óvirkum bóluefnum.

Fyrir bólusetningu með lifandi veirubóluefnum eða lifandi bakteríubóluefnum skal gera hlé á meðferð í a.m.k. 12 vikur eftir síðasta skammt og meðferð má hefja að nýju a.m.k. 2 vikum eftir bólusetningu. Læknar skulu kynna sér samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) fyrir viðkomandi bóluefni fyrir viðbótarupplýsingar og leiðbeiningar um samhliðanotkun ónæmisbælandi lyfja eftir bólusetningu.

##### Hjálparefni með þekkta verkun

###### *Pólýsorbit 80*

Lyfið inniheldur 0,3 mg af pólýsorbiti 80 (E433) í hverjum áfylltum lyfjapenna sem jafngildir 0,5 mg/ml. Pólýsorböt gætu valdið ofnæmisviðbrögðum.



## 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

### Milliverkanir við CYP450 hvarfefni

Í 1. stigs rannsókn hjá sjúklingum með miðlungsmikinn eða verulegan skellusóra hafði breyting á altækri útsetningu ( $C_{max}$  og  $AUC_{inf}$ ) fyrir midazolami, S-warfarini, omeprazoli, dextrometorfani og koffeini eftir stakan skammt af guselkumabi ekki klíniska þýðingu, sem gefur til kynna að milliverkanir guselkumabs og hvarfefna ýmissa CYP ensíma (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP1A2) eru ólíklegar. Ekki er þörf á skammtaaðlögun þegar guselkumab er gefið samhliða CYP450 hvarfefnum.

### Samhliða ónæmisbælandi meðferð eða ljósameðferð

Í rannsóknum á sóra hefur ekki verið lagt mat á öryggi og verkun guselkumabs við notkun samhliða ónæmisbælandi lyfjum, þ.m.t. líffræðilegum lyfjum, eða ljósameðferð.

## 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

### Konur sem geta orðið þungaðar

Konur sem geta orðið þungaðar skulu nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og að minnsta kosti í 12 vikur eftir að meðferð lýkur.

### Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun guselkumabs hjá þunguðum konum. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, þroska fósturvísa/fóstra, fæðingu eða þroska eftir fæðingu (sjá kafla 5.3). Til öryggis ætti að forðast notkun Tremfya á meðgöngu.

### Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort guselkumab skilst út í brjóstamjólki. Hjá mönnum er þekkt að IgG skilst út í brjóstamjólki fyrstu dagana eftir fæðingu og þéttinn minnkar síðan og verður lág stuttu síðar. Þess vegna er ekki hægt að útiloka hættu fyrir brjóstmylkinginn á þessu tímabili. Vega skal og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með Tremfya. Sjá kafla 5.3 fyrir upplýsingar um útskilnað guselkumabs í mjólk hjá dýrum (cynomolgus öpum).

### Frjósemi

Áhrif guselkumabs á frjósemi hjá mönnum hafa ekki verið metin. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa með tilliti til frjósemi (sjá kafla 5.3).

## 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Tremfya hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

## 4.8 Aukaverkanir

### Samantekt á öryggi

Algengasta aukaverkunin var sýking í öndunarfærum (u.þ.b. 8% sjúklinga í rannsóknum á sáraristilbólgu, 11% sjúklinga í rannsóknum á Crohns-sjúkdómi og 15% sjúklinga í klínískum rannsóknum á sóra og sóraliðagigt).

Heildaröryggi hjá sjúklingum sem fá meðferð með Tremfya er svipað hjá sjúklingum með sóra, sóraliðagigt, sáraristilbólgu og Crohns-sjúkdóm.

## Tafla yfir aukaverkanir

Tafla 2 sýnir lista yfir aukaverkanir í klínískum rannsóknum á sóra, sóraliðagigt, sáraristilbólgu og Crohns-sjúkdómi, og einnig aukaverkanir sem greint hefur verið frá eftir markaðssetningu.

Aukaverkanirnar eru flokkaðar eftir MedDRA líffæraflokkun og tíðni eftir eftirfarandi skilgreiningu: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanir taldar upp eftir minnkandi alvarleika.

**Tafla 2: Listi yfir aukaverkanir**

| Líffæraflokkur                                    | Tíðni           | Aukaverkanir                                  |
|---------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------------------------|
| Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra            | Mjög algengar   | Sýkingar í öndunarferum                       |
|                                                   | Sjaldgæfar      | Herpesveirusýkingar ( <i>herpes simplex</i> ) |
|                                                   | Sjaldgæfar      | Sveppasýkingar ( <i>tinea</i> )               |
|                                                   | Sjaldgæfar      | Maga- og garnabólga                           |
| Ónæmiskerfi                                       | Mjög sjaldgæfar | Ofnæmi                                        |
|                                                   | Mjög sjaldgæfar | Bráðaofnæmi                                   |
| Taugakerfi                                        | Algengar        | Höfuðverkur                                   |
| Meltingarfæri                                     | Algengar        | Niðurgangur                                   |
| Húð og undirhúð                                   | Algengar        | Útbrot                                        |
|                                                   | Sjaldgæfar      | Ofsakláði                                     |
| Stoðkerfi og bandvefur                            | Algengar        | Liðverkir                                     |
| Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað | Algengar        | Viðbrögð á stungustað                         |
| Rannsóknaniðurstöður                              | Algengar        | Hækkun transamínasa                           |
|                                                   | Sjaldgæfar      | Fækkun daufkyrninga                           |

## Lýsing á völdum aukaverkunum

### *Hækkun transamínasa*

Á samanburðartíma með lyfleysu í tveimur 3. stigs klínískum rannsóknum á sóraliðagigt var oftár tilkynnt um hækkun transamínasa sem aukaverkun (þ.m.t. hækkun ALAT, hækkun ASAT, hækkun lifrarentsímá, hækkun transamínasa, óeðlileg próf á lifrarstarfsemi og ofgnótt transamínasa í blóði) í hópnum sem fengu meðferð með guselkumabi (8,6% í hópnum sem fékk 100 mg með inndælingu undir húð á 4 vikna fresti og 8,3% í hópnum sem fékk 100 mg með inndælingu undir húð á 8 vikna fresti) en í hópnum sem fékk lyfleysu (4,6%). Á 1 ári var tilkynnt um aukaverkanir vegna hækkunar transamínasa (eins og hér fyrir ofan) hjá 12,9% sjúklinga í hópnum sem fékk lyfið á 4 vikna fresti og hjá 11,7% sjúklinga í hópnum sem fékk lyfið á 8 vikna fresti.

Samkvæmt rannsóknarstofumælingum, voru flest tilfelli hækkunar transamínasa (ALAT og ASAT)  $\leq 3 \times$  eðlileg efri mörk (ULN). Tíðni hækkunar transamínasa um  $> 3$  til  $\leq 5 \times$  ULN og  $> 5 \times$  ULN var lág og kom oftár fram hjá hópnum sem fékk guselkumab á 4 vikna fresti samanborið við hópinn sem fékk guselkumab á 8 vikna fresti (tafla 3). Svipað tíðnimynstur eftir alvarleika og meðferðarhóp kom fram allt til enda á 2 ára 3. stigs klínískri rannsókn á sóraliðagigt.

**Tafla 3: Tíðni hækkunar transamínasa hjá sjúklingum eftir upphaf í tveimur 3. stigs klínískum rannsóknum á sóraliðagigt**

|                   | Eftir 24 vikur <sup>a</sup>      |                                                                  |                                                                  | Eftir 1 ár <sup>b</sup>                                          |                                                                  |
|-------------------|----------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
|                   | Lyfleysa<br>N = 370 <sup>c</sup> | guselkumab<br>100 mg á<br>8 vikna fresti<br>N = 373 <sup>c</sup> | guselkumab<br>100 mg á<br>4 vikna fresti<br>N = 371 <sup>c</sup> | guselkumab<br>100 mg á<br>8 vikna fresti<br>N = 373 <sup>c</sup> | guselkumab<br>100 mg á<br>4 vikna fresti<br>N = 371 <sup>c</sup> |
| <b>ALAT</b>       |                                  |                                                                  |                                                                  |                                                                  |                                                                  |
| > 1 til ≤ 3 x ULN | 30,0%                            | 28,2%                                                            | 35,0%                                                            | 33,5%                                                            | 41,2%                                                            |
| > 3 til ≤ 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%                                                             |
| <b>ASAT</b>       |                                  |                                                                  |                                                                  |                                                                  |                                                                  |
| > 1 til ≤ 3 x ULN | 20,0%                            | 18,8%                                                            | 21,6%                                                            | 22,8%                                                            | 27,8%                                                            |
| > 3 til ≤ 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%                                                             |

<sup>a</sup> samanburðartími með lyfleysu.

<sup>b</sup> sjúklingar sem fengu lyfleysu eftir slembiröðun í upphafi og skiptu yfir í guselkumab eru ekki teknir með.

<sup>c</sup> fjöldi sjúklinga þar sem a.m.k. eitt mat hefur verið gert eftir upphaf á tilgreindu rannsóknarstofufrófi á tímabilinu.

Á einu ári í klínísku rannsóknunum á sóra var tíðni hækkunar transamínasa (ALAT og ASAT) fyrir guselkumab skammt á 8 vikna fresti svipuð og tíðnin fyrir guselkumab skammt á 8 vikna fresti í klínísku rannsóknunum á sóraliðagigt. Á 5 árum varð ekki árleg aukning á nýgengi hækkunar transamínasa við guselkumab meðferð. Flest tilfelli hækkunar á transamínasa voru ≤ 3 x ULN.

Í flestum tilfellum var hækkun transamínasa skammvinn og varð ekki til þess að meðferð væri hætt.

Í sameinuðum 2. stigs og 3. stigs klínískum rannsóknum á Crohns-sjúkdómi, meðan á innleiðslutímabili með samanburði við lyfleysu stóð (vika 0-12), var oftár tilkynnt um aukaverkanir sem fólu í sér hækkun transamínasa (m.a. hækkun ALAT, hækkun ASAT, hækkun lifrarensíma, hækkun transamínasa og hækkun lifrargilda) hjá hópnum sem fengu meðferð með guselkumabi (1,7% sjúklinga) en hjá hópnum sem fékk lyfleysu (0,6% sjúklinga). Í sameinuðu 2. stigs og 3. stigs klínískum rannsóknunum á Crohns-sjúkdómi, meðan á u.þ.b. eins árs tilkynningatímabili stóð, var tilkynnt um aukaverkanir sem fólu í sér hækkun transamínasa (m.a. hækkun ALAT, hækkun ASAT, hækkun lifrarensíma, hækkun transamínasa, óeðlileg lifrarstarfsemi og hækkun lifrargilda) hjá 3,4% sjúklinga í meðferðarhópnum sem fékk 200 mg af guselkumabi undir húð á fjögurra vikna fresti og hjá 4,1% sjúklinga í meðferðarhópnum sem fékk 100 mg af guselkumabi undir húð á átta vikna fresti samanborið við 2,4% í hópnum sem fékk lyfleysu.

Byggt á rannsóknarmati á sameinuðum 2. stigs og 3. stigs klínískum rannsóknum á Crohns-sjúkdómi var tíðni hækkunar á ALAT eða ASAT minni en kom fram í 3. stigs klínískum rannsóknum á sóraliðagigt. Í sameinuðum 2. stigs og 3. stigs klínískum rannsóknum á Crohns-sjúkdómi, meðan á innleiðslutímabili með samanburði við lyfleysu stóð (vika 12), var tilkynnt um hækkun ALAT (< 1% sjúklinga) og ASAT (< 1% sjúklinga) sem nam ≥ 3 x ULN hjá sjúklingum sem fengu meðferð með guselkumabi. Í sameinuðum 2. stigs og 3. stigs klínískum rannsóknum á Crohns-sjúkdómi, meðan á u.þ.b. eins árs tilkynningatímabili stóð, var tilkynnt um aukaverkanir sem fólu í sér hækkun ALAT og/eða ASAT sem nam ≥ 3 x ULN hjá 2,7% sjúklinga í meðferðarhópnum sem fékk 200 mg af guselkumabi undir húð á fjögurra vikna fresti og hjá 2,6% sjúklinga í meðferðarhópnum sem fékk 100 mg af guselkumabi undir húð á átta vikna fresti samanborið við 1,9% í hópnum sem fékk lyfleysu. Í flestum tilfellum var hækkun transamínasa skammvinn og varð ekki til þess að meðferð væri hætt.

#### *Fækkun daufkyrninga*

Á samanburðartíma með lyfleysu í tveimur 3. stigs klínískum rannsóknum á sóraliðagigt var oftár tilkynnt um aukaverkunina fækkun daufkyrninga í hópnum sem fékk meðferð með guselkumabi (0,9%) en í lyfleysuhópnum (0%). Á einu ári var tilkynnt um aukaverkunina fækkun daufkyrninga hjá 0,9% sjúklinga sem fengu meðferð með guselkumabi. Í flestum tilfellum var fækkun daufkyrninga væg, skammvinn, ekki tengd sýkingu og varð ekki til þess að meðferð væri hætt.

### *Maga- og garnabólga*

Á samanburðartíma með lyfleysu í tveimur 3. stigs klínískum rannsóknum á sóra kom maga- og garnabólga oftast fyrir í hópnum sem fékk meðferð með guselkumabi (1,1%) en í hópnum sem fékk lyfleysu (0,7%). Út viku 264 greindu 5,8% allra sjúklinga sem fengu meðferð með guselkumabi frá maga- og garnabólgu. Aukaverkunin maga- og garnabólga var ekki alvarleg og leiddi ekki til þess að neinn hætti meðferð með guselkumabi út viku 264. Tíðni maga- og garnabólgu sem kom fram á samanburðartíma með lyfleysu í klínískum rannsóknum á sóraliðagigt var svipuð þeirri sem kom fram í klínísku rannsóknunum á sóra.

### *Viðbrögð á stungustað*

Í tveimur 3. stigs klínískum rannsóknum á sóra sem stóðu út viku 48 tengdust 0,7% inndælinga með guselkumabi og 0,3% inndælinga með lyfleysu viðbrögðum á stungustað. Út viku 264 tengdust 0,4% inndælinga með guselkumabi viðbrögðum á stungustað. Viðbrögð á stungustað voru almennt væg til miðlungsmikil, engin voru alvarleg og eitt tilfelli leiddi til þess að meðferð með guselkumabi var hætt.

Í tveimur 3. stigs klínískum rannsóknum á sóraliðagigt sem stóðu út viku 24 var fjöldi sjúklinga sem tilkynntu um 1 eða fleiri tilfelli viðbragða á stungustað lítill og aðeins hærri í guselkumab hópnum en í lyfleysuhópnum; 5 (1,3%) sjúklingar í hópnum sem fékk guselkumab á 8 vikna fresti, 4 (1,1%) sjúklingar í hópnum sem fékk guselkumab á 4 vikna fresti og 1 (0,3%) sjúklingur í lyfleysuhópnum. Einn þátttakandi hætti notkun guselkumabs vegna viðbragða á stungustað á meðan samanburðartíma með lyfleysu stóð í klínísku rannsóknunum á sóraliðagigt. Á einu ári var hlutfall sjúklinga sem tilkynnti einu sinni eða oftast viðbrögð á stungustað 1,6% hjá hópnum sem fékk guselkumab á 8 vikna fresti og 2,4% hjá hópnum sem fékk guselkumab á 4 vikna fresti. Í heildina var tíðni inndælinga sem tengdust viðbrögðum á stungustað sem komu fram á samanburðartíma með lyfleysu í klínísku rannsóknunum á sóraliðagigt svipaðar og tíðnin sem kom fram í klínísku rannsóknunum á sóra.

Í 3. stigs klínískri viðhaldsrannsókn á sáraristilbólgu sem stóð út viku 44 var hlutfall sjúklinga sem tilkynnti um 1 eða fleiri tilfelli viðbragða við guselkumabi á stungustað 7,9% (2,5% af inndælingum) í hópnum sem fékk guselkumab 200 mg inndælingu undir húð á 4 vikna fresti (guselkumab 200 mg var gefið sem tvær 100 mg inndælingar í 3. stigs klínísku viðhaldsrannsókninni á sáraristilbólgu) og engin tilfelli viðbragða á stungustað hjá hópnum sem fékk guselkumab 100 mg inndælingu undir húð á 8 vikna fresti. Í flestum tilvikum voru viðbrögð á stungustað væg og engin alvarleg.

Í 2. stigs og 3. stigs klínískum rannsóknum á Crohns-sjúkdómi sem stóðu út viku 48 var hlutfall sjúklinga sem tilkynnti um 1 eða fleiri tilfelli viðbragða á stungustað með guselkumabi 4,1% (0,8% af inndælingum) í meðferðarhópnum sem fékk 200 mg innleiðsluskammt af guselkumabi í bláæð og síðan 200 mg undir húð á 4 vikna fresti og 1,4% (0,6% af inndælingum) sjúklinga í hópnum sem fékk 200 mg innleiðsluskammt af guselkumabi í bláæð og síðan 100 mg undir húð á 8 vikna fresti. Á heildina litið voru viðbrögð á stungustað væg og engin alvarleg.

Í 3. stigs klínískum rannsóknum á Crohns-sjúkdómi sem stóðu út viku 48 var hlutfall sjúklinga sem tilkynnti um 1 eða fleiri tilfelli viðbragða á stungustað með guselkumabi 7% (1,3% af inndælingum) í meðferðarhópnum sem fékk 400 mg innleiðsluskammt af guselkumabi undir húð og síðan 200 mg undir húð á 4 vikna fresti og 4,3% (0,7% af inndælingum) sjúklinga í hópnum sem fékk 400 mg innleiðsluskammt af guselkumabi undir húð og síðan 100 mg undir húð á 8 vikna fresti. Í flestum tilvikum voru viðbrögð á stungustað væg og engin alvarleg.

### *Ónæmissvörun*

Ónæmissvörun guselkumabs var metin með næmri og lyfjapolinni ónæmisgreiningu.

Í sameinaðri greiningu á 2. stigs og 3. stigs rannsóknum hjá sjúklingum með sóra og sóraliðagigt mynduðu færri en 5% (n = 145) sjúklinga, sem fengu meðferð með guselkumabi, mótefni gegn lyfinu í allt að 52 vikna meðferð. Af þeim sjúklingum sem mynduðu mótefni gegn lyfinu voru um það bil 8% (n = 12) með mótefni sem flokkuð voru sem hlutleysandi, sem samsvarar 0,4% af öllum sjúklingum sem fengu meðferð með guselkumabi. Í sameinaðri greiningu á 3. stigs rannsóknum hjá sjúklingum með sóra mynduðu um það bil 15% sjúklinga, sem fengu meðferð með guselkumabi, mótefni gegn lyfinu í allt að 264 vikna meðferð. Af þeim sjúklingum sem mynduðu mótefni gegn

lyfinu voru um það bil 5% með mótefni sem flokkuð voru sem hlutleysandi, sem samsvarar 0,76% af öllum sjúklingum sem fengu meðferð með guselkumabi. Mótefni gegn lyfinu tengdust ekki minni verkun eða viðbrögðum á stungustað.

Í 3. stigs rannsókninni á börnum mynduðu 18% (n = 21) barna með sóra sem fengu meðferð með guselkumabi mótefni gegn lyfinu allt til viku 44. Af þeim sjúklingum sem mynduðu mótefni gegn lyfinu myndaði enginn mótefni sem flokkuð voru sem hlutleysandi. Mótefni gegn guselkumabi tengdust ekki breytingum á lyfjahvörfum, klínískri verkun eða því að viðbrögð mynduðust á stungustað. Hins vegar er fjöldi sjúklinga sem voru jákvæðir með tilliti til mótefna gegn guselkumabi of lítill til að hægt sé að segja fyrir víst hvort það hafi áhrif á verkun og öryggi guselkumabs.

Í sameinaðri greiningu á 2. stigs og 3. stigs rannsóknum hjá sjúklingum með sáraristilbólgu mynduðu u.þ.b. 12% (n = 58) sjúklinga sem fengu meðferð með guselkumabi í allt að 56 vikur mótefni gegn lyfinu. Af þeim sjúklingum sem mynduðu mótefni gegn lyfinu voru u.þ.b. 16% (n = 9) með mótefni sem flokkuð voru sem hlutleysandi, sem samsvarar 2% af öllum sjúklingum sem fengu meðferð með guselkumabi. Mótefni gegn lyfinu tengdust ekki minni verkun eða viðbrögðum á stungustað.

Í sameinaðri greiningu á 2. stigs og 3. stigs rannsóknum út viku 48 hjá sjúklingum með Crohns-sjúkdóm sem fengu innleiðslumeðferð í bláæð og síðan meðferð með viðhaldsskammti undir húð mynduðu u.þ.b. 5% (n = 30) sjúklinga sem fengu meðferð með guselkumabi mótefni gegn lyfinu. Af þeim sjúklingum sem mynduðu mótefni gegn lyfinu voru u.þ.b. 7% (n = 2) með mótefni sem flokkuð voru sem hlutleysandi, sem samsvarar 0,3% af öllum sjúklingum sem fengu meðferð með guselkumabi. Í greiningu á 3. stigs rannsókn fram til viku 48 hjá sjúklingum með Crohns-sjúkdóm sem fengu innleiðslumeðferð undir húð og síðan viðhaldsskammt undir húð mynduðu u.þ.b. 9% (n = 24) sjúklinga sem fengu meðferð með guselkumabi mótefni gegn lyfinu. Af þessum sjúklingum voru 13% (n = 3) með mótefni sem flokkuð voru sem hlutleysandi, sem samsvarar 1% af öllum sjúklingum sem fengu meðferð með guselkumabi. Mótefni gegn lyfinu tengdust ekki minni verkun eða viðbrögðum á stungustað.

## Börn

### *Skellusóri*

Öryggi guselkumabs var metið í 3. stigs rannsókn með samanburði við lyfleysu og virkt lyf hjá börnum með miðlungsmikinn og verulegan skellusóra. Í þessari klínísku rannsókn var lagt mat á öryggi í allt að 52 vikur hjá 120 sjúklingum á aldrinum 6 til 17 ára. Öryggisupplýsingar varðandi guselkumab til inndælingar undir húð með 45 mg/0,45 ml áfyllta lyfjapennanum eða 100 mg áfylltu sprautunni hjá börnum á aldrinum 6 til 17 ára voru í samræmi við þær öryggisupplýsingar sem fram komu í rannsóknum á skellusóra hjá fullorðnum (sjá kafla 4.2).

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

## **4.9 Ofskömmtnun**

Guselkumab var gefið í allt að 1.200 mg skömmtnun í bláæð og í allt að 400 mg skömmtnun undir húð í eitt skipti í klínískum rannsóknum án skammtatakmarkandi eiturvekana. Við ofskömmtnun verður að fylgjast með vísbendingum og einkennum aukaverkana og veita verður viðeigandi einkennameðferð tafarlaust.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisbælandi lyf, interleukínhemlar, ATC-flokkur: L04AC16.

#### Verkunarháttur

Guselkumab er einstofna mótefni manna IgG1λ sem binst sértækt við interleukín 23 (IL-23) prótein með mikilli sértækni og sækni við mótefnavakabindisetið. IL-23 er boðefni sem kemur að bólgu- og ónæmissvörun. Með því að blokka bindingu IL-23 við viðtaka sína hamlar guselkumab IL-23-háðum frumuboðum og losun bólgumyndandi boðefna.

Gildi IL-23 eru hækkuð í húð sjúklinga með skellusóra. Í *in vitro* líkönum var sýnt fram á að guselkumab hamlaði lífvirkni IL-23 með því að blokka milliverkun þess við frumuyfirborð IL-23 viðtaka, trufla boð sem verða fyrir tilstuðlan IL-23, virkjun og keðjuverkun frumuboðefnis. Guselkumab hefur klíníska verkun á skellusóra og sóraliðagigt með því að blokka ferla IL-23 boðefna.

Sýnt hefur verið fram á að mergfrumur sem tjá Fc-gamma viðtaka 1 (CD64) séu aðal uppspretta IL-23 í bólguvef sóra. Guselkumab hefur sýnt hömlun á IL-23 *in vitro* og bindingu við CD64. Þessar niðurstöður benda til að guselkumab sé fært um að hlutleysa IL-23 í frumum bólgu.

#### Lyfhrif

Í 1. stigs rannsókn leiddi meðferð með guselkumabi til minnkaðrar tjáningar á IL-23/Th17 ferlagnum (*pathway genes*) og tjáningasniðs gena sem tengdust sóra, eins og sýnt var fram á með mRNA greiningu vefjasýna úr húðskemmdum hjá sjúklingum með skellusóra í viku 12, samanborið við upphafsgildi. Í sömu 1. stigs rannsókn leiddi meðferð með guselkumabi til ávinnings í vefjafræðilegum mælingum á sóra í viku 12, m.a. minnkunar í þykkt húðþekju og þéttleika T frumna. Að auki komu fram lægri gildi IL-17A, IL-17F og IL-22 í sermi samanborið við lyfleysu hjá sjúklingum sem fengu meðferð með guselkumabi í 2. stigs og 3. stigs rannsóknum á skellusóra. Þessar niðurstöður voru í samræmi við klínískan árangur sem kom fram með guselkumab meðferð á skellusóra.

Hjá sjúklingum með sóraliðagigt í 3. stigs rannsóknum voru gildi bráðapróteina C-viðbragðspróteina í sermi, amýlóíðs A í sermi og IL-6 og Th17 verkboðefnanna (effector cytokines) IL-17A, IL-17F og IL-22 hækkuð við upphafsgildi. Guselkumab lækkaði gildi þessara próteina innan 4 vikna frá byrjun meðferðar. Guselkumab lækkaði gildi þessara próteina enn frekar eftir viku 24 borið saman við upphafsgildi og einnig við lyfleysu.

#### Verkun og öryggi

##### Skellusóri hjá fullorðnum

Verkun og öryggi guselkumabs var metið í þremur slembiröðum, tvíblindum 3. stigs samanburðarrannsóknum með virkum samanburði hjá fullorðnum sjúklingum með miðlungsmikinn eða verulegan skellusóra þegar ljósameðferð eða altæk meðferð var viðeigandi.

##### VOYAGE 1 og VOYAGE 2

Í tveimur rannsóknum (VOYAGE 1 og VOYAGE 2) var verkun og öryggi guselkumabs metið samanborið við lyfleysu og adalimumab hjá 1.829 fullorðnum sjúklingum. Sjúklingar sem fengu guselkumab (N=825) eftir slembiröðun fengu 100 mg í viku 0 og 4 og eftir það á 8 vikna fresti út viku 48 (VOYAGE 1) og viku 20 (VOYAGE 2). Sjúklingar sem fengu adalimumab (N=582) eftir slembiröðun fengu 80 mg í viku 0 og 40 mg í viku 1, síðan 40 mg aðra hverja viku út viku 48 (VOYAGE 1) og viku 23 (VOYAGE 2). Sjúklingar sem fengu lyfleysu (N=422) eftir slembiröðun, fengu guselkumab 100 mg í viku 16, 20 og á 8 vikna fresti eftir það í báðum rannsóknum. Í VOYAGE 1 byrjuðu allir sjúklingar, einnig þeir sem fengu adalimumab eftir slembiröðun í viku 0, á að fá guselkumab á 8 vikna fresti í viku 52 í opinni rannsókn. Í VOYAGE 2 var sjúklingum, sem

fengu guselkumab eftir slembiröðun í viku 0 og sýndu svörun á PASI 90 (*Psoriasis Area og Severity Index*) í viku 28, slembiraðað á nýjan leik, annaðhvort til að halda áfram meðferð með guselkumabi á 8 vikna fresti (viðhaldsmeðferð) eða til að fá lyfleysu (meðferð hætt). Hjá sjúklingum sem höfðu hætt meðferð með guselkumabi var meðferð hafin á ný (fengu skammt þegar meðferð hófst að nýju, 4 vikum síðar og eftir það á 8 vikna fresti) þegar þeir höfðu tapað að minnsta kosti 50% af PASI ávinningnum sem þeir náðu í viku 28. Sjúklingar sem fengu adalimumab eftir slembiröðun í viku 0 og sem svöruðu ekki meðferð samkvæmt PASI 90, fengu guselkumab í viku 28, 32 og eftir það á 8 vikna fresti. Í VOYAGE 2 byrjuðu allir sjúklingar á að fá guselkumab á 8 vikna fresti í viku 76 í opinri rannsókn.

Einkenni sjúkdóms í upphafi rannsóknar voru sambærileg hjá rannsóknarþýðinu í VOYAGE 1 og 2 með miðgildi líkamsyfirborðs 22% og 24%, upphafsmiðgildi PASI skors 19 í báðum rannsóknum, upphafsmiðgildi DLQI (*dermatology quality of life index*) skors 14 og 14,5, IGA (*Investigator Global Assessment*) alvarleikaskor 25% og 23% við upphaf og saga um sóraliðagigt lá fyrir hjá 19% og 18% sjúklinganna, tilgreint í sömu röð.

Af öllum sjúklingunum sem tóku þátt í VOYAGE 1 og 2 höfðu 32% og 29% hvorki fengið áður hefðbundna altæka meðferð né meðferð með líffræðilegum lyfjum, 54% og 57% höfðu áður fengið ljósameðferð og 62% og 64% höfðu áður fengið hefðbundna altæka meðferð, tilgreint í sömu röð. Í báðum rannsóknum höfðu 21% áður fengið meðferð með líffræðilegum lyfjum, þar með talin 11% sem höfðu fengið að minnsta kosti einu sinni TNF-alfa hemla og 10% sem höfðu fengið IL-12/IL-23 hemil.

Verkun guselkumabs var metin með tilliti til húðsjúkdóms í heild, svæðisbundins sjúkdóms (hársvörður, hendur og fætur, og neglur) og lífsgæða og niðurstöðu að mati sjúklings. Samhliða aðalendapunktur í VOYAGE 1 og 2 voru hlutfall sjúklinga sem náðu IGA skori „ekki til staðar“ eða „minniháttar“ (IGA 0/1) og svörun samkvæmt PASI 90 í viku 16, samanborið við lyfleysu (sjá töflu 4).

#### Húðsjúkdómur í heild

Meðferð með guselkumabi leiddi til til marktæks ávinnings í mælingum á virkni sjúkdóms samanborið við lyfleysu og adalimumab í viku 16 og samanborið við adalimumab í viku 24 og 48. Lykilniðurstöður verkunar fyrir aðalendapunkt og helstu aukaendapunkta eru sýndar í töflu 4 hér fyrir neðan.

**Tafla 4: Samantekt á klínískri svörun í VOYAGE 1 og VOYAGE 2**

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

|       |   |            |                        |   |   |   |
|-------|---|------------|------------------------|---|---|---|
| IGA 0 | - | 166 (50,5) | 86 (25,7) <sup>b</sup> | - | - | - |
|-------|---|------------|------------------------|---|---|---|

<sup>a</sup> p < 0,001 fyrir samanburð á guselkumabi og lyfleysu.

<sup>b</sup> p < 0,001 fyrir samanburð á guselkumabi og adalimumabi fyrir helstu aukaendapunkta.

<sup>c</sup> p < 0,001 fyrir samanburð á guselkumabi og lyfleysu í samhliða aðalendapunktum.

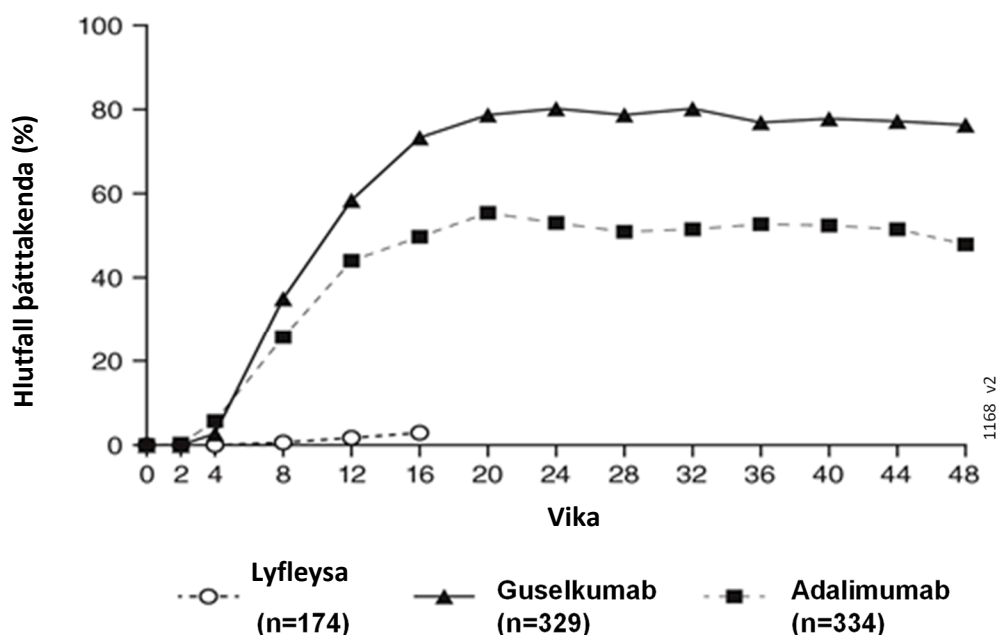
<sup>d</sup> samanburður á guselkumabi og adalimumabi var ekki gerður.

<sup>e</sup> p < 0,001 fyrir samanburð á guselkumabi og adalimumabi.

### Svörun með tímanum

Verkun guselkumabs kom fljótt í ljós með marktækt hærra hlutfall ávinnings í PASI strax í viku 2 (p < 0,001) samanborið við lyfleysu. Hlutfall sjúklinga sem náði PASI 90 svörun var tölulega hærra fyrir guselkumab en adalimumab frá og með viku 8 og munurinn náði hámarki í kringum viku 20 (VOYAGE 1 og 2) og hélst út viku 48 (VOYAGE 1) (sjá mynd 1).

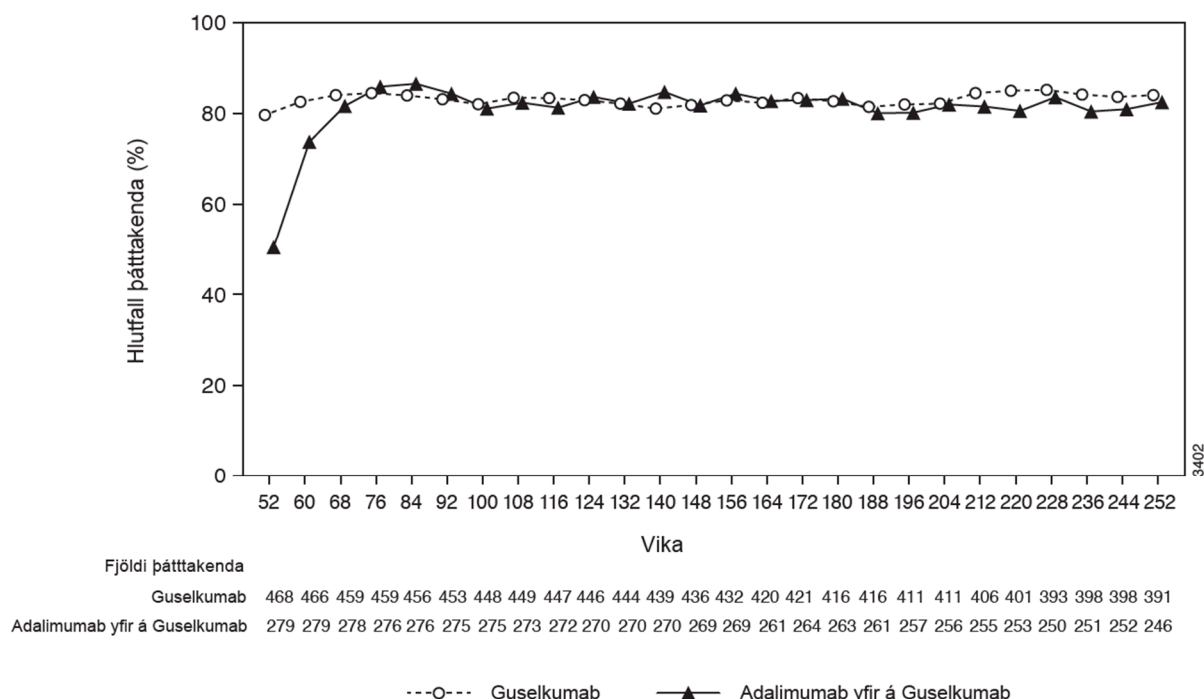
**Mynd 1: Hlutfall sjúklinga sem náðu PASI 90 svörun í heimsóknum út viku 48 (sjúklingum slembiraðað í viku 0) í VOYAGE 1**



Í VOYAGE 1 sýndu sjúklingar, sem fengu samfellda meðferð með guselkumabi, PASI 90 svörunartíðni sem hélst frá viku 52 og út viku 252. Hjá sjúklingum sem var slembiraðað til að fá adalimumab í viku 0 og skiptu yfir í guselkumab í viku 52, jókst PASI 90 svörunartíðnin frá viku 52 og út viku 76 og hélst síðan út viku 252 (sjá mynd 2).



## Mynd 2: Hlutfall sjúklinga sem náðu PASI 90 svörun í heimsóknnum í opna fasanum í VOYAGE 1



Sýnt var fram á verkun og öryggi guselkumabs óháð aldri, kyni, kynþætti, líkamspunga, staðsetningu skellusóra, alvarleika PASI við upphaf, hvort sóraliðagigt væri samhliða og fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi. Guselkumab var gagnlegt sjúklingum sem höfðu ekki fengið meðferð áður með hefðbundnum altækum lyfjum eða líffræðilegum lyfjum og þeim sem höfðu áður fengið meðferð með líffræðilegum lyfjum.

Í VOYAGE 2 sýndu 88,6% sjúklinga á viðhaldsmeðferð með guselkumabi PASI 90 svörun í viku 48 samanborið við 36,8% sjúklinga sem teknir voru af meðferð í viku 28 ( $p < 0,001$ ). Tap á PASI 90 svörun sást strax 4 vikum eftir að meðferð með guselkumabi var hætt og miðgildi tíma fram að því að PASI 90 svörun tapaðist var um það bil 15 vikur. Meðal sjúklinga sem hættu í meðferð og þar sem meðferð með guselkumabi var síðan hafin að nýju náðu 80% aftur PASI 90 svörun, við mat 20 vikum eftir að meðferð var hafin á ný.

Meðal 112 sjúklinga sem fengu adalimumab eftir slembiröðun í VOYAGE 2, sem náðu ekki PASI 90 svörun í viku 28, náðu 66% PASI 90 svörun eftir 20 vikna meðferð með guselkumabi og 76% eftir 44 vikna meðferð. Þar að auki, meðal 95 sjúklinga sem fengu guselkumab eftir slembiröðun í VOYAGE 2 og náðu ekki PASI 90 svörun í viku 28, náðu 36% PASI 90 svörun eftir 20 vikna viðbótarmeðferð með guselkumabi og 41% eftir 44 vikna viðbótarmeðferð. Engar nýjar upplýsingar varðandi öryggi komu fram hjá sjúklingum þegar skipt var úr adalimumabi yfir í guselkumab.

### Svæðisbundinn sjúkdómur

Í VOYAGE 1 og 2 kom fram marktækur ávinningur við sóra í hársverði, höndum og fótum og nöglum (mælt með ss-IGA [*Scalp-specific Investigator Global Assessment*], hf-PGA [*Scalp-specific Investigator Global Assessment*], hf-PGA [*Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet*], f-PGA [*Fingernail Physician's Global Assessment*] og NAPSÍ [*Nail Psoriasis Severity Index*] hjá sjúklingum sem fengu meðferð með guselkumabi samanborið við sjúklinga sem fengu meðferð með lyfleysu í viku 16 ( $p \leq 0,001$ , tafla 5). Guselkumab sýndi yfirburði samanborið við adalimumab fyrir sóra í hársverði og höndum og fótum í viku 24 (VOYAGE 1 og 2) og í viku 48 (VOYAGE 1) ( $p < 0,001$ , að frátöldum handa- og fótasóra í viku 24 [VOYAGE 2] og viku 48 [VOYAGE 1],  $p < 0,05$ ).

**Tafla 5: Samantekt á svörun svæðisbundins sjúkdóms í VOYAGE 1 og VOYAGE 2**

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

<sup>a</sup> Felur aðeins í sér sjúklinga með upphafsgildi ss-IGA, f-PGA, hf-PGA skor  $\geq 2$  eða NAPSI  $> 0$ .

<sup>b</sup> Felur aðeins í sér sjúklinga sem náðu  $\geq 2$ -stiga ávinningi í ss-IGA og/eða hf-PGA miðað við upphaf.

<sup>c</sup>  $p < 0,001$  fyrir samanburð á guselkumabi og lyfleysu fyrir helstu aukaendapunkta.

<sup>d</sup> samanburður á milli guselkumabs og adalimumabs var ekki gerður.

<sup>e</sup>  $p < 0,001$  fyrir samanburð á milli guselkumabs og lyfleysu.

#### Heilsutengd lífsgæði / Niðurstöður tilkynntar af sjúklingum

Marktækt meiri ávinningur í heilsutengdum lífsgæðum kom fram yfir VOYAGE 1 og 2 samkvæmt DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) og í tilkynningum sjúklinga um einkenni (kláði, verkur, sviði, stíngur og herpingur í húð) og teikn (þurr húð, sprungur, hrúður, losun eða flögnun, roði og blæðing) sóra samkvæmt PSSD (*Psoriasis Symptoms and Signs Diary*) mælingu hjá sjúklingum sem fengu guselkumab samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu í viku 16 (tafla 6). Merki um ávinning í niðurstöðum sem sjúklingar tilkynntu héldust út viku 24 (VOYAGE 1 og 2) og viku 48 (VOYAGE 1). Í VOYAGE 1 hélst þessi ávinningur í opna fasanum út viku 252 hjá sjúklingum sem fengu samfellda meðferð með guselkumabi (tafla 7).

**Tafla 6: Samantekt á niðurstöðum sem sjúklingar tilkynntu um í viku 16 í VOYAGE 1 og VOYAGE 2**

|                                                                                   | VOYAGE 1   |                          |                         | VOYAGE 2   |                          |                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------------------|-------------------------|------------|--------------------------|-------------------------|
|                                                                                   | Lyfleysa   | guselkumab               | adalimumab              | Lyfleysa   | guselkumab               | adalimumab              |
| <b>DLQI, sjúklingar með upphafsskor</b>                                           | 170        | 322                      | 328                     | 248        | 495                      | 247                     |
| Breyting frá upphafsgildi, meðaltal (staðalfrávik)                                |            |                          |                         |            |                          |                         |
| Vika 16                                                                           | -0,6 (6,4) | -11,2 (7,2) <sup>c</sup> | -9,3 (7,8) <sup>b</sup> | -2,6 (6,9) | -11,3 (6,8) <sup>c</sup> | -9,7 (6,8) <sup>b</sup> |
| <b>PSSD einkennaskor, sjúklingar með upphafsskor <math>&gt; 0</math></b>          | 129        | 248                      | 273                     | 198        | 410                      | 200                     |
| Einkennaskor = 0, n (%)                                                           |            |                          |                         |            |                          |                         |
| Vika 16                                                                           | 1 (0,8)    | 67 (27,0) <sup>a</sup>   | 45 (16,5) <sup>b</sup>  | 0          | 112 (27,3) <sup>a</sup>  | 30 (15,0) <sup>b</sup>  |
| <b>PSSD skor annarra einkenna, sjúklingar með upphafsskor <math>&gt; 0</math></b> | 129        | 248                      | 274                     | 198        | 411                      | 201                     |
| Skor annarra einkenna = 0, n (%)                                                  |            |                          |                         |            |                          |                         |
| Vika 16                                                                           | 0          | 50 (20,2) <sup>a</sup>   | 32 (11,7) <sup>b</sup>  | 0          | 86 (20,9) <sup>a</sup>   | 21 (10,4) <sup>b</sup>  |

<sup>a</sup>  $p < 0,001$  fyrir samanburð á guselkumabi og lyfleysu.

<sup>b</sup> samanburður á guselkumabi og adalimumabi var ekki gerður.

<sup>c</sup>  $p < 0,001$  fyrir samanburð á guselkumabi og lyfleysu fyrir helstu aukaendapunkta.

**Tafla 7: Samantekt á niðurstöðum sem sjúklingar tilkynntu um í opna fasanum í VOYAGE 1**

|                                                                      | guselkumab     |                |                | adalimumab-guselkumab |                |                |
|----------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|-----------------------|----------------|----------------|
|                                                                      | Vika 76        | Vika 156       | Vika 252       | Vika 76               | Vika 156       | Vika 252       |
| <b>DLQI skor &gt; 1 í upphafi, n</b>                                 | 445            | 420            | 374            | 264                   | 255            | 235            |
| <b>Sjúklingar með DLQI 0/1</b>                                       | 337<br>(75,7%) | 308<br>(73,3%) | 272<br>(72,7%) | 198<br>(75,0%)        | 190<br>(74,5%) | 174<br>(74,0%) |
| <b>PSSD einkennaskor, sjúklingar með upphafsskor &gt; 0</b>          | 347            | 327            | 297            | 227                   | 218            | 200            |
| <b>Einkennaskor = 0, n (%)</b>                                       | 136<br>(39,2%) | 130<br>(39,8%) | 126<br>(42,4%) | 99<br>(43,6%)         | 96<br>(44,0%)  | 96<br>(48,0%)  |
| <b>PSSD skor annarra einkenna, sjúklingar með upphafsskor &gt; 0</b> | 347            | 327            | 297            | 228                   | 219            | 201            |
| <b>Skor annarra einkenna = 0, n (%)</b>                              | 102<br>(29,4%) | 94<br>(28,7%)  | 98<br>(33,0%)  | 71<br>(31,1%)         | 69<br>(31,5%)  | 76<br>(37,8%)  |

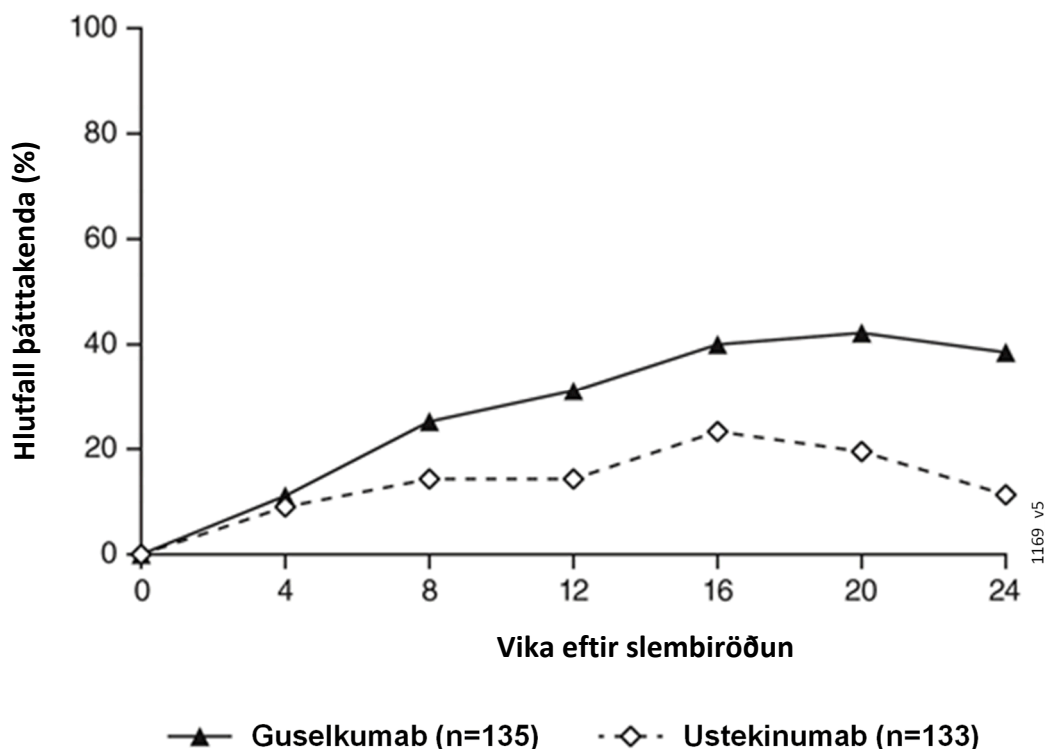
Í VOYAGE 2 fengu sjúklingar sem fengu guselkumab marktækt meiri ávinning miðað við upphafsgildi samanborið við lyfleysu með tilliti til heilsutengdra lífsgæða, kvíða og þunglyndis og takmarkana til vinnu í viku 16, mælt með 36-atriða styttri útgáfu (SF-36) spurningakönnunar um heilbrigði, HADS (*Hospital Anxiety and Depression Scale*) og WLQ (*Work Limitations Questionnaire*). Ávinningur samkvæmt SF-36, HADS og WLQ hélst allur út viku 48 og í opna fasanum út viku 252 hjá sjúklingum sem slembiræðið var til að fá viðhaldsmeðferð í viku 28.

#### NAVIGATE

Í NAVIGATE rannsókninni var verkun guselkumabs könnuð hjá sjúklingum sem fengu ófullnægjandi svörun (þ.e. höfðu ekki náð „ekki til staðar“ eða „minniháttar“ svörun skilgreint sem IGA  $\geq 2$ ) með ustekinumabi í viku 16. Allir sjúklingar ( $N = 871$ ) fengu í opinni rannsókn ustekinumab ( $45 \text{ mg} \leq 100 \text{ kg}$  og  $90 \text{ mg} > 100 \text{ kg}$ ) í viku 0 og 4. Í viku 16 var 268 sjúklingum með IGA skor  $\geq 2$  slembiræðið til að halda áfram meðferð með ustekinumabi ( $N = 133$ ) á 12 vikna fresti eða hefja meðferð með guselkumabi ( $N = 135$ ) í viku 16, 20 og á 8 vikna fresti eftir það. Upphafseinkenni slembiræðra sjúklinga voru svipuð og í VOYAGE 1 og 2.

Aðalendapunktur eftir slembiröðun var sá fjöldi heimsókna eftir slembiröðun á milli viku 12 og 24 þar sem sjúklingar höfðu náð IGA 0/1 skori og fengið  $\geq 2$  stiga ávinning. Sjúklingar voru rannsakaðir með fjögurra vikna millibili í fjórum heimsóknum alls. Meðal sjúklinga sem höfðu ófullnægjandi svörun með ustekinumabi, á þeim tíma sem slembiröðun var gerð, kom fram marktækt meiri ávinningur verkunar hjá sjúklingum þar sem skipt var í meðferð með guselkumabi samanborið við sjúklinga sem héldu áfram meðferð með ustekinumabi. Á milli 12 og 24 vikum eftir slembiröðun höfðu sjúklingar sem fengu guselkumab tvisvar sinnum oftár náð IGA 0/1 skori ásamt  $\geq 2$  stiga ávinningi en sjúklingar sem fengu ustekinumab (meðaltal 1,5 á móti 0,7 heimsóknum,  $p < 0,001$ ). Tólf vikum eftir slembiröðun náði auk þess herra hlutfall sjúklinga sem fékk guselkumab ávinningi í IGA 0/1 skori samanborið við sjúklinga sem fengu ustekinumab (31,1% samanborið við 14,3%,  $p = 0,001$ ) og PASI 90 svörun (48% samanborið við 23%,  $p < 0,001$ ). Munur í svörun kom fram strax 4 vikum eftir að slembiröðun var gerð (11,1% og 9,0%) og náði hámarki 24 vikum eftir að slembiröðun var gerð (sjá mynd 3). Ekkert nýtt kom fram varðandi öryggi hjá sjúklingum þar sem skipt var úr ustekinumabi í guselkumab.

**Mynd 3: Hlutfall sjúklinga sem náðu IGA skori „ekki til staðar“ (0) eða „minniháttar“ (1) og að minnsta kosti 2 stiga ávinningi í IGA í heimsóknum frá viku 0 út viku 24 eftir slembiröðun í NAVIGATE**



#### ECLIPSE

Öryggi og verkun guselkumabs voru einnig rannsökuð í tvíblindri rannsókn með samanburði við secukinumab. Sjúklingum var slembiraðað til þess að fá guselkumab (N = 534, 100 mg í viku 0, 4 og síðan á 8 vikna fresti eftir það) eða secukinumab (N = 514, 300 mg í viku 0, 1, 2, 3, 4 og síðan á 4 vikna fresti eftir það). Síðasti skammturinn var í viku 44 fyrir báða meðferðarhópa.

Einkenni sjúkdóms í upphafi rannsóknar voru sambærileg, þýðið var með miðlungsmikinn til verulegan skellusóra með miðgildi líkamsyfirborðs 20%, miðgildi PASI skors 18 og IGA skor sem telst alvarlegt hjá 24% sjúklinga.

Guselkumab sýndi yfirburði fram yfir secukinumab samkvæmt aðalendpunkti sem var PASI 90 svörun í viku 48 (84,5% á móti 70,0%,  $p < 0,001$ ). Samanburður á PASI svörunarhlutfalli er sýndur í töflu 8.

**Tafla 8: PASI svörunarhlutfall í ECLIPSE**

|                                          | Fjöldi sjúklinga (%)     |                       |
|------------------------------------------|--------------------------|-----------------------|
|                                          | guselkumab (N = 534)     | secukinumab (N = 514) |
| <b>Aðalendapunktur</b>                   |                          |                       |
| PASI 90 svörun í viku 48                 | 451 (84,5%) <sup>a</sup> | 360 (70,0%)           |
| <b>Helstu aukaendapunktur</b>            |                          |                       |
| PASI 75 svörun í bæði viku 12 og viku 48 | 452 (84,6%) <sup>b</sup> | 412 (80,2%)           |
| PASI 75 svörun í viku 12                 | 477 (89,3%) <sup>c</sup> | 471 (91,6%)           |
| PASI 90 svörun í viku 12                 | 369 (69,1%) <sup>c</sup> | 391 (76,1%)           |
| PASI 100 svörun í viku 48                | 311 (58,2%) <sup>c</sup> | 249 (48,4%)           |

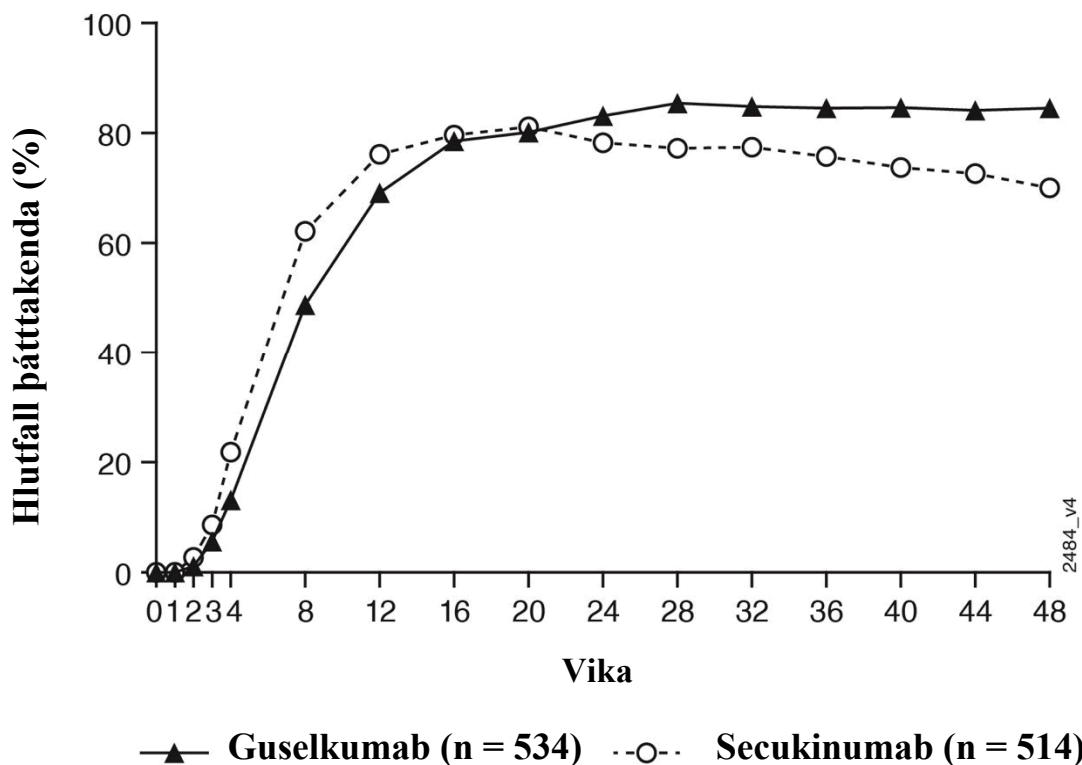
<sup>a</sup>  $p < 0,001$  fyrir yfirburði

<sup>b</sup>  $p < 0,001$  fyrir jafngildi,  $p = 0,062$  fyrir yfirburði

<sup>c</sup> formleg tölfræðiprófun var ekki framkvæmd

PASI 90 svörunarhlutfall fyrir guselkumab og secukinumab út viku 48 er sýnt á mynd 4.

**Mynd 4: Hlutfall sjúklinga sem náðu PASI 90 svörun í heimsóknunum út viku 48 (sjúklingum slembiraðað í viku 0) í ECLIPSE**



## Börn

### Skellusóri hjá börnum

Öryggi og verkun guselkumabs voru metin í einni slembaðri, fjölsetra rannsókn með samanburði við lyfleysu og virkt líffræðilegt samanburðarlyf (PROTOSTAR) hjá 120 börnum á aldrinum 6 til 17 ára með miðlungsmikinn og verulegan skellusóra þar sem ljósameðferð eða altæk meðferð var viðeigandi og þar sem ekki hafðist náðist viðunandi stjórn á sjúkdómnum með ljósameðferð og/eða útvortis meðferðum. PROTOSTAR var framkvæmd í tveimur hlutum. Hluti 1 fól í sér 16 vikna slembað tímabil með samanburði við lyfleysu og virkt samanburðarlyf sem fylgt var eftir með tímabili án samanburðar þar sem hlé var gert á meðferð og hún hafin á ný eða meðferð hafin í fyrsta sinn með guselkumabi út viku 52. Hluti 2 fól í sér opinn meðferðararm með guselkumabi út viku 52.

Sjúklingar sem tóku þátt voru með IGA skor  $\geq 3$  á 5 stiga skala fyrir heildaralvarleika sjúkdóms, PASI skor  $\geq 12$ , líkamsyfirborð sem hafði orðið fyrir áhrifum var að lágmarki  $\geq 10\%$  og a.m.k. eitt eftirfarandi: 1) mjög þykkar vefjaskemmdir, 2) klínískt marktæk áhrif á andlit, kynfæri eða hendur/fætur, 3) PASI  $\geq 20$ , 4) líkamsyfirborð  $> 20\%$ , eða 5) IGA = 4. Einstaklingar með dropasóra, sóra ásamt roða eða graftarbólusóra voru útilokaði frá þátttöku.

Í hluta 1 var 92 sjúklingum á aldrinum 6 til 17 ára slembiraðað til að fá inndælingu undir húð, annað hvort með guselkumabi (n = 41) eða lyfleysu (n = 25) í viku 0, 4 og 12 eða með virku líffræðilegu samanburðarlyfi (n = 26) vikulega. Í hluta 2 voru 28 unglingar til viðbótar á aldrinum 12 til 17 ára skráðir til þátttöku og fengu inndælingu undir húð með guselkumabi í viku 0, 4 og á átta vikna fresti eftir það. Sjúklingar sem vógu minna en 70 kg í hópnum sem fékk guselkumab fengu 1,3 mg/kg með 45 mg/0,45 ml áfylltum lyfjapenna og sjúklingar sem vógu 70 kg eða meira fengu 100 mg með áfylltri sprautu.

Samhliða aðalendapunkturarnir voru hlutfall sjúklinga sem náði PASI 75 svörun og hlutfall sjúklinga sem náði IGA skori sem nam 0 (ekki til staðar) eða 1 (minniháttar) í viku 16. Aukaendapunktur voru

m.a. en ekki takmarkaðir við hlutfall sjúklinga sem náði PASI 90 svörun, IGA skor sem nam 0 (minniháttar) eða PASI 100 svörun í viku 16.

Hjá sjúklingunum 92 í samanburðarluta rannsóknarinnar voru lýðfræðileg einkenni í upphafi almennt sambærileg í öllum meðferðarhópunum. Á heildina litið voru yfir 55% karlkyns, 85% voru hvítir einstaklingar, meðallíkamsþyngd var u.þ.b. 57,3 kg og meðalaldurinn var 12,9 ár en 33% sjúklinganna voru yngri en 12 ára.

Einkenni sjúkdóms í upphafi voru almennt sambærileg í öllum meðferðarhópum og miðgildi líkamsyfirborðs í upphafi var 20%, miðgildi PASI skors í upphafi var u.þ.b. 17, IGA skor sem telst alvarlegt kom fram hjá 20% (lyfleysa) og 24% (guselkumab) sjúklinga og 3,3% sjúklinga höfðu sögu um sóraliðagigt.

#### Húðsjúkdómur í heild

Meðferð með guselkumabi leiddi til marktæks ávinnings í mælingum á virkni sjúkdóms samanborið við lyfleysu í viku 16. Lykilniðurstöður verkunar fyrir endapunkta rannsóknarinnar eru sýndar í töflu 9 hér fyrir neðan.

**Tafla 9: Samantekt á endapunktum í viku 16 í PROTOSTAR**

|                                                                      | <b>Lyfleysa<br/>(N = 25)</b> | <b>Guselkumab<br/>(N = 41)</b> | <b>P-gildi</b> |
|----------------------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------|----------------|
| IGA skor „ekki til staðar“ (0) eða minniháttar (1), n (%)            | 4 (16,0%)                    | 27 (65,9%)                     | <0,001         |
| IGA skor „ekki til staðar“ (0), n (%)                                | 1 (4,0%)                     | 16 (39,0%)                     | 0,004          |
| PASI 75 svörun, n (%)                                                | 5 (20,0%)                    | 31 (75,6%)                     | <0,001         |
| PASI 90 svörun, n (%)                                                | 4 (16,0%)                    | 23 (56,1%)                     | 0,003          |
| PASI 100 svörun, n (%)                                               | 0                            | 14 (34,1%)                     | 0,002          |
| Breyting á CDLQI frá upphafi, LS meðalbreyting (95% CI) <sup>a</sup> | -1,88 (-3,81; 0,05)          | -7,28 (-8,87; -5,68)           | <0,001         |

CDLQI = kvarði til að meta áhrif húðvandamáls á heilsutengd lífsgæði hjá börnum

<sup>a</sup> LS meðalbreyting = meðalbreyting minnstu fervika

Eftir 16 vikna tímabilið með samanburði við lyfleysu í hluta 1 í PROTOSTAR var meðferð hætt hjá þeim sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með guselkumabi og náðu PASI 90 í viku 16. Vart varð við tap á PASI 90 svörun strax 12 vikum eftir að meðferð var hætt með guselkumabi og miðgildi tíma fram að tapi á PASI 90 svörun var u.þ.b. 24 vikur. Meðal sjúklinga sem fengu meðferð með guselkumabi en náðu ekki PASI 90 svörun í viku 16 sýndu 72,2% sjúklinga sem fengu áfram meðferð með guselkumabi í 32 vikur í viðbót PASI 75 svörun í viku 52 og 61,1% náði PASI 90 svörun í viku 52.

Af þeim sjúklingum sem var slembiraðað til að fá lyfleysu í viku 0, náðu ekki PASI 90 svörun í viku 16 og skiptu yfir í meðferð með guselkumabi náðu 95,0% PASI 75 svörun og 65,0% náðu PASI 90 svörun í viku 52.

## **5.2 Lyfjahlörf**

### Börn

Lágþéttni guselkumabs í sermi við jafnvægi var náð í viku 20 hjá börnum 6 til 17 ára með miðlungsmikinn og verulegan skellusóra sem fengu meðferð með guselkumab innðælingu undir húð með 45 mg/0,45 ml áfyllta lyfjapennanum eða 100 mg áfylltu sprautunni (sjá kafla 4.2) og var innan marka þess sem sást hjá fullorðnum.

Ráðlögð skammtaáætlun veitir svipaða fyrirsjáanlega útsetningu í sermi fyrir guselkumabi hjá börnum með skellusóra og hjá fullorðnum á öllu líkamsþyngdarbilinu.

## Fullorðnir

### Frásög

Eftir staka 100 mg inndælingu undir húð hjá heilbrigðum einstaklingum náði guselkumab meðaltals ( $\pm$  staðalfrávik) hámarksþéttni í sermi ( $C_{\max}$ ) sem nam  $8,09 \pm 3,68$  míkrog/ml um það bil 5,5 dögum eftir skammt. Nýting guselkumabs eftir staka 100 mg inndælingu undir húð var metin um það bil 49% hjá heilbrigðum einstaklingum.

Jafnvægisþéttni guselkumabs í sermi hjá sjúklingum með skellusóra var náð í viku 20 eftir gjöf 100 mg af guselkumabi undir húð í viku 0 og 4 og á 8 vikna fresti eftir það. Meðaltals ( $\pm$  staðalfrávik) lágbéttni guselkumabs í sermi við jafnvægi í tveimur 3. stigs rannsóknum hjá sjúklingum með skellusóra var  $1,15 \pm 0,73$  míkrog/ml og  $1,23 \pm 0,84$  míkrog/ml.

### Dreifing

Meðalgildi dreifingarrúmmáls í lokafasa ( $V_z$ ) eftir gjöf staks skammts í bláæð hjá heilbrigðum einstaklingum var um það bil 7 til 10 l í öllum rannsóknum.

### Umbrot

Nákvæmur umbrotsferill guselkumabs er ekki þekktur. Sem IgG einstofna mótefni manna er búist við því að guselkumab verði brotið niður í smærri peptíð og aminosýrur eftir niðurbrotsleiðum á sama hátt og innrænt IgG.

### Brotthvarf

Altæk meðalúthreinsun eftir gjöf staks skammts í bláæð hjá heilbrigðum einstaklingum var á bilinu 0,288 til 0,479 l/sólarhring í öllum rannsóknum. Meðalgildi helmingunartíma ( $t_{1/2}$ ) guselkumabs var um það bil 17 dagar hjá heilbrigðum einstaklingum og um það bil 15 til 18 dagar hjá sjúklingum með skellusóra í öllum rannsóknum.

Þýðisgreining lyfjahvarfa gaf til kynna að samhliðanotkun bólgueyðandi verkjalyfja (NSAID), barkstera til inntöku og hefðbundinna tilbúinna sjúkdómstemplandi gigtarlyfja (csDMARD), svo sem metótrexats, hafði ekki áhrif á úthreinsun guselkumabs.

### Línulegt/ólinulegt samband

Altæk útsetning fyrir guselkumabi ( $C_{\max}$  og AUC) jókst um það bil í réttu hlutfalli við skammta eftir inndælingu undir húð með stökum skömmtum á bilinu 10 mg til 300 mg hjá heilbrigðum einstaklingum eða sjúklingum með skellusóra.

### Sjúklingar með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi

Engin sérstök rannsókn hefur verið gerð til að ákvarða áhrif skertrar nýrna- eða lifrarstarfsemi á lyfjahvörf guselkumabs. Búist er við að brotthvarf guselkumabs, IgG einstofna mótefnis, um nýru sé lítið og hafi hverfandi þýðingu; eins er ekki búist við því að skert lifrarstarfsemi hafi áhrif á úthreinsun guselkumabs þar sem brotthvarf IgG einstofna mótefna er aðallega með niðurbroti innan frumu. Byggt á þýðisgreiningu lyfjahvarfa hjá fullorðnum, höfðu hvorki kreatínínúthreinsun né lifrarstarfsemi marktæk áhrif á úthreinsun guselkumabs.

### Líkamsþyngd

Úthreinsun og dreifingarrúmmál guselkumabs jókst með aukinni líkamsþyngd og skammtaaðlögun vegna líkamsþyngdar allt að 40 kg.

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á æxlun og þroska fyrir og eftir fæðingu.

Í rannsóknum á eiturverkun eftir endurtekna skammta hjá cynomolgus öpum þoldist guselkumab vel eftir gjöf í bláæð og undir húð. Vikuleg 50 mg/kg gjöf undir húð hjá öpum leiddi til útsetningar (AUC) sem var að minnsta kosti 23 sinnum hámarks klínísk útsetning eftir gjöf 200 mg skammts í bláæð. Auk þess komu hvorki ónæmiseitrun né lyfjafræðilegar aukaverkanir á hjarta- og æðar fram meðan á rannsóknum á eiturverkun eftir endurtekna skammta stóð eða í marksækinni rannsókn á öryggi á hjarta og æðar hjá cynomolgus öpum.

Engar forstigsbreytingar komu fram í vefjameinafræðilegu mati hjá dýrum sem fengu meðferð í allt að 24 vikur eða að loknu 12 vikna batatímabili þegar virka efnið var mælanlegt í sermi.

Engar rannsóknir á stökkbreytingum eða krabbameinsvaldandi áhrifum hafa verið gerðar með guselkumabi.

Ekki var hægt að greina guselkumab í mjólk cynomolgus apa, mælt á degi 28 eftir fæðingu.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

Histidín  
Histidín monóhýdróklóríð monóhýdrat  
Pólýsorbit 80 (E433)  
Súkrósi  
Vatn fyrir stungulyf

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

### 6.3 Geymsluþol

2 ár.

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C – 8°C). Má ekki frjósa.  
Geymið áfyllta lyfjapennann í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

### 6.5 Gerð fláts og innihald

0,45 ml lausn í áfylltri glersprautu í einnota áfylltum lyfjapenna með sjálfvirkri nálarvörn og færanlegum stimpli til að velja skammta.

Tremfya fæst í pakkningum með einum áfylltum lyfjapenna.

### 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Eftir að áfyllti lyfjapenninn er tekinn úr kæli skal geyma áfyllta lyfjapennann í öskjunni og láta ná stofuhita með því að biða í 30 mínútur áður en Tremfya er gefið. Ekki má hrista áfyllta lyfjapennann.



Ráðlagt er að skoða áfyllta lyfjapennann fyrir notkun. Lausnin skal vera tær, litlaus til ljósgul og getur innihaldið nokkrar hvítar eða glærar agnir. Ekki skal nota Tremfya ef lausnin er skýjuð eða hefur litast eða inniheldur stærri agnir.

Hverri pakkningu fylgir bæklingurinn „Leiðbeiningar um notkun“ sem lýsir nákvæmlega undirbúningi og gjöf áfyllta lyfjapennans.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/17/1234/012 1 áfylltur lyfjapenni

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 10. nóvember 2017  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 15. júlí 2022

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>

## 1. HEITI LYFS

Tremfya 100 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver áfyllt sprauta inniheldur 100 mg af guselkumabi í 1 ml lausn.

Guselkumab er að öllu leyti manna ónæmisglóbúlín G1 lamda (IgG1 $\lambda$ ) einstofna mótefni (mAb) framleitt í eggjastokkafrumum úr kínverskum hömstrum með DNA samrunaerfðatækni.

### Hjálparefni með þekkta verkun

Lyfið inniheldur 0,5 mg af pólýsorbati 80 (E433) í hverri áfylltri sprautu sem jafngildir 0,5 mg/ml.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn (stungulyf)

Lausnin er tær og litlaus til ljósgul og getur innihaldið nokkrar hvítar eða glærar agnir, með áætluðu pH sem er 5,8 og osmósúþéttni sem er u.þ.b. 367,5 mOsm/l.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

#### Skellusóri hjá fullorðnum

Tremfya er ætlað til meðferðar á miðlungsmiklum og verulegum skellusóra (*plaque psoriasis*) hjá fullorðnum þegar altæk meðferð á við.

#### Skellusóri hjá börnum

Tremfya er ætlað til meðferðar á miðlungsmiklum og verulegum skellusóra hjá börnum og unglingum frá 6 ára aldri þegar altæk meðferð á við.

#### Sóraliðagigt

Tremfya, eitt sér eða samhliða metótrexati, er ætlað til meðferðar við virkri sóraliðagigt (*psoriatic arthritis*) hjá fullorðnum sjúklingum þegar svörun við fyrri meðferð með sjúkdómstemprandi gigtarlyfi (*disease-modifying antirheumatic drug* [DMARD]) hefur ekki verið fullnægjandi eða hún þolist ekki (sjá kafla 5.1).

#### Sáraristilbólga

Tremfya er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með miðlungs- eða verulega virka sáraristilbólgu sem hafa sýnt ófullnægjandi svörun, hætt að svara eða ekki þolað meðferð með hefðbundnum lyfjum eða líffræðilegum lyfjum.

## Crohns-sjúkdómur

Tremfya er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með miðlungs eða verulega virkan Crohns-sjúkdóm sem hafa sýnt ófullnægjandi svörun, hætt að svara eða þöldu hvorki hefðbundna meðferð né meðferð með líffræðilegum lyfjum.

### **4.2 Skammtar og lyfjagjöf**

Lyfið er ætlað til notkunar undir leiðsögn og eftirliti læknis sem hefur reynslu í greiningu og meðferð á kvillum sem það hefur ábendingu fyrir.

#### Skammtar

##### *Skellusóri hjá fullorðnum*

Ráðlagður skammtur er 100 mg með inndælingu undir húð í viku 0 og viku 4 og síðan viðhaldsskammtur á 8 vikna fresti.

Íhuga skal að hætta meðferð hjá sjúklingum sem ekki hafa sýnt svörun eftir 16 vikna meðferð.

##### *Skellusóri hjá börnum (6 til 17 ára)*

###### Börn frá 6 ára aldri sem vega 40 kg eða meira

Ráðlagður skammtur er 100 mg, gefinn með inndælingu undir húð í viku 0 og viku 4 og fylgt eftir með viðhaldsskammti á 8 vikna fresti.

###### Börn frá 6 ára aldri sem vega minna en 40 kg

Fyrir börn sem vega minna en 40 kg er áfylltur lyfjapenni með 45 mg/0,45 ml fáanlegur. Varðandi skömmtun og lyfjagjöf, sjá kafla 4.2 í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Tremfya 45 mg/0,45 ml áfylltan lyfjapenna.

Íhuga skal að hætta meðferð hjá börnum sem ekki hafa sýnt svörun eftir 24 vikna meðferð.

##### *Sóraliðagigt*

Ráðlagður skammtur er 100 mg með inndælingu undir húð í viku 0 og viku 4 og síðan viðhaldsskammtur á 8 vikna fresti. Hjá sjúklingum sem eru í mikilli hættu á að fá liðskemmdir samkvæmt klínísku mati má íhuga að gefa 100 mg skammt á 4 vikna fresti (sjá kafla 5.1).

Íhuga skal að hætta meðferð hjá sjúklingum sem ekki hafa sýnt neina svörun eftir 24 vikna meðferð.

##### *Sáraristilbólga*

Gjöf annars tveggja eftirfarandi innleiðsluskammta er ráðlögð:

- 200 mg gefin með innrennsli í bláæð í viku 0, viku 4 og viku 8. Sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Tremfya 200 mg innrennslisþykkní, lausn.
- eða
- 400 mg gefin með inndælingu undir húð (með tveimur inndælingum í röð sem hvor inniheldur 200 mg) í viku 0, viku 4 og viku 8. Sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Tremfya 200 mg stungulyf, lausn.

Eftir að gjöf innleiðsluskammta er lokið er ráðlagður viðhaldsskammtur 100 mg, gefinn með inndælingu undir húð frá viku 16 á 8 vikna fresti. Að öðrum kosti má íhuga, hjá sjúklingum sem sýna ekki nægilegan ávinning af innleiðslumeðferðinni samkvæmt klínísku mati, að gefa 200 mg viðhaldsskammt með inndælingu undir húð á 4 vikna fresti frá viku 12 (sjá kafla 5.1). Fyrir 200 mg skammt, sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Tremfya 200 mg stungulyf, lausn.

Halda má áfram notkun ónæmisstýrandi lyfja og/eða barkstera meðan á meðferð með guselkumabi stendur. Hjá sjúklingum sem hafa svarað meðferð með guselkumabi, má minnka skammta af barksterum eða hætta notkun þeirra í samræmi við hefðbundna starfshætti.

Íhuga skal að hætta meðferð hjá sjúklingum sem hafa ekki sýnt nein merki um ávinning meðferðar eftir 24 vikna meðferð.

#### *Crohns-sjúkdómur*

Gjöf annars tveggja eftirfarandi innleiðsluskammta er ráðlögð:

- 200 mg gefin með innrennsli í bláæð í viku 0, viku 4 og viku 8. Sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Tremfya 200 mg innrennslisþykknir, lausn.

eða

- 400 mg gefin með inndælingu undir húð (með tveimur inndælingum í röð sem hvor inniheldur 200 mg) í viku 0, viku 4 og viku 8. Sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Tremfya 200 mg stungulyf, lausn.

Eftir að gjöf innleiðsluskammts er lokið er ráðlagður viðhaldsskammtur 100 mg, gefinn með inndælingu undir húð frá viku 16 á 8 vikna fresti. Að öðrum kosti má íhuga, hjá sjúklingum sem sýna ekki nægilegan ávinning af innleiðslumeðferðinni samkvæmt klínísku mati, að gefa 200 mg viðhaldsskammt með inndælingu undir húð á 4 vikna fresti frá viku 12 (sjá kafla 5.1). Fyrir 200 mg skammt, sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Tremfya 200 mg stungulyf, lausn.

Halda má áfram notkun ónæmistemprandi lyfja og/eða barkstera meðan á meðferð með guselkumabi stendur. Hjá sjúklingum sem hafa svarað meðferð með guselkumabi, má minnka skammta af barksterum eða hætta notkun þeirra í samræmi við hefðbundna starfshætti.

Íhuga skal að hætta meðferð hjá sjúklingum sem hafa ekki sýnt nein merki um ávinning meðferðar eftir 24 vikna meðferð.

#### Skammti sleppt

Ef skammtur fellur niður á að gefa hann eins fljótt og mögulegt er. Eftir það á að halda áfram samkvæmt venjubundinni skammtaáætlun.

#### Sérstakir sjúklingahópar

##### *Aldraðir*

Ekki er þörf á skammtaáðlögun (sjá kafla 5.2).

Takmarkaðar upplýsingar eru fyrirbyggjandi hjá sjúklingum  $\geq 65$  ára og mjög takmarkaðar upplýsingar hjá sjúklingum  $\geq 75$  ára (sjá kafla 5.2).

##### *Skert nýrna- eða lifrarástarfsemi*

Tremfya hefur ekki verið rannsakað hjá þessum sjúklingahópi. Yfirleitt er ekki gert ráð fyrir að þetta ástand hafi marktæk áhrif á lyfjahlvörf einstofna mótefna og skammtaáðlögun því ekki talin nauðsynleg. Ekki er hægt að ráðleggja skammta. Sjá nánari upplýsingar um brotthvarf guselkumabs í kafla 5.2.

##### *Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Tremfya hjá sjúklingum yngri en 18 ára með sáraristilbólgu, Crohns-sjúkdóm eða sóraliðagigt eða hjá sjúklingum yngri en 6 ára með sóra. Engar upplýsingar liggja fyrir.

#### Lyfjagjöf

Til notkunar undir húð eingöngu. Svæði fyrir inndælingu eru m.a. kviður, læri og á aftanverðum upphandlegg. Ekki á að sprauta Tremfya í svæði þar sem húðin er viðkvæm, marín, rauð, hörð, þykk eða flögnuð. Ef hægt er skal forðast að velja húðsvæði sem sýna merki um sóra sem stungustað.

Eftir viðeigandi þjálfun í tækni við inndælingu undir húð geta fullorðnir sjúklingar eða umönnunaraðilar sprautað Tremfya ef lækni ákveður að það sé viðeigandi. Læknirinn skal því tryggja viðeigandi lækisfræðilega eftirfylgni með sjúklingum. Fullorðnum sjúklingum eða umönnunaraðilum

skal leiðbeint að sprauta fullum skammti af lausn samkvæmt „Leiðbeiningum um notkun“ sem fylgja með í öskjunni. Börn eiga ekki að gefa sér Tremfya sjálf. Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um undirbúning lyfsins fyrir gjöf.

### 4.3 Frábendingar

Alvarlegt ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Virkar sýkingar sem hafa klíniska þýðingu (t.d. virkir berklar, sjá kafla 4.4).

### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

#### Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

#### Sýkingar

Guselkumab getur aukið hættu á sýkingum. Meðferð skal ekki hefja hjá sjúklingum með virka sýkingu sem hefur klíniska þýðingu fyrr en sýkingin hefur gengið til baka eða er nægilega meðhöndluð.

Sjúklingum sem fá meðferð með guselkumabi skal leiðbeint um að leita til læknis ef teikn eða einkenni langvinnrar sýkingar eða bráðasýkingar sem hafa klíniska þýðingu koma fram. Ef sjúklingur fær sýkingu sem hefur klíniska þýðingu eða alvarlega sýkingu eða svarar ekki viðtekinni meðferð skal fylgjast náið með sjúklingnum og hætta meðferð þar til sýkingin hefur gengið til baka.

#### Mat á berklum fyrir meðferð

Áður en meðferð er hafin skal meta sjúklinga með tilliti til berklasýkingar. Hjá sjúklingum sem fá meðferð með guselkumabi skal fylgjast með teiknum eða einkennum berkla meðan á meðferð stendur og eftir hana. Íhuga skal meðferð við berklum áður en meðferð er hafin hjá sjúklingum með sögu um dulda eða virka berkla þegar ekki er hægt að staðfesta meðferðarleiðir.

#### Ofnæmi

Greint hefur verið frá alvarlegum ofnæmisviðbrögðum, þ.m.t. bráðafnæmi, eftir markaðssetningu (sjá kafla 4.8). Nokkur tilfelli alvarlegra ofnæmisviðbragða komu fram nokkrum dögum eftir meðferð með guselkumabi, m.a. ofsakláði og mæði. Ef alvarleg ofnæmisviðbrögð koma fram skal gjöf guselkumabs hætt samstundis og viðeigandi meðferð hafin.

#### Hækkunar á lifrartransamínösum

Í klínískum rannsóknum á sóraliðagigt sást aukin tíðni hækkana á lifrarentímum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með guselkumabi á 4 vikna fresti samanborið við sjúklinga sem fengu meðferð með guselkumabi á 8 vikna fresti eða með lyfleysu (sjá kafla 4.8).

Þegar guselkumab er gefið á 4 vikna fresti við sóraliðagigt er ráðlagt að mæla gildi lifrarentíma í upphafi og síðan samkvæmt hefðbundinni meðhöndlun sjúklings. Ef hækkunir á alanín amínótransferasa [ALAT] eða asparat amínótransferasa [ASAT] koma fram og ef grunur er um lifrarskaða af völdum lyfs skal gera tímabundið hlé á meðferð þar til búið er að útiloka greininguna.

#### Ónæmisáðgerðir

Áður en meðferð er hafin skal íhuga að ljúka öllum viðeigandi ónæmisáðgerðum samkvæmt gildandi leiðbeiningum um ónæmisáðgerðir. Ekki skal samtímis nota lifandi bóluefni hjá sjúklingum sem fá

meðferð með guselkumabi. Engar upplýsingar eru fyrirliggjandi um svörun við lifandi eða óvirkum bóluefnum.

Fyrir bólusetningu með lifandi veirubóluefnum eða lifandi bakteríubóluefnum skal gera hlé á meðferð í a.m.k. 12 vikur eftir síðasta skammt og meðferð má hefja að nýju a.m.k. 2 vikum eftir bólusetningu. Læknar skulu kynna sér samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) fyrir viðkomandi bóluefni fyrir viðbótarupplýsingar og leiðbeiningar um samhliðanotkun ónæmisbælandi lyfja eftir bólusetningu.

#### Hjálparefni með þekkta verkun

##### *Pólýsorbát 80*

Lyfið inniheldur 0,5 mg af pólýsorbati 80 (E433) í hverri áfylltri sprautu sem jafngildir 0,5 mg/ml. Pólýsorbót gætu valdið ofnæmisviðbrögðum.

#### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

##### Milliverkanir við CYP450 hvarfefni

Í 1. stigs rannsókn hjá sjúklingum með miðlungsmikinn eða verulegan skellusóra hafði breyting á altækri útsetningu ( $C_{max}$  og  $AUC_{inf}$ ) fyrir midazolami, S-warfarini, omeprazoli, dextrometorfani og koffeini eftir stakan skammt af guselkumabi ekki klíniska þýðingu, sem gefur til kynna að milliverkanir guselkumabs og hvarfefna ýmissa CYP ensíma (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP1A2) eru ólíklegar. Ekki er þörf á skammtaaðlögun þegar guselkumab er gefið samhliða CYP450 hvarfefnum.

##### Samhliða ónæmisbælandi meðferð eða ljósameðferð

Í rannsóknum á sóra hefur ekki verið lagt mat á öryggi og verkun guselkumabs við notkun samhliða ónæmisbælandi lyfjum, þ.m.t. líffræðilegum lyfjum, eða ljósameðferð. Í rannsóknum á sóraliðagigt virtist notkun samhliða metótrexati ekki hafa áhrif á öryggi eða verkun guselkumabs.

Í rannsóknum á sáraristilbólgu og Crohns-sjúkdómi virtist samhliðanotkun ónæmisstýrandi lyfja (t.d. azatíoprín, 6-merkaptópúrín [6-MP]) eða barkstera ekki hafa áhrif á öryggi eða verkun guselkumabs.

#### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

##### Konur sem geta orðið þungaðar

Konur sem geta orðið þungaðar skulu nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og að minnsta kosti í 12 vikur eftir að meðferð lýkur.

##### Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun guselkumabs hjá þunguðum konum. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, þroska fósturvísu/fóstra, fæðingu eða þroska eftir fæðingu (sjá kafla 5.3). Til öryggis ætti að forðast notkun Tremfya á meðgöngu.

##### Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort guselkumab skilst út í brjóstamjólk. Hjá mönnum er þekkt að IgG skilst út í brjóstamjólk fyrstu dagana eftir fæðingu og þéttinn minnkar síðan og verður lág stuttu síðar. Þess vegna er ekki hægt að útiloka hættu fyrir brjóstmylkinginn á þessu tímabili. Vega skal og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með Tremfya. Sjá kafla 5.3 fyrir upplýsingar um útskilnað guselkumabs í mjólk hjá dýrum (cynomolgus öpum).

## Frjósemi

Áhrif guselkumabs á frjósemi hjá mönnum hafa ekki verið metin. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa með tilliti til frjósemi (sjá kafla 5.3).

### 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Tremfya hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

### 4.8 Aukaverkanir

#### Samantekt á öryggi

Algengasta aukaverkunin var sýking í öndunarfærum (u.þ.b. 8% sjúklinga í rannsóknum á sáraristilbólgu, 11% sjúklinga í rannsóknum á Crohns-sjúkdómi og 15% sjúklinga í klínískum rannsóknum á sóra og sóraliðagigt).

Heildaröryggi hjá sjúklingum sem fá meðferð með Tremfya er svipað hjá sjúklingum með sóra, sóraliðagigt, sáraristilbólgu og Crohns-sjúkdóm.

#### Tafla yfir aukaverkanir

Tafla 1 sýnir lista yfir aukaverkanir í klínískum rannsóknum á sóra, sóraliðagigt, sáraristilbólgu og Crohns-sjúkdómi, og einnig aukaverkanir sem greint hefur verið frá eftir markaðssetningu. Aukaverkanirnar eru flokkaðar eftir MedDRA líffæraflokkun og tíðni eftir eftirfarandi skilgreiningu: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanir taldar upp eftir minnkandi alvarleika.

**Tafla 1: Listi yfir aukaverkanir**

| Líffæraflokkur                                    | Tíðni           | Aukaverkanir                                  |
|---------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------------------------|
| Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra            | Mjög algengar   | Sýkingar í öndunarfærum                       |
|                                                   | Sjaldgæfar      | Herpesveirusýkingar ( <i>herpes simplex</i> ) |
|                                                   | Sjaldgæfar      | Sveppasýkingar ( <i>tinea</i> )               |
|                                                   | Sjaldgæfar      | Maga- og garnabólga                           |
| Ónæmiskerfi                                       | Mjög sjaldgæfar | Ofnæmi                                        |
|                                                   | Mjög sjaldgæfar | Bráðafnæmi                                    |
| Taugakerfi                                        | Algengar        | Höfuðverkur                                   |
| Meltingarfæri                                     | Algengar        | Niðurgangur                                   |
| Húð og undirhúð                                   | Algengar        | Útbrot                                        |
|                                                   | Sjaldgæfar      | Ofsakláði                                     |
| Stoðkerfi og bandvefur                            | Algengar        | Liðverkir                                     |
| Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað | Algengar        | Viðbrögð á stungustað                         |
| Rannsóknaniðurstöður                              | Algengar        | Hækkun transamínasa                           |
|                                                   | Sjaldgæfar      | Fækkun daufkyrninga                           |

#### Lýsing á völdum aukaverkunum

##### Hækkun transamínasa

Á samanburðartíma með lyfleysu í tveimur 3. stigs klínískum rannsóknum á sóraliðagigt var oftár tilkynnt um hækkun transamínasa sem aukaverkun (þ.m.t. hækkun ALAT, hækkun ASAT, hækkun lifrarentsímá, hækkun transamínasa, óeðlileg próf á lifrarstarfsemi og ofgnótt transamínasa í blóði) í hópnum sem fengu meðferð með guselkumabi (8,6% í hópnum sem fékk 100 mg með inndælingu

undir húð á 4 vikna fresti og 8,3% í hópnum sem fékk 100 mg með inndælingu undir húð á 8 vikna fresti en í hópnum sem fékk lyfleysu (4,6%). Á 1 ári var tilkynnt um aukaverkanir vegna hækkunar transamínasa (eins og hér fyrir ofan) hjá 12,9% sjúklinga í hópnum sem fékk lyfið á 4 vikna fresti og hjá 11,7% sjúklinga í hópnum sem fékk lyfið á 8 vikna fresti.

Samkvæmt rannsóknarstofumælingum, voru flest tilfelli hækkunar transamínasa (ALAT og ASAT)  $\leq 3 \times$  eðlileg efri mörk (ULN). Tíðni hækkunar transamínasa um  $> 3$  til  $\leq 5 \times$  ULN og  $> 5 \times$  ULN var lág og kom oftast fram hjá hópnum sem fékk guselkumab á 4 vikna fresti samanborið við hópinn sem fékk guselkumab á 8 vikna fresti (tafla 2). Svipað tíðnimynstur eftir alvarleika og meðferðarhóp kom fram allt til enda á 2 ára 3. stigs klínískri rannsókn á sóraliðagigt.

**Tafla 2: Tíðni hækkunar transamínasa hjá sjúklingum eftir upphaf í tveimur 3. stigs klínískum rannsóknum á sóraliðagigt**

|                               | Eftir 24 vikur <sup>a</sup>      |                                                                  |                                                                  | Eftir 1 ár <sup>b</sup>                                          |                                                                  |
|-------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
|                               | Lyfleysa<br>N = 370 <sup>c</sup> | guselkumab<br>100 mg á<br>8 vikna fresti<br>N = 373 <sup>c</sup> | guselkumab<br>100 mg á<br>4 vikna fresti<br>N = 371 <sup>c</sup> | guselkumab<br>100 mg á<br>8 vikna fresti<br>N = 373 <sup>c</sup> | guselkumab<br>100 mg á<br>4 vikna fresti<br>N = 371 <sup>c</sup> |
| <b>ALAT</b>                   |                                  |                                                                  |                                                                  |                                                                  |                                                                  |
| $> 1$ til $\leq 3 \times$ ULN | 30,0%                            | 28,2%                                                            | 35,0%                                                            | 33,5%                                                            | 41,2%                                                            |
| $> 3$ til $\leq 5 \times$ ULN | 1,4%                             | 1,1%                                                             | 2,7%                                                             | 1,6%                                                             | 4,6%                                                             |
| $> 5 \times$ ULN              | 0,8%                             | 0,8%                                                             | 1,1%                                                             | 1,1%                                                             | 1,1%                                                             |
| <b>ASAT</b>                   |                                  |                                                                  |                                                                  |                                                                  |                                                                  |
| $> 1$ til $\leq 3 \times$ ULN | 20,0%                            | 18,8%                                                            | 21,6%                                                            | 22,8%                                                            | 27,8%                                                            |
| $> 3$ til $\leq 5 \times$ ULN | 0,5%                             | 1,6%                                                             | 1,6%                                                             | 2,9%                                                             | 3,8%                                                             |
| $> 5 \times$ ULN              | 1,1%                             | 0,5%                                                             | 1,6%                                                             | 0,5%                                                             | 1,6%                                                             |

<sup>a</sup> samanburðartími með lyfleysu.

<sup>b</sup> sjúklingar sem fengu lyfleysu eftir slembiröðun í upphafi og skiptu yfir í guselkumab eru ekki teknir með.

<sup>c</sup> fjöldi sjúklinga þar sem a.m.k. eitt mat hefur verið gert eftir upphaf á tilgreindu rannsóknarstofufrófi á tímabilinu.

Á einu ári í klínísku rannsóknunum á sóra var tíðni hækkunar transamínasa (ALAT og ASAT) fyrir guselkumab skammt á 8 vikna fresti svipuð og tíðnin fyrir guselkumab skammt á 8 vikna fresti í klínísku rannsóknunum á sóraliðagigt. Á 5 árum varð ekki árleg aukning á nýgengi hækkunar transamínasa við guselkumab meðferð. Flest tilfelli hækkunar á transamínasa voru  $\leq 3 \times$  ULN.

Í flestum tilfellum var hækkun transamínasa skammvinn og varð ekki til þess að meðferð væri hætt.

Í sameinuðum 2. stigs og 3. stigs klínískum rannsóknum á Crohns-sjúkdómi, meðan á innleiðslutímabili með samanburði við lyfleysu stóð (vika 0-12), var oftast tilkynnt um aukaverkanir sem fólu í sér hækkun transamínasa (m.a. hækkun ALAT, hækkun ASAT, hækkun lifrarensíma, hækkun transamínasa og hækkun lifrargilda) hjá hópnum sem fengu meðferð með guselkumabi (1,7% sjúklinga) en hjá hópnum sem fékk lyfleysu (0,6% sjúklinga). Í sameinuðu 2. stigs og 3. stigs klínískum rannsóknunum á Crohns-sjúkdómi, meðan á u.þ.b. eins árs tilkynningatímabili stóð, var tilkynnt um aukaverkanir sem fólu í sér hækkun transamínasa (m.a. hækkun ALAT, hækkun ASAT, hækkun lifrarensíma, hækkun transamínasa, óeðlileg lifrarstarfsemi og hækkun lifrargilda) hjá 3,4% sjúklinga í meðferðarhópnum sem fékk 200 mg af guselkumabi undir húð á fjögurra vikna fresti og hjá 4,1% sjúklinga í meðferðarhópnum sem fékk 100 mg af guselkumabi undir húð á átta vikna fresti samanborið við 2,4% í hópnum sem fékk lyfleysu.

Byggt á rannsóknarmati á sameinuðum 2. stigs og 3. stigs klínískum rannsóknum á Crohns-sjúkdómi var tíðni hækkunar á ALAT eða ASAT minni en kom fram í 3. stigs klínískum rannsóknum á sóraliðagigt. Í sameinuðum 2. stigs og 3. stigs klínískum rannsóknum á Crohns-sjúkdómi, meðan á innleiðslutímabili með samanburði við lyfleysu stóð (vika 12), var tilkynnt um hækkun ALAT ( $< 1\%$  sjúklinga) og ASAT ( $< 1\%$  sjúklinga) sem nam  $\geq 3 \times$  ULN hjá sjúklingum sem fengu meðferð með guselkumabi. Í sameinuðum 2. stigs og 3. stigs klínískum rannsóknum á Crohns-sjúkdómi, meðan á u.þ.b. eins árs tilkynningatímabili stóð, var tilkynnt um aukaverkanir sem fólu í sér hækkun ALAT og/eða ASAT sem nam  $\geq 3 \times$  ULN hjá 2,7% sjúklinga í meðferðarhópnum sem fékk 200 mg af



guselkumabi undir húð á fjögurra vikna fresti og hjá 2,6% sjúklinga í meðferðarhópnum sem fékk 100 mg af guselkumabi undir húð á átta vikna fresti samanborið við 1,9% í hópnum sem fékk lyfleysu. Í flestum tilfellum var hækkun transamínasa skammvinn og varð ekki til þess að meðferð væri hætt.

#### *Fækkun daufkyrninga*

Á samanburðartíma með lyfleysu í tveimur 3. stigs klínískum rannsóknum á sóraliðagigt var oftast tilkynnt um aukaverkunina fækkun daufkyrninga í hópnum sem fékk meðferð með guselkumabi (0,9%) en í lyfleysuhópnum (0%). Á einu ári var tilkynnt um aukaverkunina fækkun daufkyrninga hjá 0,9% sjúklinga sem fengu meðferð með guselkumabi. Í flestum tilfellum var fækkun daufkyrninga væg, skammvinn, ekki tengd sýkingu og varð ekki til þess að meðferð væri hætt.

#### *Maga- og garnabólga*

Á samanburðartíma með lyfleysu í tveimur 3. stigs klínískum rannsóknum á sóra kom maga- og garnabólga oftast fyrir í hópnum sem fékk meðferð með guselkumabi (1,1%) en í hópnum sem fékk lyfleysu (0,7%). Út viku 264 greindu 5,8% allra sjúklinga sem fengu meðferð með guselkumabi frá maga- og garnabólgu. Aukaverkunin maga- og garnabólga var ekki alvarleg og leiddi ekki til þess að neinn hætti meðferð með guselkumabi út viku 264. Tíðni maga- og garnabólgu sem kom fram á samanburðartíma með lyfleysu í klínískum rannsóknum á sóraliðagigt var svipuð þeirri sem kom fram í klínísku rannsóknunum á sóra.

#### *Viðbrögð á stungustað*

Í tveimur 3. stigs klínískum rannsóknum á sóra sem stóðu út viku 48 tengdust 0,7% inndælinga með guselkumabi og 0,3% inndælinga með lyfleysu viðbrögðum á stungustað. Út viku 264 tengdust 0,4% inndælinga með guselkumabi viðbrögðum á stungustað. Viðbrögð á stungustað voru almennt væg til miðlungsmikil, engin voru alvarleg og eitt tilfelli leiddi til þess að meðferð með guselkumabi var hætt.

Í tveimur 3. stigs klínískum rannsóknum á sóraliðagigt sem stóðu út viku 24 var fjöldi sjúklinga sem tilkynntu um 1 eða fleiri tilfelli viðbragða á stungustað lítill og aðeins hærri í guselkumab hópnum en í lyfleysuhópnum; 5 (1,3%) sjúklingar í hópnum sem fékk guselkumab á 8 vikna fresti, 4 (1,1%) sjúklingar í hópnum sem fékk guselkumab á 4 vikna fresti og 1 (0,3%) sjúklingur í lyfleysuhópnum. Einn þátttakandi hætti notkun guselkumabs vegna viðbragða á stungustað á meðan samanburðartíma með lyfleysu stóð í klínísku rannsóknunum á sóraliðagigt. Á einu ári var hlutfall sjúklinga sem tilkynnti einu sinni eða oftast viðbrögð á stungustað 1,6% hjá hópnum sem fékk guselkumab á 8 vikna fresti og 2,4% hjá hópnum sem fékk guselkumab á 4 vikna fresti. Í heildina var tíðni inndælinga sem tengdust viðbrögðum á stungustað sem komu fram á samanburðartíma með lyfleysu í klínísku rannsóknunum á sóraliðagigt svipaðar og tíðnin sem kom fram í klínísku rannsóknunum á sóra.

Í 3. stigs klínískri viðhaldsrannsókn á sáraristilbólgu sem stóð út viku 44 var hlutfall sjúklinga sem tilkynnti um 1 eða fleiri tilfelli viðbragða við guselkumabi á stungustað 7,9% (2,5% af inndælingum) í hópnum sem fékk guselkumab 200 mg inndælingu undir húð á 4 vikna fresti (guselkumab 200 mg var gefið sem tvær 100 mg inndælingar í 3. stigs klínísku viðhaldsrannsókninni á sáraristilbólgu) og engin tilfelli viðbragða á stungustað hjá hópnum sem fékk guselkumab 100 mg inndælingu undir húð á 8 vikna fresti. Í flestum tilvikum voru viðbrögð á stungustað væg og engin alvarleg.

Í 2. stigs og 3. stigs klínískum rannsóknum á Crohns-sjúkdómi sem stóðu út viku 48 var hlutfall sjúklinga sem tilkynnti um 1 eða fleiri tilfelli viðbragða á stungustað með guselkumabi 4,1% (0,8% af inndælingum) í meðferðarhópnum sem fékk 200 mg innleiðsluskammt af guselkumabi í bláæð og síðan 200 mg undir húð á 4 vikna fresti og 1,4% (0,6% af inndælingum) sjúklinga í hópnum sem fékk 200 mg innleiðsluskammt af guselkumabi í bláæð og síðan 100 mg undir húð á 8 vikna fresti. Á heildina litið voru viðbrögð á stungustað væg og engin alvarleg.

Í 3. stigs klínískum rannsóknum á Crohns-sjúkdómi sem stóðu út viku 48 var hlutfall sjúklinga sem tilkynnti um 1 eða fleiri tilfelli viðbragða á stungustað með guselkumabi 7% (1,3% af inndælingum) í meðferðarhópnum sem fékk 400 mg innleiðsluskammt af guselkumabi undir húð og síðan 200 mg undir húð á 4 vikna fresti og 4,3% (0,7% af inndælingum) sjúklinga í hópnum sem fékk 400 mg innleiðsluskammt af guselkumabi undir húð og síðan 100 mg undir húð á 8 vikna fresti. Í flestum tilvikum voru viðbrögð á stungustað væg og engin alvarleg.

### *Ónæmissvörun*

Ónæmissvörun guselkumabs var metin með næmri og lyfjapolinni ónæmisgreiningu.

Í sameinaðri greiningu á 2. stigs og 3. stigs rannsóknnum hjá sjúklingum með sóra og sóraliðagigt mynduðu færri en 5% (n = 145) sjúklinga, sem fengu meðferð með guselkumabi, mótefni gegn lyfinu í allt að 52 vikna meðferð. Af þeim sjúklingum sem mynduðu mótefni gegn lyfinu voru um það bil 8% (n = 12) með mótefni sem flokkuð voru sem hlutleysandi, sem samsvarar 0,4% af öllum sjúklingum sem fengu meðferð með guselkumabi. Í sameinaðri greiningu á 3. stigs rannsóknnum hjá sjúklingum með sóra mynduðu um það bil 15% sjúklinga, sem fengu meðferð með guselkumabi, mótefni gegn lyfinu í allt að 264 vikna meðferð. Af þeim sjúklingum sem mynduðu mótefni gegn lyfinu voru um það bil 5% með mótefni sem flokkuð voru sem hlutleysandi, sem samsvarar 0,76% af öllum sjúklingum sem fengu meðferð með guselkumabi. Mótefni gegn lyfinu tengdust ekki minni verkun eða viðbrögðum á stungustað.

Í 3. stigs rannsókninni á börnum mynduðu 18% (n = 21) barna með sóra sem fengu meðferð með guselkumabi mótefni gegn lyfinu allt til viku 44. Af þeim sjúklingum sem mynduðu mótefni gegn lyfinu myndaði enginn mótefni sem flokkuð voru sem hlutleysandi. Mótefni gegn guselkumabi tengdust ekki breytingum á lyfjahvörfum, klínískri verkun eða því að viðbrögð mynduðust á stungustað. Hins vegar er fjöldi sjúklinga sem voru jákvæðir með tilliti til mótefna gegn guselkumabi of lítill til að hægt sé að segja fyrir víst hvort það hafi áhrif á verkun og öryggi guselkumabs.

Í sameinaðri greiningu á 2. stigs og 3. stigs rannsóknnum hjá sjúklingum með sáraristilbólgu sem fengu innleiðslumeðferð í bláæð og síðan meðferð með viðhaldsskammti undir húð, mynduðu u.þ.b. 12% (n = 58) sjúklinga sem fengu meðferð með guselkumabi í allt að 56 vikur mótefni gegn lyfinu. Af þeim sjúklingum sem mynduðu mótefni gegn lyfinu voru u.þ.b. 16% (n = 9) með mótefni sem flokkuð voru sem hlutleysandi, sem samsvarar 2% af öllum sjúklingum sem fengu meðferð með guselkumabi. Í greiningu á 3. stigs rannsókn fram til viku 24 hjá sjúklingum með sáraristilbólgu sem fengu innleiðslumeðferð undir húð og síðan viðhaldsskammt undir húð, mynduðu u.þ.b. 9% (n = 24) sjúklinga sem fengu meðferð með guselkumabi mótefni gegn lyfinu. Af þeim sjúklingum sem mynduðu mótefni gegn lyfinu voru 13% (n = 3) með mótefni sem flokkuð voru sem hlutleysandi mótefni, sem samsvarar 1% af þeim sjúklingum sem fengu meðferð með guselkumabi. Mótefni gegn lyfinu tengdust ekki minni verkun eða viðbrögðum á stungustað.

Í sameinaðri greiningu á 2. stigs og 3. stigs rannsóknnum út viku 48 hjá sjúklingum með Crohns-sjúkdóm sem fengu innleiðslumeðferð í bláæð og síðan meðferð með viðhaldsskammti undir húð mynduðu u.þ.b. 5% (n = 30) sjúklinga sem fengu meðferð með guselkumabi mótefni gegn lyfinu. Af þeim sjúklingum sem mynduðu mótefni gegn lyfinu voru u.þ.b. 7% (n = 2) með mótefni sem flokkuð voru sem hlutleysandi, sem samsvarar 0,3% af öllum sjúklingum sem fengu meðferð með guselkumabi. Í greiningu á 3. stigs rannsókn fram til viku 48 hjá sjúklingum með Crohns-sjúkdóm sem fengu innleiðslumeðferð undir húð og síðan viðhaldsskammt undir húð mynduðu u.þ.b. 9% (n = 24) sjúklinga sem fengu meðferð með guselkumabi mótefni gegn lyfinu. Af þessum sjúklingum voru 13% (n = 3) með mótefni sem flokkuð voru sem hlutleysandi, sem samsvarar 1% af öllum sjúklingum sem fengu meðferð með guselkumabi. Mótefni gegn lyfinu tengdust ekki minni verkun eða viðbrögðum á stungustað.

### Börn

#### *Skellusóri*

Öryggi guselkumabs var metið í 3. stigs rannsókn með samanburði við lyfleysu og virkt lyf hjá börnum með miðlungsmikinn og verulegan skellusóra. Í þessari klínísku rannsókn var lagt mat á öryggi í allt að 52 vikur hjá 120 sjúklingum á aldrinum 6 til 17 ára. Öryggisupplýsingar varðandi guselkumab til inndælingar undir húð með 45 mg/0,45 ml áfyllta lyfjapennanum eða 100 mg áfylltu sprautunni hjá börnum á aldrinum 6 til 17 ára voru í samræmi við þær öryggisupplýsingar sem fram komu í rannsóknnum á skellusóra hjá fullorðnum (sjá kafla 4.2).

## Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

### 4.9 Ofskömmun

Guselkumab var gefið í allt að 1.200 mg skömmum í bláæð og í allt að 400 mg skömmum undir húð í eitt skipti í klínískum rannsóknum án skammtatakmarkandi eiturvekana. Við ofskömmun verður að fylgjast með vísbendingum og einkennum aukaverkana og veita verður viðeigandi einkenameðferð tafarlaust.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisbælandi lyf, interleukínhemlar, ATC-flokkur: L04AC16.

#### Verkunarháttur

Guselkumab er einstofna mótefni manna IgG1λ sem binst sértækt við interleukín 23 (IL-23) prótein með mikilli sértækni og sækni við mótefnabindisetið. IL-23 er boðefni sem kemur að bólgu- og ónæmissvörun. Með því að blokka bindingu IL-23 við viðtaka sína hamlar guselkumab IL-23-háðum frumuboðum og losun bólgumyndandi boðefna.

Gildi IL-23 eru hækkuð í húð sjúklinga með skellusóra. Hjá sjúklingum með sáraristilbólgu eða Crohns-sjúkdóm eru gildi IL-23 hækkuð í ristilvef. Í *in vitro* líkönum var sýnt fram á að guselkumab hamlaði lífvirkni IL-23 með því að blokka milliverkun þess við frumuyfirborð IL-23 viðtaka, trufla boð sem verða fyrir tilstuðlan IL-23, virkjun og keðjuverkun frumuboðefnis. Guselkumab hefur klíníska verkun á skellusóra, sóraliðagigt, sáraristilbólgu og Crohns-sjúkdóm með því að blokka ferla IL-23 boðefna.

Sýnt hefur verið fram á að mergfrumur sem tjá Fc-gamma viðtaka 1 (CD64) séu aðal uppspretta IL-23 í bólguvef sóra, sáraristilbólgu og Crohns-sjúkdóms. Guselkumab hefur sýnt hömlun á IL-23 *in vitro* og bindingu við CD64. Þessar niðurstöður benda til að guselkumab sé fært um að hlutleysa IL-23 í frumum bólgu.

#### Lyfhrif

Í 1. stigs rannsókn leiddi meðferð með guselkumabi til minnkaðrar tjáningar á IL-23/Th17 ferlagnum (*pathway genes*) og tjáningasniðs gena sem tengdust sóra, eins og sýnt var fram á með mRNA greiningu vefjasýna úr húðskemmdum hjá sjúklingum með skellusóra í viku 12, samanborið við upphafsgildi. Í sömu 1. stigs rannsókn leiddi meðferð með guselkumabi til ávinnings í vefjafræðilegum mælingum á sóra í viku 12, m.a. minnkunar í þykkt húðþekju og þéttleika T frumna. Að auki komu fram lægri gildi IL-17A, IL-17F og IL-22 í sermi samanborið við lyfleysu hjá sjúklingum sem fengu meðferð með guselkumabi í 2. stigs og 3. stigs rannsóknum á skellusóra. Þessar niðurstöður voru í samræmi við klínískan árangur sem kom fram með guselkumab meðferð á skellusóra.

Hjá sjúklingum með sóraliðagigt í 3. stigs rannsóknum voru gildi bráðapróteina C-viðbragðspróteina í sermi, amýlóíðs A í sermi og IL-6 og Th17 verkboðefnanna (effector cytokines) IL-17A, IL-17F og IL-22 hækkuð við upphafsgildi. Guselkumab lækkaði gildi þessara próteina innan 4 vikna frá byrjun meðferðar. Guselkumab lækkaði gildi þessara próteina enn frekar eftir viku 24 borið saman við upphafsgildi og einnig við lyfleysu.

Hjá sjúklingum með sáraristilbólgu eða Crohns-sjúkdóm leiddi meðferð með guselkumabi til lækkunar á bólgumerkjum þ.m.t. C-viðbragðspróteini (CRP) og kalprótektíni í hægðum út viku 12 í innleiðslu, sem viðhélst í eins árs viðhaldsmeðferð. Gildi próteinanna IL-17A, IL-22 og IFN $\gamma$  í sermi lækkuðu strax í viku 4 og héldu áfram að lækka út viku 12 í innleiðslu. Guselkumab lækkaði einnig RNA gildi IL-17A, IL-22 og IFN $\gamma$  í vefjasýni slímhúðar úr ristli í viku 12.

### Verkun og öryggi

#### Skellusóri hjá fullorðnum

Verkun og öryggi guselkumabs var metið í þremur slembiröðum, tvíblindum 3. stigs samanburðarrannsóknum með virkum samanburði hjá fullorðnum sjúklingum með miðlungsmikinn eða verulegan skellusóra þegar ljósameðferð eða altæk meðferð var viðeigandi.

#### VOYAGE 1 og VOYAGE 2

Í tveimur rannsóknum (VOYAGE 1 og VOYAGE 2) var verkun og öryggi guselkumabs metið samanborið við lyfleysu og adalimumab hjá 1.829 fullorðnum sjúklingum. Sjúklingar sem fengu guselkumab (N = 825) eftir slembiröðun fengu 100 mg í viku 0 og 4 og eftir það á 8 vikna fresti út viku 48 (VOYAGE 1) og viku 20 (VOYAGE 2). Sjúklingar sem fengu adalimumab (N = 582) eftir slembiröðun fengu 80 mg í viku 0 og 40 mg í viku 1, síðan 40 mg aðra hverja viku út viku 48 (VOYAGE 1) og viku 23 (VOYAGE 2). Sjúklingar sem fengu lyfleysu (N = 422) eftir slembiröðun, fengu guselkumab 100 mg í viku 16, 20 og á 8 vikna fresti eftir það í báðum rannsóknunum. Í VOYAGE 1 byrjuðu allir sjúklingar, einnig þeir sem fengu adalimumab eftir slembiröðun í viku 0, á að fá guselkumab á 8 vikna fresti í viku 52 í opinni rannsókn. Í VOYAGE 2 var sjúklingum, sem fengu guselkumab eftir slembiröðun í viku 0 og sýndu svörun á PASI 90 (*Psoriasis Area and Severity Index*) í viku 28, slembiraðað á nýjan leik, annaðhvort til að halda áfram meðferð með guselkumabi á 8 vikna fresti (viðhaldsmeðferð) eða til að fá lyfleysu (meðferð hætt). Hjá sjúklingum sem höfðu hætt meðferð með guselkumabi var meðferð hafin á ný (fengu skammt þegar meðferð hófst að nýju, 4 vikum síðar og eftir það á 8 vikna fresti) þegar þeir höfðu tapað að minnsta kosti 50% af PASI ávinningnum sem þeir náðu í viku 28. Sjúklingar sem fengu adalimumab eftir slembiröðun í viku 0 og sem svöruðu ekki meðferð samkvæmt PASI 90, fengu guselkumab í viku 28, 32 og eftir það á 8 vikna fresti. Í VOYAGE 2 byrjuðu allir sjúklingar á að fá guselkumab á 8 vikna fresti í viku 76 í opinni rannsókn.

Einkenni sjúkdóms í upphafi rannsóknar voru sambærileg hjá rannsóknarþýðinu í VOYAGE 1 og 2 með miðgildi líkamsyfirborðs 22% og 24%, upphafsmiðgildi PASI skors 19 í báðum rannsóknum, upphafsmiðgildi DLQI (*dermatology quality of life index*) skors 14 og 14,5, IGA (*Investigator Global Assessment*) alvarleikaskor 25% og 23% við upphaf og saga um sóraliðagigt lá fyrir hjá 19% og 18% sjúklinganna, tilgreint í sömu röð.

Af öllum sjúklingunum sem tóku þátt í VOYAGE 1 og 2 höfðu 32% og 29% hvorki fengið áður hefðbundna altæka meðferð né meðferð með líffræðilegum lyfjum, 54% og 57% höfðu áður fengið ljósameðferð og 62% og 64% höfðu áður fengið hefðbundna altæka meðferð, tilgreint í sömu röð. Í báðum rannsóknum höfðu 21% áður fengið meðferð með líffræðilegum lyfjum, þar með talin 11% sem höfðu fengið að minnsta kosti einu sinni TNF-alfa hemla og 10% sem höfðu fengið IL-12/IL-23 hemil.

Verkun guselkumabs var metin með tilliti til húðsjúkdóms í heild, svæðisbundins sjúkdóms (hársvörður, hendur og fætur, og neglur) og lífsgæða og niðurstöðu að mati sjúklings. Samhliða aðalendapunktur í VOYAGE 1 og 2 voru hlutfall sjúklunga sem náðu IGA skori „ekki til staðar“ eða „minniháttar“ (IGA 0/1) og svörun samkvæmt PASI 90 í viku 16, samanborið við lyfleysu (sjá töflu 3).

#### Húðsjúkdómur í heild

Meðferð með guselkumabi leiddi til marktæks ávinnings í mælingum á virkni sjúkdóms samanborið við lyfleysu og adalimumab í viku 16 og samanborið við adalimumab í viku 24 og 48.

Lykilniðurstöður verkunar fyrir aðalendapunkt og helstu aukaendapunkta eru sýndar í töflu 3 hér fyrir neðan.

**Tafla 3: Samantekt á klínískri svörun í VOYAGE 1 og VOYAGE 2**

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

<sup>a</sup> p < 0,001 fyrir samanburð á guselkumabi og lyfleysu.

<sup>b</sup> p < 0,001 fyrir samanburð á guselkumabi og adalimumabi fyrir helstu aukaendapunkta.

<sup>c</sup> p < 0,001 fyrir samanburð á guselkumabi og lyfleysu í samhliða aðalendapunktum.

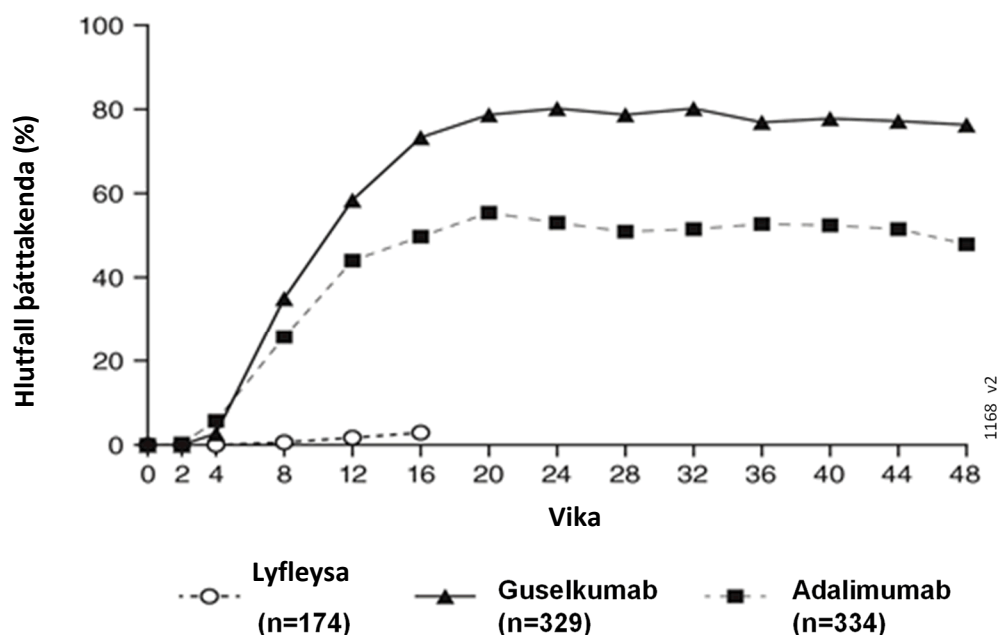
<sup>d</sup> samanburður á guselkumabi og adalimumabi var ekki gerður.

<sup>e</sup> p < 0,001 fyrir samanburð á guselkumabi og adalimumabi.

#### Svörun með tímanum

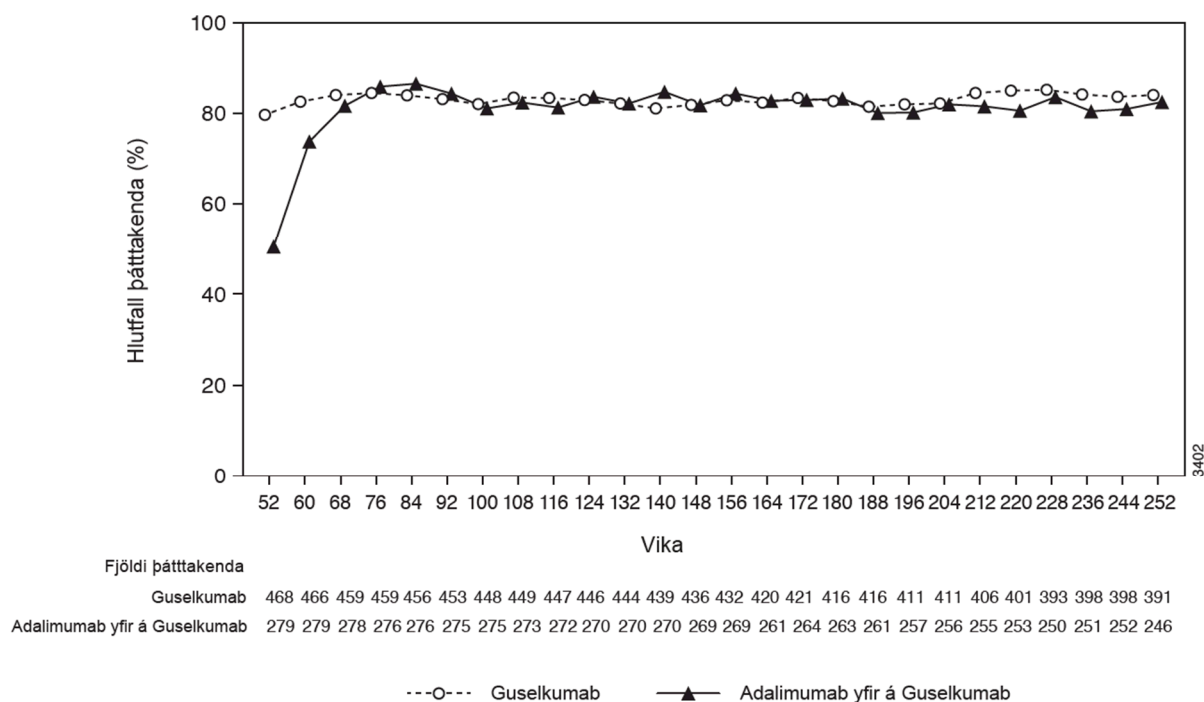
Verkun guselkumabs kom fljótt í ljós með marktækt hærra hlutfall ávinnings í PASI strax í viku 2 (p < 0,001) samanborið við lyfleysu. Hlutfall sjúklinga sem náði PASI 90 svörun var tölulega hærra fyrir guselkumab en adalimumab frá og með viku 8 og munurinn náði hámarki í kringum viku 20 (VOYAGE 1 og 2) og hélst út viku 48 (VOYAGE 1) (sjá mynd 1).

**Mynd 1: Hlutfall sjúklinga sem náðu PASI 90 svörun í heimsóknum út viku 48 (sjúklingum slembiraðað í viku 0) í VOYAGE 1**



Í VOYAGE 1 sýndu sjúklingar, sem fengu samfellda meðferð með guselkumabi, PASI 90 svörunartíðni sem hélst frá viku 52 og út viku 252. Hjá sjúklingum sem var slembiraðað til að fá adalimumab í viku 0 og skiptu yfir í guselkumab í viku 52, jókst PASI 90 svörunartíðnin frá viku 52 og út viku 76 og hélst síðan út viku 252 (sjá mynd 2).

**Mynd 2: Hlutfall sjúklinga sem náðu PASI 90 svörun í heimsóknum í opna fasanum í VOYAGE 1**



Sýnt var fram á verkun og öryggi guselkumabs óháð aldri, kyni, kynþætti, líkamspunga, staðsetningu skellusóra, alvarleika PASI við upphaf, hvort sóraliðagigt væri samhliða og fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi. Guselkumab var gagnlegt sjúklingum sem höfðu ekki fengið meðferð áður með

hefðbundnum altækum lyfjum eða líffræðilegum lyfjum og þeim sem höfðu áður fengið meðferð með líffræðilegum lyfjum.

Í VOYAGE 2 sýndu 88,6% sjúklinga á viðhaldsmeðferð með guselkumabi PASI 90 svörun í viku 48 samanborið við 36,8% sjúklinga sem teknir voru af meðferð í viku 28 ( $p < 0,001$ ). Tap á PASI 90 svörun sást strax 4 vikum eftir að meðferð með guselkumabi var hætt og miðgildi tíma fram að því að PASI 90 svörun tapaðist var um það bil 15 vikur. Meðal sjúklinga sem hættu í meðferð og þar sem meðferð með guselkumabi var síðan hafin að nýju náðu 80% aftur PASI 90 svörun, við mat 20 vikum eftir að meðferð var hafin á ný.

Meðal 112 sjúklinga sem fengu adalimumab eftir slembiröðun í VOYAGE 2, sem náðu ekki PASI 90 svörun í viku 28, náðu 66% PASI 90 svörun eftir 20 vikna meðferð með guselkumabi og 76% eftir 44 vikna meðferð. Þar að auki, meðal 95 sjúklinga sem fengu guselkumab eftir slembiröðun í VOYAGE 2 og náðu ekki PASI 90 svörun í viku 28, náðu 36% PASI 90 svörun eftir 20 vikna viðbótarmeðferð með guselkumabi og 41% eftir 44 vikna viðbótarmeðferð. Engar nýjar upplýsingar varðandi öryggi komu fram hjá sjúklingum þegar skipt var úr adalimumabi yfir í guselkumab.

#### Svæðisbundinn sjúkdómur

Í VOYAGE 1 og 2 kom fram marktækur ávinningur við sóra í hársverði, höndum og fótum og nöglum (mælt með ss-IGA [*Scalp-specific Investigator Global Assessment*], hf-PGA [*Scalp-specific Investigator Global Assessment*], hf-PGA [*Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet*], f-PGA [*Fingernail Physician's Global Assessment*] og NAPSÍ [*Nail Psoriasis Severity Index*] hjá sjúklingum sem fengu meðferð með guselkumabi samanborið við sjúklinga sem fengu meðferð með lyfleysu í viku 16 ( $p \leq 0,001$ , tafla 4). Guselkumab sýndi yfirburði samanborið við adalimumab fyrir sóra í hársverði og höndum og fótum í viku 24 (VOYAGE 1 og 2) og í viku 48 (VOYAGE 1) ( $p < 0,001$ , að frátöldum handa- og fótasóra í viku 24 [VOYAGE 2] og viku 48 [VOYAGE 1],  $p < 0,05$ ).

**Tafla 4: Samantekt á svörun svæðisbundins sjúkdóms í VOYAGE 1 og VOYAGE 2**

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

<sup>a</sup> Felur aðeins í sér sjúklinga með upphafsgildi ss-IGA, f-PGA, hf-PGA skor  $\geq 2$  eða NAPSÍ  $> 0$ .

<sup>b</sup> Felur aðeins í sér sjúklinga sem náðu  $\geq 2$ -stiga ávinningi í ss-IGA og/eða hf-PGA miðað við upphaf.

<sup>c</sup>  $p < 0,001$  fyrir samanburð á guselkumabi og lyfleysu fyrir helstu aukaendapunkta.

<sup>d</sup> samanburður á milli guselkumabs og adalimumabs var ekki gerður.

<sup>e</sup>  $p < 0,001$  fyrir samanburð á milli guselkumabs og lyfleysu.

#### Heilsutengd lífsgæði / Niðurstöður tilkynntar af sjúklingum

Marktækt meiri ávinningur í heilsutengdum lífsgæðum kom fram yfir VOYAGE 1 og 2 samkvæmt DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) og í tilkynningum sjúklinga um einkenni (kláði, verkur, sviði, stingur og herpingur í húð) og teikn (þurr húð, sprungur, hrúður, losun eða flögnun, roði og blæðing) sóra samkvæmt PSSD (*Psoriasis Symptoms and Signs Diary*) mælingu hjá sjúklingum sem fengu guselkumab samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu í viku 16 (tafla 5). Merki um ávinning í niðurstöðum sem sjúklingar tilkynntu héldust út viku 24 (VOYAGE 1 og 2) og viku 48 (VOYAGE 1).

Í VOYAGE 1 hélst þessi ávinningur í opna fasanum út viku 252 hjá sjúklingum sem fengu samfellda meðferð með guselkumabi (tafla 6).

**Tafla 5: Samantekt á niðurstöðum sem sjúklingar tilkynntu um í viku 16 í VOYAGE 1 og VOYAGE 2**

|                                                                    | VOYAGE 1   |                          |                         | VOYAGE 2   |                          |                         |
|--------------------------------------------------------------------|------------|--------------------------|-------------------------|------------|--------------------------|-------------------------|
|                                                                    | Lyfleysa   | guselkumab               | adalimumab              | Lyfleysa   | guselkumab               | adalimumab              |
| <b>DLQI</b> , sjúklingar með upphafsskor                           | 170        | 322                      | 328                     | 248        | 495                      | 247                     |
| Breyting frá upphafsgildi, meðaltal (staðalfrávik)                 |            |                          |                         |            |                          |                         |
| Vika 16                                                            | -0,6 (6,4) | -11,2 (7,2) <sup>c</sup> | -9,3 (7,8) <sup>b</sup> | -2,6 (6,9) | -11,3 (6,8) <sup>c</sup> | -9,7 (6,8) <sup>b</sup> |
| <b>PSSD einkennaskor</b> , sjúklingar með upphafsskor > 0          | 129        | 248                      | 273                     | 198        | 410                      | 200                     |
| Einkennaskor = 0, n (%)                                            |            |                          |                         |            |                          |                         |
| Vika 16                                                            | 1 (0,8)    | 67 (27,0) <sup>a</sup>   | 45 (16,5) <sup>b</sup>  | 0          | 112 (27,3) <sup>a</sup>  | 30 (15,0) <sup>b</sup>  |
| <b>PSSD skor annarra einkenna</b> , sjúklingar með upphafsskor > 0 | 129        | 248                      | 274                     | 198        | 411                      | 201                     |
| Skor annarra einkenna = 0, n (%)                                   |            |                          |                         |            |                          |                         |
| Vika 16                                                            | 0          | 50 (20,2) <sup>a</sup>   | 32 (11,7) <sup>b</sup>  | 0          | 86 (20,9) <sup>a</sup>   | 21 (10,4) <sup>b</sup>  |

<sup>a</sup> p < 0,001 fyrir samanburð á guselkumabi og lyfleysu.

<sup>b</sup> samanburður á guselkumabi og adalimumabi var ekki gerður.

<sup>c</sup> p < 0,001 fyrir samanburð á guselkumabi og lyfleysu fyrir helstu aukaendapunkta.

**Tafla 6: Samantekt á niðurstöðum sem sjúklingar tilkynntu um í opna fasanum í VOYAGE 1**

|                                                                    | guselkumab     |                |                | adalimumab-guselkumab |                |                |
|--------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|-----------------------|----------------|----------------|
|                                                                    | Vika 76        | Vika 156       | Vika 252       | Vika 76               | Vika 156       | Vika 252       |
| <b>DLQI skor &gt; 1 í upphafi</b> , n                              | 445            | 420            | 374            | 264                   | 255            | 235            |
| Sjúklingar með DLQI 0/1                                            | 337<br>(75,7%) | 308<br>(73,3%) | 272<br>(72,7%) | 198<br>(75,0%)        | 190<br>(74,5%) | 174<br>(74,0%) |
| <b>PSSD einkennaskor</b> , sjúklingar með upphafsskor > 0          | 347            | 327            | 297            | 227                   | 218            | 200            |
| Einkennaskor = 0, n (%)                                            | 136<br>(39,2%) | 130<br>(39,8%) | 126<br>(42,4%) | 99<br>(43,6%)         | 96<br>(44,0%)  | 96<br>(48,0%)  |
| <b>PSSD skor annarra einkenna</b> , sjúklingar með upphafsskor > 0 | 347            | 327            | 297            | 228                   | 219            | 201            |
| Skor annarra einkenna = 0, n (%)                                   | 102<br>(29,4%) | 94<br>(28,7%)  | 98<br>(33,0%)  | 71<br>(31,1%)         | 69<br>(31,5%)  | 76<br>(37,8%)  |

Í VOYAGE 2 fengu sjúklingar sem fengu guselkumab marktækt meiri ávinning miðað við upphafsgildi samanborið við lyfleysu með tilliti til heilsutengdra lífsgæða, kvíða og þunglyndis og takmarkana til vinnu í viku 16, mælt með 36-atriða styttri útgáfu (SF-36) spurningakönnunar um heilbrigði, HADS (*Hospital Anxiety and Depression Scale*) og WLQ (*Work Limitations Questionnaire*). Ávinningur samkvæmt SF-36, HADS og WLQ hélst allur út viku 48 og í opna fasanum út viku 252 hjá sjúklingum sem slembiraðað var til að fá viðhaldsmeðferð í viku 28.

## NAVIGATE

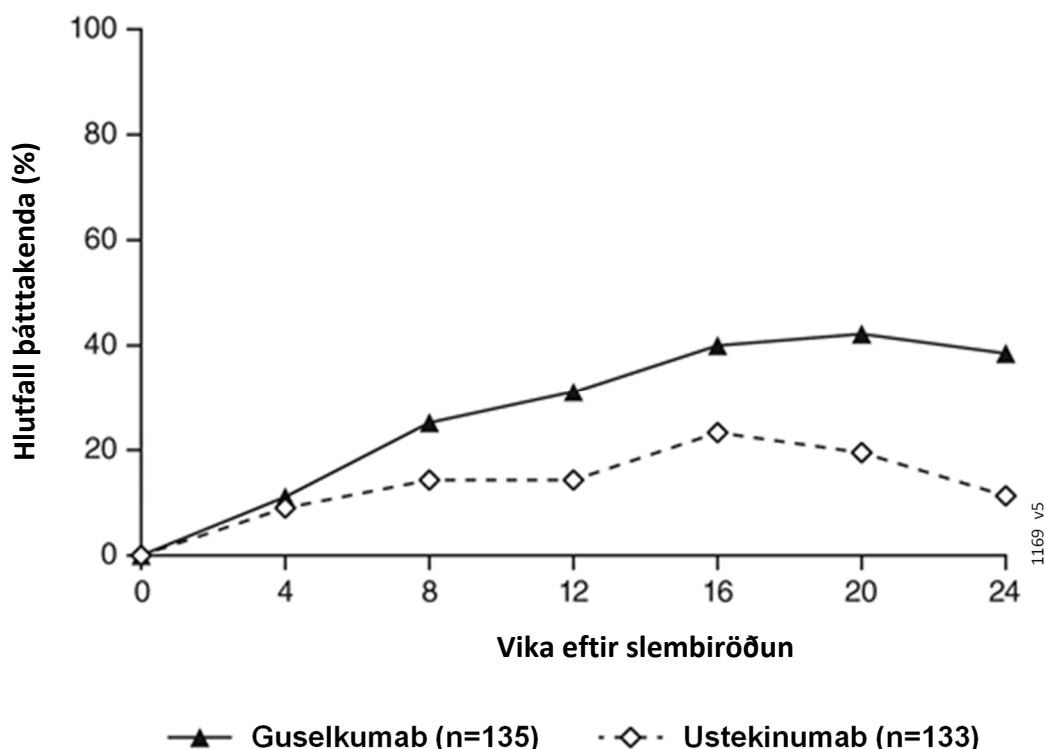
Í NAVIGATE rannsókninni var verkun guselkumabs könnuð hjá sjúklingum sem fengu ófullnægjandi svörin (þ.e. höfðu ekki náð „ekki til staðar“ eða „minniháttar“ svörin skilgreint sem IGA ≥ 2) með ustekinumabi í viku 16. Allir sjúklingar (N = 871) fengu í opinni rannsókn ustekinumab



(45 mg ≤ 100 kg og 90 mg > 100 kg) í viku 0 og 4. Í viku 16 var 268 sjúklingum með IGA skor ≥ 2 slembiraðað til að halda áfram meðferð með ustekinumabi (N = 133) á 12 vikna fresti eða hefja meðferð með guselkumabi (N = 135) í viku 16, 20 og á 8 vikna fresti eftir það. Upphafseinkenni slembiraðaðra sjúklinga voru svipuð og í VOYAGE 1 og 2.

Aðalendapunkturur eftir slembiröðun var sá fjöldi heimsókna eftir slembiröðun á milli viku 12 og 24 þar sem sjúklingar höfðu náð IGA 0/1 skori og fengið ≥ 2 stiga ávinning. Sjúklingar voru rannsakaðir með fjögurra vikna millibili í fjórum heimsóknum alls. Meðal sjúklinga sem höfðu ófullnægjandi svörun með ustekinumabi, á þeim tíma sem slembiröðun var gerð, kom fram marktækt meiri ávinningur verkunar hjá sjúklingum þar sem skipt var í meðferð með guselkumabi samanborið við sjúklinga sem héldu áfram meðferð með ustekinumabi. Á milli 12 og 24 vikum eftir slembiröðun höfðu sjúklingar sem fengu guselkumab tvisvar sinnum oftar náð IGA 0/1 skori ásamt ≥ 2 stiga ávinningi en sjúklingar sem fengu ustekinumab (meðaltal 1,5 á móti 0,7 heimsóknum,  $p < 0,001$ ). Tólf vikum eftir slembiröðun náði auk þess hærra hlutfall sjúklinga sem fékk guselkumab ávinningi í IGA 0/1 skori samanborið við sjúklinga sem fengu ustekinumab (31,1% samanborið við 14,3%,  $p = 0,001$ ) og PASI 90 svörun (48% samanborið við 23%,  $p < 0,001$ ). Munur í svörun kom fram strax 4 vikum eftir að slembiröðun var gerð (11,1% og 9,0%) og náði hámarki 24 vikum eftir að slembiröðun var gerð (sjá mynd 3). Ekkert nýtt kom fram varðandi öryggi hjá sjúklingum þar sem skipt var úr ustekinumabi í guselkumab.

**Mynd 3: Hlutfall sjúklinga sem náðu IGA skori „ekki til staðar“ (0) eða „minniháttar“ (1) og að minnsta kosti 2 stiga ávinningi í IGA í heimsóknum frá viku 0 út viku 24 eftir slembiröðun í NAVIGATE**



#### ECLIPSE

Öryggi og verkun guselkumabs voru einnig rannsökuð í tvíblindri rannsókn með samanburði við secukinumab. Sjúklingum var slembiraðað til þess að fá guselkumab (N = 534, 100 mg í viku 0, 4 og síðan á 8 vikna fresti eftir það) eða secukinumab (N = 514, 300 mg í viku 0, 1, 2, 3, 4 og síðan á 4 vikna fresti eftir það). Síðasti skammturinn var í viku 44 fyrir báða meðferðarhópa.

Einkenni sjúkdóms í upphafi rannsóknar voru sambærileg, þýðið var með miðlungsmikinn til verulegan skellusóra með miðgildi líkamsyfirborðs 20%, miðgildi PASI skors 18 og IGA skor sem telst alvarlegt hjá 24% sjúklinga.

Guselkumab sýndi yfirburði fram yfir secukinumab samkvæmt aðalendpunkti sem var PASI 90 svörun í viku 48 (84,5% á móti 70,0%,  $p < 0,001$ ). Samanburður á PASI svörunarhlutfalli er sýndur í töflu 7.

**Tafla 7: PASI svörunarhlutfall í ECLIPSE**

|                                          | Fjöldi sjúklinga (%)     |                       |
|------------------------------------------|--------------------------|-----------------------|
|                                          | guselkumab (N = 534)     | secukinumab (N = 514) |
| <b>Aðalendapunktur</b>                   |                          |                       |
| PASI 90 svörun í viku 48                 | 451 (84,5%) <sup>a</sup> | 360 (70,0%)           |
| <b>Helstu aukaendapunktur</b>            |                          |                       |
| PASI 75 svörun í bæði viku 12 og viku 48 | 452 (84,6%) <sup>b</sup> | 412 (80,2%)           |
| PASI 75 svörun í viku 12                 | 477 (89,3%) <sup>c</sup> | 471 (91,6%)           |
| PASI 90 svörun í viku 12                 | 369 (69,1%) <sup>c</sup> | 391 (76,1%)           |
| PASI 100 svörun í viku 48                | 311 (58,2%) <sup>c</sup> | 249 (48,4%)           |

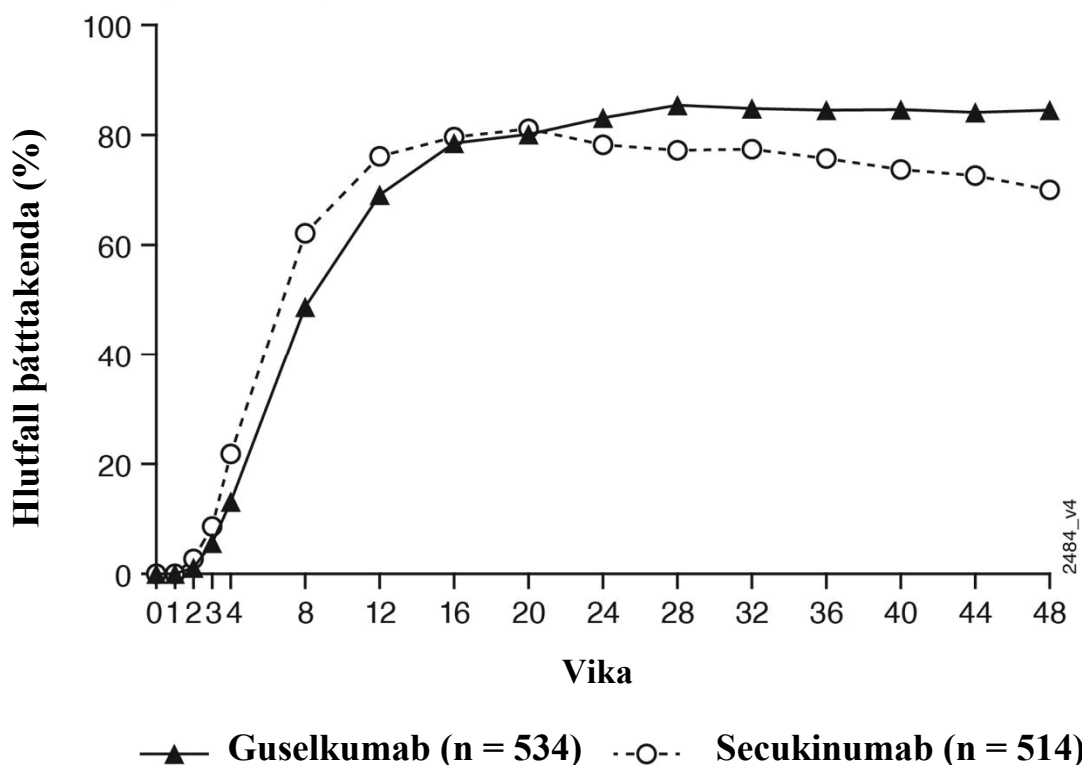
<sup>a</sup>  $p < 0,001$  fyrir yfirburði

<sup>b</sup>  $p < 0,001$  fyrir jafngildi,  $p = 0,062$  fyrir yfirburði

<sup>c</sup> formleg tölfræðiprófun var ekki framkvæmd

PASI 90 svörunarhlutfall fyrir guselkumab og secukinumab út viku 48 er sýnt á mynd 4.

**Mynd 4: Hlutfall sjúklinga sem náðu PASI 90 svörun í heimsóknum út viku 48 (sjúklingum slembiraðað í viku 0) í ECLIPSE**



#### Sóraliðagigt

Sýnt hefur verið fram á að guselkumab dregur úr teiknum og einkennum, bætir líkamlega virkni og heilsutengd lífsgæði og dregur úr tíðni versunar útlægra liðskemmda hjá fullorðnum sjúklingum með virka sóraliðagigt.

#### *DISCOVER 1 og DISCOVER 2*

Í tveimur slembiröðuðum, tvíblindum 3. stigs samanburðarrannsóknnum með lyfleysu (DISCOVER 1 og DISCOVER 2) var verkun og öryggi guselkumabs metið samanborið við lyfleysu hjá fullorðnum sjúklingum með virka sóraliðagigt ( $\geq 3$  bólgnir og  $\geq 3$  aumir liðir og C-viðbragðsprótein (CRP) gildi  $\geq 0,3$  mg/dl í DISCOVER 1 og  $\geq 5$  bólgnir og  $\geq 5$  aumir liðir og CRP gildi  $\geq 0,6$  mg/dl í

DISCOVER 2), þrátt fyrir meðferð með hefðbundnu tilbúnu sjúkdómsthemprandi gigtarlyfi (*conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug* [csDMARD]), apremilasti eða bólgueyðandi verkjalyfi (NSAID). Sjúklingar í þessum rannsóknum voru greindir með soralíðagigt byggt á CASPAR (*Classification criteria for Psoriatic Arthritis*) og var miðgildi tímalengdar 4 ár. Sjúklingar með mismunandi undirtegundir af soralíðagigt tóku þátt í báðum rannsóknum, þ.m.t. fjölíðagigt (*polyarticular arthritis*) án iktarhnúta (40%), hryggliðabólgu (*spondylitis*) ásamt útlægri liðbólgu (30%), ósamhverfa útlæga liðbólgu (23%), kvilla í fjarliðum fingra og taa (*distal interphalangeal involvement*) (7%) og skemmandi liðagigt (*arthritis mutilans*) (1%). Meira en 65% sjúklinganna voru með festubólgu (*enthesitis*) og meira en 42% með kjúkubólgu (*dactylitis*) í upphafi og meira en 75% sjúklinga voru með sóra í húð  $\geq 3\%$  líkamsyfirborðs. Í DISCOVER 1 og DISCOVER 2 voru 381 og 739 sjúklingar rannsakaðir, tilgreint í sömu röð, sem fengu meðferð með guselkumabi 100 mg gefnum í viku 0 og viku 4 og á 8 vikna fresti í kjölfarið eða guselkumabi 100 mg á 4 vikna fresti eða lyfleysu. Í viku 24 skiptu þeir sem fengu lyfleysu í báðum rannsóknunum yfir í að fá guselkumab 100 mg á 4 vikna fresti. U.þ.b. 58% sjúklinga í báðum rannsóknum héldu áfram að fá stöðuga skammta af metótrexati ( $\leq 25$  mg/viku).

Í báðum rannsóknum höfðu yfir 90% sjúklinga áður fengið meðferð með csDMARD. Í DISCOVER 1 höfðu 31% sjúklinga áður fengið meðferð með TNF $\alpha$ -hemli. Enginn sjúklinganna í DISCOVER 2 hafði áður fengið meðferð með líffræðilegum lyfjum.

#### Teikn og einkenni

Meðferð með guselkumabi leiddi til marktæks ávinnings í mælingum á virkni sjúkdóms samanborið við lyfleysu í viku 24. Aðalendapunkturinn í báðum rannsóknum var hlutfall sjúklinga sem náði ACR (*American College of Rheumatology*) 20 svörun í viku 24. Lykilniðurstöður verkunar eru sýndar í töflu 8.

**Tafla 8: Klínísk svörun í DISCOVER 1 og DISCOVER 2**

| Tala 6. Klínísk svörun í DISCOVER 1 og DISCOVER 2                 |                       |                                                          |                                                          |                       |                                                          |                                                          |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
|                                                                   |                       | DISCOVER 1                                               |                                                          |                       | DISCOVER 2                                               |                                                          |
|                                                                   | Lyfleysa<br>(N = 126) | guselkumab<br>100 mg á<br>8 vikna<br>fresti<br>(N = 127) | guselkumab<br>100 mg á<br>4 vikna<br>fresti<br>(N = 128) | Lyfleysa<br>(N = 246) | guselkumab<br>100 mg á<br>8 vikna<br>fresti<br>(N = 248) | guselkumab<br>100 mg á<br>4 vikna<br>fresti<br>(N = 245) |
| <b>ACR 20 svörun</b>                                              |                       |                                                          |                                                          |                       |                                                          |                                                          |
| Vika 16                                                           | 25,4%                 | 52,0% <sup>b</sup>                                       | 60,2% <sup>b</sup>                                       | 33,7%                 | 55,2% <sup>g</sup>                                       | 55,9% <sup>c</sup>                                       |
| Mismunur frá<br>lyfleysu (95% CI)                                 | -                     | 26,7<br>(15,3; 38,1)                                     | 34,8<br>(23,5; 46,0)                                     | -                     | 21,5<br>(13,1; 30,0)                                     | 22,2<br>(13,7; 30,7)                                     |
| Vika 24                                                           | 22,2%                 | 52,0% <sup>a</sup>                                       | 59,4% <sup>a</sup>                                       | 32,9%                 | 64,1% <sup>a</sup>                                       | 63,7% <sup>a</sup>                                       |
| Mismunur frá<br>lyfleysu (95% CI)                                 | -                     | 29,8<br>(18,6; 41,1)                                     | 37,1<br>(26,1; 48,2)                                     | -                     | 31,2<br>(22,9; 39,5)                                     | 30,8<br>(22,4; 39,1)                                     |
| <b>ACR 50 svörun</b>                                              |                       |                                                          |                                                          |                       |                                                          |                                                          |
| Vika 16                                                           | 12,7%                 | 22,8% <sup>d</sup>                                       | 26,6% <sup>c</sup>                                       | 9,3%                  | 28,6% <sup>g</sup>                                       | 20,8% <sup>c</sup>                                       |
| Mismunur frá<br>lyfleysu (95% CI)                                 | -                     | 10,2<br>(1,0; 19,3)                                      | 13,9<br>(4,4; 23,4)                                      | -                     | 19,3<br>(12,6; 25,9)                                     | 11,5<br>(5,2; 17,7)                                      |
| Vika 24                                                           | 8,7%                  | 29,9% <sup>b</sup>                                       | 35,9% <sup>b</sup>                                       | 14,2%                 | 31,5% <sup>g</sup>                                       | 33,1% <sup>c</sup>                                       |
| Mismunur frá<br>lyfleysu (95% CI)                                 | -                     | 21,4<br>(12,1; 30,7)                                     | 27,2<br>(17,6; 36,8)                                     | -                     | 17,2<br>(10,0; 24,4)                                     | 18,8<br>(11,5; 26,1)                                     |
| <b>ACR 70 svörun</b>                                              |                       |                                                          |                                                          |                       |                                                          |                                                          |
| Vika 24                                                           | 5,6%                  | 11,8% <sup>d</sup>                                       | 20,3% <sup>b</sup>                                       | 4,1%                  | 18,5% <sup>g</sup>                                       | 13,1% <sup>c</sup>                                       |
| Mismunur frá<br>lyfleysu (95% CI)                                 | -                     | 6,4<br>(-0,3; 13,1)                                      | 14,8<br>(6,9; 22,7)                                      | -                     | 14,5<br>(9,1; 19,9)                                      | 9,0<br>(4,1; 13,8)                                       |
| <b>DAS 28 (CRP) LS meðalbreyting<sup>i</sup> frá upphafsgildi</b> |                       |                                                          |                                                          |                       |                                                          |                                                          |
| Vika 24 <sup>c</sup>                                              | -0,70                 | -1,43 <sup>b</sup>                                       | -1,61 <sup>b</sup>                                       | -0,97                 | -1,59 <sup>b</sup>                                       | -1,62 <sup>b</sup>                                       |
| Mismunur frá<br>lyfleysu (95% CI)                                 | -                     | -0,73<br>(-0,98; -0,48)                                  | -0,91<br>(-1,16; -0,66)                                  | -                     | -0,61<br>(-0,80; -0,43)                                  | -0,65<br>(-0,83; -0,47)                                  |
| <b>Lágmarksvirkni sjúkdóms (MDA)</b>                              |                       |                                                          |                                                          |                       |                                                          |                                                          |
| Vika 24                                                           | 11,1%                 | 22,8% <sup>f</sup>                                       | 30,5% <sup>e</sup>                                       | 6,1%                  | 25,0% <sup>e</sup>                                       | 18,8% <sup>e</sup>                                       |

|                                                                                        |        |                      |                      |         |                      |                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------------|----------------------|---------|----------------------|----------------------|
| Mismunur frá lyfleysu (95% CI)                                                         | -      | 11,9<br>(2,9; 20,9)  | 19,3<br>(9,7; 28,9)  | -       | 18,9<br>(12,8; 25,0) | 12,7<br>(7,0; 18,4)  |
| <b>Sjúklingar með <math>\geq 3\%</math> líkamsyfirborðs og IGA <math>\geq 2</math></b> |        |                      |                      |         |                      |                      |
|                                                                                        | n = 78 | n = 82               | n = 89               | n = 183 | n = 176              | n = 184              |
| <b>IGA svörun<sup>h</sup></b>                                                          |        |                      |                      |         |                      |                      |
| Vika 24                                                                                | 15,4%  | 57,3% <sup>b</sup>   | 75,3% <sup>b</sup>   | 19,1%   | 70,5% <sup>b</sup>   | 68,5% <sup>b</sup>   |
| Mismunur frá lyfleysu (95% CI)                                                         | -      | 42,0<br>(28,9; 55,1) | 60,0<br>(48,3; 71,8) | -       | 50,9<br>(42,2; 59,7) | 49,8<br>(41,2; 58,4) |
| <b>PASI 90 svörun</b>                                                                  |        |                      |                      |         |                      |                      |
| Vika 16                                                                                | 10,3%  | 45,1% <sup>e</sup>   | 52,8% <sup>e</sup>   | 8,2%    | 55,1% <sup>e</sup>   | 53,8% <sup>e</sup>   |
| Mismunur frá lyfleysu (95% CI)                                                         | -      | 34,9<br>(22,2; 47,6) | 42,6<br>(30,5; 54,8) | -       | 46,6<br>(38,4; 54,8) | 45,6<br>(37,6; 53,6) |
| Vika 24                                                                                | 11,5%  | 50,0% <sup>e</sup>   | 62,9% <sup>e</sup>   | 9,8%    | 68,8% <sup>e</sup>   | 60,9% <sup>e</sup>   |
| Mismunur frá lyfleysu (95% CI)                                                         | -      | 38,6<br>(25,8; 51,4) | 51,7<br>(39,7; 63,7) | -       | 58,6<br>(50,6; 66,6) | 51,3<br>(43,2; 59,3) |

<sup>a</sup> p < 0,001 (aðalendapunktur)

<sup>b</sup> p < 0,001 (einn af helstu aukaendapunktum)

<sup>c</sup> p = 0,006 (einn af helstu aukaendapunktum)

<sup>d</sup> ekki tölfræðilega marktækt p = 0,086 (einn af helstu aukaendapunktum)

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

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

<sup>g</sup> ekki formlega prófað í stigveldisprófunum, nafngildi p < 0,001 (einn af helstu aukaendapunktum)

<sup>h</sup> skilgreint sem IGA svörun 0 (ekki til staðar) eða 1 (minniháttar) og lækun um  $\geq 2$  stig frá upphafi á IGA sóramælikvarðanum

<sup>i</sup> LS meðalbreyting = meðalbreyting minnstu fervika

Klínískri svörun var viðhaldið allt til viku 52 metið samkvæmt ACR 20/50/70, DAS 28 (CRP), MDA, IGA og PASI 90 svörunarhlutfalli í DISCOVER 1 og DISCOVER 2 (sjá töflu 9).

**Tafla 9: Klínísk svörun í DISCOVER 1 og DISCOVER 2 í viku 52<sup>a</sup>**

|                                                                                                         | DISCOVER 1                               |                                          | DISCOVER 2                               |                                          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|
|                                                                                                         | guselkumab<br>100 mg á<br>8 vikna fresti | guselkumab<br>100 mg á<br>4 vikna fresti | guselkumab<br>100 mg á<br>8 vikna fresti | guselkumab<br>100 mg á<br>4 vikna fresti |
| <b>ACR 20</b>                                                                                           |                                          |                                          |                                          |                                          |
| Fjöldi <sup>b</sup>                                                                                     | 112                                      | 124                                      | 234                                      | 228                                      |
| % svörun                                                                                                | 67,9%                                    | 75,8%                                    | 79,1%                                    | 75,9%                                    |
| <b>ACR 50</b>                                                                                           |                                          |                                          |                                          |                                          |
| Fjöldi <sup>b</sup>                                                                                     | 113                                      | 124                                      | 234                                      | 228                                      |
| % svörun                                                                                                | 43,4%                                    | 55,6%                                    | 51,3%                                    | 49,1%                                    |
| <b>ACR 70</b>                                                                                           |                                          |                                          |                                          |                                          |
| Fjöldi <sup>b</sup>                                                                                     | 114                                      | 124                                      | 234                                      | 228                                      |
| % svörun                                                                                                | 28,9%                                    | 29,8%                                    | 29,5%                                    | 28,1%                                    |
| <b>DAS 28 (CRP) breyting frá upphafsgildi</b>                                                           |                                          |                                          |                                          |                                          |
| Fjöldi <sup>c</sup>                                                                                     | 112                                      | 123                                      | 234                                      | 227                                      |
| Meðaltal (staðalfrávik)                                                                                 | -2,03 (1,250)                            | -1,99 (1,062)                            | -2,08 (1,121)                            | -2,11 (1,128)                            |
| <b>MDA</b>                                                                                              |                                          |                                          |                                          |                                          |
| Fjöldi <sup>b</sup>                                                                                     | 112                                      | 124                                      | 234                                      | 228                                      |
| % svörun                                                                                                | 33,9%                                    | 40,3%                                    | 32,9%                                    | 36,8%                                    |
| <b>Sjúklingar með <math>\geq 3\%</math> líkamsyfirborðs og IGA <math>\geq 2</math> við upphafsgildi</b> |                                          |                                          |                                          |                                          |
| <b>IGA svörun</b>                                                                                       |                                          |                                          |                                          |                                          |
| Fjöldi <sup>b</sup>                                                                                     | 75                                       | 88                                       | 170                                      | 173                                      |
| % svörun                                                                                                | 69,3%                                    | 83,0%                                    | 77,1%                                    | 84,4%                                    |
| <b>PASI 90</b>                                                                                          |                                          |                                          |                                          |                                          |
| Fjöldi <sup>b</sup>                                                                                     | 75                                       | 88                                       | 170                                      | 173                                      |
| % svörun                                                                                                | 66,7%                                    | 76,1%                                    | 77,1%                                    | 81,5%                                    |

- <sup>a</sup> Enginn lyfleysuhópur var til staðar eftir viku 24.  
<sup>b</sup> Sjúklingar sem hægt var að meta þar sem staða svörunar kom fram.  
<sup>c</sup> Sjúklingar með breytingu frá upphafsgildi.

Klínískri svörun var viðhaldið allt til viku 100 metið samkvæmt ACR 20/50/70, DAS 28 (CRP), MDA, IGA og PASI 90 svörunarhlutfalli í DISCOVER 2 (sjá töflu 10).

**Tafla 10: Klínísk svörun í DISCOVER 2 í viku 100<sup>a</sup>**

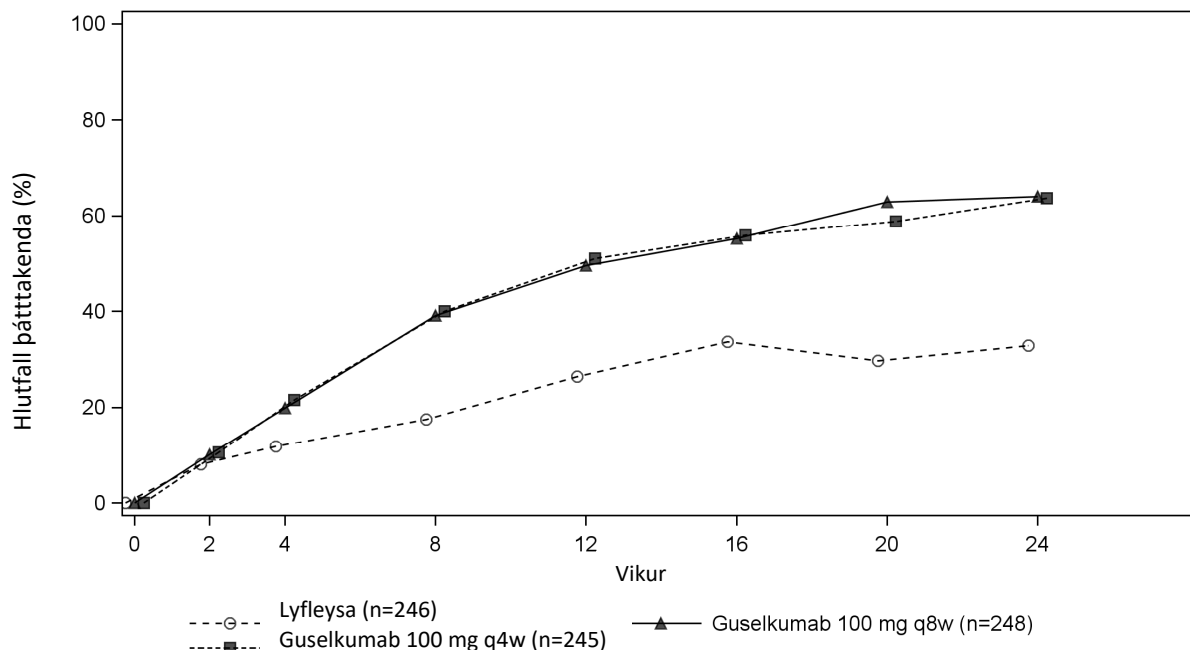
|                                                                                                         | guselkumab<br>100 mg á 8 vikna fresti | guselkumab<br>100 mg á 4 vikna fresti |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| <b>ACR 20</b>                                                                                           |                                       |                                       |
| Fjöldi <sup>b</sup>                                                                                     | 223                                   | 219                                   |
| % svörun                                                                                                | 82,1%                                 | 84,9%                                 |
| <b>ACR 50</b>                                                                                           |                                       |                                       |
| Fjöldi <sup>b</sup>                                                                                     | 224                                   | 220                                   |
| % svörun                                                                                                | 60,7%                                 | 62,3%                                 |
| <b>ACR 70</b>                                                                                           |                                       |                                       |
| Fjöldi <sup>b</sup>                                                                                     | 224                                   | 220                                   |
| % svörun                                                                                                | 39,3%                                 | 38,6%                                 |
| <b>DAS 28 (CRP) breyting frá upphafsgildi</b>                                                           |                                       |                                       |
| Fjöldi <sup>c</sup>                                                                                     | 223                                   | 219                                   |
| Meðaltal (staðalfrávik)                                                                                 | -2,37 (1,215)                         | -2,36 (1,120)                         |
| <b>MDA</b>                                                                                              |                                       |                                       |
| Fjöldi <sup>b</sup>                                                                                     | 224                                   | 220                                   |
| % svörun                                                                                                | 44,6%                                 | 42,7%                                 |
| <b>Sjúklingar með <math>\geq 3\%</math> líkamsyfirborðs og IGA <math>\geq 2</math> við upphafsgildi</b> |                                       |                                       |
| <b>IGA svörun</b>                                                                                       |                                       |                                       |
| Fjöldi <sup>b</sup>                                                                                     | 165                                   | 170                                   |
| % svörun                                                                                                | 76,4%                                 | 82,4%                                 |
| <b>PASI 90</b>                                                                                          |                                       |                                       |
| Fjöldi <sup>b</sup>                                                                                     | 164                                   | 170                                   |
| % svörun                                                                                                | 75,0%                                 | 80,0%                                 |

- <sup>a</sup> Enginn lyfleysuhópur var til staðar eftir viku 24.  
<sup>b</sup> Sjúklingar sem hægt var að meta þar sem staða svörunar kom fram.  
<sup>c</sup> Sjúklingar með breytingu frá upphafsgildi.

#### Svörun með tímanum

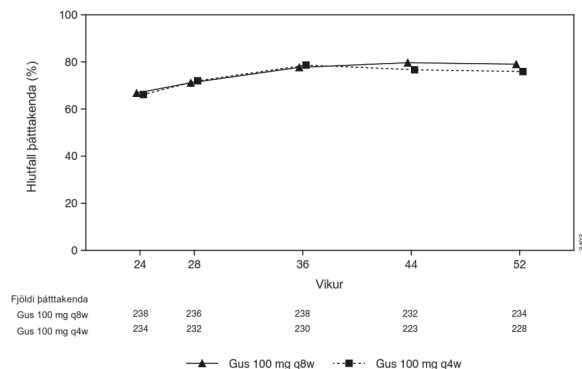
Í DISCOVER 2 sást meiri ACR 20 svörun hjá báðum hópum sem fengu guselkumab samanborið við lyfleysu strax í viku 4 og munurinn á meðferðunum hélt áfram að aukast með tímanum út viku 24 (mynd 5).

**Mynd 5: ACR 20 svörun í heimsóknum út viku 24 í DISCOVER 2**

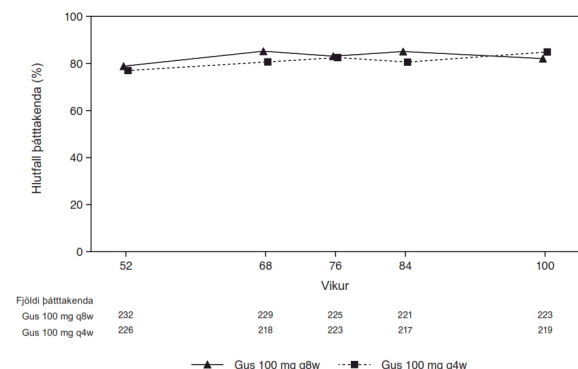


Í DISCOVER 2 var ACR 20 svörun hjá sjúklingum sem fengu samfellda meðferð með guselkumabi í viku 24 viðhaldið frá viku 24 til viku 52 (sjá mynd 6). Hjá sjúklingum sem fengu samfellda meðferð með guselkumabi í viku 52 var ACR 20 svörun viðhaldið frá viku 52 til viku 100 (sjá mynd 7).

**Mynd 6: ACR 20 svörun í heimsóknum frá viku 24 og út viku 52 í DISCOVER 2**



**Mynd 7: ACR 20 svörun í heimsóknum frá viku 52 og út viku 100 í DISCOVER 2**



Svörun hjá báðum guselkumab hópnum var svipuð þrátt fyrir samhliða notkun csDMARD þ.m.t. metótrexat (DISCOVER 1 og 2). Að auki leiddi athugun á aldri, kyni, kynþætti, líkamsþyngd og fyrri notkun csDMARD (DISCOVER 1 og 2) og fyrri notkun TNF $\alpha$ -hemla (DISCOVER 1) ekki í ljós neinn mun á svörun við guselkumabi hjá þessum undirhópum.

Í DISCOVER 1 og 2 kom fram framför á öllum þáttum ACR skors, þar með talið verkjamati sjúklinga. Í viku 24 í báðum rannsóknum var hlutfall sjúklinga sem náði aðlöguðum svörunarskilyrðum fyrir soralíðagigt (*PsA response criteria* [PsARC]) hærra hjá guselkumab hópnum samanborið við lyfleysu. PsARC svörun var viðhaldið frá viku 24 til viku 52 í DISCOVER 1 og viku 100 í DISCOVER 2.

Kjúkubólga og festubólga voru metnar samkvæmt samantekt gagna úr DISCOVER 1 og 2. Í viku 24, hjá sjúklingum sem voru með kjúkubólgu í upphafi, var hlutfall sjúklinga sem hafði fengið bót á kjúkubólgunni hærra í hópnum sem fékk guselkumab á 8 vikna fresti (59,4%, nafngildi  $p < 0,001$ ) og hópnum sem fékk guselkumab á 4 vikna fresti (63,5%,  $p = 0,006$ ) samanborið við lyfleysu (42,2%). Í viku 24, hjá sjúklingum sem voru með festubólgu í upphafi, var hlutfall sjúklinga sem fengu bót á

festubólgunni hærri í hópnum sem fékk guselkumab á 8 vikna fresti (49,6%, nafngildi  $p < 0,001$ ) og hópnum sem fékk guselkumab á 4 vikna fresti (44,9%,  $p = 0,006$ ) samanborið við lyfleysu (29,4%). Í viku 52 var hlutfalli sjúklinga sem fengu bót á kjúkubólgu (81,2% í hópnum sem fékk lyf á 8 vikna fresti og 80,4% í hópnum sem fékk lyf á 4 vikna fresti) og bót á festubólgu (62,7% í hópnum sem fékk lyf á 8 vikna fresti og 60,9% í hópnum sem fékk lyf á 4 vikna fresti) viðhaldið. Hjá sjúklingum sem voru með kjúkubólgu og festubólgu í upphafi í DISCOVER 2 var hlutfalli sjúklinga sem fengu bót á kjúkubólgu (91,1% í hópnum sem fékk lyf á 8 vikna fresti og 82,9% í hópnum sem fékk lyf á 4 vikna fresti) og bót á festubólgu (77,5% í hópnum sem fékk lyf á 8 vikna fresti og 67,7% í hópnum sem fékk lyf á 4 vikna fresti) viðhaldið í viku 100.

Í DISCOVER 1 og 2 sýndu sjúklingar með hryggliðabólgu ásamt útlægri liðbólgu sem aðaleinkenni, sem fengu meðferð með guselkumabi, meiri ávinning frá upphafsgildum samkvæmt BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) samanborið við lyfleysu í viku 24. Ávinningi samkvæmt BASDAI var viðhaldið frá viku 24 til viku 52 í DISCOVER 1 og viku 100 í DISCOVER 2.

#### Svörun samkvæmt röntgenmyndum

Í DISCOVER 2 var hindrun á framgangi vefjaskemmda mæld með röntgenmyndgreiningu og sýnd sem meðalbreyting frá upphafsgildi á aðlöguðu vdH-S (van der Heijde-Sharp) heildarskori. Í viku 24 sýndi hópurinn sem fékk guselkumab á 4 vikna fresti tölfraðilega marktækt minni versnun samkvæmt röntgenmyndum og hópurinn sem fékk guselkumab á 8 vikna fresti sýndi tölulega minni versnun en lyfleysa (tafla 11). Sýnilegur ávinningur af skömmtun með guselkumabi á 4 vikna fresti til að hindra versnun samkvæmt röntgenmyndum (þ.e. minni meðalbreyting frá upphafsgildi á aðlöguðu vdH-S heildarskori í hópnum sem fékk skömmtun á 4 vikna fresti samanborið við lyfleysu) var mest áberandi hjá sjúklingum sem bæði voru með hátt CRP gildi og meiri fjölda liða með úrátskemmd í upphafi.

**Tafla 11: Breyting frá upphafsgildi í aðlöguðu vdH-S heildarskori í viku 24 í DISCOVER 2**

|                                    | N   | LS meðalbreyting <sup>c</sup> (95% CI <sup>d</sup> ) frá upphafsgildi í aðlöguðu vdH-S skori í viku 24 |
|------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Lyfleysa                           | 246 | 0,95 (0,61; 1,29)                                                                                      |
| guselkumab 100 mg á 8 vikna fresti | 248 | 0,52 <sup>a</sup> (0,18; 0,86)                                                                         |
| guselkumab 100 mg á 4 vikna fresti | 245 | 0,29 <sup>b</sup> (-0,05; 0,63)                                                                        |

<sup>a</sup> ekki tölfraðilega marktækt  $p = 0,068$  (einn af helstu aukaendapunktum).

<sup>b</sup>  $p = 0,006$  (einn af helstu aukaendapunktum).

<sup>c</sup> LS meðalbreyting = meðalbreyting minnstu fervika.

<sup>d</sup> CI = öryggisbil.

Í viku 52 og viku 100 var meðalbreyting frá upphafsgildi aðlagaðs vdH-S heildarskors svipað í hópnum sem fengu guselkumab á 8 vikna fresti og á 4 vikna fresti (tafla 12).

**Tafla 12: Breyting frá upphafsgildi í aðlöguðu vdH-S heildarskori í viku 52 og viku 100 í DISCOVER 2**

|                                    | N <sup>a</sup> | Meðalbreyting (SD <sup>b</sup> ) frá upphafsgildi í aðlöguðu vdH-S heildarskori |
|------------------------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Vika 52</b>                     |                |                                                                                 |
| guselkumab 100 mg á 8 vikna fresti | 235            | 0,97 (3,623)                                                                    |
| guselkumab 100 mg á 4 vikna fresti | 229            | 1,07 (3,843)                                                                    |
| <b>Vika 100</b>                    |                |                                                                                 |
| guselkumab 100 mg á 8 vikna fresti | 216            | 1,50 (4,393)                                                                    |
| guselkumab 100 mg á 4 vikna fresti | 211            | 1,68 (7,018)                                                                    |

<sup>a</sup> Breyting kom fram hjá sjúklingum sem hægt var að meta á tilgreinda tímabilinu

<sup>b</sup> SD = staðalfrávik

Athugið: enginn lyfleysuhópur eftir viku 24

### Líkamleg virkni og heilsutengd lífsgæði

Í DISCOVER 1 og 2 sýndu sjúklingar sem fengu meðferð með guselkumabi marktækan ávinning ( $p < 0,001$ ) í líkamlegri virkni samanborið við lyfleysu, metið samkvæmt HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire-Disability Index*) í viku 24. Ávinningi samkvæmt HAQ-DI var viðhaldið frá viku 24 til viku 52 í DISCOVER 1 og viku 100 í DISCOVER 2.

Marktækt meiri ávinningur miðað við upphafsgildi kom fram í SF-36 skori PCS (*Physical Component Summary score*) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með guselkumabi samanborið við lyfleysu í viku 24 í DISCOVER 1 ( $p < 0,001$  hjá báðum skammtahópunum) og DISCOVER 2 ( $p = 0,006$  fyrir hópinn sem fékk skömmtun á 4 vikna fresti). Í viku 24 kom fram meiri aukning frá upphafsgildi í FACIT-F (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*) skori hjá sjúklingum sem fengu meðferð með guselkumabi samanborið við lyfleysu í báðum rannsóknunum. Í DISCOVER 2 kom fram meiri ávinningur í heilsutengdum lífsgæðum samkvæmt mælingu með DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með guselkumabi samanborið við lyfleysu í viku 24. Ávinningi samkvæmt SF-36 PCS, FACIT-F og DLQI skori var viðhaldið frá viku 24 til viku 52 í DISCOVER 1 og viku 100 í DISCOVER 2.

### Sáraristilbólga

Öryggi og verkun guselkumabs var metin í þremur fjölsetra, 3. stigs, slembiröðuðum, tvíblindum, samanburðarrannsóknum með lyfleysu (QUASAR innleiðslurannsókn á gjöf í bláæð, QUASAR viðhaldsrannsókn og ASTRO innleiðslurannsókn á gjöf undir húð) hjá fullorðnum sjúklingum með miðlungs- eða verulega virka sáraristilbólgu sem sýndu ófullnægjandi svörun, minnkaða svörun eða þoldu ekki barkstera, hefðbundna meðferð með ónæmisstýrandi lyfjum (azatióprín, 6-MP), meðferð með líffræðilegum lyfjum (TNF-hemlum, vedolizumabi), JAK-hemli og/eða sphingosin 1-fosfat viðtakamótara (sphingosine-1-phosphate receptor modulators (S1PRM)) einungis fyrir ASTRO. Auk þess var öryggi og verkun guselkumabs metin í slembiraðaðri, tvíblindri, samanburðarrannsókn með lyfleysu sem var 2.b stigs innleiðslurannsókn í leit að réttum skammti (QUASAR innleiðslurannsókn fyrir rétta skammtastærð) þar sem skráðir þátttakendur voru svipaðir sjúklingunum með sáraristilbólgu sem tóku þátt í 3. stig innleiðslurannsókninni.

Sjúkdómsvirkni var metin skv. aðlöguðu Mayo skori (modified Mayo score (mMS)), 3-þátta Mayo skori (0-9) sem samanstendur af eftirfarandi samanlögðum undirskor (0 til 3 fyrir hvert undirskor): tíðni hægðalosunar, blæðing úr endaparmi og niðurstöður úr holsjárskoðun sem metnar voru miðlægt. Miðlungs- eða verulega virk sáraristilbólga var skilgreind sem mMS á milli 5 og 9, blæðing úr endaparmi  $\geq 1$  og niðurstöður holsjárskoðunar sem voru 2 (skilgreint sem áberandi roði, engin æðateikning, auðertanleiki (friability) og/eða fleiður) eða niðurstöður holsjárskoðunar sem voru 3 (skilgreint sem sjálfkrafa blæðing og sár).

### Innleiðslurannsókn: QUASAR IS

Í innleiðslurannsókninni QUASAR IS, var sjúklingum slembiraðað í hlutfallinu 3:2 til að fá annaðhvort guselkumab 200 mg eða lyfleysu með innrennsli í bláæð í viku 0, viku 4 og viku 8. Alls var 701 sjúklingur metinn. Við upphaf var miðgildi mMS 7, þar sem 35,5% sjúklinga voru með upphafsgildi mMS sem var 5 til 6 og 64,5% sjúklinga með mMS sem var 7 til 9 og 67,9% sjúklinga með upphafsgildi 3 fyrir holsjárskoðun. Miðgildi aldurs var 39 ár (á bilinu 18 til 79 ára); 43,1% voru konur; og 72,5% töldust vera hvítir, 21,4% asískir og 1% svartir.

Skráðum sjúklingum var leyft að nota stöðuga skammta til inntöku af amínósalisýlötum, metótrexati, 6-MP, azatiópríni og/eða barksterum til inntöku. Í upphafi voru 72,5% sjúklinga að nota amínósalisýlöt, 20,8% sjúklinga að nota ónæmisstýrandi lyf (metótrexat, 6-MP eða azatióprín) og 43,1% sjúklinga að nota barkstera. Samhliða meðferð með líffræðilegum lyfjum eða JAK-hemlum var ekki leyfð.



A.m.k. ein fyrri meðferð með líffræðilegum lyfjum og/eða JAK-hemli hafði brugðist hjá 49,1% sjúklinga í heildina. Af þessum sjúklingum höfðu 87,5% áður fengið meðferð með TNF-hemli sem brást, 54,1% meðferð með vedolizumabi sem brást og 18% meðferð með JAK-hemli sem brást og hjá 47,4% höfðu 2 eða fleiri af þessum meðferðum brugðist. Alls höfðu 48,4% sjúklinga hvorki fengið meðferð með líffræðilegu lyfi né JAK-hemli og 2,6% hafði áður fengið meðferð með líffræðilegu lyfi eða JAK-hemli sem brást ekki.

Aðalendapunkturinn var klínískt sjúkdómshlé skv. mMS (modified Mayo score) í viku 12. Aukaendapunktur í viku 12 voru einkennahlé, græðsla skv. holsjárskoðun, klínísk svörun, slímhúðargræðsla skv. vefjafræðilegri holsjárskoðun, þreytusvörun og sjúkdómshlé skv. IBDQ (tafla 13).

Klínískt sjúkdómshlé í viku 12 kom fram hjá marktækt hærra hlutfalli sjúklinga í hópnum sem fékk meðferð með guselkumabi samanborið við lyfleysuhópinn.

**Tafla 13: Hlutfall sjúklinga sem náði endapunkti verkunar í viku 12 í QUASAR IS**

| Endapunktur                                                               | Lyfleysa %    | Innleiðsla með guselkumabi 200 mg í bláæð <sup>a</sup> % | Meðferðarmunur (95% CI)     |
|---------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------------------------------------------------|-----------------------------|
| <b>Klínískt sjúkdómshlé<sup>b</sup></b>                                   |               |                                                          |                             |
| Heildarþýði                                                               | 8% (N = 280)  | 23% (N = 421)                                            | 15% (10%; 20%) <sup>c</sup> |
| Ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi eða JAK-hemli <sup>d</sup> | 12% (N = 137) | 32% (N = 202)                                            | 20% (12%; 28%)              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi og/eða JAK-hemli brást <sup>e</sup>   | 4% (N = 136)  | 13% (N = 208)                                            | 9% (3%; 14%)                |
| <b>Hlé á einkennum<sup>f</sup></b>                                        |               |                                                          |                             |
| Heildarþýði                                                               | 21% (N = 280) | 50% (N = 421)                                            | 29% (23%; 36%) <sup>c</sup> |
| Ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi eða JAK-hemli <sup>d</sup> | 26% (N = 137) | 60% (N = 202)                                            | 34% (24%; 44%)              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi og/eða JAK-hemli brást <sup>e</sup>   | 14% (N = 136) | 38% (N = 208)                                            | 24% (16%; 33%)              |
| <b>Græðsla skv. holsjárskoðun<sup>g</sup></b>                             |               |                                                          |                             |
| Heildarþýði                                                               | 11% (N = 280) | 27% (N = 421)                                            | 16% (10%; 21%) <sup>c</sup> |
| Ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi eða JAK-hemli <sup>d</sup> | 17% (N = 137) | 38% (N = 202)                                            | 21% (12%; 30%)              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi og/eða JAK-hemli brást <sup>e</sup>   | 5% (N = 136)  | 15% (N = 208)                                            | 10% (4%; 16%)               |
| <b>Klínísk svörun<sup>h</sup></b>                                         |               |                                                          |                             |
| Heildarþýði                                                               | 28% (N = 280) | 62% (N = 421)                                            | 34% (27%; 41%) <sup>c</sup> |
| Ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi eða JAK-hemli <sup>d</sup> | 35% (N = 137) | 71% (N = 202)                                            | 36% (26%; 46%)              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi og/eða JAK-hemli brást <sup>e</sup>   | 20% (N = 136) | 51% (N = 208)                                            | 32% (22%; 41%)              |
| <b>Slímhúðargræðsla skv. vefjafræðilegri holsjárskoðun<sup>i</sup></b>    |               |                                                          |                             |
| Heildarþýði                                                               | 8% (N = 280)  | 24% (N = 421)                                            | 16% (11%; 21%) <sup>c</sup> |
| Ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi eða JAK-hemli <sup>d</sup> | 11% (N = 137) | 33% (N = 202)                                            | 22% (13%; 30%)              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi og/eða JAK-hemli brást <sup>e</sup>   | 4% (N = 136)  | 13% (N = 208)                                            | 9% (3%; 15%)                |

| <b>Þreytusvörun<sup>j</sup></b>                                           |               |               |                             |
|---------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------|-----------------------------|
| Heildarþýði                                                               | 21% (N = 280) | 41% (N = 421) | 20% (13%; 26%) <sup>c</sup> |
| Ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi eða JAK-hemli <sup>d</sup> | 29% (N = 137) | 42% (N = 202) | 12% (2%; 23%)               |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi og/eða JAK-hemli brást <sup>e</sup>   | 13% (N = 136) | 38% (N = 208) | 25% (17%; 34%)              |
| <b>Sjúkdómshlé skv. IBDQ<sup>k</sup></b>                                  |               |               |                             |
| Heildarþýði                                                               | 30% (N = 280) | 51% (N = 421) | 22% (15%; 29%) <sup>c</sup> |
| Ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi eða JAK-hemli <sup>d</sup> | 34% (N = 137) | 62% (N = 202) | 28% (18%; 38%)              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi og/eða JAK-hemli brást <sup>e</sup>   | 24% (N = 136) | 39% (N = 208) | 15% (5%; 25%)               |

<sup>a</sup> Guselkumab 200 mg gefið í bláæð skv. innleiðslu í viku 0, viku 4 og viku 8.

<sup>b</sup> Undirskor fyrir tíðni hægðalosunar sem var 0 eða 1 og jókst ekki frá upphafsgildi, undirskor fyrir blæðingu úr endaparmi sem var 0 og undirskor holsjárskoðunar sem var 0 eða 1 með engum auðertanleika.

<sup>c</sup>  $p < 0,001$ , leiðréttur meðferðarmunur (95% CI) skv. Cochran-Mantel-Haenszel aðferð (leiðrétt fyrir lagskiptum þáttum: meðferðarrestur með líffræðilegu lyfi og/eða JAK-hemli og samhliða notkun barkstera í upphafi).

<sup>d</sup> Að auki voru 7 sjúklingar í lyfleysuhópnum og 11 sjúklingar í hópnum sem fékk guselkumab sem höfðu áður verið útsettir fyrir líffræðilegu lyfi eða JAK-hemli sem ekki hafði brugðist.

<sup>e</sup> Felur í sér ófullnægjandi svörun, minnkaða svörun eða meðferð þóldist ekki með líffræðilegu lyfi (TNF-hemlum, vedolizumab) og/eða JAK-hemli við sáraristilbólgu.

<sup>f</sup> Undirskor fyrir tíðni hægðalosunar sem var 0 eða 1 og jókst ekki frá upphafsgildi innleiðslu og undirskor fyrir blæðingu úr endaparmi sem var 0.

<sup>g</sup> Undirskor holsjárskoðunar sem var 0 eða 1 með engum auðertanleika.

<sup>h</sup> Lækkun frá upphafsgildi innleiðslu á aðlöguðu Mayo skori um  $\geq 30\%$  og  $\geq 2$  stig með annaðhvort  $\geq 1$  stigs lækkun frá upphafsgildi á undirskori fyrir blæðingu úr endaparmi eða undirskor sem var 0 eða 1 fyrir blæðingu úr endaparmi.

<sup>i</sup> Sambland af vefjafræðilegri græðslu [íferð daufkyrninga í  $< 5\%$  kirtilkýla, engin eyðing kirtilkýla og engin fleiður, sár eða græðsluvefur skv. Geboes einkunnakerfi] og græðsla skv. holsjárskoðun eins og skilgreint hér á undan.

<sup>j</sup> Þreyta var metin með því að nota PROMIS-Fatigue Short form 7a. Þreytusvörun var skilgreind sem  $\geq 7$  stiga framför frá upphafsgildi sem er talið klínískt mikilvægt.

<sup>k</sup> Heildarskor skv. IBDQ spurningalistanum  $\geq 170$ .

Í QUASAR IS og QUASAR innleiðslurannsókninni fyrir rétta skammtastærð voru 48 sjúklingar skráðir með upphafsgildi mMS sem var 4, þ.m.t. niðurstöður miðlægrar holsjárskoðunar sem voru 2 eða 3 og blæðing úr endaparmi  $\geq 1$ . Hjá sjúklingum með upphafsgildi mMS sem var 4, var verkun guselkumabs samanborið við lyfleysu, metið með klínísku sjúkdómshléi, klínískri svörun og græðslu skv. holsjárskoðun í viku 12, í samræmi við heildarþýðið með miðlungs- eða verulega virka sáraristilbólgu.

#### Undirskor fyrir blæðingu úr endaparmi og tíðni hægðalosunar

Greint var frá lækkun undirskora fyrir blæðingu úr endaparmi og tíðni hægðalosunar strax í viku 2 hjá sjúklingum sem fengu meðferð með guselkumabi og sem hélt áfram að lækka út viku 12.

#### Viðhaldsrannsókn: QUASAR MS

Í QUASAR MS var lagt mat á 568 sjúklinga sem fengu klínísku svörun í viku 12 eftir gjöf guselkumabs í bláæð í annaðhvort QUASAR IS eða í QUASAR innleiðslurannsókninni fyrir rétta skammtastærð. Í QUASAR MS var sjúklingunum slembiraðað til að fá 100 mg viðhaldsskammt undir húð af guselkumabi á 8 vikna fresti, guselkumabi 200 mg á 4 vikna fresti eða lyfleysu í 44 vikur.

Aðalendapunkturinn var klínískt sjúkdómshlé skilgreint skv. mMS í viku 44. Aukaendapunktur í viku 44 voru, en takmörkuðust ekki við, einkennahlé, græðsla skv. holsjárskoðun, klínískt sjúkdómshlé án barkstera, slímhúðargræðsla skv. vefjafræðilegri holsjárskoðun, þreytusvörun og sjúkdómshlé skv. IBDQ (tafla 14).

Marktækt hærra hlutfall sjúklinga fékk klínískt einkennahlé í viku 44 í báðum hópnum sem fengu meðferð með guselkumabi samanborið við lyfleysu.

**Tafla 14: Hlutfall sjúklinga sem náði endapunkti verkunar í viku 44 í QUASAR MS**

| Endapunktur                                                                        | Lyfleysa<br>%    | Guselkumab<br>100 mg með<br>inndælingu<br>undir húð á<br>8 vikna fresti <sup>a</sup><br>% | Guselkumab<br>200 mg með<br>inndælingu<br>undir húð á<br>4 vikna fresti <sup>b</sup><br>% | Meðferðarmunur<br>(95% CI)     |                                |
|------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
|                                                                                    |                  |                                                                                           |                                                                                           | Guselkumab<br>100 mg           | Guselkumab<br>200 mg           |
| Klínískt sjúkdómshlé <sup>c</sup>                                                  |                  |                                                                                           |                                                                                           |                                |                                |
| Heildarþýði <sup>d</sup>                                                           | 19%<br>(N = 190) | 45% (N = 188)                                                                             | 50% (N = 190)                                                                             | 25%<br>(16%; 34%) <sup>e</sup> | 30%<br>(21%; 38%) <sup>e</sup> |
| Ekki fengið áður<br>meðferð með<br>líffræðilegu lyfi eða<br>JAK-hemli <sup>f</sup> | 26%<br>(N = 108) | 50% (N = 105)                                                                             | 58% (N = 96)                                                                              | 24%<br>(12%; 36%)              | 29%<br>(17%; 41%)              |
| Fyrri meðferð með<br>líffræðilegu lyfi<br>og/eða JAK-hemli<br>brást <sup>g</sup>   | 8% (N = 75)      | 40% (N = 77)                                                                              | 40% (N = 88)                                                                              | 30%<br>(19%; 42%)              | 32%<br>(21%; 44%)              |
| Einkennahlé <sup>h</sup>                                                           |                  |                                                                                           |                                                                                           |                                |                                |
| Heildarþýði <sup>d</sup>                                                           | 37%<br>(N = 190) | 70% (N = 188)                                                                             | 69% (N = 190)                                                                             | 32%<br>(23%; 41%) <sup>e</sup> | 31%<br>(21%; 40%) <sup>e</sup> |
| Ekki fengið áður<br>meðferð með<br>líffræðilegu lyfi eða<br>JAK-hemli <sup>f</sup> | 46%<br>(N = 108) | 74% (N = 105)                                                                             | 76% (N = 96)                                                                              | 28%<br>(15%; 40%)              | 28%<br>(15%; 41%)              |
| Fyrri meðferð með<br>líffræðilegu lyfi<br>og/eða JAK-hemli<br>brást <sup>g</sup>   | 24% (N = 75)     | 65% (N = 77)                                                                              | 60% (N = 88)                                                                              | 39%<br>(26%; 52%)              | 37%<br>(23%; 50%)              |
| Klínískt sjúkdómshlé án barkstera <sup>i</sup>                                     |                  |                                                                                           |                                                                                           |                                |                                |
| Heildarþýði <sup>d</sup>                                                           | 18%<br>(N = 190) | 45% (N = 188)                                                                             | 49% (N = 190)                                                                             | 26%<br>(17%; 34%) <sup>e</sup> | 29%<br>(20%; 38%) <sup>e</sup> |
| Ekki fengið áður<br>meðferð með<br>líffræðilegu lyfi eða<br>JAK-hemli <sup>f</sup> | 26%<br>(N = 108) | 50% (N = 105)                                                                             | 56% (N = 96)                                                                              | 24%<br>(12%; 36%)              | 27%<br>(14%; 39%)              |
| Fyrri meðferð með<br>líffræðilegu lyfi<br>og/eða JAK-hemli<br>brást <sup>g</sup>   | 7% (N = 75)      | 40% (N = 77)                                                                              | 40% (N = 88)                                                                              | 32%<br>(21%; 43%)              | 34%<br>(23%; 45%)              |
| Bati skv. holsjárskoðun <sup>j</sup>                                               |                  |                                                                                           |                                                                                           |                                |                                |
| Heildarþýði <sup>d</sup>                                                           | 19%<br>(N = 190) | 49% (N = 188)                                                                             | 52% (N = 190)                                                                             | 30%<br>(21%; 38%) <sup>e</sup> | 31%<br>(22%; 40%) <sup>e</sup> |
| Ekki fengið áður<br>meðferð með<br>líffræðilegu lyfi eða<br>JAK-hemli <sup>f</sup> | 26%<br>(N = 108) | 53% (N = 105)                                                                             | 59% (N = 96)                                                                              | 27%<br>(15%; 40%)              | 30%<br>(18%; 42%)              |
| Fyrri meðferð með<br>líffræðilegu lyfi<br>og/eða JAK-hemli<br>brást <sup>g</sup>   | 8% (N = 75)      | 45% (N = 77)                                                                              | 42% (N = 88)                                                                              | 36%<br>(24%; 48%)              | 35%<br>(23%; 46%)              |
| Slímhúðargræðsla skv. vefjafræðilegri holsjárskoðun <sup>k</sup>                   |                  |                                                                                           |                                                                                           |                                |                                |
| Heildarþýði <sup>d</sup>                                                           | 17%<br>(N = 190) | 44% (N = 188)                                                                             | 48% (N = 190)                                                                             | 26%<br>(17%; 34%) <sup>e</sup> | 30%<br>(21%; 38%) <sup>e</sup> |
| Ekki fengið áður<br>meðferð með<br>líffræðilegu lyfi eða<br>JAK-hemli <sup>f</sup> | 23%<br>(N = 108) | 50% (N = 105)                                                                             | 56% (N = 96)                                                                              | 26%<br>(14%; 38%)              | 30%<br>(17%; 42%)              |
| Fyrri meðferð með<br>líffræðilegu lyfi<br>og/eða JAK-hemli<br>brást <sup>g</sup>   | 8% (N = 75)      | 38% (N = 77)                                                                              | 39% (N = 88)                                                                              | 28%<br>(16%; 39%)              | 31%<br>(20%; 43%)              |

| <b>Klínísk svörun<sup>l</sup></b>                                                                                      |                  |               |               |                                |                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------|---------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Heildarþýði <sup>d</sup>                                                                                               | 43%<br>(N = 190) | 78% (N = 188) | 75% (N = 190) | 34%<br>(25%; 43%) <sup>c</sup> | 31%<br>(21%; 40%) <sup>c</sup> |
| Ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi eða JAK-hemli <sup>f</sup>                                              | 54%<br>(N = 108) | 83% (N = 105) | 81% (N = 96)  | 29%<br>(17%; 41%)              | 26%<br>(14%; 39%)              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi og/eða JAK-hemli brást <sup>g</sup>                                                | 28% (N = 75)     | 70% (N = 77)  | 67% (N = 88)  | 41%<br>(27%; 54%)              | 39%<br>(26%; 53%)              |
| <b>Viðhald klínísku sjúkdómshlés í viku 44 hjá sjúklingum sem náðu klínísku sjúkdómshléi 12 vikum eftir innleiðslu</b> |                  |               |               |                                |                                |
| Heildarþýði <sup>a</sup>                                                                                               | 34% (N = 59)     | 61% (N = 66)  | 72% (N = 69)  | 26%<br>(9%; 43%) <sup>m</sup>  | 38%<br>(23%; 54%) <sup>c</sup> |
| Ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi og JAK-hemli <sup>r</sup>                                               | 34% (N = 41)     | 65% (N = 43)  | 79% (N = 48)  | 31%<br>(9%; 51%)               | 45%<br>(25%; 62%)              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi og/eða JAK-hemli brást <sup>g</sup>                                                | 27% (N = 15)     | 60% (N = 20)  | 56% (N = 18)  | 33%<br>(-1%; 62%)              | 29%<br>(-6%; 59%)              |
| <b>Eðlilegt ástand skv. holsjárskoðun<sup>n</sup></b>                                                                  |                  |               |               |                                |                                |
| Heildarþýði <sup>d</sup>                                                                                               | 15%<br>(N = 190) | 35% (N = 188) | 34% (N = 190) | 18%<br>(10%; 27%) <sup>c</sup> | 17%<br>(9%; 25%) <sup>c</sup>  |
| Ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi eða JAK-hemli <sup>f</sup>                                              | 20%<br>(N = 108) | 38% (N = 105) | 42% (N = 96)  | 17%<br>(6%; 29%)               | 17%<br>(6%; 29%)               |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi og/eða JAK-hemli brást <sup>g</sup>                                                | 8% (N = 75)      | 31% (N = 77)  | 24% (N = 88)  | 21%<br>(10%; 33%)              | 16%<br>(6%; 26%)               |
| <b>Þreytusvörun<sup>o</sup></b>                                                                                        |                  |               |               |                                |                                |
| Heildarþýði <sup>d</sup>                                                                                               | 29%<br>(N = 190) | 51% (N = 188) | 43% (N = 190) | 20%<br>(11%; 29%) <sup>c</sup> | 13%<br>(3%; 22%) <sup>m</sup>  |
| Ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi eða JAK-hemli <sup>f</sup>                                              | 36%<br>(N = 108) | 51% (N = 105) | 53% (N = 96)  | 15%<br>(2%; 28%)               | 16%<br>(3%; 29%)               |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi og/eða JAK-hemli brást <sup>g</sup>                                                | 19% (N = 75)     | 47% (N = 77)  | 32% (N = 88)  | 27%<br>(13%; 40%)              | 13%<br>(1%; 26%)               |
| <b>Sjúkdómshlé skv. IBDQ<sup>p</sup></b>                                                                               |                  |               |               |                                |                                |
| Heildarþýði <sup>d</sup>                                                                                               | 37%<br>(N = 190) | 64% (N = 188) | 64% (N = 190) | 26%<br>(17%; 36%) <sup>c</sup> | 26%<br>(16%; 35%) <sup>c</sup> |
| Ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi eða JAK-hemli <sup>f</sup>                                              | 49%<br>(N = 108) | 68% (N = 105) | 74% (N = 96)  | 19%<br>(6%; 32%)               | 24%<br>(11%; 37%)              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi og/eða JAK-hemli brást <sup>g</sup>                                                | 19% (N = 75)     | 58% (N = 77)  | 53% (N = 88)  | 38%<br>(26%; 50%)              | 35%<br>(23%; 48%)              |

- <sup>a</sup> Guselkumab 100 mg gefið með inndælingu undir húð á 8 vikna fresti eftir innleiðsluferlið.
- <sup>b</sup> Guselkumab 200 mg gefið með inndælingu undir húð á 4 vikna fresti eftir innleiðsluferlið.
- <sup>c</sup> Undirskor fyrir tíðni hægðalosunar sem var 0 eða 1 og jókst ekki frá upphafsgildi, undirskor fyrir blæðingu úr endaparmi sem var 0 og undirskor holsjárskoðunar sem var 0 eða 1 með engum auðertanleika.
- <sup>d</sup> Sjúklingar sem náðu klíniskri svörun 12 vikum eftir gjöf guselkumabs í bláæð annaðhvort í QUASAR innleiðslurannsókninni eða í QUASAR innleiðslurannsókninni fyrir rétta skammtastærð.
- <sup>e</sup>  $p < 0,001$ , leiðréttur meðferðarmunur (95% CI) skv. Cochran-Mantel-Haenszel aðferð þar sem leiðrétt var fyrir slembiröðuðum lagskiptum þáttum.
- <sup>f</sup> Að auki voru 7 sjúklingar í lyfleysuhópnum, 6 sjúklingar í hópnum sem fékk guselkumab 100 mg og 6 sjúklingar í hópnum sem fékk guselkumab 200 mg sem höfðu áður verið útsettir fyrir líffræðilegu lyfi eða JAK-hemli sem ekki hafði brugðist.
- <sup>g</sup> Felur í sér ófullnægjandi svörun, minnkaða svörun eða meðferð þóldist ekki með líffræðilegu lyfi (TNF-hemlum, vedolizumabi) og/eða JAK-hemli við sáraristilbólgu.
- <sup>h</sup> Undirskor fyrir tíðni hægðalosunar sem var 0 eða 1 og jókst ekki frá upphafsgildi innleiðslu og undirskor fyrir blæðingu úr endaparmi sem var 0.
- <sup>i</sup> Ekki þörf á neinni meðferð með barksterum í að a.m.k. 8 vikur fyrir viku 44 og uppfylla einnig skilyrði fyrir klínískt sjúkdómshlé í viku 44.
- <sup>j</sup> Undirskor holsjárskoðunar sem var 0 eða 1 með engum auðertanleika.
- <sup>k</sup> Sambland af vefjafræðilegri græðslu [íferð daufkynninga í  $< 5\%$  kirtilkýla, engin eyðing kirtilkýla og engin fleiður, sáramyndun eða græðsluvefur skv. Geboes einkunnakerfi] og græðsla skv. holsjárskoðun eins og skilgreint hér á undan.
- <sup>l</sup> Lækkun frá upphafsgildi innleiðslu á aðlöguðu Mayo skori um  $\geq 30\%$  og  $\geq 2$  stig með annaðhvort  $\geq 1$  stigs lækkun frá upphafsgildi á undirskori fyrir blæðingu úr endaparmi eða undirskor sem var 0 eða 1 fyrir blæðingu úr endaparmi.
- <sup>m</sup>  $p < 0,001$ , leiðréttur meðferðarmunur (95% CI) skv. Cochran-Mantel-Haenszel aðferð þar sem leiðrétt er fyrir slembiröðuðum lagskiptum þáttum.
- <sup>n</sup> Undirskor holsjárskoðunar sem var 0.
- <sup>o</sup> Þreyta var metin með því að nota PROMIS-Fatigue Short form 7a. Þreytusvörun var skilgreind sem  $\geq 7$  stiga framför frá upphafsgildi innleiðslu sem er talið klínískt mikilvægt.
- <sup>p</sup> Heildarskor skv. IBDQ spurningalista  $\geq 170$ .
- <sup>q</sup> Þátttakendur sem náðu klínísku sjúkdómshléi 12 vikum eftir gjöf guselkumabs í bláæð annaðhvort í QUASAR innleiðslurannsókninni eða í QUASAR innleiðslurannsókninni fyrir rétta skammtastærð.
- <sup>r</sup> Að auki voru 3 sjúklingar í lyfleysuhópnum, 3 sjúklingar í hópnum sem fékk guselkumab 100 mg og 3 sjúklingar í hópnum sem fékk guselkumab 200 mg sem höfðu áður verið útsettir fyrir líffræðilegu lyfi eða JAK-hemli sem ekki hafði brugðist.

Sýnt var fram á samræmi í öryggi og verkun guselkumabs í QUASAR IS og QUASAR MS óháð aldri, kyni, kynþætti, líkamspunga eða fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi eða JAK-hemli.

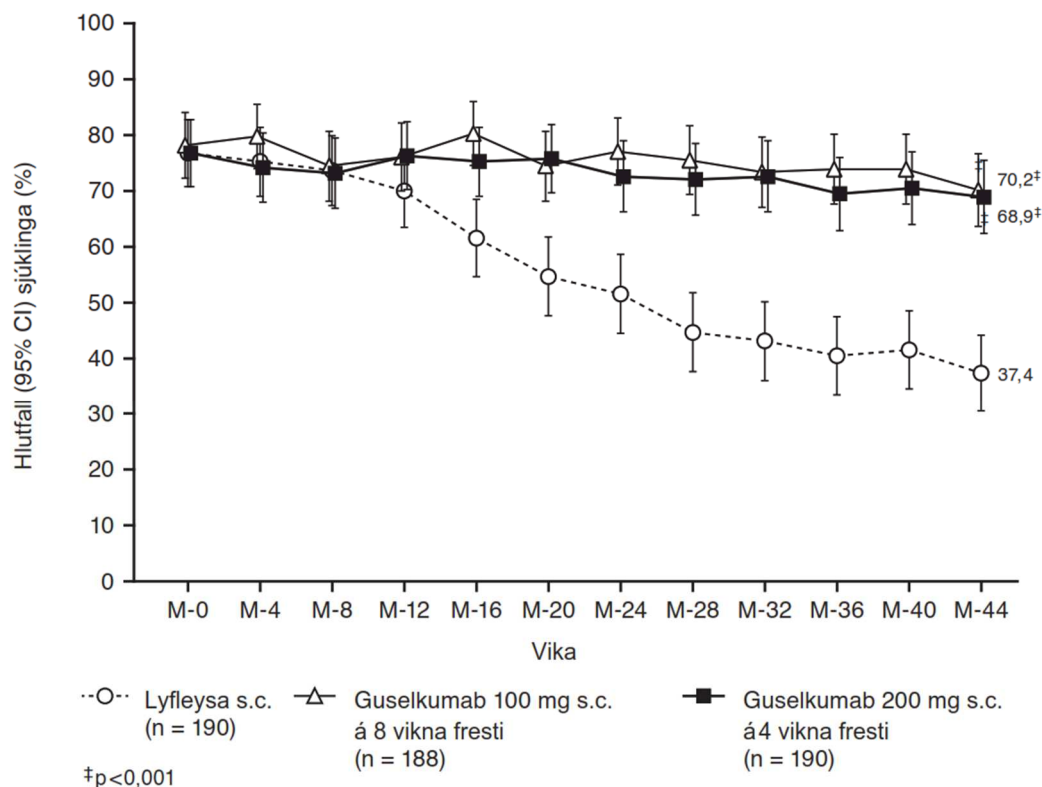
Í QUASAR MS fengu sjúklingar með mikla bólgubyrði þegar innleiðsluskömmun var lokið, viðbótar ávinning af skammti af guselkumabi 200 mg undir húð á 4 vikna fresti samanborið við 100 mg undir húð á 8 vikna fresti. Klínískt mikilvægur tölulegur munur um  $> 15\%$  var á milli hópanna tveggja sem fengu guselkumab meðal sjúklinga með CRP gildi  $> 3$  mg/l eftir innleiðsluskammta fyrir eftirfarandi endapunkta í viku 44: Klínískt sjúkdómshlé (48% sem fengu 200 mg á 4 vikna fresti á móti 30% sem fengu 100 mg á 8 vikna fresti), viðhald klínísku sjúkdómshlés (88% sem fengu 200 mg á 4 vikna fresti á móti 50% sem fengu 100 mg á 8 vikna fresti), sjúkdómshlé án barkstera (46% sem fengu 200 mg á 4 vikna fresti á móti 30% sem fengu 100 mg á 8 vikna fresti), græðsla skv. holsjárskoðun (52% sem fengu 200 mg á 4 vikna fresti á móti 35% sem fengu 100 mg á 8 vikna fresti) og slímhúðargræðsla skv. vefjafræðilegri holsjárskoðun (46% sem fengu 200 mg á 4 vikna fresti á móti 29% sem fengu 100 mg á 8 vikna fresti).

Í QUASAR MS var 31 sjúklingur skráður með mMS-gildið 4 við upphaf innleiðslu, þ.m.t. niðurstöður miðlægrar holsjárskoðunar sem voru 2 eða 3 og blæðing úr endaparmi  $\geq 1$  sem náði klíniskri svörun 12 vikum eftir gjöf guselkumabs í bláæð í QUASAR IS eða QUASAR innleiðslurannsókninni fyrir rétta skammtastærð. Hjá þessum sjúklingum var verkun guselkumabs samanborið við lyfleysu mæld með klínísku sjúkdómshléi, klíniskri svörun og græðslu skv. holsjárskoðun í viku 44, í samræmi við heildarþýðið.

#### Tímabil einkennahlés

Einkennahlé í QUASAR MS var skilgreint sem undirskor 0 eða 1 fyrir tíðni hægðalosunar og engin aukning frá upphafsgildi innleiðslu og undirskor 0 fyrir blæðingu úr endaparmi sem viðhélst út viku 44 í báðum hópnum sem fengu meðferð með guselkumabi á meðan versnun varð í lyfleysuhópnum (mynd 8):

**Mynd 8: Hlutfall sjúklinga með einkennahlé út viku 44 í QUASAR MS**



#### Þeir sem svöruðu guselkumab framhaldsmeðferð í viku 24

Sjúklingar sem fengu meðferð með guselkumabi sem sýndu ekki klíniska svörun við innleiðslu í viku 12, fengu guselkumab 200 mg undir húð í viku 12, 16 og 20. Í QUASAR IS, náðu 66/120 (55%) sjúklingum sem fengu meðferð með guselkumabi og höfðu ekki sýnt klíniska svörun í viku 12 klínískri svörun í viku 24. Þeir sem svöruðu guselkumab meðferð í viku 24 hófu þátttöku í QUASAR MS og fengu guselkumab 200 mg undir húð á 4 vikna fresti. Í viku 44 í QUASAR MS, viðhéldu 83/123 (67%) af þessum sjúklingum klínískri svörun og 37/123 (30%) náðu klínísku sjúkdómshléi.

#### Verkun endurvakin eftir minnkaða svörun við guselkumabi

Nítján sjúklingar sem fengu guselkumab 100 mg undir húð á 8 vikna fresti og sem sýndu fyrstu minnkuðu svörunina (10%) á milli viku 8 og 32 í QUASAR MS fengu blindaðan guselkumab skammt með 200 mg guselkumabi undir húð á 4 vikna fresti og 11 af þessum sjúklingum (58%) náðu klínískri svörun og 5 sjúklingar (26%) náðu einkennahléi eftir 12 vikur.

#### Holsjárskoðun og vefjafræðilegt mat

Vefjafræðilegt sjúkdómshlé var skilgreint skv. Geboes vefjaskori  $\leq 2$  B.0 (engir daufkyrningar í slímhúð [bæði í sérþynnu og þekju], engin eyðing kirtilkýla og engin fleiður, sár eða græðsluvefur skv. Geboes einkunnakerfinu). Í QUASAR IS, náðist vefjafræðilegt sjúkdómshlé í viku 12 hjá 40% sjúklinga sem fengu meðferð með guselkumabi og hjá 19% sjúklinga í lyfleysuhópi. Í QUASAR MS, náðist vefjafræðilegt sjúkdómshlé í viku 44 hjá 59% sjúklinga sem fengu meðferð með guselkumabi 100 mg undir húð á 8 vikna fresti og hjá 61% sjúklinga sem fengu meðferð með guselkumabi 200 mg undir húð á 4 vikna fresti og hjá 27% sjúklinga í lyfleysuhópi.

Eðlilegt ástand slímhúðar skv. holsjárskoðun var skilgreint sem niðurstöður holsjárskoðunar sem var 0. Í QUASAR IS, náðist eðlilegt ástand skv. holsjárskoðun í viku 12 hjá 15% sjúklinga sem fengu meðferð með guselkumabi og hjá 5% sjúklinga í lyfleysuhópi.

### Samsettar vefjafræðilegar niðurstöður í slímhúð með holsjárskoðun

Samsett einkennahlé, eðlilegt ástand skv. holsjárskoðun og kalprótektín í hægðum  $\leq 250$  mg/kg í viku 44 náðist hjá hærri hlutfalli sjúklinga sem fengu meðferð með guselkumabi 100 mg undir húð á 8 vikna fresti (22%) eða 200 mg undir húð á 4 vikna fresti (28%) samanborið við lyfleysu (9%).

### Heilsutengd lífsgæði

Í viku 12 í QUASAR IS sýndu sjúklingar sem fengu guselkumab meiri og klínískt mikilvæga framför frá upphafi samanborið við lyfleysu hvað varðar sérstakt mat á lífsgæðum í tengslum við bólgusjúkdóma í meltingarvegi skv. heildar IBDQ-skori og öllum helstu IBDQ-skorum (einkenni frá þörmum, þ.m.t. kvíðverkur og brýn hægðapörf, altæk virkni, tilfinningaleg og félagsleg virkni). Þessar framfarir viðhældust út viku 44 hjá sjúklingunum sem fengu meðferð með guselkumabi í QUASAR MS.

### Sjúkrahúsinnlögn vegna sáraristilbólgu

Til og með viku 12 í QUASAR IS var lægra hlutfall sjúklinga (1,9%, 8/421) í guselkumab hópnum samanborið við lyfleysuhópinn (5,4%, 15/280) sem þurfti sjúkrahúsinnlögn af völdum sáraristilbólgu.

### ASTRO

Í ASTRO var sjúklingum slembiraðað í hlutfallinu 1:1:1 til að fá guselkumab 400 mg innleiðsluskammt undir húð í viku 0, 4 og 8 og síðan guselkumab 100 mg viðhaldsskammt undir húð á 8 vikna fresti; eða guselkumab 400 mg innleiðsluskammt undir húð í viku 0, 4 og 8 og síðan guselkumab 200 mg viðhaldsskammt undir húð á 4 vikna fresti; eða lyfleysu.

Alls voru 418 sjúklingar metnir. Miðgildi aldurs sjúklinga var 40 ár (á bilinu 18 til 80 ára); 38,8% voru konur; og 64,6% töldust vera hvítir, 28,9% asískir og 3,1% svartir.

Skráðum sjúklingum var leyft að nota stöðuga skammta til inntöku af amínósalísýlötum, ónæmisstýrandi lyfjum (azatíoprín, 6-MP, metótrexat) og/eða barksterum til inntöku (allt að 20 mg/sólarhring af prednisóni eða jafngildi þess). Í upphafi voru 77,3% sjúklinga að nota amínósalísýlöt, 20,1% sjúklinga að nota ónæmisstýrandi lyf og 32,8% sjúklinga að nota barkstera. Samhliða meðferð með líffræðilegum lyfjum, JAK-hemlum eða S1PRM var ekki leyfð. Hjá alls 40,2% sjúklinga hafði fyrri meðferð brugðist með a.m.k. einu líffræðilegu lyfi, JAK hemli og/eða S1PRM, 58,1% höfðu ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi, JAK hemli eða S1PRM og 1,7% hafði áður fengið meðferð með líffræðilegu lyfi, JAK-hemli eða S1PRM sem brást ekki.

Í ASTRO var aðalendapunkturinn klínískt sjúkdómshlé í viku 12 samkvæmt mMS. Aukaendapunktur í viku 12 voru einkennahlé, græðsla skv. holsjárskoðun, klínísk svörun og slímhúðargræðsla skv. vefjafræðilegri holsjárskoðun (sjá töflu 15). Aukaendapunktur í viku 24 voru klínískt sjúkdómshlé og græðsla skv. holsjárskoðun (sjá töflu 16).

**Tafla 15: Hlutfall sjúklinga sem náði endapunkti verkunar í viku 12 í ASTRO**

| Endapunktur                                                                      | Lyfleysa %  | Guselkumab 400 mg innleiðsluskammtur undir húð <sup>a</sup> % | Meðferðarmunur samanborið við lyfleysu (95% CI) <sup>b</sup> |
|----------------------------------------------------------------------------------|-------------|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| <b>Klínískt sjúkdómshlé<sup>c</sup></b>                                          |             |                                                               |                                                              |
| Heildarþýði                                                                      | 6% (N=139)  | 28% (N=279)                                                   | 21% (15%, 28%) <sup>c</sup>                                  |
| Ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi, JAK-hemli eða S1PRM <sup>f</sup> | 9% (N=79)   | 36% (N=164)                                                   | 27% (18%, 37%)                                               |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi, JAK-hemli og/eða S1PRM brást <sup>g</sup>   | 4% (N=56)   | 16% (N=112)                                                   | 12% (3%, 20%)                                                |
| <b>Hlé á einkennum<sup>d</sup></b>                                               |             |                                                               |                                                              |
| Heildarþýði                                                                      | 21% (N=139) | 51% (N=279)                                                   | 30% (22%, 39%) <sup>c</sup>                                  |

|                                                                                  |             |             |                             |
|----------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|-----------------------------|
| Ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi, JAK-hemli eða S1PRM <sup>f</sup> | 25% (N=79)  | 59% (N=164) | 34% (22%, 46%)              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi, JAK-hemli og/eða S1PRM brást <sup>g</sup>   | 14% (N=56)  | 41% (N=112) | 26% (13%, 39%)              |
| <b>Græðsla skv. holsjárskoðun<sup>h</sup></b>                                    |             |             |                             |
| Heildarþýði                                                                      | 13% (N=139) | 37% (N=279) | 24% (17%, 32%) <sup>e</sup> |
| Ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi, JAK-hemli eða S1PRM <sup>f</sup> | 18% (N=79)  | 46% (N=164) | 28% (17%, 40%)              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi, JAK-hemli og/eða S1PRM brást <sup>g</sup>   | 7% (N=56)   | 24% (N=112) | 16% (6%, 26%)               |
| <b>Klínísk svörun<sup>i</sup></b>                                                |             |             |                             |
| Heildarþýði                                                                      | 35% (N=139) | 66% (N=279) | 31% (22%, 40%) <sup>e</sup> |
| Ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi, JAK-hemli eða S1PRM <sup>f</sup> | 42% (N=79)  | 71% (N=164) | 30% (17%, 43%)              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi, JAK-hemli og/eða S1PRM brást <sup>g</sup>   | 25% (N=56)  | 57% (N=112) | 31% (17%, 45%)              |
| <b>Slímhúðargræðsla skv. vefjafræðilegri holsjárskoðun<sup>j</sup></b>           |             |             |                             |
| Heildarþýði                                                                      | 11% (N=139) | 30% (N=279) | 20% (12%, 27%) <sup>e</sup> |
| Ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi, JAK-hemli eða S1PRM <sup>f</sup> | 14% (N=79)  | 38% (N=164) | 25% (14%, 35%)              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi, JAK-hemli og/eða S1PRM brást <sup>g</sup>   | 7% (N=56)   | 19% (N=112) | 11% (1%, 20%)               |

<sup>a</sup> Guselkumab 400 mg innleiðsluskammtur undir húð í viku 0, viku 4 og viku 8

<sup>b</sup> Leiðrétti meðferðarmunurinn og öryggisbil (CI) var byggt á sameiginlegum áhættumun með lagskiptri Mantel-Haenszel aðferð m.t.t. líkamspyngdar og Sato dreifnimati. Lagskiptu breyturarnar sem voru notaðar voru svörun fyrri meðferðar með líffræðilegu lyfi, JAK-hemli og/eða S1PRM sem brást (Já eða Nei) og Mayo undirskori í upphafi skv. holsjárskoðun (miðlungs [2] eða veruleg [3]).

<sup>c</sup> Undirskor fyrir tíðni hægðalosunar sem var 0 eða 1 og jókst ekki frá upphafsgildi, undirskor fyrir blæðingu úr endaþarmi sem var 0 og undirskor holsjárskoðunar sem var 0 eða 1 með engum auðertanleika

<sup>d</sup> Undirskor fyrir tíðni hægðalosunar sem var 0 eða 1 og jókst ekki frá upphafsgildi innleiðslu og undirskor fyrir blæðingu úr endaþarmi sem var 0

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

<sup>f</sup> Að auki voru 4 sjúklingar í lyfleysuhópnum og 3 sjúklingar í hópnum sem fékk guselkumab sem höfðu áður verið útsettir fyrir líffræðilegu lyfi, JAK-hemli eða S1PRM sem ekki hafði brugðist

<sup>g</sup> Felur í sér ófullnægjandi svörun, minnkaða svörun eða meðferð þóldist ekki með líffræðilegu lyfi (TNF-hemlum, vedolizumab), JAK-hemli og/eða S1PRM við sáraristilbólgu

<sup>h</sup> Undirskor holsjárskoðunar sem var 0 eða 1 með engum auðertanleika

<sup>i</sup> Lækkun frá upphafsgildi á aðlöguðu Mayo skori um  $\geq 30\%$  og  $\geq 2$  stig með annaðhvort  $\geq 1$  stigs lækkun frá upphafsgildi á undirskori fyrir blæðingu úr endaþarmi eða undirskor sem var 0 eða 1 fyrir blæðingu úr endaþarmi

<sup>j</sup> Undirskor holsjárskoðunar sem var 0 eða 1 með engum auðertanleika og Geboes skor sem var  $\leq 3,1$  (sem bendir til íferð daufkyrninga í  $< 5\%$  kirtilkýla, engin eyðing kirtilkýla og engin fleiður, sár eða græðsluvefur)



**Tafla 16: Hlutfall sjúklinga sem náði endapunkti verkunar í viku 24 í ASTRO**

| Endapunktur                                                                      | Lyfleysa %  | Guselkumab 400 mg innleiðsluskammtur undir húð→ 100 mg á 8 vikna fresti með inndælingu undir húð <sup>a</sup> % | Guselkumab 400 mg innleiðsluskammtur undir húð→ 200 mg á 4 vikna fresti með inndælingu undir húð <sup>b</sup> % | Meðferðarmunur samanborið við lyfleysu (95% CI) <sup>c</sup> |                             |
|----------------------------------------------------------------------------------|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------------------|
|                                                                                  |             |                                                                                                                 |                                                                                                                 | Guselkumab 100 mg                                            | Guselkumab 200 mg           |
| Klínískt sjúkdómshlé <sup>d</sup>                                                |             |                                                                                                                 |                                                                                                                 |                                                              |                             |
| Heildarþýði                                                                      | 9% (N=139)  | 35% (N=139)                                                                                                     | 36% (N=140)                                                                                                     | 26% (17%, 35%) <sup>e</sup>                                  | 27% (18%, 36%) <sup>e</sup> |
| Ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi, JAK-hemli eða S1PRM <sup>f</sup> | 13% (N=79)  | 49% (N=81)                                                                                                      | 43% (N=83)                                                                                                      | 37% (24%, 50%)                                               | 31% (18%, 44%)              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi, JAK-hemli og/eða S1PRM brást <sup>g</sup>   | 5% (N=56)   | 16% (N=57)                                                                                                      | 27% (N=55)                                                                                                      | 10% (-1%, 21%)                                               | 21% (9%, 34%)               |
| Græðsla skv. holskjárskoðun <sup>h</sup>                                         |             |                                                                                                                 |                                                                                                                 |                                                              |                             |
| Heildarþýði                                                                      | 12% (N=139) | 40% (N=139)                                                                                                     | 45% (N=140)                                                                                                     | 28% (18%, 38%) <sup>e</sup>                                  | 33% (23%, 42%) <sup>e</sup> |
| Ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi, JAK-hemli eða S1PRM <sup>f</sup> | 18% (N=79)  | 54% (N=81)                                                                                                      | 52% (N=83)                                                                                                      | 37% (23%, 51%)                                               | 34% (21%, 48%)              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi, JAK-hemli og/eða S1PRM brást <sup>g</sup>   | 5% (N=56)   | 19% (N=57)                                                                                                      | 36% (N=55)                                                                                                      | 13% (1%, 25%)                                                | 30% (17%, 44%)              |

<sup>a</sup> Guselkumab 400 mg innleiðsluskammtur undir húð í viku 0, 4 og 8 og síðan guselkumab 100 mg viðhaldsskammtur undir húð á 8 vikna fresti

<sup>b</sup> Guselkumab 400 mg innleiðsluskammtur undir húð í viku 0, 4 og 8 og síðan guselkumab 200 mg viðhaldsskammtur undir húð á 4 vikna fresti

<sup>c</sup> Leiðrétti meðferðarmunurinn og öryggisbil (CI) var byggt á sameiginlegum áhættumun með lagskiptri Mantel-Haenszel aðferð m.t.t. líkamspýngdar og Sato dreifnimati. Lagskiptu breytur sem voru notaðar voru svörun fyrir meðferðar með líffræðilegu lyfi, JAK-hemli og/eða S1PRM sem brást (Já eða Nei) og Mayo undirskori í upphafi skv. holskjárskoðun (miðlungs [2] eða veruleg [3]).

<sup>d</sup> Undirskor fyrir tíðni hægðalosunar sem var 0 eða 1 og jókst ekki frá upphafsgildi, undirskor fyrir blæðingu úr endaparmi sem var 0 og undirskor holskjárskoðunar sem var 0 eða 1 með engum auðertanleika

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

<sup>f</sup> Að auki voru 4 sjúklingar í lyfleysuhópnum, 1 sjúklingur í hópnum sem fékk guselkumab 100 mg og 2 sjúklingar í hópnum sem fékk guselkumab 200 mg sem höfðu áður verið útsettir fyrir líffræðilegu lyfi, JAK-hemli eða S1PRM sem ekki hafði brugðist

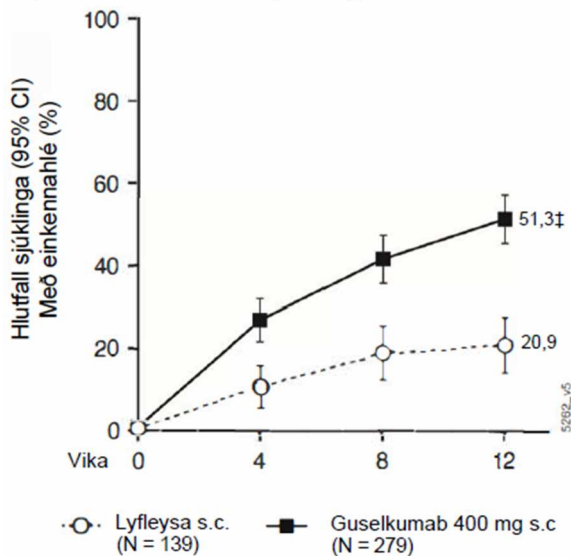
<sup>g</sup> Felur í sér ófullnægjandi svörun, minnkaða svörun eða meðferð þoldist ekki með líffræðilegu lyfi (TNF-hemlum, vedolizumab), JAK-hemli og/eða S1PRM við sáraristilbólgu

<sup>h</sup> Undirskor holskjárskoðunar sem var 0 eða 1 með engum auðertanleika

### Timabil einkennahlés

Í ASTRO náði herra hlutfall sjúklinga í hópnum sem fékk meðferð með guselkumabi einkennahléi samanborið við lyfleysuhópinn þar sem einkennahlé var skilgreint sem undirskor 0 eða 1 fyrir tíðni hægðalosunar og engin aukning frá upphafsgildi og undirskor 0 fyrir blæðingu úr endaparmi sem rannsakað var út viku 12 (mynd 9):

**Mynd 9: Hlutfall sjúklinga með einkennahlé út viku 12 í ASTRO**



### *Undirskor fyrir blæðingu úr endaparmi og tíðni hægðalosunar*

Greint var frá lækun undirskora fyrir blæðingu úr endaparmi og tíðni hægðalosunar strax í viku 2 hjá sjúklingum sem fengu meðferð með guselkumabi samanborið við lyfleysu.

### *Holsjárskoðun og vefjafræðilegt mat*

Vefjafræðilegt sjúkdómshlé í viku 12 náðist hjá 44% sjúklinga sem fengu meðferð með guselkumabi 400 mg innleiðsluskammti undir húð samanborið við 20% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Eðlilegt ástand samkvæmt holsjárskoðun í viku 24 náðist hjá 21% sjúklinga sem fékk meðferð með guselkumabi 400 mg innleiðsluskammti undir húð fylgt eftir með guselkumabi 100 mg gefið með inndælingu undir húð í viku 16 og eftir það á 8 vikna fresti, og hjá 26% sjúklinga sem fengu meðferð með guselkumabi 200 mg gefið með inndælingu undir húð í viku 12 og á 4 vikna fresti eftir það, samanborið við 4% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

### *Kviðverkur og brýn hægðapörf*

Hærra hlutfall sjúklinga sem fékk meðferð með guselkumabi 400 mg innleiðsluskammti undir húð samanborið við lyfleysu fékk engan kviðverkur (56% samanborið við 31%) og enga brýna hægðapörf (49% samanborið við 24%) í viku 12.

### *Heilsutengd lífsgæði*

Sérstakt sjúkdómshlé m.t.t. heilsutengdra lífsgæða var framkvæmt samkvæmt IBDQ. Hærra hlutfall sjúklinga sem var í hópnum sem fékk samsetta meðferð með guselkumabi 400 mg undir húð (61%) náði sjúkdómshléi samkvæmt IBDQ í viku 12 samanborið við lyfleysuhópinn (34%).

### Crohns-sjúkdómur

Öryggi og verkun guselkumabs var metið í þremur 3. stigs klínískum rannsóknum hjá fullorðnum sjúklingum með miðlungs eða verulega virkan Crohns-sjúkdóm sem sýndu ófullnægjandi svörum, minnkaða svörum eða þöldu ekki barkstera, hefðbundna meðferð með ónæmistemprandi lyfjum (AZA, 6-MP, MTX) eða meðferð með líffræðilegum lyfjum (TNF-hemlum eða vedolizumabi): Tveimur samskonar, 48 vikna, fjölsetra, slembiröðuðum, tvíblindum, rannsóknum með samanburði við lyfleysu, virkum samanburði (ustekinumab) og samhliða hópum (GALAXI 2 og GALAXI 3) sem voru

eins hannaðar og einni 24 vikna, fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri, rannsókn með samanburði við lyfleysu og samhliða hópi (GRAVITI). Allar rannsóknirnar þrjár voru hannaðar á þann hátt að sjúklingar fengu sömu meðferð allan tímann meðan á rannsókn stóð. Sjúklingar sem var slembiraðað til að fá guselkumab (eða ustekinumab í GALAXI 2 og GALAXI 3) héldu áfram í þeirri meðferð meðan á rannsókninni stóð.

### *GALAXI 2 og GALAXI 3*

Í 3. stigs rannsóknunum GALAXI 2 og GALAXI 3 var miðlungs eða verulega virkur Crohn's-sjúkdómur skilgreindur sem CDAI-skor (Crohn's Disease Activity Index score) sem nam  $\geq 220$  og  $\leq 450$  og SES-CD-skor (Simple Endoscopic Score for CD) sem nam  $\geq 6$  (eða  $\geq 4$  hjá sjúklingum með einangraðan sjúkdóm í dausgörn). Önnur viðmið í GALAXI 2/3 voru m.a. skor fyrir meðaltíðni hægðalosunar á dag sem nam  $> 3$  eða meðalskor kviðverkja á dag sem nam  $> 1$ .

Í GALAXI 2 og GALAXI 3 rannsóknunum var sjúklingum slembiraðað í hlutfallinu 2:2:2:1 til að fá 200 mg innleiðsluskammt af guselkumabi í bláæð í viku 0, 4 og 8, og síðan 200 mg viðhaldsskammt af guselkumabi undir húð á fjögurra vikna fresti; eða 200 mg innleiðsluskammt af guselkumabi í bláæð í viku 0, 4 og 8, og síðan 100 mg viðhaldsskammt af guselkumabi undir húð á átta vikna fresti; eða innleiðsluskammt af ustekinumabi í bláæð sem nam u.þ.b. 6 mg/kg í viku 0 og síðan 90 mg viðhaldsskammt af ustekinumabi undir húð á átta vikna fresti; eða lyfleysu. Þeir sem fengu lyfleysu og sýndu ekki svörun fengu ustekinumab frá og með viku 12.

Alls var 1.021 sjúklingur metinn í GALAXI 2 (n = 508) og GALAXI 3 (n = 513). Miðgildi aldurs var 34 ár (á bilinu 18 til 83 ára); 57,6% voru karlar og 74,3% voru hvítir, 21,3% asískir og 1,5% svartir.

Í GALAXI 2 hafði fyrri meðferð brugðist hjá 52,8% sjúklinga með a.m.k. einni meðferð með líffræðilegum lyfjum (50,6% þoldu ekki a.m.k. eina fyrri meðferð með TNF $\alpha$ -hemlum eða meðferðin hafði brugðist, 7,5% þoldu ekki fyrri meðferð með vedolizumabi eða meðferðin hafði brugðist), 41,9% höfðu ekki fengið líffræðileg lyf áður og 5,3% höfðu fengið líffræðileg lyf áður en meðferðin hafði ekki brugðist. Í upphafi voru 37,4% sjúklinga á barksterum til inntöku og 29,9% voru á hefðbundnum ónæmistemprandi lyfjum.

Í GALAXI 3 hafði fyrri meðferð brugðist hjá 51,9% sjúklinga með a.m.k. einni meðferð með líftefnalyfjum (50,3% þoldu ekki a.m.k. eina fyrri meðferð með TNF $\alpha$ -hemlum eða meðferðin hafði brugðist, 9,6% þoldu ekki fyrri meðferð með vedolizumabi eða meðferðin hafði brugðist), 41,5% höfðu ekki fengið líffræðileg lyf áður og 6,6% höfðu fengið líffræðileg lyf áður en meðferðin hafði ekki brugðist. Í upphafi voru 36,1% sjúklinga á barksterum til inntöku og 30,2% voru á hefðbundnum ónæmistemprandi lyfjum.

Niðurstöður samhliða aðalendapunkta og helstu aukaendapunkta samanborið við lyfleysu í GALAXI 2 og GALAXI 3 er að finna í töflum 17 (vika 12) og 18 (vika 48). Niðurstöður helstu aukaendapunkta í viku 48 samanborið við ustekinumab er að finna í töflum 19 og 20.

**Tafla 17: Hlutfall sjúklinga sem náði samhliða aðalendapunktum og helstu aukaendapunktum verkunar með guselkumabi samanborið við lyfleysu í viku 12 í GALAXI 2 og GALAXI 3**

|                                                             | GALAXI 2     |                                                           | GALAXI 3     |                                                           |
|-------------------------------------------------------------|--------------|-----------------------------------------------------------|--------------|-----------------------------------------------------------|
|                                                             | Lyfleysa %   | Innleiðslu-meðferð í bláæð með guselkumabi <sup>a</sup> % | Lyfleysa %   | Innleiðslu-meðferð í bláæð með guselkumabi <sup>a</sup> % |
| <b>Samhliða aðalendapunktur verkunar</b>                    |              |                                                           |              |                                                           |
| <b>Klínískt sjúkdómshlé<sup>b</sup> í viku 12</b>           |              |                                                           |              |                                                           |
| Heildarþýði                                                 | 22% (N = 76) | 47% <sup>i</sup> (N = 289)                                | 15% (N = 72) | 47% <sup>i</sup> (N = 293)                                |
| Höfðu ekki fengið líffræðileg lyf áður <sup>c</sup>         | 18% (N = 34) | 50% (N = 121)                                             | 15% (N = 27) | 50% (N = 123)                                             |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi brást <sup>d</sup>      | 23% (N = 39) | 45% (N = 150)                                             | 15% (N = 39) | 47% (N = 150)                                             |
| <b>Svörun skv. holsjárskoðun<sup>e</sup> í viku 12</b>      |              |                                                           |              |                                                           |
| Heildarþýði                                                 | 11% (N = 76) | 38% <sup>i</sup> (N = 289)                                | 14% (N = 72) | 36% <sup>i</sup> (N = 293)                                |
| Höfðu ekki fengið líffræðileg lyf áður <sup>c</sup>         | 15% (N = 34) | 51% (N = 121)                                             | 22% (N = 27) | 41% (N = 123)                                             |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi brást <sup>d</sup>      | 5% (N = 39)  | 27% (N = 150)                                             | 8% (N = 39)  | 31% (N = 150)                                             |
| <b>Helstu aukaendapunktur verkunar</b>                      |              |                                                           |              |                                                           |
| <b>Sjúkdómshlé skv. PRO-2<sup>f</sup> í viku 12</b>         |              |                                                           |              |                                                           |
| Heildarþýði                                                 | 21% (N = 76) | 43% <sup>i</sup> (N = 289)                                | 14% (N = 72) | 42% <sup>i</sup> (N = 293)                                |
| Höfðu ekki fengið líffræðileg lyf áður <sup>c</sup>         | 24% (N = 34) | 43% (N = 121)                                             | 15% (N = 27) | 47% (N = 123)                                             |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi brást <sup>d</sup>      | 13% (N = 39) | 41% (N = 150)                                             | 13% (N = 39) | 39% (N = 150)                                             |
| <b>Þreytusvörun<sup>g</sup> í viku 12</b>                   |              |                                                           |              |                                                           |
| Heildarþýði                                                 | 29% (N = 76) | 45% <sup>j</sup> (N = 289)                                | 18% (N = 72) | 43% <sup>i</sup> (N = 293)                                |
| Höfðu ekki fengið líffræðileg lyf áður <sup>c</sup>         | 32% (N = 34) | 48% (N = 121)                                             | 19% (N = 27) | 46% (N = 123)                                             |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi brást <sup>d</sup>      | 26% (N = 39) | 41% (N = 150)                                             | 18% (N = 39) | 43% (N = 150)                                             |
| <b>Sjúkdómshlé skv. holsjárskoðun<sup>h</sup> í viku 12</b> |              |                                                           |              |                                                           |
| Heildarþýði                                                 | 1% (N = 76)  | 15% (N = 289)                                             | 8% (N = 72)  | 16% (N = 293)                                             |
| Höfðu ekki fengið líffræðileg lyf áður <sup>c</sup>         | 3% (N = 34)  | 22% (N = 121)                                             | 19% (N = 27) | 25% (N = 123)                                             |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi brást <sup>d</sup>      | 0% (N = 39)  | 9% (N = 150)                                              | 0% (N = 39)  | 9% (N = 150)                                              |

<sup>a</sup> Innleiðslumeðferð með 200 mg af guselkumabi í bláæð í viku 0, viku 4 og viku 8 – Tveimur hópum sem fengu meðferð með guselkumabi var blandað saman í þessum dálk þar sem sjúklingarnir fengu sömu innleiðsluskammta í bláæð fyrir viku 12.

<sup>b</sup> Klínískt sjúkdómshlé er skilgreint sem CDAI-skor < 150.

<sup>c</sup> Til viðbótar höfðu 9 sjúklingar í hópnum sem fékk lyfleysu og 38 sjúklingar í hópnum sem fékk 200 mg af guselkumabi í bláæð áður fengið meðferð með líffræðilegum lyfjum án meðferðarþrests.

<sup>d</sup> Felur í sér ófullnægjandi svörun, minnkaða svörun eða meðferð við Crohns-sjúkdómi með líffræðilegu lyfi (TNF-hemlum eða vedolizumabi) sem þoldist ekki.

<sup>e</sup> Svörun skv. holsjárskoðun er skilgreind sem  $\geq 50\%$  framför frá upphafi á SES-CD-skori eða SES-CD-skor  $\leq 2$ .

<sup>f</sup> Sjúkdómshlé skv. PRO-2 er skilgreint sem meðalskor kviðverkja á dag 1 eða lægra og skor fyrir meðaltíðni hægðalosunar á dag 3 eða lægra og engin versnun kviðverkja eða tíðni hægðalosunar frá upphafi.

<sup>g</sup> Þreytusvörun er skilgreind sem framför sem nemur  $\geq 7$  stigum skv. PROMIS Fatigue Short Form 7a.

<sup>h</sup> Sjúkdómshlé skv. holsjárskoðun er skilgreint sem SES-CD-skor  $\leq 2$ .

<sup>i</sup>  $p < 0,001$

<sup>j</sup>  $p < 0,05$

**Tafla 18: Hlutfall sjúklinga sem náði helstu aukaendapunktum verkunar með guselkumabi samanborið við lyfleysu í viku 48 í GALAXI 2 og GALAXI 3**

|                                                                            | GALAXI 2        |                                                                                                            |                                                                                                            | GALAXI 3          |                                                                                                            |                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                            | Lyfleysa        | Innleiðslu-meðferð í bláæð með guselkumabi → 100 mg á 8 vikna fresti með inndælingu undir húð <sup>a</sup> | Innleiðslu-meðferð í bláæð með guselkumabi → 200 mg á 4 vikna fresti með inndælingu undir húð <sup>b</sup> | Lyfleysa (N = 72) | Innleiðslu-meðferð í bláæð með guselkumabi → 100 mg á 8 vikna fresti með inndælingu undir húð <sup>a</sup> | Innleiðslu-meðferð í bláæð með guselkumabi → 200 mg á 4 vikna fresti með inndælingu undir húð <sup>b</sup> |
| <b>Klínískt sjúkdómshlé án barkstera<sup>c</sup> í viku 48<sup>f</sup></b> |                 |                                                                                                            |                                                                                                            |                   |                                                                                                            |                                                                                                            |
| Heildarþýði                                                                | 12%<br>(N = 76) | 45% <sup>e</sup><br>(N = 143)                                                                              | 51% <sup>e</sup><br>(N = 146)                                                                              | 14%<br>(N = 72)   | 44% <sup>e</sup><br>(N = 143)                                                                              | 48% <sup>e</sup><br>(N = 150)                                                                              |
| <b>Svörun skv. holsjárskoðun<sup>d</sup> í viku 48<sup>f</sup></b>         |                 |                                                                                                            |                                                                                                            |                   |                                                                                                            |                                                                                                            |
| Heildarþýði                                                                | 7%<br>(N = 76)  | 38% <sup>e</sup><br>(N = 143)                                                                              | 38% <sup>e</sup><br>(N = 146)                                                                              | 6%<br>(N = 72)    | 33% <sup>e</sup><br>(N = 143)                                                                              | 36% <sup>e</sup><br>(N = 150)                                                                              |

<sup>a</sup> Innleiðslumeðferð í bláæð með 200 mg af guselkumabi í viku 0, viku 4 og viku 8 og síðan 100 mg af guselkumabi undir húð á átta vikna fresti eftir það í allt að 48 vikur.

<sup>b</sup> Innleiðslumeðferð í bláæð með 200 mg af guselkumabi í viku 0, viku 4 og viku 8 og síðan 200 mg af guselkumabi undir húð á fjögurra vikna fresti eftir það í allt að 48 vikur.

<sup>c</sup> Klínískt sjúkdómshlé án barkstera er skilgreint sem CDAL-skor < 150 í viku 48 og engin notkun barkstera í viku 48.

<sup>d</sup> Svörun skv. holsjárskoðun er skilgreind sem ≥ 50% framför frá upphafi á SES-CD-skori eða SES-CD-skor ≤ 2.

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

<sup>f</sup> Þátttakendur sem náðu ófullnægjandi svörunarviðmiði í viku 12 töldust ekki svara meðferð í viku 48 óháð meðferðararmi.

**Tafla 19: Hlutfall sjúklinga sem náði helstu aukaendapunktum verkunar með guselkumabi samanborið við ustekinumab í viku 48 í GALAXI 2 og GALAXI 3**

|                                                                                          | GALAXI 2                                                                                                              |                                                                                                            |                                                                                                            | GALAXI 3                                                                                                              |                                                                                                            |                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                          | Innleiðslu-meðferð í bláæð með 6 mg/kg af ustekinumabi → 90 mg á 8 vikna fresti með inndælingu undir húð <sup>a</sup> | Innleiðslu-meðferð í bláæð með guselkumabi → 100 mg á 8 vikna fresti með inndælingu undir húð <sup>b</sup> | Innleiðslu-meðferð í bláæð með guselkumabi → 200 mg á 4 vikna fresti með inndælingu undir húð <sup>c</sup> | Innleiðslu-meðferð í bláæð með 6 mg/kg af ustekinumabi → 90 mg á 8 vikna fresti með inndælingu undir húð <sup>a</sup> | Innleiðslu-meðferð í bláæð með guselkumabi → 100 mg á 8 vikna fresti með inndælingu undir húð <sup>b</sup> | Innleiðslu-meðferð í bláæð með guselkumabi → 200 mg á 4 vikna fresti með inndælingu undir húð <sup>c</sup> |
| <b>Klínískt sjúkdómshlé í viku 48 og svörun skv. holsjárskoðun<sup>d</sup> í viku 48</b> |                                                                                                                       |                                                                                                            |                                                                                                            |                                                                                                                       |                                                                                                            |                                                                                                            |
| Heildarþýði                                                                              | 39%<br>(N = 143)                                                                                                      | 42%<br>(N = 143)                                                                                           | 49%<br>(N = 146)                                                                                           | 28%<br>(N = 148)                                                                                                      | 41% <sup>k</sup><br>(N = 143)                                                                              | 45% <sup>k</sup><br>(N = 150)                                                                              |
| <b>Svörun skv. holsjárskoðun<sup>e</sup> í viku 48<sup>l</sup></b>                       |                                                                                                                       |                                                                                                            |                                                                                                            |                                                                                                                       |                                                                                                            |                                                                                                            |
| Heildarþýði                                                                              | 42%<br>(N = 143)                                                                                                      | 49%<br>(N = 143)                                                                                           | 56%<br>(N = 146)                                                                                           | 32%<br>(N = 148)                                                                                                      | 47%<br>(N = 143)                                                                                           | 49%<br>(N = 150)                                                                                           |
| <b>Sjúkdómshlé skv. holsjárskoðun<sup>f</sup> í viku 48</b>                              |                                                                                                                       |                                                                                                            |                                                                                                            |                                                                                                                       |                                                                                                            |                                                                                                            |
| Heildarþýði                                                                              | 20%<br>(N = 143)                                                                                                      | 27%<br>(N = 143)                                                                                           | 24%<br>(N = 146)                                                                                           | 13%<br>(N = 148)                                                                                                      | 24% <sup>k</sup><br>(N = 143)                                                                              | 19%<br>(N = 150)                                                                                           |
| <b>Klínískt sjúkdómshlé<sup>g</sup> í viku 48</b>                                        |                                                                                                                       |                                                                                                            |                                                                                                            |                                                                                                                       |                                                                                                            |                                                                                                            |
| Heildarþýði                                                                              | 65%<br>(N = 143)                                                                                                      | 64%<br>(N = 143)                                                                                           | 75%<br>(N = 146)                                                                                           | 61%<br>(N = 148)                                                                                                      | 66%<br>(N = 143)                                                                                           | 66%<br>(N = 150)                                                                                           |
| <b>Klínískt sjúkdómshlé án barkstera<sup>h</sup> í viku 48<sup>l</sup></b>               |                                                                                                                       |                                                                                                            |                                                                                                            |                                                                                                                       |                                                                                                            |                                                                                                            |
| Heildarþýði                                                                              | 61%<br>(N = 143)                                                                                                      | 63%<br>(N = 143)                                                                                           | 71%<br>(N = 146)                                                                                           | 59%<br>(N = 148)                                                                                                      | 64%<br>(N = 143)                                                                                           | 64%<br>(N = 150)                                                                                           |

| <b>Varanlegt klínískt sjúkdómshlé<sup>i</sup> í viku 48</b> |                  |                  |                  |                  |                  |                  |
|-------------------------------------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Heildarþýði                                                 | 45%<br>(N = 143) | 46%<br>(N = 143) | 52%<br>(N = 146) | 39%<br>(N = 148) | 50%<br>(N = 143) | 49%<br>(N = 150) |
| <b>Sjúkdómshlé skv. PRO-2<sup>j</sup> í viku 48</b>         |                  |                  |                  |                  |                  |                  |
| Heildarþýði                                                 | 59%<br>(N = 143) | 60%<br>(N = 143) | 69%<br>(N = 146) | 53%<br>(N = 148) | 58%<br>(N = 143) | 56%<br>(N = 150) |

- <sup>a</sup> Innleiðslumeðferð í bláæð með 6 mg/kg af ustekinumabi í viku 0 og síðan 90 mg af ustekinumabi undir húð á átta vikna fresti eftir það í allt að 48 vikur.
- <sup>b</sup> Innleiðslumeðferð í bláæð með 200 mg af guselkumabi í viku 0, viku 4 og viku 8, og síðan 100 mg af guselkumabi undir húð á átta vikna fresti eftir það í allt að 48 vikur.
- <sup>c</sup> Innleiðslumeðferð í bláæð með 200 mg af guselkumabi í viku 0, viku 4 og viku 8, og síðan 200 mg af guselkumabi undir húð á fjögurra vikna fresti eftir það í allt að 48 vikur.
- <sup>d</sup> Samsett gildi fyrir klínískt sjúkdómshlé og svörun skv. holsjárskoðun samkvæmt skilgreiningu hér á eftir.
- <sup>e</sup> Svörun skv. holsjárskoðun er skilgreind sem  $\geq 50\%$  framför frá upphafi á SES-CD-skori eða SES-CD-skor  $\leq 2$ .
- <sup>f</sup> Sjúkdómshlé skv. holsjárskoðun er skilgreint sem SES-CD-skor  $\leq 2$ .
- <sup>g</sup> Klínískt sjúkdómshlé er skilgreint sem CDAI-skor  $< 150$ .
- <sup>h</sup> Klínískt sjúkdómshlé án barkstera er skilgreint sem CDAI-skor  $< 150$  í viku 48 og engin notkun barkstera í viku 48.
- <sup>i</sup> Varanlegt klínískt sjúkdómshlé er skilgreint sem CDAI-skor  $< 150$  í  $\geq 80\%$  af öllum komum frá viku 12 til viku 48 (a.m.k. 8 af 10 komum) og það verður að fela í sér viku 48.
- <sup>j</sup> Sjúkdómshlé skv. PRO-2 er skilgreint sem meðalskor kviðverkja á dag 1 eða lægra og skor fyrir meðaltíðni hægðalosunar á dag 3 eða lægra og engin versnun kviðverkja eða tíðni hægðalosunar frá upphafi.
- <sup>k</sup>  $p < 0,05$
- <sup>l</sup> Svörun í viku 48 var metin án tillits til klínískrar svörunar í viku 12

**Tafla 20: Hlutfall sjúklinga sem náði endapunktum verkunar með guselkumabi samanborið við ustekinumab í viku 48 í sameinuðum GALAXI 2 og GALAXI 3**

|                                                                                          | <b>Innleiðslumeðferð í bláæð með 6 mg/kg af ustekinumabi → 90 mg á 8 vikna fresti með inndælingu undir húð<sup>a</sup></b> | <b>Innleiðslumeðferð í bláæð með guselkumabi → 100 mg á 8 vikna fresti með inndælingu undir húð<sup>b</sup></b> | <b>Innleiðslumeðferð í bláæð með guselkumabi → 200 mg á 4 vikna fresti með inndælingu undir húð<sup>c</sup></b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Klínískt sjúkdómshlé í viku 48 og svörun skv. holsjárskoðun<sup>d</sup> í viku 48</b> |                                                                                                                            |                                                                                                                 |                                                                                                                 |
| Heildarþýði                                                                              | 34% (N = 291)                                                                                                              | 42% (N = 286)                                                                                                   | 47% (N = 296)                                                                                                   |
| Höfðu ekki fengið líffræðileg lyf áður <sup>e</sup>                                      | 43% (N = 121)                                                                                                              | 51% (N = 116)                                                                                                   | 55% (N = 128)                                                                                                   |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi brást <sup>f</sup>                                   | 26% (N = 156)                                                                                                              | 37% (N = 153)                                                                                                   | 41% (N = 147)                                                                                                   |
| <b>Svörun skv. holsjárskoðun<sup>g</sup> í viku 48</b>                                   |                                                                                                                            |                                                                                                                 |                                                                                                                 |
| Heildarþýði                                                                              | 37% (N = 291)                                                                                                              | 48% (N = 286)                                                                                                   | 53% (N = 296)                                                                                                   |
| Höfðu ekki fengið líffræðileg lyf áður <sup>e</sup>                                      | 43% (N = 121)                                                                                                              | 59% (N = 116)                                                                                                   | 59% (N = 128)                                                                                                   |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi brást <sup>f</sup>                                   | 31% (N = 156)                                                                                                              | 43% (N = 153)                                                                                                   | 47% (N = 147)                                                                                                   |

| <b>Sjúkdómshlé skv. holsjárskoðun<sup>h</sup> í viku 48</b> |               |               |               |
|-------------------------------------------------------------|---------------|---------------|---------------|
| Heildarþýði                                                 | 16% (N = 291) | 25% (N = 286) | 21% (N = 296) |
| Höfðu ekki fengið líffræðileg lyf áður <sup>e</sup>         | 19% (N = 121) | 34% (N = 116) | 27% (N = 128) |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi brást <sup>f</sup>      | 13% (N = 156) | 21% (N = 153) | 14% (N = 147) |
| <b>Klínískt sjúkdómshlé<sup>i</sup> í viku 48</b>           |               |               |               |
| Heildarþýði                                                 | 63% (N = 291) | 65% (N = 286) | 70% (N = 296) |
| Höfðu ekki fengið líffræðileg lyf áður <sup>e</sup>         | 75% (N = 121) | 73% (N = 116) | 77% (N = 128) |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi brást <sup>f</sup>      | 53% (N = 156) | 61% (N = 153) | 64% (N = 147) |

- <sup>a</sup> Innleiðslumeðferð í bláæð með 6 mg/kg af ustekinumabi í viku 0 og síðan 90 mg af ustekinumabi undir húð á átta vikna fresti eftir það í allt að 48 vikur.
- <sup>b</sup> Innleiðslumeðferð í bláæð með 200 mg af guselkumabi í viku 0, viku 4 og viku 8, og síðan 100 mg af guselkumabi undir húð á átta vikna fresti eftir það í allt að 48 vikur.
- <sup>c</sup> Innleiðslumeðferð í bláæð með 200 mg af guselkumabi í viku 0, viku 4 og viku 8, og síðan 200 mg af guselkumabi undir húð á fjögurra vikna fresti eftir það í allt að 48 vikur.
- <sup>d</sup> Samsett gildi fyrir klínískt sjúkdómshlé og svörun skv. holsjárskoðun samkvæmt skilgreiningu hér á eftir.
- <sup>e</sup> Til viðbótar höfðu 14 sjúklingar í hópnum sem fékk ustekinumab, 21 sjúklingur í hópnum sem fékk 200 mg af guselkumabi undir húð á fjögurra vikna fresti og 17 sjúklingar í hópnum sem fékk 100 mg af guselkumabi undir húð á átta vikna fresti áður fengið meðferð með líffræðilegum lyfjum án meðferðarþreys.
- <sup>f</sup> Felur í sér ófullnægjandi svörun, minnkaða svörun eða meðferð við Crohns-sjúkdómi með líffræðilegu lyfi (TNF-hemlum, vedolizumabi) sem þóldist ekki.
- <sup>g</sup> Svörun skv. holsjárskoðun er skilgreind sem  $\geq 50\%$  framför frá upphafi á SES-CD-skori eða SES-CD-skor  $\leq 2$ .
- <sup>h</sup> Sjúkdómshlé skv. holsjárskoðun er skilgreint sem SES-CD-skor  $\leq 2$ .
- <sup>i</sup> Klínískt sjúkdómshlé er skilgreint sem CDAI-skor  $< 150$ .

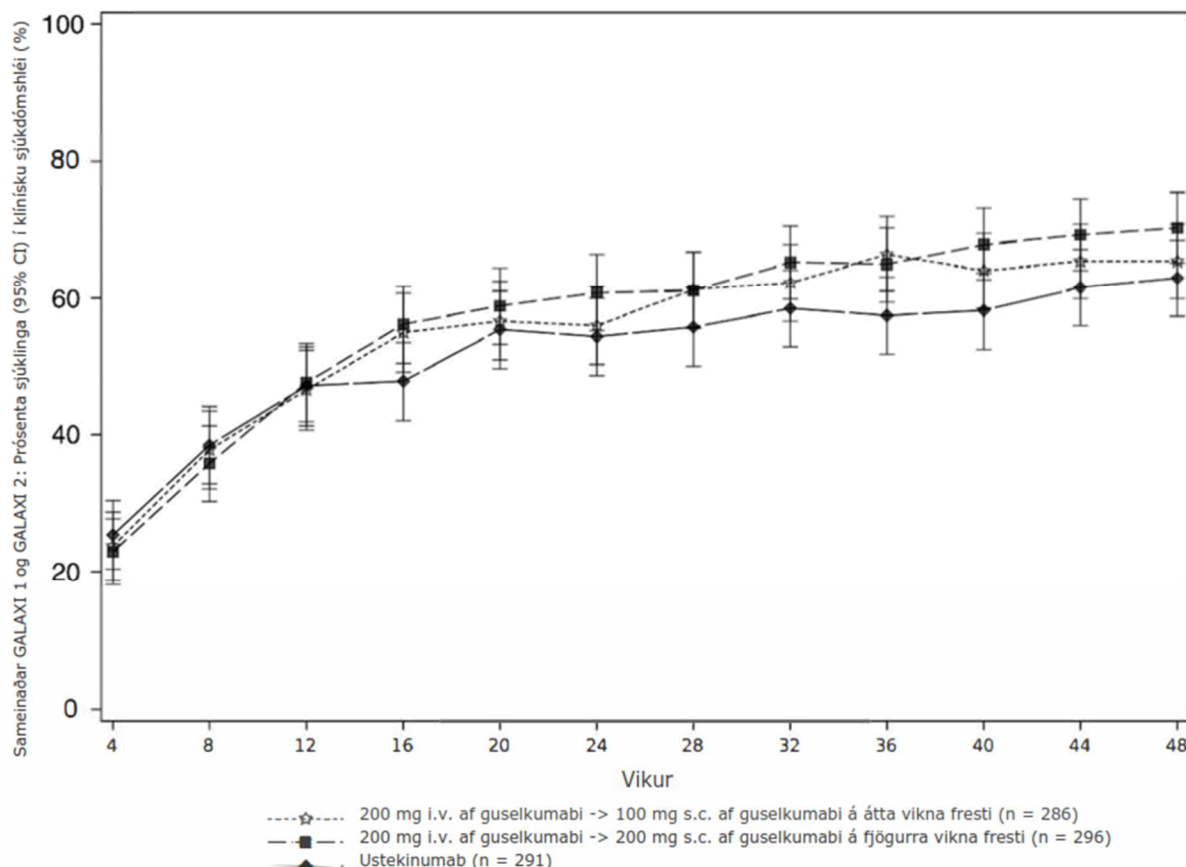
Í GALAXI 2 og GALAXI 3 var sýnt fram á verkun og öryggi guselkumabs með samfelldum hætti burtséð frá aldri, kyni, kynþætti og líkamsþyngd.

Í sameinaðri greiningu á undirþýði úr 3. stigs GALAXI rannsóknunum fengu sjúklingar með mikla bólgu þegar innleiðsluskömmun var lokið aukinn ávinning með 200 mg skammti af guselkumabi undir húð á 4 vikna fresti samanborið við 100 mg viðhaldsskammt undir húð á 8 vikna fresti. Klínískt marktækur munur kom fram milli hópanna tveggja sem fengu guselkumab meðal sjúklinga með CRP gildi  $> 5$  mg/l eftir innleiðsluskammta hvað varðar endapunktana klínískt sjúkdómshlé í viku 48 (100 mg undir húð á 8 vikna fresti: 54,1% samanborið við 200 mg undir húð á 4 vikna fresti: 71,0%), svörun skv. holsjárskoðun í viku 48 (100 mg undir húð á 8 vikna fresti: 36,5% samanborið við 200 mg undir húð á 4 vikna fresti: 50,5%) og sjúkdómshlé skv. PRO-2 í viku 48 (100 mg undir húð á 8 vikna fresti: 51,8% samanborið við 200 mg undir húð á 4 vikna fresti: 61,7%).

#### Klínískt sjúkdómshlé með tímanum

CDAI-skor voru skráð í hverri komu sjúklings. Hlutfall sjúklinga í klínísku sjúkdómshléi út viku 48 má sjá á mynd 10.

**Mynd 10: Hlutfall sjúklinga í klínísku sjúkdómshléi út viku 48 í sameinuðum GALAXI 2 og GALAXI 3**



### Heilsutengd lífsgæði

Í viku 12 koma fram meiri framför frá upphafi hjá hópunum sem fengu meðferð með guselkumabi en þeim sem fengu lyfleysu hvað varðar sérstakt mat á lífsgæðum í tengslum við bólgusjúkdóma í meltingarvegi skv. heildar IBDQ-skori. Þessar framfarir viðhéldust út viku 48 í báðum rannsóknum.

### GRAVITI

Í 3. stigs GRAVITI rannsókninni var miðlungs eða verulega virkur Crohns-sjúkdómur skilgreindur sem CDAI-skor sem nam  $\geq 220$  og  $\leq 450$  og SES-CD-skor sem nam  $\geq 6$  (eða  $\geq 4$  hjá sjúklingum með einangraðan sjúkdóm í dausgörn), og skor fyrir meðaltíðni hægðalosunar á dag sem nam  $\geq 4$  eða meðalskor kviðverkja á dag sem nam  $\geq 2$ .

Í GRAVITI var sjúklingum slembiraðað í hlutfallinu 1:1:1 til að fá innleiðslumeðferð undir húð með 400 mg af guselkumabi í viku 0, 4 og 8 og síðan viðhaldsmeðferð undir húð með 100 mg af guselkumabi á átta vikna fresti; eða innleiðslumeðferð undir húð með 400 mg af guselkumabi í viku 0, 4 og 8 og síðan viðhaldsmeðferð undir húð með 200 mg af guselkumabi á fjögurra vikna fresti; eða lyfleysu. Allir sjúklingarnir í lyfleysuhópnum sem náðu viðmiðum um úrlausnar meðferð fengu innleiðslumeðferð undir húð með 400 mg af guselkumabi í viku 16, 20 og 24 og síðan 100 mg af guselkumabi undir húð á átta vikna fresti.

Alls voru 347 sjúklingar metnir. Miðgildi aldurs sjúklinga var 36 ár (á bilinu 18 til 83 ára); 58,5% voru karlar og 66% töldust vera hvítir, 21,9% asískir og 2,6% svartir

Í GRAVITI hafði fyrri meðferð brugðist hjá 46,4% sjúklinga með a.m.k. einni meðferð með líffræðilegum lyfjum, 46,4% höfðu ekki fengið líffræðileg lyf áður og 7,2% höfðu fengið líffræðileg lyf áður en meðferðin hafði ekki brugðist. Í upphafi voru 29,7% sjúklinga á barksterum til inntöku og 28,5% voru á hefðbundnum ónæmisstyrandi lyfjum.



Niðurstöður samsettu aðalendapunktanna og helstu aukaendapunkta samanborið við lyfleysu í viku 12 er að finna í töflu 21.

**Tafla 21: Hlutfall sjúklinga sem náði samhlíða aðalendapunktum og helstu aukaendapunktum verkunar með guselkumabi samanborið við lyfleysu í viku 12 í GRAVITI**

|                                                        | Lyfleysa      | Inndæling undir húð með 400 mg af guselkumabi <sup>a</sup> |
|--------------------------------------------------------|---------------|------------------------------------------------------------|
| <b>Samhlíða aðalendapunktur verkunar</b>               |               |                                                            |
| <b>Klínískt sjúkdómshlé<sup>b</sup> í viku 12</b>      |               |                                                            |
| Heildarþýði                                            | 21% (N = 117) | 56% <sup>c</sup> (N = 230)                                 |
| Höfðu ekki fengið líffræðileg lyf áður <sup>d</sup>    | 25% (N = 56)  | 50% (N = 105)                                              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi brást <sup>e</sup> | 17% (N = 53)  | 60% (N = 108)                                              |
| <b>Svörun skv. holsjárskoðun<sup>f</sup> í viku 12</b> |               |                                                            |
| Heildarþýði                                            | 21% (N = 117) | 41% <sup>c</sup> (N = 230)                                 |
| Höfðu ekki fengið líffræðileg lyf áður <sup>d</sup>    | 27% (N = 56)  | 49% (N = 105)                                              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi brást <sup>e</sup> | 17% (N = 53)  | 33% (N = 108)                                              |
| <b>Helstu aukaendapunktur verkunar</b>                 |               |                                                            |
| <b>Klínísk svörun<sup>g</sup> í viku 12</b>            |               |                                                            |
| Heildarþýði                                            | 33% (N = 117) | 73% <sup>c</sup> (N = 230)                                 |
| Höfðu ekki fengið líffræðileg lyf áður <sup>d</sup>    | 38% (N = 56)  | 68% (N = 105)                                              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi brást <sup>e</sup> | 28% (N = 53)  | 78% (N = 108)                                              |
| <b>Sjúkdómshlé skv. PRO-2<sup>h</sup> í viku 12</b>    |               |                                                            |
| Heildarþýði                                            | 17% (N = 117) | 49% <sup>c</sup> (N = 230)                                 |
| Höfðu ekki fengið líffræðileg lyf áður <sup>d</sup>    | 18% (N = 56)  | 44% (N = 105)                                              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi brást <sup>e</sup> | 17% (N = 53)  | 52% (N = 108)                                              |

<sup>a</sup> 400 mg af guselkumabi undir húð í viku 0, viku 4 og viku 8

<sup>b</sup> Klínískt sjúkdómshlé: CDAI-skor < 150

<sup>c</sup> p < 0,001

<sup>d</sup> Til viðbótar höfðu 8 sjúklingar í hópnum sem fékk lyfleysu og 17 sjúklingar í hópnum sem fékk 400 mg af guselkumabi undir húð áður fengið meðferð með líffræðilegum lyfjum án meðferðarbrests.

<sup>e</sup> Felur í sér ófullnægjandi svörun, minnkaða svörun eða meðferð við Crohns-sjúkdómi með líffræðilegu lyfi (TNF-hemlum, vedolizumabi) sem þóldist ekki.

<sup>f</sup> Svörun skv. holsjárskoðun: ≥ 50% framför á SES-CD-skori frá upphafi.

<sup>g</sup> Klínísk svörun: ≥ 100 stiga lækkun frá upphafi á CDAI-skori eða CDAI-skor sem nam < 150.

<sup>h</sup> Sjúkdómshlé skv. PRO-2: Meðalskor kviðverkja á dag 1 eða lægra og skor fyrir meðaltíðni hægðalosunar á dag 3 eða lægra og engin versnun kviðverkja eða tíðni hægðalosunar frá upphafi.

Klínískt sjúkdómshlé í viku 24 kom fram hjá marktækt hærra hlutfalli sjúklinga sem fengu innleiðslumeðferð með 400 mg af guselkumabi undir húð og síðan 100 mg af guselkumabi undir húð á átta vikna fresti eða 200 mg af guselkumabi undir húð á fjögurra vikna fresti samanborið við lyfleysu (60,9% og 58,3% samanborið við 21,4% talið í sömu röð, bæði p-gildi < 0,001). Klínískt sjúkdómshlé í viku 48 náðist hjá 60% og 66,1% sjúklinga sem fengu innleiðslumeðferð með 400 mg af guselkumabi undir húð og síðan 100 mg af guselkumabi undir húð á átta vikna fresti eða 200 mg undir húð á fjögurra vikna fresti, talið í sömu röð (bæði p-gildi < 0,001 samanborið við lyfleysu).

Svörun skv. holsjárskoðun í viku 48 var náð hjá 44,3% og 51,3% sjúklinga sem fengu innleiðslumeðferð með 400 mg af guselkumabi undir húð og síðan 100 mg af guselkumabi undir húð á

átta vikna fresti eða 200 mg undir húð á fjögurra vikna fresti, talið í sömu röð (bæði p-gildi < 0,001 samanborið við lyfleysu).

#### Heilsutengd lífsgæði

Í GRAVITI kom fram meiri klínískt marktækur ávinningur hvað varðar sérstakt mat á lífsgæðum í tengslum við bólgusjúkdóma í meltingarvegi skv. heildar IBDQ-skori í viku 12 og viku 24 samanborið við lyfleysu.

#### Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á guselkumabi hjá einum eða fleiri undirhópum barna við soralíðagigt, sáraristilbólgu og Crohns-sjúkdóm (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

#### Skellusóri hjá börnum

Öryggi og verkun guselkumabs voru metin í einni slembaðri, fjölsetra rannsókn með samanburði við lyfleysu og virkt líffræðilegt samanburðarlyf (PROTOSTAR) hjá 120 börnum á aldrinum 6 til 17 ára með miðlungsmikinn og verulegan skellusóra þar sem ljósameðferð eða altæk meðferð átti við og þar sem ekki náðist viðunandi stjórn á sjúkdómnum með ljósameðferð og/eða útvortis meðferðum. PROTOSTAR var framkvæmd í tveimur hlutum. Hluti 1 fól í sér 16 vikna slembað tímabil með samanburði við lyfleysu og virkt samanburðarlyf sem fylgt var eftir með tímabili án samanburðar þar sem meðferð var hætt, henni haldið áfram eða meðferð hafin í fyrsta sinn með guselkumabi út viku 52. Hluti 2 fól í sér opinn meðferðararm með guselkumabi út viku 52.

Sjúklingar sem tóku þátt voru með IGA skor  $\geq 3$  á 5 stiga skala fyrir heildaralvarleika sjúkdóms, PASI skor  $\geq 12$ , líkamsyfirborð sem hafði orðið fyrir áhrifum var að lágmarki  $\geq 10\%$  og a.m.k. eitt eftirfarandi: 1) mjög þykkar vefjaskemmdir, 2) klínískt marktæk áhrif á andlit, kynfæri eða hendur/fætur, 3) PASI  $\geq 20$ , 4) líkamsyfirborð  $> 20\%$ , eða 5) IGA = 4. Einstaklingar með dropasóra, útbreiddan sóra ásamt roða eða graftarbólusóra voru útilokaðir frá þátttöku.

Í hluta 1 var 92 sjúklingum á aldrinum 6 til 17 ára slembiraðað til að fá inndælingu undir húð, annað hvort með guselkumabi (n = 41) eða lyfleysu (n = 25) í viku 0, 4 og 12 eða með virku líffræðilegu samanburðarlyfi (n = 26) vikulega. Í hluta 2 voru 28 unglingar til viðbótar á aldrinum 12 til 17 ára skráðir til þátttöku og fengu inndælingu undir húð með guselkumabi í viku 0, 4 og á átta vikna fresti eftir það. Sjúklingar sem vógu minna en 70 kg í hópnum sem fékk guselkumab fengu 1,3 mg/kg með 45 mg/0,45 ml áfylltum lyfjapenna og sjúklingar sem vógu 70 kg eða meira fengu 100 mg með áfylltri sprautu.

Samhliða aðalendapunktarnir voru hlutfall sjúklinga sem náði PASI 75 svörun og hlutfall sjúklinga sem náði IGA skori sem nam 0 (ekki til staðar) eða 1 (minniháttar) í viku 16. Aukaendapunktur voru m.a. en ekki takmarkaðir við hlutfall sjúklinga sem náði PASI 90 svörun, IGA skor sem nam 0 (minniháttar) eða PASI 100 svörun í viku 16.

Hjá sjúklingunum 92 í samanburðarhluta rannsóknarinnar voru lýðfræðileg einkenni í upphafi almennt sambærileg í öllum meðferðarhópum. Á heildina litið voru yfir 55% karlkyns, 85% voru hvítir einstaklingar, meðallíkamsþyngd var u.þ.b. 57,3 kg og meðalaldurinn var 12,9 ár en 33% sjúklinganna voru yngri en 12 ára.

Einkenni sjúkdóms í upphafi voru almennt sambærileg í öllum meðferðarhópum, miðgildi líkamsyfirborðs í upphafi var 20%, miðgildi PASI skors í upphafi var u.þ.b. 17, IGA skor sem telst alvarlegt kom fram hjá 20% (lyfleysa) og 24% (guselkumab) sjúklinga og 3,3% sjúklinga höfðu sögu um soralíðagigt.

### Húðsjúkdómur í heild

Meðferð með guselkumabi leiddi til marktæks ávinnings í mælingum á virkni sjúkdóms samanborið við lyfleysu í viku 16. Lykilniðurstöður verkunar fyrir endapunkta rannsóknarinnar eru sýndar í töflu 22 hér fyrir neðan.

**Tafla 22 Samantekt á endapunktum í viku 16 í PROTOSTAR**

|                                                                 | <b>Lyfleysa<br/>(N = 25)</b> | <b>Guselkumab<br/>(N = 41)</b> | <b>P-gildi</b> |
|-----------------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------|----------------|
| IGA skor „ekki til staðar“ (0) eða minniháttar (1), n (%)       | 4 (16,0%)                    | 27 (65,9%)                     | <0,001         |
| IGA skor „ekki til staðar“ (0), n (%)                           | 1 (4,0%)                     | 16 (39,0%)                     | 0,004          |
| PASI 75 svörun, n (%)                                           | 5 (20,0%)                    | 31 (75,6%)                     | <0,001         |
| PASI 90 svörun, n (%)                                           | 4 (16,0%)                    | 23 (56,1%)                     | 0,003          |
| PASI 100 svörun, n (%)                                          | 0                            | 14 (34,1%)                     | 0,002          |
| Breyting á CDLQI frá upphafi, LS meðaltal (95% CI) <sup>a</sup> | -1,88 (-3,81; 0,05)          | -7,28 (-8,87; -5,68)           | <0,001         |

CDLQI = kvarði til að meta áhrif húðvandamáls á heilsutengd lífsgæði hjá börnum (Children's Dermatology Life Quality Index)

<sup>a</sup> LS meðaltal = meðaltal minnstu fervika

Eftir 16 vikna tímabilið með samanburði við lyfleysu í hluta 1 í PROTOSTAR var meðferð hætt hjá þeim sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með guselkumabi og náðu PASI 90 í viku 16. Vart varð við tap á PASI 90 svörun strax 12 vikum eftir að meðferð var hætt með guselkumabi og miðgildi tíma fram að tapi á PASI 90 svörun var u.þ.b. 24 vikur. Meðal sjúklinga sem fengu meðferð með guselkumabi en náðu ekki PASI 90 svörun í viku 16 sýndu 72,2% sjúklinga sem fengu áfram meðferð með guselkumabi í 32 vikur í viðbót PASI 75 svörun í viku 52 og 61,1% náði PASI 90 svörun í viku 52.

Af þeim sjúklingum sem var slembiraðað til að fá lyfleysu í viku 0, náðu ekki PASI 90 svörun í viku 16 og skiptu yfir í meðferð með guselkumabi náðu 95,0% PASI 75 svörun og 65,0% náðu PASI 90 svörun í viku 52.

## **5.2 Lyfjahlvörf**

### Frásög

Eftir staka 100 mg inndælingu undir húð hjá heilbrigðum einstaklingum náði guselkumab meðaltals ( $\pm$  staðalfrávik) hámarksþéttni í sermi ( $C_{max}$ ) sem nam  $8,09 \pm 3,68$  míkroég/ml um það bil 5,5 dögum eftir skammt. Nýting guselkumabs eftir staka 100 mg inndælingu undir húð var metin um það bil 49% hjá heilbrigðum einstaklingum.

Jafnvægisþéttni guselkumabs í sermi hjá sjúklingum með skellusóra var náð í viku 20 eftir gjöf 100 mg af guselkumabi undir húð í viku 0 og 4 og á 8 vikna fresti eftir það. Meðaltals ( $\pm$ staðalfrávik) lágbéttni guselkumabs í sermi við jafnvægi í tveimur 3. stigs rannsóknum hjá sjúklingum með skellusóra var  $1,15 \pm 0,73$  míkroég/ml og  $1,23 \pm 0,84$  míkroég/ml.

Lyfjahlvörf guselkumabs hjá sjúklingum með sóraliðagigt voru svipuð og hjá sjúklingum með sóra. Eftir gjöf 100 mg af guselkumabi undir húð í viku 0, 4 og á 8 vikna fresti eftir það var meðaltalslágbéttni guselkumabs í sermi við jafnvægi einnig um það bil 1,2 míkroég/ml. Eftir gjöf 100 mg af guselkumabi undir húð á 4 vikna fresti var meðaltalslágbéttni guselkumabs í sermi við jafnvægi um það bil 3,8 míkroég/ml.

Lyfjahlvörf guselkumabs voru svipuð hjá sjúklingum með sáraristilbólgu og með Crohns-sjúkdóm. Eftir gjöf ráðlags 200 mg innleiðsluskammts af guselkumabi í bláæð í vikum 0, 4 og 8, var meðal hámarksþéttni guselkumabs í sermi í viku 8,  $68,27$  míkroég/ml hjá sjúklingum með sáraristilbólgu og  $70,5$  míkroég/ml hjá sjúklingum með Crohns-sjúkdóm.

Eftir gjöf ráðlags 400 mg innleiðsluskammts af guselkumabi undir húð í vikum 0, 4 og 8, var meðal hámarksþéttni guselkumabs í sermi í viku 8 metin sem 28,8 míkrog/ml hjá sjúklingum með sáraristilbólgu og 27,7 míkrog/ml hjá sjúklingum með Crohns-sjúkdóm. Altæk heildarútsetning (AUC) eftir ráðlagðan innleiðsluskammt var svipuð hvort sem um var að ræða innleiðsluskammt undir húð eða í bláæð.

Hjá sjúklingum með sáraristilbólgu var meðaltalslágbéttni guselkumabs í sermi við jafnvægi u.þ.b. 1,4 míkrog/ml eftir gjöf 100 mg viðhaldsskammts af guselkumabi undir húð á 8 vikna fresti og 10,7 míkrog/ml eftir gjöf guselkumabs 200 mg á 4 vikna fresti.

Hjá sjúklingum með Crohns-sjúkdóm var meðaltalslágbéttni guselkumabs í sermi u.þ.b. 1,2 míkrog/ml eftir gjöf 100 mg viðhaldsskammts af guselkumabi undir húð á 8 vikna fresti og 10,1 míkrog/ml eftir gjöf guselkumabs 200 mg á 4 vikna fresti.

### Dreifing

Meðalgildi dreifingarrúmmáls í lokafasa ( $V_z$ ) eftir gjöf staks skammts í bláæð hjá heilbrigðum einstaklingum var um það bil 7 til 10 l í öllum rannsóknum.

### Umbrot

Nákvæmur umbrotsferill guselkumabs er ekki þekktur. Sem IgG einstofna mótefni manna er búist við því að guselkumab verði brotið niður í smærri peptíð og amínósýrur eftir niðurbrotsleiðum á sama hátt og innrænt IgG.

### Brotthvarf

Altæk meðalúthreinsun eftir gjöf staks skammts í bláæð hjá heilbrigðum einstaklingum var á bilinu 0,288 til 0,479 l/sólarhring í öllum rannsóknum. Meðalgildi helmingunartíma ( $t_{1/2}$ ) guselkumabs var um það bil 17 dagar hjá heilbrigðum einstaklingum og um það bil 15 til 18 dagar hjá sjúklingum með skellusóra í öllum rannsóknum og um það bil 17 dagar hjá sjúklingum með sáraristilbólgu eða Crohns-sjúkdóm.

Þýðisgreining lyfjahvarfa gaf til kynna að samhliðanotkun bólgueyðandi verkjalyfja (NSAID), azatíoprín, 6-MP, barkstera til inntöku og hefðbundinna tilbúinna sjúkdómstemprandi gigtarlyfja (csDMARD), svo sem metótrexats, hafði ekki áhrif á úthreinsun guselkumabs.

### Línulegt/ólínulegt samband

Altæk útsetning fyrir guselkumabi ( $C_{max}$  og AUC) jókst um það bil í réttu hlutfalli við skammta eftir inndælingu undir húð með stökum skömmtum á bilinu 10 mg til 300 mg hjá heilbrigðum einstaklingum eða sjúklingum með skellusóra. Þéttni guselkumabs í sermi var um það bil í réttu hlutfalli við skammta eftir gjöf í bláæð hjá sjúklingum með sáraristilbólgu eða Crohns-sjúkdóm.

### Börn

Lágbéttni guselkumabs í sermi við jafnvægi var náð í viku 20 hjá börnum 6 til 17 ára með miðlungsmikinn og verulegan skellusóra sem fengu meðferð með guselkumab inndælingu undir húð með 45 mg/0,45 ml áfyllta lyfjapennanum eða 100 mg áfylltu sprautunni (sjá kafla 4.2) og var innan marka þess sem sást hjá fullorðnum.

Ráðlögð skammtaáætlun veitir svipaða fyrirsjáanlega útsetningu í sermi fyrir guselkumabi hjá börnum með skellusóra og hjá fullorðnum á öllu líkamsþyngdarbilinu.

## Aldraðir

Engar sérstakar rannsóknir hafa verið gerðar hjá öldruðum. Af 1.384 sjúklingum með skellusóra sem voru útsettir fyrir guselkumabi í 3. stigs klínískum rannsóknum og voru teknir með í lyfjahvarfagreiningu voru 70 sjúklingar 65 ára eða eldri þar af 4 sjúklingar 75 ára eða eldri. Af 746 sjúklingum með sóraliðagigt sem voru útsettir fyrir guselkumabi í 3. stigs klínískum rannsóknum voru alls 38 sjúklingar 65 ára eða eldri og engir sjúklingar voru 75 ára eða eldri. Af 859 sjúklingum með sáraristilbólgu sem fengu guselkumab í 2./3. stigs klínískum rannsóknum og voru teknir með í þýðisgreiningu lyfjahvarfa, voru alls 52 sjúklingar 65 ára eða eldri og 9 sjúklingar voru 75 ára eða eldri. Af 1.009 sjúklingum með Crohns-sjúkdóm sem voru útsettir fyrir guselkumabi í 3. stigs klínískum rannsóknum og voru teknir með í þýðisgreiningu lyfjahvarfa, voru alls 39 sjúklingar 65 ára eða eldri og 5 sjúklingar voru 75 ára eða eldri.

Þýðisgreining lyfjahvarfa hjá sjúklingum með skellusóra, sóraliðagigt, sáraristilbólgu og Crohns-sjúkdóm gaf ekki til kynna greinilegar breytingar á CL/F sem metið var hjá sjúklingum  $\geq 65$  ára sem bendir til að ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá öldruðum.

## Sjúklingar með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi

Engin sérstök rannsókn hefur verið gerð til að ákvarða áhrif skertrar nýrna- eða lifrarstarfsemi á lyfjahvörf guselkumabs. Búið er við að brotthvarf guselkumabs, IgG einstofna mótefnis, um nýru sé lítið og hafi hverfandi þýðingu; eins er ekki búið við því að skert lifrarstarfsemi hafi áhrif á úthreinsun guselkumabs þar sem brotthvarf IgG einstofna mótefna er aðallega með niðurbroti innan frumu. Byggt á þýðisgreiningu lyfjahvarfa, höfðu hvorki kreatínínúthreinsun né lifrarstarfsemi marktæk áhrif á úthreinsun guselkumabs.

## Líkamsþyngd

Úthreinsun og dreifingarrúmmál guselkumabs jókst með aukinni líkamsþyngd, samt sem áður benda upplýsingar úr klínískum rannsóknum til að ekki sé þörf á skammtaaðlögun vegna líkamsþyngdar.

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á æxlun og þroska fyrir og eftir fæðingu.

Í rannsóknum á eiturverkun eftir endurtekna skammta hjá cynomolgus öpum þoldist guselkumab vel eftir gjöf í bláæð og undir húð. Vikuleg 50 mg/kg gjöf undir húð hjá öpum leiddi til útsetningar (AUC) sem var að minnsta kosti 23 sinnum hámarks klínísk útsetning eftir gjöf 200 mg skammts í bláæð. Auk þess komu hvorki ónæmiseitrun né lyfjafræðilegar aukaverkanir á hjarta- og æðar fram meðan á rannsóknum á eiturverkun eftir endurtekna skammta stóð eða í marksækinni rannsókn á öryggi á hjarta og æðar hjá cynomolgus öpum.

Engar forstigsbreytingar komu fram í vefjameinafræðilegu mati hjá dýrum sem fengu meðferð í allt að 24 vikur eða að loknu 12 vikna batatímabili þegar virka efnið var mælanlegt í sermi.

Engar rannsóknir á stökkbreytingum eða krabbameinsvaldandi áhrifum hafa verið gerðar með guselkumabi.

Ekki var hægt að greina guselkumab í mjólk cynomolgus apa, mælt á degi 28 eftir fæðingu.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Histidín

Histidín monóhýdróklóríð monóhýdrat

Pólýsorbit 80 (E433)

Súkrósi

Vatn fyrir stungulyf

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

### **6.3 Geymsluþol**

2 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið í kæli (2°C – 8°C). Má ekki frjósa.

Geymið áfylltu sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

1 ml lausn í áfylltri glersprautu með brómóbútýl gúmmítappa, áfastri nál og nálarhlíf, samsett með sjálfvirkri nálarvörn.

Tremfya fæst í pakkningum með einni áfylltri sprautu og í fjölpakkningum með 2 (2 pakkningar með 1) áfylltum sprautum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Eftir að áfyllta sprautan er tekin úr kæli skal geyma áfylltu sprautuna í öskjunni og láta ná stofuhita með því að bíða í 30 mínútur áður en Tremfya er gefið. Ekki má hrista áfylltu sprautuna.

Ráðlagt er að skoða áfylltu sprautuna fyrir notkun. Lausnin skal vera tær, litlaus til ljósgul og getur innihaldið nokkrar hvítar eða glærar agnir. Ekki skal nota Tremfya ef lausnin er skýjuð eða hefur litast eða inniheldur stærri agnir.

Hverri pakkningu fylgir bæklingurinn „Leiðbeiningar um notkun“ sem lýsir nákvæmlega undirbúningi og gjöf áfylltu sprautunnar.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgía

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/17/1234/001 1 áfyllt sprauta

EU/1/17/1234/004 2 áfylltar sprautur

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 10. nóvember 2017

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 15. júlí 2022

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>

## 1. HEITI LYFS

Tremfya 100 mg OnePress stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

Tremfya 100 mg PushPen stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

## 2. INNIHALDSLÝSING

Tremfya 100 mg OnePress stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 100 mg af guselkumabi í 1 ml lausn.

Tremfya 100 mg PushPen stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 100 mg af guselkumabi í 1 ml lausn.

Guselkumab er að öllu leyti manna ónæmisglóbúlín G1 lamda (IgG1 $\lambda$ ) einstofna mótEfni (mAb) framleitt í eggjastokkafrumum úr kínverskum hömstrum með DNA samrunaerfðatækni.

Hjálparefni með þekkta verkun

Lyfið inniheldur 0,5 mg af pólýsorbati 80 (E433) í hverjum áfylltum lyfjapenna sem jafngildir 0,5 mg/ml.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn (stungulyf)

Lausnin er tær og litlaus til ljósgul og getur innihaldið nokkrar hvítar eða glærar agnir, með áætluðu pH sem er 5,8 og ósmósupéttni sem er u.þ.b. 367,5 mOsm/l.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Skellusóri hjá fullorðnum

Tremfya er ætlað til meðferðar á miðlungsmiklum og verulegum skellusóra (*plaque psoriasis*) hjá fullorðnum þegar altæk meðferð á við.

Sóraliðagigt

Tremfya, eitt sér eða samhliða metótrexati, er ætlað til meðferðar við virkri sóraliðagigt (*psoriatic arthritis*) hjá fullorðnum sjúklingum þegar svörun við fyrri meðferð með sjúkdómstemprandi gigtarlyfi (*disease-modifying antirheumatic drug [DMARD]*) hefur ekki verið fullnægjandi eða hún þolist ekki (sjá kafla 5.1).

Sáraristilbólga

Tremfya er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með miðlungs- eða verulega virka sáraristilbólgu sem hafa sýnt ófullnægjandi svörun, hætt að svara eða ekki þolað meðferð með hefðbundnum lyfjum eða líffræðilegum lyfjum.



## Crohns-sjúkdómur

Tremfya er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með miðlungs eða verulega virkan Crohns-sjúkdóm sem hafa sýnt ófullnægjandi svörun, hætt að svara eða þöldu hvorki hefðbundna meðferð né meðferð með líffræðilegum lyfjum.

### **4.2 Skammtar og lyfjagjöf**

Lyfið er ætlað til notkunar undir leiðsögn og eftirliti læknis sem hefur reynslu í greiningu og meðferð á kvillum sem það hefur ábendingu fyrir.

#### Skammtar

##### *Skellusóri*

Ráðlagður skammtur er 100 mg með inndælingu undir húð í viku 0 og viku 4 og síðan viðhaldsskammtur á 8 vikna fresti.

Íhuga skal að hætta meðferð hjá sjúklingum sem ekki hafa sýnt svörun eftir 16 vikna meðferð.

##### *Sóraliðagigt*

Ráðlagður skammtur er 100 mg með inndælingu undir húð í viku 0 og viku 4 og síðan viðhaldsskammtur á 8 vikna fresti. Hjá sjúklingum sem eru í mikilli hættu á að fá liðskemmdir samkvæmt klínísku mati má íhuga að gefa 100 mg skammt á 4 vikna fresti (sjá kafla 5.1).

Íhuga skal að hætta meðferð hjá sjúklingum sem ekki hafa sýnt neina svörun eftir 24 vikna meðferð.

##### *Sáraristilbólga*

Gjöf annars tveggja eftirfarandi innleiðsluskammta er ráðlögð:

- 200 mg gefin með innrennsli í bláæð í viku 0, viku 4 og viku 8. Sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Tremfya 200 mg innrennslisþykkní, lausn.
- eða
- 400 mg gefin með inndælingu undir húð (með tveimur inndælingum í röð sem hvor inniheldur 200 mg) í viku 0, viku 4 og viku 8. Sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Tremfya 200 mg stungulyf, lausn.

Eftir að gjöf innleiðsluskammta er lokið er ráðlagður viðhaldsskammtur 100 mg, gefinn með inndælingu undir húð frá viku 16 á 8 vikna fresti. Að öðrum kosti má íhuga, hjá sjúklingum sem sýna ekki nægilegan ávinning af innleiðslumeðferðinni samkvæmt klínísku mati, að gefa 200 mg viðhaldsskammt með inndælingu undir húð á 4 vikna fresti frá viku 12 (sjá kafla 5.1). Fyrir 200 mg skammt, sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Tremfya 200 mg stungulyf, lausn.

Halda má áfram notkun ónæmisstýrandi lyfja og/eða barkstera meðan á meðferð með guselkumabi stendur. Hjá sjúklingum sem hafa svarað meðferð með guselkumabi, má minnka skammta af barksterum eða hætta notkun þeirra í samræmi við hefðbundna starfshætti.

Íhuga skal að hætta meðferð hjá sjúklingum sem hafa ekki sýnt nein merki um ávinning meðferðar eftir 24 vikna meðferð.

##### *Crohns-sjúkdómur*

Gjöf annars tveggja eftirfarandi innleiðsluskammta er ráðlögð:

- 200 mg gefin með innrennsli í bláæð í viku 0, viku 4 og viku 8. Sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Tremfya 200 mg innrennslisþykkní, lausn.
- eða
- 400 mg gefin með inndælingu undir húð (með tveimur inndælingum í röð sem hvor inniheldur 200 mg) í viku 0, viku 4 og viku 8. Sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Tremfya 200 mg stungulyf, lausn.

Eftir að gjöf innleiðsluskammts er lokið er ráðlagður viðhaldsskammtur 100 mg, gefinn með inndælingu undir húð frá viku 16 á 8 vikna fresti. Að öðrum kosti má íhuga, hjá sjúklingum sem sýna ekki nægilegan ávinning af innleiðslumeðferðinni samkvæmt klínisku mati, að gefa 200 mg viðhaldsskammt með inndælingu undir húð á 4 vikna fresti frá viku 12 (sjá kafla 5.1). Fyrir 200 mg skammt, sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Tremfya 200 mg stungulyf, lausn.

Halda má áfram notkun ónæmistemprandi lyfja og/eða barkstera meðan á meðferð með guselkumabi stendur. Hjá sjúklingum sem hafa svarað meðferð með guselkumabi, má minnka skammta af barksterum eða hætta notkun þeirra í samræmi við hefðbundna starfshætti.

Íhuga skal að hætta meðferð hjá sjúklingum sem hafa ekki sýnt nein merki um ávinning meðferðar eftir 24 vikna meðferð.

### Skammti sleppt

Ef skammtur fellur niður á að gefa hann eins fljótt og mögulegt er. Eftir það á að halda áfram samkvæmt venjubundinni skammtaáætlun.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Aldraðir*

Ekki er þörf á skammtaöðlögum (sjá kafla 5.2).

Takmarkaðar upplýsingar eru fyrirbyggjandi hjá sjúklingum  $\geq 65$  ára og mjög takmarkaðar upplýsingar hjá sjúklingum  $\geq 75$  ára (sjá kafla 5.2).

#### *Skert nýrna- eða lifrarstarfsemi*

Tremfya hefur ekki verið rannsakað hjá þessum sjúklingahópi. Yfirleitt er ekki gert ráð fyrir að þetta ástand hafi marktæk áhrif á lyfjahvörf einstofna mótefna og skammtaöðlögum því ekki talin nauðsynleg. Ekki er hægt að ráðleggja skammta. Sjá nánari upplýsingar um brotthvarf guselkumabs í kafla 5.2.

#### *Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Tremfya hjá sjúklingum yngri en 18 ára með sáraristilbólgu, Crohns-sjúkdóm eða soralíðagigt eða hjá sjúklingum yngri en 6 ára með sóra. Engar upplýsingar liggja fyrir. Tremfya 100 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna er ekki ráðlagt til notkunar hjá börnum yngri en 18 ára þar sem upplýsingar um öryggi og verkun eru ekki fullnægjandi. Fyrirbyggjandi upplýsingar um önnur lyfjaform/styrkleika koma fram í köflum 4.8, 5.1 og 5.2.

### Lyfjagjöf

Til notkunar undir húð eingöngu. Svæði fyrir inndælingu eru m.a. kviður, læri og á aftanverðum upphandlegg. Ekki á að sprauta Tremfya í svæði þar sem húðin er viðkvæm, marin, rauð, hörð, þykk eða flögnuð. Ef hægt er skal forðast að velja húðsvæði sem sýna merki um sóra sem stungustað.

Eftir viðeigandi þjálfun í tækni við inndælingu undir húð geta sjúklingar sprautað Tremfya ef lækni ákveður að það sé viðeigandi. Læknirinn skal því tryggja viðeigandi læknisfræðilega eftirfylgni með sjúklingum. Sjúklingum skal leiðbeint að sprauta fullum skammti af lausn samkvæmt „Leiðbeiningum um notkun“ sem fylgja með í öskjunni.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um undirbúning lyfsins fyrir gjöf.

## **4.3 Frábendingar**

Alvarlegt ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Virkar sýkingar sem hafa klíniska þýðingu (t.d. virkir berklar, sjá kafla 4.4).

#### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

##### Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

##### Sýkingar

Guselkumab getur aukið hættu á sýkingum. Meðferð skal ekki hefja hjá sjúklingum með virka sýkingu sem hefur klíniska þýðingu fyrr en sýkingin hefur gengið til baka eða er nægilega meðhöndluð.

Sjúklingum sem fá meðferð með guselkumabi skal leiðbeint um að leita til læknis ef teikn eða einkennum langvinnrar sýkingar eða bráðasýkingar sem hafa klíniska þýðingu koma fram. Ef sjúklingur fær sýkingu sem hefur klíniska þýðingu eða alvarlega sýkingu eða svarar ekki viðtekinni meðferð skal fylgjast náið með sjúklingnum og hætta meðferð þar til sýkingin hefur gengið til baka.

##### Mat á berklum fyrir meðferð

Áður en meðferð er hafin skal meta sjúklinga með tilliti til berklasýkingar. Hjá sjúklingum sem fá meðferð með guselkumabi skal fylgjast með teiknum eða einkennum berkla meðan á meðferð stendur og eftir hana. Íhuga skal meðferð við berklum áður en meðferð er hafin hjá sjúklingum með sögu um dulda eða virka berkla þegar ekki er hægt að staðfesta meðferðarleiðir.

##### Ofnæmi

Greint hefur verið frá alvarlegum ofnæmisviðbrögðum, þ.m.t. bráðaofnæmi, eftir markaðssetningu (sjá kafla 4.8). Nokkur tilfelli alvarlegra ofnæmisviðbragða komu fram nokkrum dögum eftir meðferð með guselkumabi, m.a. ofsakláði og mæði. Ef alvarleg ofnæmisviðbrögð koma fram skal gjöf guselkumabs hætt samstundis og viðeigandi meðferð hafin.

##### Hækkunar á lifrartransamínösum

Í klínískum rannsóknum á sóraliðagigt sást aukið tíðni hækkana á lifrarsímum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með guselkumabi á 4 vikna fresti samanborið við sjúklinga sem fengu meðferð með guselkumabi á 8 vikna fresti eða með lyfleysu (sjá kafla 4.8).

Þegar guselkumab er gefið á 4 vikna fresti við sóraliðagigt er ráðlagt að mæla gildi lifrarsímna í upphafi og síðan samkvæmt hefðbundinni meðhöndlun sjúklings. Ef hækkun á alanín amínótransferasa [ALAT] eða asparat amínótransferasa [ASAT] koma fram og ef grunur er um lifrarskaða af völdum lyfs skal gera tímabundið hlé á meðferð þar til búið er að útiloka greininguna.

##### Ónæmisáðgerðir

Áður en meðferð er hafin skal íhuga að ljúka öllum viðeigandi ónæmisáðgerðum samkvæmt gildandi leiðbeiningum um ónæmisáðgerðir. Ekki skal samtímis nota lifandi bóluefni hjá sjúklingum sem fá meðferð með guselkumabi. Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um svörun við lifandi eða óvirkum bóluefnum.

Fyrir bólusetningu með lifandi veirubóluefnum eða lifandi bakteríubóluefnum skal gera hlé á meðferð í a.m.k. 12 vikur eftir síðasta skammt og meðferð má hefja að nýju a.m.k. 2 vikum eftir bólusetningu. Læknar skulu kynna sér samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) fyrir viðkomandi bóluefni fyrir viðbótarupplýsingar og leiðbeiningar um samhliðanotkun ónæmisbælandi lyfja eftir bólusetningu.

## Hjálparefni með þekkta verkun

### *Pólýsorbit 80*

Lyfið inniheldur 0,5 mg af pólýsorbiti 80 (E433) í hverjum áfylltum lyfjapenna sem jafngildir 0,5 mg/ml. Pólýsorbit gætu valdið ofnæmisviðbrögðum.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

### Milliverkanir við CYP450 hvarfefni

Í 1. stigs rannsókn hjá sjúklingum með miðlungsmikinn eða verulegan skellusóra hafði breyting á altækri útsetningu ( $C_{max}$  og  $AUC_{inf}$ ) fyrir midazolami, S-warfarini, omeprazoli, dextrometorfani og koffeini eftir stakan skammt af guselkumabi ekki klíniska þýðingu, sem gefur til kynna að milliverkanir guselkumabs og hvarfefna ýmissa CYP ensíma (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP1A2) eru ólíklegar. Ekki er þörf á skammtaaðlögun þegar guselkumab er gefið samhliða CYP450 hvarfefnum.

### Samhliða ónæmisbælandi meðferð eða ljósameðferð

Í rannsóknum á sóra hefur ekki verið lagt mat á öryggi og verkun guselkumabs við notkun samhliða ónæmisbælandi lyfjum, þ.m.t. líffræðilegum lyfjum, eða ljósameðferð. Í rannsóknum á sóraliðagigt virtist notkun samhliða metótrexati ekki hafa áhrif á öryggi eða verkun guselkumabs.

Í rannsóknum á sáraristilbólgu og Crohns-sjúkdómi virtist samhliðanotkun ónæmisstýrandi lyfja (t.d. azatíoprín, 6-merkaptópúrín [6-MP]) eða barkstera ekki hafa áhrif á öryggi eða verkun guselkumabs.

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf**

### Konur sem geta orðið þungaðar

Konur sem geta orðið þungaðar skulu nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og að minnsta kosti í 12 vikur eftir að meðferð lýkur.

### Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun guselkumabs hjá þunguðum konum. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, þroska fósturvísa/fóstra, fæðingu eða þroska eftir fæðingu (sjá kafla 5.3). Til öryggis ætti að forðast notkun Tremfya á meðgöngu.

### Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort guselkumab skilst út í brjóstamjólki. Hjá mönnum er þekkt að IgG skilst út í brjóstamjólki fyrstu dagana eftir fæðingu og þéttinn minnkar síðan og verður lág stuttu síðar. Þess vegna er ekki hægt að útiloka hættu fyrir brjóstmylkinginn á þessu tímabili. Vega skal og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með Tremfya. Sjá kafla 5.3 fyrir upplýsingar um útskilnað guselkumabs í mjólk hjá dýrum (cynomolgus öpum).

### Frjósemi

Áhrif guselkumabs á frjósemi hjá mönnum hafa ekki verið metin. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa með tilliti til frjósemi (sjá kafla 5.3).

## **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Tremfya hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

## 4.8 Aukaverkanir

### Samantekt á öryggi

Algengasta aukaverkunin var sýking í öndunarfærum (u.þ.b. 8% sjúklinga í rannsóknum á sáraristilbólgu, 11% sjúklinga í rannsóknum á Crohns-sjúkdómi og 15% sjúklinga í klínískum rannsóknum á sóra og sóraliðagigt).

Heildaröryggi hjá sjúklingum sem fá meðferð með Tremfya er svipað hjá sjúklingum með sóra, sóraliðagigt, sáraristilbólgu og Crohns-sjúkdóm.

### Tafla yfir aukaverkanir

Tafla 1 sýnir lista yfir aukaverkanir í klínískum rannsóknum á sóra, sóraliðagigt, sáraristilbólgu og Crohns-sjúkdómi, og einnig aukaverkanir sem greint hefur verið frá eftir markaðssetningu. Aukaverkanirnar eru flokkaðar eftir MedDRA líffæraflokkun og tíðni eftir eftirfarandi skilgreiningu: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanir taldar upp eftir minnkandi alvarleika.

**Tafla 1: Listi yfir aukaverkanir**

| Líffæraflokkur                                    | Tíðni           | Aukaverkanir                                  |
|---------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------------------------|
| Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra            | Mjög algengar   | Sýkingar í öndunarfærum                       |
|                                                   | Sjaldgæfar      | Herpesveirusýkingar ( <i>herpes simplex</i> ) |
|                                                   | Sjaldgæfar      | Sveppasýkingar ( <i>tinea</i> )               |
|                                                   | Sjaldgæfar      | Maga- og garnabólga                           |
| Ónæmiskerfi                                       | Mjög sjaldgæfar | Ofnæmi                                        |
|                                                   | Mjög sjaldgæfar | Bráðaofnæmi                                   |
| Taugakerfi                                        | Algengar        | Höfuðverkur                                   |
| Meltingarfæri                                     | Algengar        | Niðurgangur                                   |
| Húð og undirhúð                                   | Algengar        | Útbrot                                        |
|                                                   | Sjaldgæfar      | Ofsakláði                                     |
| Stoðkerfi og bandvefur                            | Algengar        | Liðverkir                                     |
| Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað | Algengar        | Viðbrögð á stungustað                         |
| Rannsóknaniðurstöður                              | Algengar        | Hækkun transamínasa                           |
|                                                   | Sjaldgæfar      | Fækkun daufkyrninga                           |

### Lýsing á völdum aukaverkunum

#### *Hækkun transamínasa*

Á samanburðartíma með lyfleysu í tveimur 3. stigs klínískum rannsóknum á sóraliðagigt var oftartilkynnt um hækkun transamínasa sem aukaverkun (þ.m.t. hækkun ALAT, hækkun ASAT, hækkun lifrarensíma, hækkun transamínasa, óeðlileg próf á lifrarstarfsemi og ofgnótt transamínasa í blóði) í hópnum sem fengu meðferð með guselkumabi (8,6% í hópnum sem fékk 100 mg með inndælingu undir húð á 4 vikna fresti og 8,3% í hópnum sem fékk 100 mg með inndælingu undir húð á 8 vikna fresti) en í hópnum sem fékk lyfleysu (4,6%). Á 1 ári var tilkynnt um aukaverkanir vegna hækkunar transamínasa (eins og hér fyrir ofan) hjá 12,9% sjúklinga í hópnum sem fékk lyfið á 4 vikna fresti og hjá 11,7% sjúklinga í hópnum sem fékk lyfið á 8 vikna fresti.

Samkvæmt rannsóknarstofumælingum, voru flest tilfelli hækkunar transamínasa (ALAT og ASAT)  $\leq 3 \times$  eðlileg efri mörk (ULN). Tíðni hækkunar transamínasa um  $> 3$  til  $\leq 5 \times$  ULN og  $> 5 \times$  ULN var lág og kom oft fram hjá hópnum sem fékk guselkumab á 4 vikna fresti samanborið við hópinn sem

fékk guselkumab á 8 vikna fresti (tafla 2). Svipað tíðnimynstur eftir alvarleika og meðferðarhóp kom fram allt til enda á 2 ára 3. stigs klínískri rannsókn á sóraliðagigt.

**Tafla 2: Tíðni hækkunar transamínasa hjá sjúklingum eftir upphaf í tveimur 3. stigs klínískum rannsóknum á sóraliðagigt**

|                   | Eftir 24 vikur <sup>a</sup>      |                                                                  |                                                                  | Eftir 1 ár <sup>b</sup>                                          |                                                                  |
|-------------------|----------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
|                   | Lyfleysa<br>N = 370 <sup>c</sup> | guselkumab<br>100 mg á<br>8 vikna fresti<br>N = 373 <sup>c</sup> | guselkumab<br>100 mg á<br>4 vikna fresti<br>N = 371 <sup>c</sup> | guselkumab<br>100 mg á<br>8 vikna fresti<br>N = 373 <sup>c</sup> | guselkumab<br>100 mg á<br>4 vikna fresti<br>N = 371 <sup>c</sup> |
| <b>ALAT</b>       |                                  |                                                                  |                                                                  |                                                                  |                                                                  |
| > 1 til ≤ 3 x ULN | 30,0%                            | 28,2%                                                            | 35,0%                                                            | 33,5%                                                            | 41,2%                                                            |
| > 3 til ≤ 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%                                                             |
| <b>ASAT</b>       |                                  |                                                                  |                                                                  |                                                                  |                                                                  |
| > 1 til ≤ 3 x ULN | 20,0%                            | 18,8%                                                            | 21,6%                                                            | 22,8%                                                            | 27,8%                                                            |
| > 3 til ≤ 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%                                                             |

<sup>a</sup> samanburðartími með lyfleysu.

<sup>b</sup> sjúklingar sem fengu lyfleysu eftir slembiröðun í upphafi og skiptu yfir í guselkumab eru ekki teknir með.

<sup>c</sup> fjöldi sjúklinga þar sem a.m.k. eitt mat hefur verið gert eftir upphaf á tilgreindu rannsóknarstofuþrófi á tímabilinu.

Á einu ári í klínísku rannsóknunum á sóra var tíðni hækkunar transamínasa (ALAT og ASAT) fyrir guselkumab skammt á 8 vikna fresti svipuð og tíðnin fyrir guselkumab skammt á 8 vikna fresti í klínísku rannsóknunum á sóraliðagigt. Á 5 árum varð ekki árleg aukning á nýgengi hækkunar transamínasa við guselkumab meðferð. Flest tilfelli hækkunar á transamínasa voru ≤ 3 x ULN.

Í flestum tilfellum var hækkun transamínasa skammvinn og varð ekki til þess að meðferð væri hætt.

Í sameinuðum 2. stigs og 3. stigs klínískum rannsóknum á Crohns-sjúkdómi, meðan á innleiðslutímabili með samanburði við lyfleysu stóð (vika 0-12), var oftár tilkynnt um aukaverkanir sem fólu í sér hækkun transamínasa (m.a. hækkun ALAT, hækkun ASAT, hækkun lifrarensíma, hækkun transamínasa og hækkun lifrargilda) hjá hópnum sem fengu meðferð með guselkumabi (1,7% sjúklinga) en hjá hópnum sem fékk lyfleysu (0,6% sjúklinga). Í sameinuðu 2. stigs og 3. stigs klínískum rannsóknunum á Crohns-sjúkdómi, meðan á u.þ.b. eins árs tilkynningatímabili stóð, var tilkynnt um aukaverkanir sem fólu í sér hækkun transamínasa (m.a. hækkun ALAT, hækkun ASAT, hækkun lifrarensíma, hækkun transamínasa, óeðlileg lifrarstarfsemi og hækkun lifrargilda) hjá 3,4% sjúklinga í meðferðarhópnum sem fékk 200 mg af guselkumabi undir húð á fjögurra vikna fresti og hjá 4,1% sjúklinga í meðferðarhópnum sem fékk 100 mg af guselkumabi undir húð á átta vikna fresti samanborið við 2,4% í hópnum sem fékk lyfleysu.

Byggt á rannsóknarmati á sameinuðum 2. stigs og 3. stigs klínískum rannsóknum á Crohns-sjúkdómi var tíðni hækkunar á ALAT eða ASAT minni en kom fram í 3. stigs klínískum rannsóknum á sóraliðagigt. Í sameinuðum 2. stigs og 3. stigs klínískum rannsóknum á Crohns-sjúkdómi, meðan á innleiðslutímabili með samanburði við lyfleysu stóð (vika 12), var tilkynnt um hækkun ALAT (< 1% sjúklinga) og ASAT (< 1% sjúklinga) sem nam ≥ 3 x ULN hjá sjúklingum sem fengu meðferð með guselkumabi. Í sameinuðum 2. stigs og 3. stigs klínískum rannsóknum á Crohns-sjúkdómi, meðan á u.þ.b. eins árs tilkynningatímabili stóð, var tilkynnt um aukaverkanir sem fólu í sér hækkun ALAT og/eða ASAT sem nam ≥ 3 x ULN hjá 2,7% sjúklinga í meðferðarhópnum sem fékk 200 mg af guselkumabi undir húð á fjögurra vikna fresti og hjá 2,6% sjúklinga í meðferðarhópnum sem fékk 100 mg af guselkumabi undir húð á átta vikna fresti samanborið við 1,9% í hópnum sem fékk lyfleysu. Í flestum tilfellum var hækkun transamínasa skammvinn og varð ekki til þess að meðferð væri hætt.

#### *Fækkun daufkyrninga*

Á samanburðartíma með lyfleysu í tveimur 3. stigs klínískum rannsóknum á sóraliðagigt var oftár tilkynnt um aukaverkunina fækkun daufkyrninga í hópnum sem fékk meðferð með guselkumabi (0,9%) en í lyfleysuhópnum (0%). Á einu ári var tilkynnt um aukaverkunina fækkun daufkyrninga hjá

0,9% sjúklinga sem fengu meðferð með guselkumabi. Í flestum tilfellum var fækkun dauðfyrninga væg, skammvinn, ekki tengd sýkingu og varð ekki til þess að meðferð væri hætt.

#### *Maga- og garnabólga*

Á samanburðartíma með lyfleysu í tveimur 3. stigs klínískum rannsóknum á sóra kom maga- og garnabólga oftast fyrir í hópnum sem fékk meðferð með guselkumabi (1,1%) en í hópnum sem fékk lyfleysu (0,7%). Út viku 264 greindu 5,8% allra sjúklinga sem fengu meðferð með guselkumabi frá maga- og garnabólgu. Aukaverkunin maga- og garnabólga var ekki alvarleg og leiddi ekki til þess að neinn hætti meðferð með guselkumabi út viku 264. Tíðni maga- og garnabólgu sem kom fram á samanburðartíma með lyfleysu í klínískum rannsóknum á sóraliðagigt var svipuð þeirri sem kom fram í klínísku rannsóknunum á sóra.

#### *Viðbrögð á stungustað*

Í tveimur 3. stigs klínískum rannsóknum á sóra sem stóðu út viku 48 tengdust 0,7% inndælinga með guselkumabi og 0,3% inndælinga með lyfleysu viðbrögðum á stungustað. Út viku 264 tengdust 0,4% inndælinga með guselkumabi viðbrögðum á stungustað. Viðbrögð á stungustað voru almennt væg til miðlungsmikil, engin voru alvarleg og eitt tilfelli leiddi til þess að meðferð með guselkumabi var hætt.

Í tveimur 3. stigs klínískum rannsóknum á sóraliðagigt sem stóðu út viku 24 var fjöldi sjúklinga sem tilkynntu um 1 eða fleiri tilfelli viðbragða á stungustað lítill og aðeins hærri í guselkumab hópnum en í lyfleysuhópnum; 5 (1,3%) sjúklingar í hópnum sem fékk guselkumab á 8 vikna fresti, 4 (1,1%) sjúklingar í hópnum sem fékk guselkumab á 4 vikna fresti og 1 (0,3%) sjúklingur í lyfleysuhópnum. Einn þátttakandi hætti notkun guselkumabs vegna viðbragða á stungustað á meðan samanburðartíma með lyfleysu stóð í klínísku rannsóknunum á sóraliðagigt. Á einu ári var hlutfall sjúklinga sem tilkynntu einu sinni eða oftast viðbrögð á stungustað 1,6% hjá hópnum sem fékk guselkumab á 8 vikna fresti og 2,4% hjá hópnum sem fékk guselkumab á 4 vikna fresti. Í heildina var tíðni inndælinga sem tengdust viðbrögðum á stungustað sem komu fram á samanburðartíma með lyfleysu í klínísku rannsóknunum á sóraliðagigt svipaðar og tíðnin sem kom fram í klínísku rannsóknunum á sóra.

Í 3. stigs klínískri viðhaldsrannsókn á sáraristilbólgu sem stóð út viku 44 var hlutfall sjúklinga sem tilkynntu um 1 eða fleiri tilfelli viðbragða við guselkumabi á stungustað 7,9% (2,5% af inndælingum) í hópnum sem fékk guselkumab 200 mg inndælingu undir húð á 4 vikna fresti (guselkumab 200 mg var gefið sem tvær 100 mg inndælingar í 3. stigs klínísku viðhaldsrannsókninni á sáraristilbólgu) og engin tilfelli viðbragða á stungustað hjá hópnum sem fékk guselkumab 100 mg inndælingu undir húð á 8 vikna fresti. Í flestum tilvikum voru viðbrögð á stungustað væg og engin alvarleg.

Í 2. stigs og 3. stigs klínískum rannsóknum á Crohns-sjúkdómi sem stóðu út viku 48 var hlutfall sjúklinga sem tilkynntu um 1 eða fleiri tilfelli viðbragða á stungustað með guselkumabi 4,1% (0,8% af inndælingum) í meðferðarhópnum sem fékk 200 mg innleiðsluskammt af guselkumabi í bláæð og síðan 200 mg undir húð á 4 vikna fresti og 1,4% (0,6% af inndælingum) sjúklinga í hópnum sem fékk 200 mg innleiðsluskammt af guselkumabi í bláæð og síðan 100 mg undir húð á 8 vikna fresti. Á heildina litið voru viðbrögð á stungustað væg og engin alvarleg.

Í 3. stigs klínískum rannsóknum á Crohns-sjúkdómi sem stóðu út viku 48 var hlutfall sjúklinga sem tilkynntu um 1 eða fleiri tilfelli viðbragða á stungustað með guselkumabi 7% (1,3% af inndælingum) í meðferðarhópnum sem fékk 400 mg innleiðsluskammt af guselkumabi undir húð og síðan 200 mg undir húð á 4 vikna fresti og 4,3% (0,7% af inndælingum) sjúklinga í hópnum sem fékk 400 mg innleiðsluskammt af guselkumabi undir húð og síðan 100 mg undir húð á 8 vikna fresti. Í flestum tilvikum voru viðbrögð á stungustað væg og engin alvarleg.

#### *Ónæmissvörun*

Ónæmissvörun guselkumabs var metin með næmri og lyfjapolinni ónæmisgreiningu.

Í sameinaðri greiningu á 2. stigs og 3. stigs rannsóknum hjá sjúklingum með sóra og sóraliðagigt mynduðu færri en 5% (n = 145) sjúklinga, sem fengu meðferð með guselkumabi, mótefni gegn lyfinu í allt að 52 vikna meðferð. Af þeim sjúklingum sem mynduðu mótefni gegn lyfinu voru um það bil 8% (n = 12) með mótefni sem flokkuð voru sem hlutleysandi, sem samsvarar 0,4% af öllum

sjúklingum sem fengu meðferð með guselkumabi. Í sameinaðri greiningu á 3. stigs rannsóknnum hjá sjúklingum með sóra mynduðu um það bil 15% sjúklinga, sem fengu meðferð með guselkumabi, mótefni gegn lyfinu í allt að 264 vikna meðferð. Af þeim sjúklingum sem mynduðu mótefni gegn lyfinu voru um það bil 5% með mótefni sem flokkuð voru sem hlutleysandi, sem samsvarar 0,76% af öllum sjúklingum sem fengu meðferð með guselkumabi. Mótefni gegn lyfinu tengdust ekki minni verkun eða viðbrögðum á stungustað.

Í sameinaðri greiningu á 2. stigs og 3. stigs rannsóknnum hjá sjúklingum með sáraristilbólgu sem fengu innleiðslumeðferð í bláæð og síðan meðferð með viðhaldsskammti undir húð, mynduðu u.þ.b. 12% (n = 58) sjúklinga sem fengu meðferð með guselkumabi í allt að 56 vikur mótefni gegn lyfinu. Af þeim sjúklingum sem mynduðu mótefni gegn lyfinu voru u.þ.b. 16% (n = 9) með mótefni sem flokkuð voru sem hlutleysandi, sem samsvarar 2% af öllum sjúklingum sem fengu meðferð með guselkumabi. Í greiningu á 3. stigs rannsókn fram til viku 24 hjá sjúklingum með sáraristilbólgu sem fengu innleiðslumeðferð undir húð og síðan viðhaldsskammt undir húð, mynduðu u.þ.b. 9% (n = 24) sjúklinga sem fengu meðferð með guselkumabi mótefni gegn lyfinu. Af þeim sjúklingum sem mynduðu mótefni gegn lyfinu voru 13% (n = 3) með mótefni sem flokkuð voru sem hlutleysandi mótefni, sem samsvarar 1% af þeim sjúklingum sem fengu meðferð með guselkumabi. Mótefni gegn lyfinu tengdust ekki minni verkun eða viðbrögðum á stungustað.

Í sameinaðri greiningu á 2. stigs og 3. stigs rannsóknnum út viku 48 hjá sjúklingum með Crohns-sjúkdóm sem fengu innleiðslumeðferð í bláæð og síðan meðferð með viðhaldsskammti undir húð mynduðu u.þ.b. 5% (n = 30) sjúklinga sem fengu meðferð með guselkumabi mótefni gegn lyfinu. Af þeim sjúklingum sem mynduðu mótefni gegn lyfinu voru u.þ.b. 7% (n = 2) með mótefni sem flokkuð voru sem hlutleysandi, sem samsvarar 0,3% af öllum sjúklingum sem fengu meðferð með guselkumabi. Í greiningu á 3. stigs rannsókn fram til viku 48 hjá sjúklingum með Crohns-sjúkdóm sem fengu innleiðslumeðferð undir húð og síðan viðhaldsskammt undir húð mynduðu u.þ.b. 9% (n = 24) sjúklinga sem fengu meðferð með guselkumabi mótefni gegn lyfinu. Af þessum sjúklingum voru 13% (n = 3) með mótefni sem flokkuð voru sem hlutleysandi, sem samsvarar 1% af öllum sjúklingum sem fengu meðferð með guselkumabi. Mótefni gegn lyfinu tengdust ekki minni verkun eða viðbrögðum á stungustað.

## Börn

### *Skellusóri*

Öryggi guselkumabs var metið í 3. stigs rannsókn með samanburði við lyfleysu og virkt lyf hjá börnum með miðlungsmikinn og verulegan skellusóra. Í þessari klínísku rannsókn var lagt mat á öryggi í allt að 52 vikur hjá 120 sjúklingum á aldrinum 6 til 17 ára. Öryggisupplýsingar varðandi guselkumab til inndælingar undir húð með 45 mg/0,45 ml áfyllta lyfjapennanum eða 100 mg áfylltu sprautunni hjá börnum á aldrinum 6 til 17 ára voru í samræmi við þær öryggisupplýsingar sem fram komu í rannsóknnum á skellusóra hjá fullorðnum (sjá kafla 4.2).

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

## **4.9 Ofskömmtn**

Guselkumab var gefið í allt að 1.200 mg skömmtn í bláæð og í allt að 400 mg skömmtn undir húð í eitt skipti í klínískum rannsóknnum án skammtatakmarkandi eiturverkana. Við ofskömmtn verður að fylgjast með vísbendingum og einkennum aukaverkana og veita verður viðeigandi einkenameðferð tafarlaust.



## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisbælandi lyf, interleukínhemlar, ATC-flokkur: L04AC16.

#### Verkunarháttur

Guselkumab er einstofna mótefni manna IgG1λ sem binst sértækt við interleukín 23 (IL-23) prótein með mikilli sértækni og sækni við mótefnabindisetið. IL-23 er boðefni sem kemur að bólgu- og ónæmissvörun. Með því að blokka bindingu IL-23 við viðtaka sína hamlar guselkumab IL-23-háðum frumuboðum og losun bólgumyndandi boðefna.

Gildi IL-23 eru hækkuð í húð sjúklinga með skellusóra. Hjá sjúklingum með sáraristilbólgu eða Crohns-sjúkdóm eru gildi IL-23 hækkuð í ristilvef. Í *in vitro* líkönum var sýnt fram á að guselkumab hamlaði lífvirkni IL-23 með því að blokka milliverkun þess við frumuyfirborð IL-23 viðtaka, trufla boð sem verða fyrir tilstuðlan IL-23, virkjun og keðjuverkun frumuboðefnis. Guselkumab hefur klíniska verkun á skellusóra, sóraliðagigt, sáraristilbólgu og Crohns-sjúkdóm með því að blokka ferla IL-23 boðefna.

Sýnt hefur verið fram á að mergfrumur sem tjá Fc-gamma viðtaka 1 (CD64) séu aðal uppspretta IL-23 í bólguvef sóra, sáraristilbólgu og Crohns-sjúkdóms. Guselkumab hefur sýnt hömlun á IL-23 *in vitro* og bindingu við CD64. Þessar niðurstöður benda til að guselkumab sé fært um að hlutleysa IL-23 í frumum bólgu.

#### Lyfhrif

Í 1. stigs rannsókn leiddi meðferð með guselkumabi til minnkaðrar tjáningar á IL-23/Th17 ferlagnum (*pathway genes*) og tjáningasniðs gena sem tengdust sóra, eins og sýnt var fram á með mRNA greiningu vefjasýna úr húðskemmdum hjá sjúklingum með skellusóra í viku 12, samanborið við upphafsgildi. Í sömu 1. stigs rannsókn leiddi meðferð með guselkumabi til ávinnings í vefjafræðilegum mælingum á sóra í viku 12, m.a. minnkunar í þykkt húðþekju og þéttleika T frumna. Að auki komu fram lægri gildi IL-17A, IL-17F og IL-22 í sermi samanborið við lyfleysu hjá sjúklingum sem fengu meðferð með guselkumabi í 2. stigs og 3. stigs rannsóknum á skellusóra. Þessar niðurstöður voru í samræmi við klínískan árangur sem kom fram með guselkumab meðferð á skellusóra.

Hjá sjúklingum með sóraliðagigt í 3. stigs rannsóknum voru gildi bráðapróteina C-viðbragðspróteina í sermi, amýlóíðs A í sermi og IL-6 og Th17 verkboðefnanna (effector cytokines) IL-17A, IL-17F og IL-22 hækkuð við upphafsgildi. Guselkumab lækkaði gildi þessara próteina innan 4 vikna frá byrjun meðferðar. Guselkumab lækkaði gildi þessara próteina enn frekar eftir viku 24 borið saman við upphafsgildi og einnig við lyfleysu.

Hjá sjúklingum með sáraristilbólgu eða Crohns-sjúkdóm leiddi meðferð með guselkumabi til lækkunar á bólgumerkjum þ.m.t. C-viðbragðspróteini (CRP) og kalprótektíni í hægðum út viku 12 í innleiðslu, sem viðhélst í eins árs viðhaldsmeðferð. Gildi próteinanna IL-17A, IL-22 og IFNγ í sermi lækkuðu strax í viku 4 og héldu áfram að lækka út viku 12 í innleiðslu. Guselkumab lækkaði einnig RNA gildi IL-17A, IL-22 og IFNγ í vefjasýni slímhúðar úr ristli í viku 12.

#### Verkun og öryggi

##### Skellusóri

Verkun og öryggi guselkumabs var metið í þremur slembiröðuðum, tvíblindum 3. stigs samanburðarrannsóknum með virkum samanburði hjá fullorðnum sjúklingum með miðlungsmikinn eða verulegan skellusóra þegar ljósameðferð eða altæk meðferð var viðeigandi.

## VOYAGE 1 og VOYAGE 2

Í tveimur rannsóknum (VOYAGE 1 og VOYAGE 2) var verkun og öryggi guselkumabs metið samanborið við lyfleysu og adalimumab hjá 1.829 fullorðnum sjúklingum. Sjúklingar sem fengu guselkumab (N = 825) eftir slembiröðun fengu 100 mg í viku 0 og 4 og eftir það á 8 vikna fresti út viku 48 (VOYAGE 1) og viku 20 (VOYAGE 2). Sjúklingar sem fengu adalimumab (N = 582) eftir slembiröðun fengu 80 mg í viku 0 og 40 mg í viku 1, síðan 40 mg aðra hverja viku út viku 48 (VOYAGE 1) og viku 23 (VOYAGE 2). Sjúklingar sem fengu lyfleysu (N = 422) eftir slembiröðun, fengu guselkumab 100 mg í viku 16, 20 og á 8 vikna fresti eftir það í báðum rannsóknunum. Í VOYAGE 1 byrjuðu allir sjúklingar, einnig þeir sem fengu adalimumab eftir slembiröðun í viku 0, á að fá guselkumab á 8 vikna fresti í viku 52 í opinri rannsókn. Í VOYAGE 2 var sjúklingum, sem fengu guselkumab eftir slembiröðun í viku 0 og sýndu svörun á PASI 90 (*Psoriasis Area and Severity Index*) í viku 28, slembiraðað á nýjan leik, annaðhvort til að halda áfram meðferð með guselkumabi á 8 vikna fresti (viðhaldsmeðferð) eða til að fá lyfleysu (meðferð hætt). Hjá sjúklingum sem höfðu hætt meðferð með guselkumabi var meðferð hafin á ný (fengu skammt þegar meðferð hófst að nýju, 4 vikum síðar og eftir það á 8 vikna fresti) þegar þeir höfðu tapað að minnsta kosti 50% af PASI ávinningnum sem þeir náðu í viku 28. Sjúklingar sem fengu adalimumab eftir slembiröðun í viku 0 og sem svöruðu ekki meðferð samkvæmt PASI 90, fengu guselkumab í viku 28, 32 og eftir það á 8 vikna fresti. Í VOYAGE 2 byrjuðu allir sjúklingar á að fá guselkumab á 8 vikna fresti í viku 76 í opinri rannsókn.

Einkenni sjúkdóms í upphafi rannsóknar voru sambærileg hjá rannsóknarþýðinu í VOYAGE 1 og 2 með miðgildi líkamsyfirborðs 22% og 24%, upphafsmiðgildi PASI skors 19 í báðum rannsóknum, upphafsmiðgildi DLQI (*dermatology quality of life index*) skors 14 og 14,5, IGA (*Investigator Global Assessment*) alvarleikaskor 25% og 23% við upphaf og saga um sóraliðagigt lá fyrir hjá 19% og 18% sjúklinganna, tilgreint í sömu röð.

Af öllum sjúklingunum sem tóku þátt í VOYAGE 1 og 2 höfðu 32% og 29% hvorki fengið áður hefðbundna altæka meðferð né meðferð með líffræðilegum lyfjum, 54% og 57% höfðu áður fengið ljósamedferð og 62% og 64% höfðu áður fengið hefðbundna altæka meðferð, tilgreint í sömu röð. Í báðum rannsóknum höfðu 21% áður fengið meðferð með líffræðilegum lyfjum, þar með talin 11% sem höfðu fengið að minnsta kosti einu sinni TNF-alfa hemla og 10% sem höfðu fengið IL-12/IL-23 hemil.

Verkun guselkumabs var metin með tilliti til húðsjúkdóms í heild, svæðisbundins sjúkdóms (hársvörður, hendur og fætur, og neglur) og lífsgæða og niðurstöðu að mati sjúklings. Samhliða aðalendapunktur í VOYAGE 1 og 2 voru hlutfall sjúklunga sem náðu IGA skori „ekki til staðar“ eða „minniháttar“ (IGA 0/1) og svörun samkvæmt PASI 90 í viku 16, samanborið við lyfleysu (sjá töflu 3).

### Húðsjúkdómur í heild

Meðferð með guselkumabi leiddi til til marktæks ávinnings í mælingum á virkni sjúkdóms samanborið við lyfleysu og adalimumab í viku 16 og samanborið við adalimumab í viku 24 og 48. Lykilniðurstöður verkunar fyrir aðalendapunkt og helstu aukaendapunkta eru sýndar í töflu 3 hér fyrir neðan.

**Tafla 3: Samantekt á klínískri svörun í VOYAGE 1 og VOYAGE 2**

|                | Fjöldi sjúklunga (%)  |                         |                         |                       |                         |                         |
|----------------|-----------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------|-------------------------|-------------------------|
|                | VOYAGE 1              |                         |                         | VOYAGE 2              |                         |                         |
|                | Lyfleysa<br>(N = 174) | guselkumab<br>(N = 329) | adalimumab<br>(N = 334) | Lyfleysa<br>(N = 248) | guselkumab<br>(N = 496) | adalimumab<br>(N = 248) |
| <b>Vika 16</b> |                       |                         |                         |                       |                         |                         |
| PASI 75        | 10 (5,7)              | 300 (91,2) <sup>a</sup> | 244 (73,1) <sup>b</sup> | 20 (8,1)              | 428 (86,3) <sup>a</sup> | 170 (68,5) <sup>b</sup> |
| PASI 90        | 5 (2,9)               | 241 (73,3) <sup>c</sup> | 166 (49,7) <sup>b</sup> | 6 (2,4)               | 347 (70,0) <sup>c</sup> | 116 (46,8) <sup>b</sup> |
| PASI 100       | 1 (0,6)               | 123 (37,4) <sup>a</sup> | 57 (17,1) <sup>d</sup>  | 2 (0,8)               | 169 (34,1) <sup>a</sup> | 51 (20,6) <sup>d</sup>  |
| IGA 0/1        | 12 (6,9)              | 280 (85,1) <sup>c</sup> | 220 (65,9) <sup>b</sup> | 21 (8,5)              | 417 (84,1) <sup>c</sup> | 168 (67,7) <sup>b</sup> |
| IGA 0          | 2 (1,1)               | 157 (47,7) <sup>a</sup> | 88 (26,3) <sup>d</sup>  | 2 (0,8)               | 215 (43,3) <sup>a</sup> | 71 (28,6) <sup>d</sup>  |

|                |   |            |                         |   |            |                         |
|----------------|---|------------|-------------------------|---|------------|-------------------------|
| <b>Vika 24</b> |   |            |                         |   |            |                         |
| PASI 75        | - | 300 (91,2) | 241 (72,2) <sup>c</sup> | - | 442 (89,1) | 176 (71,0) <sup>c</sup> |
| PASI 90        | - | 264 (80,2) | 177 (53,0) <sup>b</sup> | - | 373 (75,2) | 136 (54,8) <sup>b</sup> |
| PASI 100       | - | 146 (44,4) | 83 (24,9) <sup>c</sup>  | - | 219 (44,2) | 66 (26,6) <sup>c</sup>  |
| IGA 0/1        | - | 277 (84,2) | 206 (61,7) <sup>b</sup> | - | 414 (83,5) | 161 (64,9) <sup>b</sup> |
| IGA 0          | - | 173 (52,6) | 98 (29,3) <sup>b</sup>  | - | 257 (51,8) | 78 (31,5) <sup>b</sup>  |
| <b>Vika 48</b> |   |            |                         |   |            |                         |
| PASI 75        | - | 289 (87,8) | 209 (62,6) <sup>c</sup> | - | -          | -                       |
| PASI 90        | - | 251 (76,3) | 160 (47,9) <sup>b</sup> | - | -          | -                       |
| PASI 100       | - | 156 (47,4) | 78 (23,4) <sup>c</sup>  | - | -          | -                       |
| IGA 0/1        | - | 265 (80,5) | 185 (55,4) <sup>b</sup> | - | -          | -                       |
| IGA 0          | - | 166 (50,5) | 86 (25,7) <sup>b</sup>  | - | -          | -                       |

<sup>a</sup>  $p < 0,001$  fyrir samanburð á guselkumabi og lyfleysu.

<sup>b</sup>  $p < 0,001$  fyrir samanburð á guselkumabi og adalimumabi fyrir helstu aukaendapunkta.

<sup>c</sup>  $p < 0,001$  fyrir samanburð á guselkumabi og lyfleysu í samhliða aðalendapunktum.

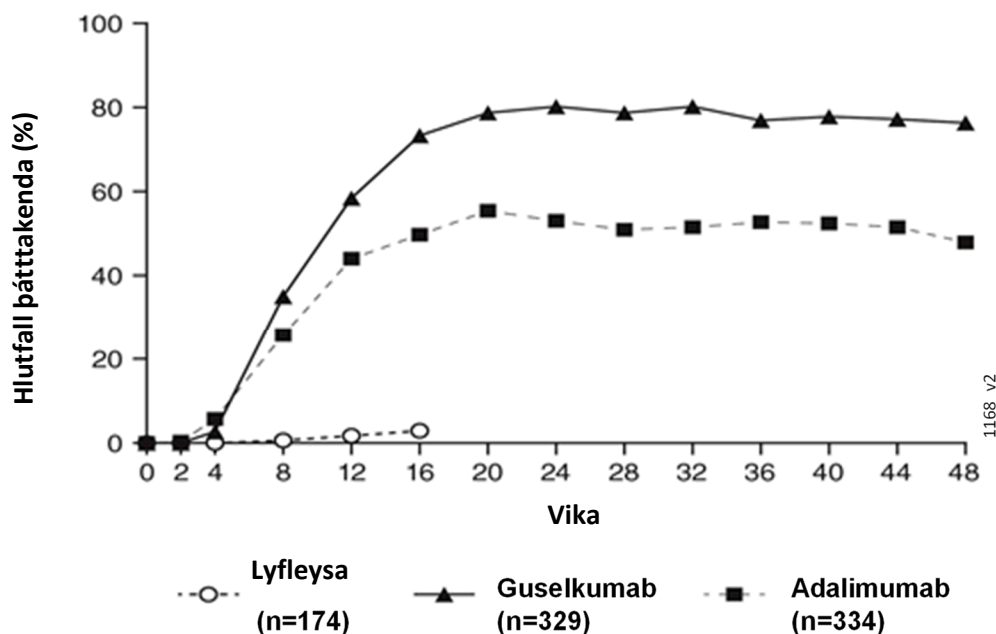
<sup>d</sup> samanburður á guselkumabi og adalimumabi var ekki gerður.

<sup>e</sup>  $p < 0,001$  fyrir samanburð á guselkumabi og adalimumabi.

### Svörun með tímanum

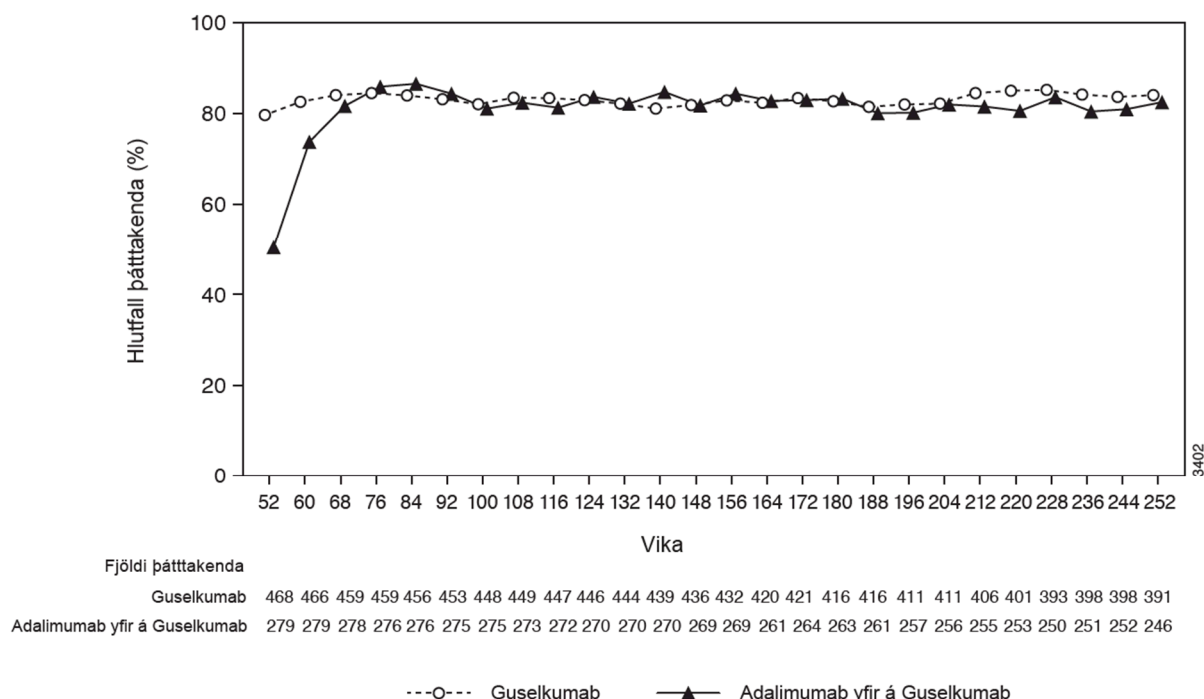
Verkun guselkumabs kom fljótt í ljós með marktækt hærra hlutfall ávinnings í PASI strax í viku 2 ( $p < 0,001$ ) samanborið við lyfleysu. Hlutfall sjúklinga sem náði PASI 90 svörun var tölulega hærra fyrir guselkumab en adalimumab frá og með viku 8 og munurinn náði hámarki í kringum viku 20 (VOYAGE 1 og 2) og hélst út viku 48 (VOYAGE 1) (sjá mynd 1).

**Mynd 1: Hlutfall sjúklinga sem náðu PASI 90 svörun í heimsóknunum út viku 48 (sjúklingum slembiraðað í viku 0) í VOYAGE 1**



Í VOYAGE 1 sýndu sjúklingar, sem fengu samfellda meðferð með guselkumabi, PASI 90 svörunartíðni sem hélst frá viku 52 og út viku 252. Hjá sjúklingum sem var slembiraðað til að fá adalimumab í viku 0 og skiptu yfir í guselkumab í viku 52, jókst PASI 90 svörunartíðnin frá viku 52 og út viku 76 og hélst síðan út viku 252 (sjá mynd 2).

## Mynd 2: Hlutfall sjúklinga sem náðu PASI 90 svörun í heimsóknnum í opna fasanum í VOYAGE 1



Sýnt var fram á verkun og öryggi guselkumabs óháð aldri, kyni, kynþætti, líkamspunga, staðsetningu skellusóra, alvarleika PASI við upphaf, hvort sóraliðagigt væri samhliða og fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi. Guselkumab var gagnlegt sjúklingum sem höfðu ekki fengið meðferð áður með hefðbundnum altækum lyfjum eða líffræðilegum lyfjum og þeim sem höfðu áður fengið meðferð með líffræðilegum lyfjum.

Í VOYAGE 2 sýndu 88,6% sjúklinga á viðhaldsmeðferð með guselkumabi PASI 90 svörun í viku 48 samanborið við 36,8% sjúklinga sem teknir voru af meðferð í viku 28 ( $p < 0,001$ ). Tap á PASI 90 svörun sást strax 4 vikum eftir að meðferð með guselkumabi var hætt og miðgildi tíma fram að því að PASI 90 svörun tapaðist var um það bil 15 vikur. Meðal sjúklinga sem hættu í meðferð og þar sem meðferð með guselkumabi var síðan hafin að nýju náðu 80% aftur PASI 90 svörun, við mat 20 vikum eftir að meðferð var hafin á ný.

Meðal 112 sjúklinga sem fengu adalimumab eftir slembiröðun í VOYAGE 2, sem náðu ekki PASI 90 svörun í viku 28, náðu 66% PASI 90 svörun eftir 20 vikna meðferð með guselkumabi og 76% eftir 44 vikna meðferð. Þar að auki, meðal 95 sjúklinga sem fengu guselkumab eftir slembiröðun í VOYAGE 2 og náðu ekki PASI 90 svörun í viku 28, náðu 36% PASI 90 svörun eftir 20 vikna viðbótarmeðferð með guselkumabi og 41% eftir 44 vikna viðbótarmeðferð. Engar nýjar upplýsingar varðandi öryggi komu fram hjá sjúklingum þegar skipt var úr adalimumabi yfir í guselkumab.

### Svæðisbundinn sjúkdómur

Í VOYAGE 1 og 2 kom fram marktækur ávinningur við sóra í hársverði, höndum og fótum og nöglum (mælt með ss-IGA [*Scalp-specific Investigator Global Assessment*], hf-PGA [*Scalp-specific Investigator Global Assessment*], hf-PGA [*Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet*], f-PGA [*Fingernail Physician's Global Assessment*] og NAPSÍ [*Nail Psoriasis Severity Index*] hjá sjúklingum sem fengu meðferð með guselkumabi samanborið við sjúklinga sem fengu meðferð með lyfleysu í viku 16 ( $p \leq 0,001$ , tafla 4). Guselkumab sýndi yfirburði samanborið við adalimumab fyrir sóra í hársverði og höndum og fótum í viku 24 (VOYAGE 1 og 2) og í viku 48 (VOYAGE 1) ( $p < 0,001$ , að frátöldum handa- og fótasóra í viku 24 [VOYAGE 2] og viku 48 [VOYAGE 1],  $p < 0,05$ ).

**Tafla 4: Samantekt á svörun svæðisbundins sjúkdóms í VOYAGE 1 og VOYAGE 2**

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

<sup>a</sup> Felur aðeins í sér sjúklinga með upphafsgildi ss-IGA, f-PGA, hf-PGA skor  $\geq 2$  eða NAPSI  $> 0$ .

<sup>b</sup> Felur aðeins í sér sjúklinga sem náðu  $\geq 2$ -stiga ávinningi í ss-IGA og/eða hf-PGA miðað við upphaf.

<sup>c</sup>  $p < 0,001$  fyrir samanburð á guselkumabi og lyfleysu fyrir helstu aukaendapunkta.

<sup>d</sup> samanburður á milli guselkumabs og adalimumabs var ekki gerður.

<sup>e</sup>  $p < 0,001$  fyrir samanburð á milli guselkumabs og lyfleysu.

#### Heilsutengd lífsgæði / Niðurstöður tilkynntar af sjúklingum

Marktækt meiri ávinningur í heilsutengdum lífsgæðum kom fram yfir VOYAGE 1 og 2 samkvæmt DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) og í tilkynningum sjúklinga um einkenni (kláði, verkur, sviði, stíngur og herpingur í húð) og teikn (þurr húð, sprungur, hrúður, losun eða flögnun, roði og blæðing) sóra samkvæmt PSSD (*Psoriasis Symptoms and Signs Diary*) mælingu hjá sjúklingum sem fengu guselkumab samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu í viku 16 (tafla 5). Merki um ávinning í niðurstöðum sem sjúklingar tilkynntu héldust út viku 24 (VOYAGE 1 og 2) og viku 48 (VOYAGE 1). Í VOYAGE 1 hélst þessi ávinningur í opna fasanum út viku 252 hjá sjúklingum sem fengu samfellda meðferð með guselkumabi (tafla 6).

**Tafla 5: Samantekt á niðurstöðum sem sjúklingar tilkynntu um í viku 16 í VOYAGE 1 og VOYAGE 2**

|                                                                                   | VOYAGE 1   |                          |                         | VOYAGE 2   |                          |                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------------------|-------------------------|------------|--------------------------|-------------------------|
|                                                                                   | Lyfleysa   | guselkumab               | adalimumab              | Lyfleysa   | guselkumab               | adalimumab              |
| <b>DLQI, sjúklingar með upphafsskor</b>                                           | 170        | 322                      | 328                     | 248        | 495                      | 247                     |
| Breyting frá upphafsgildi, meðaltal (staðalfrávik)                                |            |                          |                         |            |                          |                         |
| Vika 16                                                                           | -0,6 (6,4) | -11,2 (7,2) <sup>c</sup> | -9,3 (7,8) <sup>b</sup> | -2,6 (6,9) | -11,3 (6,8) <sup>c</sup> | -9,7 (6,8) <sup>b</sup> |
| <b>PSSD einkennaskor, sjúklingar með upphafsskor <math>&gt; 0</math></b>          | 129        | 248                      | 273                     | 198        | 410                      | 200                     |
| Einkennaskor = 0, n (%)                                                           |            |                          |                         |            |                          |                         |
| Vika 16                                                                           | 1 (0,8)    | 67 (27,0) <sup>a</sup>   | 45 (16,5) <sup>b</sup>  | 0          | 112 (27,3) <sup>a</sup>  | 30 (15,0) <sup>b</sup>  |
| <b>PSSD skor annarra einkenna, sjúklingar með upphafsskor <math>&gt; 0</math></b> | 129        | 248                      | 274                     | 198        | 411                      | 201                     |
| Skor annarra einkenna = 0, n (%)                                                  |            |                          |                         |            |                          |                         |
| Vika 16                                                                           | 0          | 50 (20,2) <sup>a</sup>   | 32 (11,7) <sup>b</sup>  | 0          | 86 (20,9) <sup>a</sup>   | 21 (10,4) <sup>b</sup>  |

<sup>a</sup>  $p < 0,001$  fyrir samanburð á guselkumabi og lyfleysu.

<sup>b</sup> samanburður á guselkumabi og adalimumabi var ekki gerður.

<sup>c</sup>  $p < 0,001$  fyrir samanburð á guselkumabi og lyfleysu fyrir helstu aukaendapunkta.

**Tafla 6: Samantekt á niðurstöðum sem sjúklingar tilkynntu um í opna fasanum í VOYAGE 1**

|                                                                      | guselkumab     |                |                | adalimumab-guselkumab |                |                |
|----------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|-----------------------|----------------|----------------|
|                                                                      | Vika 76        | Vika 156       | Vika 252       | Vika 76               | Vika 156       | Vika 252       |
| <b>DLQI skor &gt; 1 í upphafi, n</b>                                 | 445            | 420            | 374            | 264                   | 255            | 235            |
| <b>Sjúklingar með DLQI 0/1</b>                                       | 337<br>(75,7%) | 308<br>(73,3%) | 272<br>(72,7%) | 198<br>(75,0%)        | 190<br>(74,5%) | 174<br>(74,0%) |
| <b>PSSD einkennaskor, sjúklingar með upphafsskor &gt; 0</b>          | 347            | 327            | 297            | 227                   | 218            | 200            |
| <b>Einkennaskor = 0, n (%)</b>                                       | 136<br>(39,2%) | 130<br>(39,8%) | 126<br>(42,4%) | 99<br>(43,6%)         | 96<br>(44,0%)  | 96<br>(48,0%)  |
| <b>PSSD skor annarra einkenna, sjúklingar með upphafsskor &gt; 0</b> | 347            | 327            | 297            | 228                   | 219            | 201            |
| <b>Skor annarra einkenna = 0, n (%)</b>                              | 102<br>(29,4%) | 94<br>(28,7%)  | 98<br>(33,0%)  | 71<br>(31,1%)         | 69<br>(31,5%)  | 76<br>(37,8%)  |

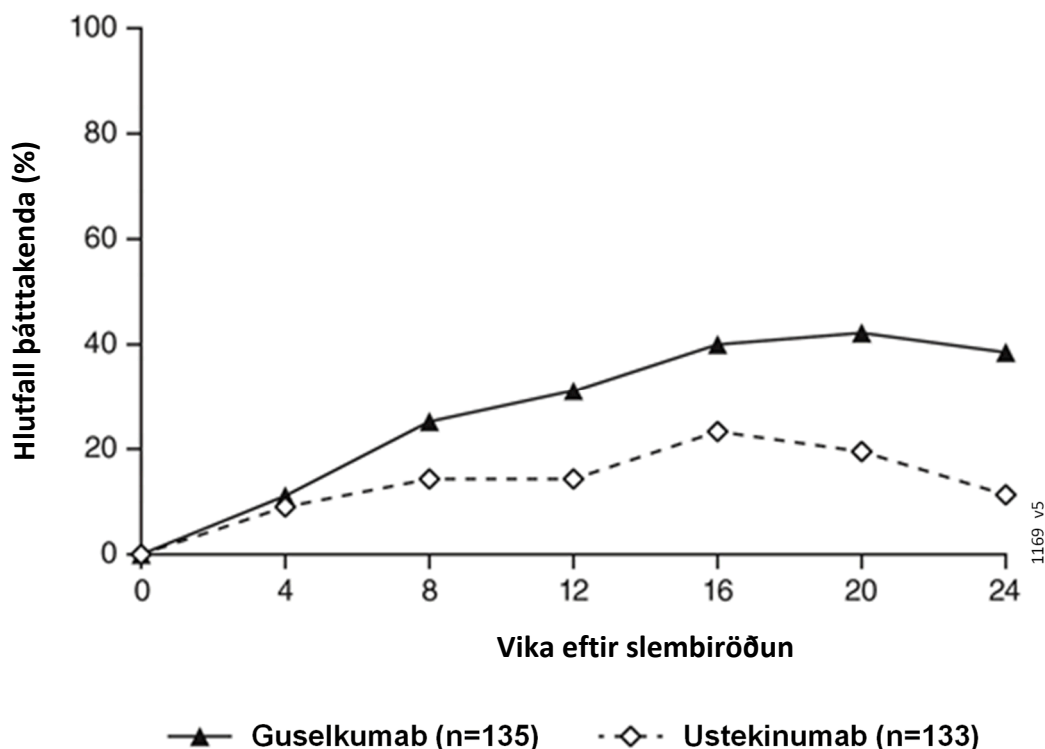
Í VOYAGE 2 fengu sjúklingar sem fengu guselkumab marktækt meiri ávinning miðað við upphafsgildi samanborið við lyfleysu með tilliti til heilsutengdra lífsgæða, kvíða og þunglyndis og takmarkana til vinnu í viku 16, mælt með 36-atriða styttri útgáfu (SF-36) spurningakönnunar um heilbrigði, HADS (*Hospital Anxiety and Depression Scale*) og WLQ (*Work Limitations Questionnaire*). Ávinningur samkvæmt SF-36, HADS og WLQ hélst allur út viku 48 og í opna fasanum út viku 252 hjá sjúklingum sem slembiræðið var til að fá viðhaldsmeðferð í viku 28.

#### NAVIGATE

Í NAVIGATE rannsókninni var verkun guselkumabs könnuð hjá sjúklingum sem fengu ófullnægjandi svörun (þ.e. höfðu ekki náð „ekki til staðar“ eða „minniháttar“ svörun skilgreint sem IGA  $\geq 2$ ) með ustekinumabi í viku 16. Allir sjúklingar ( $N = 871$ ) fengu í opinni rannsókn ustekinumab ( $45 \text{ mg} \leq 100 \text{ kg}$  og  $90 \text{ mg} > 100 \text{ kg}$ ) í viku 0 og 4. Í viku 16 var 268 sjúklingum með IGA skor  $\geq 2$  slembiræðið til að halda áfram meðferð með ustekinumabi ( $N = 133$ ) á 12 vikna fresti eða hefja meðferð með guselkumabi ( $N = 135$ ) í viku 16, 20 og á 8 vikna fresti eftir það. Upphafseinkenni slembiræðra sjúklinga voru svipuð og í VOYAGE 1 og 2.

Aðalendapunktur eftir slembiröðun var sá fjöldi heimsókna eftir slembiröðun á milli viku 12 og 24 þar sem sjúklingar höfðu náð IGA 0/1 skori og fengið  $\geq 2$  stiga ávinning. Sjúklingar voru rannsakaðir með fjögurra vikna millibili í fjórum heimsóknum alls. Meðal sjúklinga sem höfðu ófullnægjandi svörun með ustekinumabi, á þeim tíma sem slembiröðun var gerð, kom fram marktækt meiri ávinningur verkunar hjá sjúklingum þar sem skipt var í meðferð með guselkumabi samanborið við sjúklinga sem héldu áfram meðferð með ustekinumabi. Á milli 12 og 24 vikum eftir slembiröðun höfðu sjúklingar sem fengu guselkumab tvisvar sinnum oftár náð IGA 0/1 skori ásamt  $\geq 2$  stiga ávinningi en sjúklingar sem fengu ustekinumab (meðaltal 1,5 á móti 0,7 heimsóknum,  $p < 0,001$ ). Tólf vikum eftir slembiröðun náði auk þess herra hlutfall sjúklinga sem fékk guselkumab ávinningi í IGA 0/1 skori samanborið við sjúklinga sem fengu ustekinumab (31,1% samanborið við 14,3%,  $p = 0,001$ ) og PASI 90 svörun (48% samanborið við 23%,  $p < 0,001$ ). Munur í svörun kom fram strax 4 vikum eftir að slembiröðun var gerð (11,1% og 9,0%) og náði hámarki 24 vikum eftir að slembiröðun var gerð (sjá mynd 3). Ekkert nýtt kom fram varðandi öryggi hjá sjúklingum þar sem skipt var úr ustekinumabi í guselkumab.

**Mynd 3: Hlutfall sjúklinga sem náðu IGA skori „ekki til staðar“ (0) eða „minniháttar“ (1) og að minnsta kosti 2 stiga ávinningi í IGA í heimsóknunum frá viku 0 út viku 24 eftir slembiröðun í NAVIGATE**



#### ECLIPSE

Öryggi og verkun guselkumabs voru einnig rannsökuð í tvíblindri rannsókn með samanburði við secukinumab. Sjúklingum var slembiraðað til þess að fá guselkumab (N = 534, 100 mg í viku 0, 4 og síðan á 8 vikna fresti eftir það) eða secukinumab (N = 514, 300 mg í viku 0, 1, 2, 3, 4 og síðan á 4 vikna fresti eftir það). Síðasti skammturinn var í viku 44 fyrir báða meðferðarhópa.

Einkenni sjúkdóms í upphafi rannsóknar voru sambærileg, þýðið var með miðlungsmikinn til verulegan skellusóra með miðgildi líkamsyfirborðs 20%, miðgildi PASI skors 18 og IGA skor sem telst alvarlegt hjá 24% sjúklinga.

Guselkumab sýndi yfirburði fram yfir secukinumab samkvæmt aðalendpunkti sem var PASI 90 svörun í viku 48 (84,5% á móti 70,0%,  $p < 0,001$ ). Samanburður á PASI svörunarhlutfalli er sýndur í töflu 7.

**Tafla 7: PASI svörunarhlutfall í ECLIPSE**

|                                          | Fjöldi sjúklinga (%)     |                       |
|------------------------------------------|--------------------------|-----------------------|
|                                          | guselkumab (N = 534)     | secukinumab (N = 514) |
| <b>Aðalendapunktur</b>                   |                          |                       |
| PASI 90 svörun í viku 48                 | 451 (84,5%) <sup>a</sup> | 360 (70,0%)           |
| <b>Helstu aukaendapunktur</b>            |                          |                       |
| PASI 75 svörun í bæði viku 12 og viku 48 | 452 (84,6%) <sup>b</sup> | 412 (80,2%)           |
| PASI 75 svörun í viku 12                 | 477 (89,3%) <sup>c</sup> | 471 (91,6%)           |
| PASI 90 svörun í viku 12                 | 369 (69,1%) <sup>c</sup> | 391 (76,1%)           |
| PASI 100 svörun í viku 48                | 311 (58,2%) <sup>c</sup> | 249 (48,4%)           |

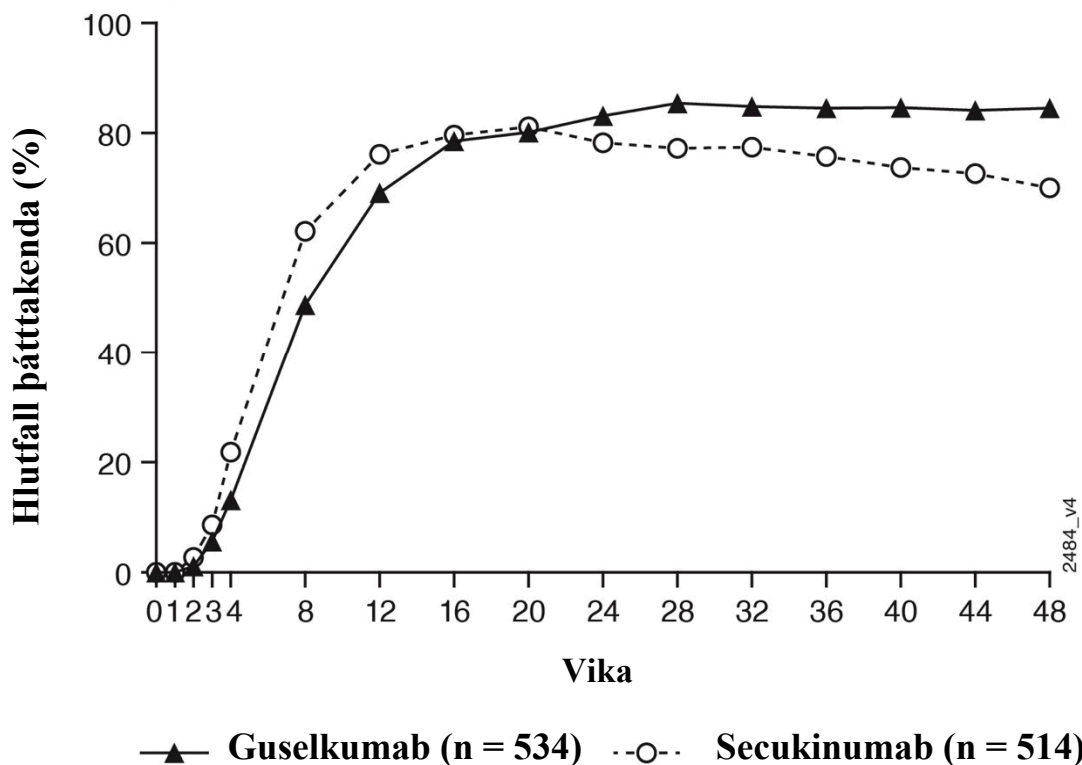
<sup>a</sup>  $p < 0,001$  fyrir yfirburði

<sup>b</sup>  $p < 0,001$  fyrir jafngildi,  $p = 0,062$  fyrir yfirburði

<sup>c</sup> formleg tölfræðiprófun var ekki framkvæmd

PASI 90 svörunarhlutfall fyrir guselkumab og secukinumab út viku 48 er sýnt á mynd 4.

**Mynd 4: Hlutfall sjúklinga sem náðu PASI 90 svörun í heimsóknum út viku 48 (sjúklingum slembiraðað í viku 0) í ECLIPSE**



#### Sóraliðagigt

Sýnt hefur verið fram á að guselkumab dregur úr teiknum og einkennum, bætir líkamlega virkni og heilsutengd lífsgæði og dregur úr tíðni versunar útlægra liðskemmda hjá fullorðnum sjúklingum með virka sóraliðagigt.

#### *DISCOVER 1 og DISCOVER 2*

Í tveimur slembiröðuðum, tvíblindum 3. stigs samanburðarrannsóknum með lyfleysu (DISCOVER 1 og DISCOVER 2) var verkun og öryggi guselkumabs metið samanborið við lyfleysu hjá fullorðnum sjúklingum með virka sóraliðagigt ( $\geq 3$  bólgur og  $\geq 3$  aumir liðir og C-viðbragðsprótein (CRP) gildi  $\geq 0,3$  mg/dl í DISCOVER 1 og  $\geq 5$  bólgur og  $\geq 5$  aumir liðir og CRP gildi  $\geq 0,6$  mg/dl í DISCOVER 2), þrátt fyrir meðferð með hefðbundnu tilbúnu sjúkdómstemplandi gigtarlyfi (*conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug* [csDMARD]), apremilasti eða bólgueyðandi verkjalyfi (NSAID). Sjúklingar í þessum rannsóknum voru greindir með sóraliðagigt byggt á CASPAR (*Classification criteria for Psoriatic Arthritis*) og var miðgildi tímalengdar 4 ár. Sjúklingar með mismunandi undirtegundir af sóraliðagigt tóku þátt í báðum rannsóknum, þ.m.t. fjölliðagigt (*polyarticular arthritis*) án iktarhnúta (40%), hryggliðabólgu (*spondylitis*) ásamt útlægri liðbólgu (30%), ósamhverfa útlæga liðbólgu (23%), kvilla í fjarliðum fingra og tóa (*distal interphalangeal involvement*) (7%) og skemmandi liðagigt (*arthritis mutilans*) (1%). Meira en 65% sjúklinganna voru með festubólgu (*enthesitis*) og meira en 42% með kjúkubólgu (*dactylitis*) í upphafi og meira en 75% sjúklinga voru með sora í húð  $\geq 3\%$  líkamsyfirborðs. Í DISCOVER 1 og DISCOVER 2 voru 381 og 739 sjúklingar rannsakaðir, tilgreint í sömu röð, sem fengu meðferð með guselkumabi 100 mg gefnum í viku 0 og viku 4 og á 8 vikna fresti í kjölfarið eða guselkumabi 100 mg á 4 vikna fresti eða lyfleysu. Í viku 24 skiptu þeir sem fengu lyfleysu í báðum rannsóknum yfir í að fá guselkumab 100 mg á 4 vikna fresti. U.þ.b. 58% sjúklinga í báðum rannsóknum héldu áfram að fá stöðuga skammta af metótrexati ( $\leq 25$  mg/viku).



Í báðum rannsóknum höfðu yfir 90% sjúklinga áður fengið meðferð með csDMARD. Í DISCOVER 1 höfðu 31% sjúklinga áður fengið meðferð með TNF $\alpha$ -hemli. Enginn sjúklinganna í DISCOVER 2 hafði áður fengið meðferð með líffræðilegum lyfjum.

#### Teikn og einkenni

Meðferð með guselkumabi leiddi til marktæks ávinnings í mælingum á virkni sjúkdóms samanborið við lyfleysu í viku 24. Aðalendapunkturinn í báðum rannsóknum var hlutfall sjúklinga sem náði ACR (*American College of Rheumatology*) 20 svörun í viku 24. Lykilniðurstöður verkunar eru sýndar í töflu 8.

**Tafla 8: Klínísk svörun í DISCOVER 1 og DISCOVER 2**

| Tala 6: Klínísk svörun í DISCOVER 1 og DISCOVER 2                 |                       |                                                          |                                                          |                       |                                                          |                                                          |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
|                                                                   |                       | DISCOVER 1                                               |                                                          |                       | DISCOVER 2                                               |                                                          |
|                                                                   | Lyfleysa<br>(N = 126) | guselkumab<br>100 mg á<br>8 vikna<br>fresti<br>(N = 127) | guselkumab<br>100 mg á<br>4 vikna<br>fresti<br>(N = 128) | Lyfleysa<br>(N = 246) | guselkumab<br>100 mg á<br>8 vikna<br>fresti<br>(N = 248) | guselkumab<br>100 mg á<br>4 vikna<br>fresti<br>(N = 245) |
| <b>ACR 20 svörun</b>                                              |                       |                                                          |                                                          |                       |                                                          |                                                          |
| Vika 16                                                           | 25,4%                 | 52,0% <sup>b</sup>                                       | 60,2% <sup>b</sup>                                       | 33,7%                 | 55,2% <sup>g</sup>                                       | 55,9% <sup>c</sup>                                       |
| Mismunur frá<br>lyfleysu (95% CI)                                 | -                     | 26,7<br>(15,3; 38,1)                                     | 34,8<br>(23,5; 46,0)                                     | -                     | 21,5<br>(13,1; 30,0)                                     | 22,2<br>(13,7; 30,7)                                     |
| Vika 24                                                           | 22,2%                 | 52,0% <sup>a</sup>                                       | 59,4% <sup>a</sup>                                       | 32,9%                 | 64,1% <sup>a</sup>                                       | 63,7% <sup>a</sup>                                       |
| Mismunur frá<br>lyfleysu (95% CI)                                 | -                     | 29,8<br>(18,6; 41,1)                                     | 37,1<br>(26,1; 48,2)                                     | -                     | 31,2<br>(22,9; 39,5)                                     | 30,8<br>(22,4; 39,1)                                     |
| <b>ACR 50 svörun</b>                                              |                       |                                                          |                                                          |                       |                                                          |                                                          |
| Vika 16                                                           | 12,7%                 | 22,8% <sup>d</sup>                                       | 26,6% <sup>c</sup>                                       | 9,3%                  | 28,6% <sup>g</sup>                                       | 20,8% <sup>c</sup>                                       |
| Mismunur frá<br>lyfleysu (95% CI)                                 | -                     | 10,2<br>(1,0; 19,3)                                      | 13,9<br>(4,4; 23,4)                                      | -                     | 19,3<br>(12,6; 25,9)                                     | 11,5<br>(5,2; 17,7)                                      |
| Vika 24                                                           | 8,7%                  | 29,9% <sup>b</sup>                                       | 35,9% <sup>b</sup>                                       | 14,2%                 | 31,5% <sup>g</sup>                                       | 33,1% <sup>c</sup>                                       |
| Mismunur frá<br>lyfleysu (95% CI)                                 | -                     | 21,4<br>(12,1; 30,7)                                     | 27,2<br>(17,6; 36,8)                                     | -                     | 17,2<br>(10,0; 24,4)                                     | 18,8<br>(11,5; 26,1)                                     |
| <b>ACR 70 svörun</b>                                              |                       |                                                          |                                                          |                       |                                                          |                                                          |
| Vika 24                                                           | 5,6%                  | 11,8% <sup>d</sup>                                       | 20,3% <sup>b</sup>                                       | 4,1%                  | 18,5% <sup>g</sup>                                       | 13,1% <sup>c</sup>                                       |
| Mismunur frá<br>lyfleysu (95% CI)                                 | -                     | 6,4<br>(-0,3; 13,1)                                      | 14,8<br>(6,9; 22,7)                                      | -                     | 14,5<br>(9,1; 19,9)                                      | 9,0<br>(4,1; 13,8)                                       |
| <b>DAS 28 (CRP) LS meðalbreyting<sup>i</sup> frá upphafsgildi</b> |                       |                                                          |                                                          |                       |                                                          |                                                          |
| Vika 24 <sup>c</sup>                                              | -0,70                 | -1,43 <sup>b</sup>                                       | -1,61 <sup>b</sup>                                       | -0,97                 | -1,59 <sup>b</sup>                                       | -1,62 <sup>b</sup>                                       |
| Mismunur frá<br>lyfleysu (95% CI)                                 | -                     | -0,73<br>(-0,98; -0,48)                                  | -0,91<br>(-1,16; -0,66)                                  | -                     | -0,61<br>(-0,80; -0,43)                                  | -0,65<br>(-0,83; -0,47)                                  |
| <b>Lágmarksvirkni sjúkdóms (MDA)</b>                              |                       |                                                          |                                                          |                       |                                                          |                                                          |
| Vika 24                                                           | 11,1%                 | 22,8% <sup>f</sup>                                       | 30,5% <sup>e</sup>                                       | 6,1%                  | 25,0% <sup>e</sup>                                       | 18,8% <sup>e</sup>                                       |
| Mismunur frá<br>lyfleysu (95% CI)                                 | -                     | 11,9<br>(2,9; 20,9)                                      | 19,3<br>(9,7; 28,9)                                      | -                     | 18,9<br>(12,8; 25,0)                                     | 12,7<br>(7,0; 18,4)                                      |
| <b>Sjúklingar með ≥ 3% líkamsyfirborðs og IGA ≥ 2</b>             |                       |                                                          |                                                          |                       |                                                          |                                                          |
|                                                                   | n = 78                | n = 82                                                   | n = 89                                                   | n = 183               | n = 176                                                  | n = 184                                                  |
| <b>IGA svörun<sup>h</sup></b>                                     |                       |                                                          |                                                          |                       |                                                          |                                                          |
| Vika 24                                                           | 15,4%                 | 57,3% <sup>b</sup>                                       | 75,3% <sup>b</sup>                                       | 19,1%                 | 70,5% <sup>b</sup>                                       | 68,5% <sup>b</sup>                                       |
| Mismunur frá<br>lyfleysu (95% CI)                                 | -                     | 42,0<br>(28,9; 55,1)                                     | 60,0<br>(48,3; 71,8)                                     | -                     | 50,9<br>(42,2; 59,7)                                     | 49,8<br>(41,2; 58,4)                                     |
| <b>PASI 90 svörun</b>                                             |                       |                                                          |                                                          |                       |                                                          |                                                          |
| Vika 16                                                           | 10,3%                 | 45,1% <sup>e</sup>                                       | 52,8% <sup>e</sup>                                       | 8,2%                  | 55,1% <sup>e</sup>                                       | 53,8% <sup>e</sup>                                       |
| Mismunur frá<br>lyfleysu (95% CI)                                 | -                     | 34,9<br>(22,2; 47,6)                                     | 42,6<br>(30,5; 54,8)                                     | -                     | 46,6<br>(38,4; 54,8)                                     | 45,6<br>(37,6; 53,6)                                     |
| Vika 24                                                           | 11,5%                 | 50,0% <sup>e</sup>                                       | 62,9% <sup>e</sup>                                       | 9,8%                  | 68,8% <sup>e</sup>                                       | 60,9% <sup>e</sup>                                       |
| Mismunur frá<br>lyfleysu (95% CI)                                 | -                     | 38,6<br>(25,8; 51,4)                                     | 51,7<br>(39,7; 63,7)                                     | -                     | 58,6<br>(50,6; 66,6)                                     | 51,3<br>(43,2; 59,3)                                     |

- <sup>a</sup>  $p < 0,001$  (aðalendapunktur)
- <sup>b</sup>  $p < 0,001$  (einn af helstu aukaendapunktum)
- <sup>c</sup>  $p = 0,006$  (einn af helstu aukaendapunktum)
- <sup>d</sup> ekki tölfræðilega marktækt  $p = 0,086$  (einn af helstu aukaendapunktum)
- <sup>e</sup> nafngildi  $p < 0,001$
- <sup>f</sup> nafngildi  $p = 0,012$
- <sup>g</sup> ekki formlega prófað í stigveldisprófunum, nafngildi  $p < 0,001$  (einn af helstu aukaendapunktum)
- <sup>h</sup> skilgreint sem IGA svörun 0 (ekki til staðar) eða 1 (minniháttar) og lækkun um  $\geq 2$  stig frá upphafi á IGA sörámalikvarðanum
- <sup>i</sup> LS meðalbreyting = meðalbreyting minnstu fervika

Klínískri svörun var viðhaldið allt til viku 52 metið samkvæmt ACR 20/50/70, DAS 28 (CRP), MDA, IGA og PASI 90 svörunarhlutfalli í DISCOVER 1 og DISCOVER 2 (sjá töflu 9).

**Tafla 9: Klínísk svörun í DISCOVER 1 og DISCOVER 2 í viku 52<sup>a</sup>**

|                                                                                                         | DISCOVER 1                               |                                          | DISCOVER 2                               |                                          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|
|                                                                                                         | guselkumab<br>100 mg á<br>8 vikna fresti | guselkumab<br>100 mg á<br>4 vikna fresti | guselkumab<br>100 mg á<br>8 vikna fresti | guselkumab<br>100 mg á<br>4 vikna fresti |
| <b>ACR 20</b>                                                                                           |                                          |                                          |                                          |                                          |
| Fjöldi <sup>b</sup>                                                                                     | 112                                      | 124                                      | 234                                      | 228                                      |
| % svörun                                                                                                | 67,9%                                    | 75,8%                                    | 79,1%                                    | 75,9%                                    |
| <b>ACR 50</b>                                                                                           |                                          |                                          |                                          |                                          |
| Fjöldi <sup>b</sup>                                                                                     | 113                                      | 124                                      | 234                                      | 228                                      |
| % svörun                                                                                                | 43,4%                                    | 55,6%                                    | 51,3%                                    | 49,1%                                    |
| <b>ACR 70</b>                                                                                           |                                          |                                          |                                          |                                          |
| Fjöldi <sup>b</sup>                                                                                     | 114                                      | 124                                      | 234                                      | 228                                      |
| % svörun                                                                                                | 28,9%                                    | 29,8%                                    | 29,5%                                    | 28,1%                                    |
| <b>DAS 28 (CRP) breyting frá upphafsgildi</b>                                                           |                                          |                                          |                                          |                                          |
| Fjöldi <sup>c</sup>                                                                                     | 112                                      | 123                                      | 234                                      | 227                                      |
| Meðaltal (staðalfrávik)                                                                                 | -2,03 (1,250)                            | -1,99 (1,062)                            | -2,08 (1,121)                            | -2,11 (1,128)                            |
| <b>MDA</b>                                                                                              |                                          |                                          |                                          |                                          |
| Fjöldi <sup>b</sup>                                                                                     | 112                                      | 124                                      | 234                                      | 228                                      |
| % svörun                                                                                                | 33,9%                                    | 40,3%                                    | 32,9%                                    | 36,8%                                    |
| <b>Sjúklingar með <math>\geq 3\%</math> líkamsyfirborðs og IGA <math>\geq 2</math> við upphafsgildi</b> |                                          |                                          |                                          |                                          |
| <b>IGA svörun</b>                                                                                       |                                          |                                          |                                          |                                          |
| Fjöldi <sup>b</sup>                                                                                     | 75                                       | 88                                       | 170                                      | 173                                      |
| % svörun                                                                                                | 69,3%                                    | 83,0%                                    | 77,1%                                    | 84,4%                                    |
| <b>PASI 90</b>                                                                                          |                                          |                                          |                                          |                                          |
| Fjöldi <sup>b</sup>                                                                                     | 75                                       | 88                                       | 170                                      | 173                                      |
| % svörun                                                                                                | 66,7%                                    | 76,1%                                    | 77,1%                                    | 81,5%                                    |

<sup>a</sup> Enginn lyfleysuhópur var til staðar eftir viku 24.

<sup>b</sup> Sjúklingar sem hægt var að meta þar sem staða svörunar kom fram.

<sup>c</sup> Sjúklingar með breytingu frá upphafsgildi.

Klínískri svörun var viðhaldið allt til viku 100 metið samkvæmt ACR 20/50/70, DAS 28 (CRP), MDA, IGA og PASI 90 svörunarhlutfalli í DISCOVER 2 (sjá töflu 10).

**Tafla 10: Klínísk svörun í DISCOVER 2 í viku 100<sup>a</sup>**

|                     | guselkumab<br>100 mg á 8 vikna fresti | guselkumab<br>100 mg á 4 vikna fresti |
|---------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| <b>ACR 20</b>       |                                       |                                       |
| Fjöldi <sup>b</sup> | 223                                   | 219                                   |
| % svörun            | 82,1%                                 | 84,9%                                 |
| <b>ACR 50</b>       |                                       |                                       |
| Fjöldi <sup>b</sup> | 224                                   | 220                                   |

|                                                                                                         |               |               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------|
| % svörun                                                                                                | 60,7%         | 62,3%         |
| <b>ACR 70</b>                                                                                           |               |               |
| Fjöldi <sup>b</sup>                                                                                     | 224           | 220           |
| % svörun                                                                                                | 39,3%         | 38,6%         |
| <b>DAS 28 (CRP) breyting frá upphafsgildi</b>                                                           |               |               |
| Fjöldi <sup>c</sup>                                                                                     | 223           | 219           |
| Meðaltal (staðalfrávik)                                                                                 | -2,37 (1,215) | -2,36 (1,120) |
| <b>MDA</b>                                                                                              |               |               |
| Fjöldi <sup>b</sup>                                                                                     | 224           | 220           |
| % svörun                                                                                                | 44,6%         | 42,7%         |
| <b>Sjúklingar með <math>\geq 3\%</math> líkamsyfirborðs og IGA <math>\geq 2</math> við upphafsgildi</b> |               |               |
| <b>IGA svörun</b>                                                                                       |               |               |
| Fjöldi <sup>b</sup>                                                                                     | 165           | 170           |
| % svörun                                                                                                | 76,4%         | 82,4%         |
| <b>PASI 90</b>                                                                                          |               |               |
| Fjöldi <sup>b</sup>                                                                                     | 164           | 170           |
| % svörun                                                                                                | 75,0%         | 80,0%         |

<sup>a</sup> Enginn lyfleysuhópur var til staðar eftir viku 24.

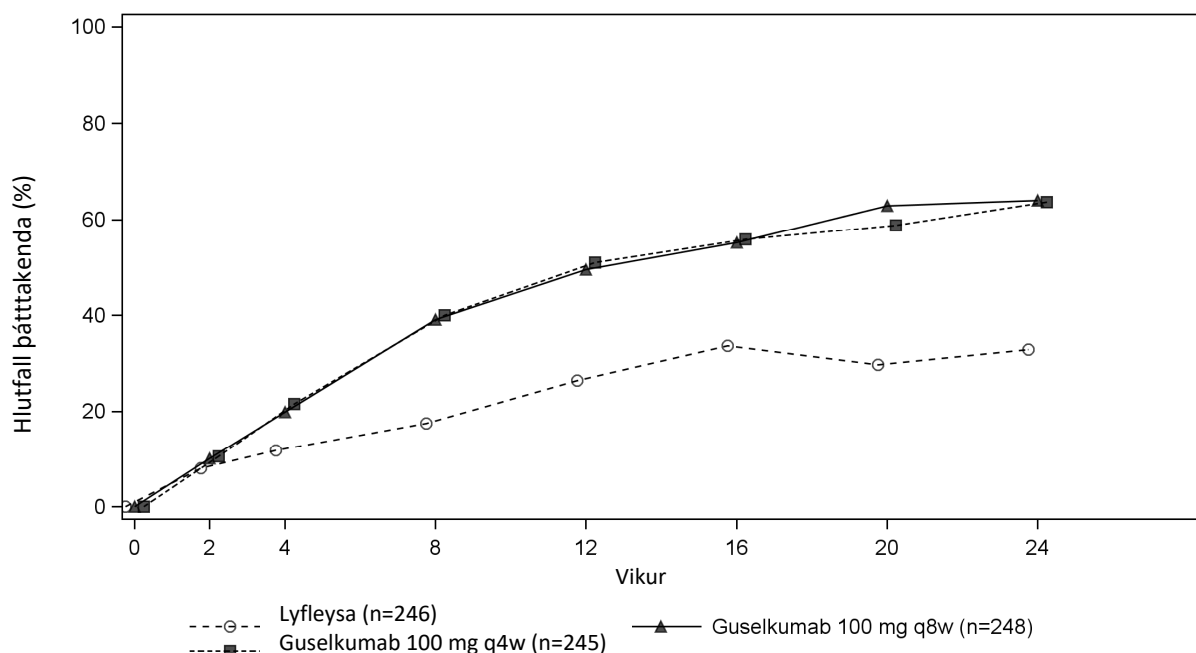
<sup>b</sup> Sjúklingar sem hægt var að meta þar sem staða svörunar kom fram.

<sup>c</sup> Sjúklingar með breytingu frá upphafsgildi.

#### Svörun með tímanum

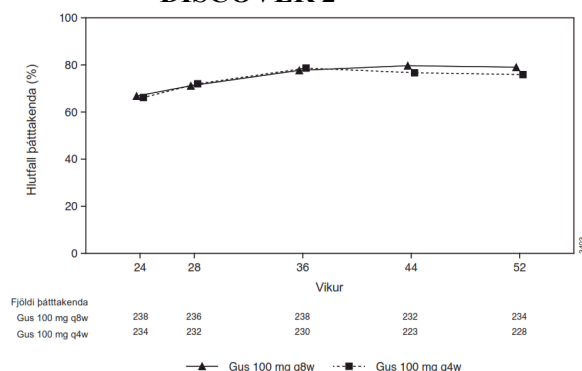
Í DISCOVER 2 sást meiri ACR 20 svörun hjá báðum hópum sem fengu guselkumab samanborið við lyfleysu strax í viku 4 og munurinn á meðferðunum hélt áfram að aukast með tímanum út viku 24 (mynd 5).

**Mynd 5: ACR 20 svörun í heimsóknum út viku 24 í DISCOVER 2**

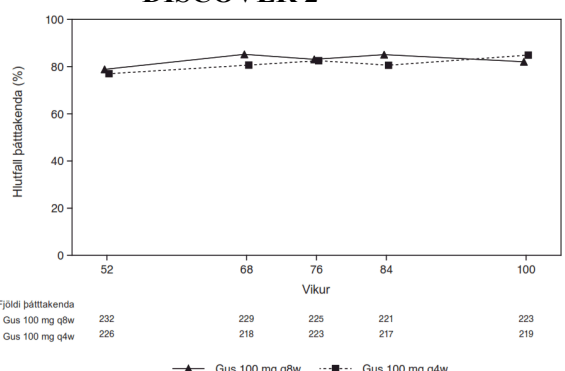


Í DISCOVER 2 var ACR 20 svörun hjá sjúklingum sem fengu samfellda meðferð með guselkumabi í viku 24 viðhaldið frá viku 24 til viku 52 (sjá mynd 6). Hjá sjúklingum sem fengu samfellda meðferð með guselkumabi í viku 52 var ACR 20 svörun viðhaldið frá viku 52 til viku 100 (sjá mynd 7).

**Mynd 6: ACR 20 svörun í heimsóknum frá viku 24 og út viku 52 í DISCOVER 2**



**Mynd 7: ACR 20 svörun í heimsóknum frá viku 52 og út viku 100 í DISCOVER 2**



Svörun hjá báðum guselkumab hópnum var svipuð þrátt fyrir samhliða notkun csDMARD þ.m.t. metótrexat (DISCOVER 1 og 2). Að auki leiddi athugun á aldri, kyni, kynþætti, líkamsþyngd og fyrri notkun csDMARD (DISCOVER 1 og 2) og fyrri notkun TNF $\alpha$ -hemla (DISCOVER 1) ekki í ljós neinn mun á svörun við guselkumabi hjá þessum undirhópum.

Í DISCOVER 1 og 2 kom fram framför á öllum þáttum ACR skors, þar með talið verkjamati sjúklinga. Í viku 24 í báðum rannsóknum var hlutfall sjúklinga sem náði aðlöguðum svörunarskilyrðum fyrir sóraliðagigt (*PsA response criteria* [PsARC]) hærra hjá guselkumab hópnum samanborið við lyfleysu. PsARC svörun var viðhaldið frá viku 24 til viku 52 í DISCOVER 1 og viku 100 í DISCOVER 2.

Kjúkubólga og festubólga voru metnar samkvæmt samantekt gagna úr DISCOVER 1 og 2. Í viku 24, hjá sjúklingum sem voru með kjúkubólgu í upphafi, var hlutfall sjúklinga sem hafði fengið bót á kjúkubólgunni hærra í hópnum sem fékk guselkumab á 8 vikna fresti (59,4%, nafngildi  $p < 0,001$ ) og hópnum sem fékk guselkumab á 4 vikna fresti (63,5%,  $p = 0,006$ ) samanborið við lyfleysu (42,2%). Í viku 24, hjá sjúklingum sem voru með festubólgu í upphafi, var hlutfall sjúklinga sem fengu bót á festubólgunni hærra í hópnum sem fékk guselkumab á 8 vikna fresti (49,6%, nafngildi  $p < 0,001$ ) og hópnum sem fékk guselkumab á 4 vikna fresti (44,9%,  $p = 0,006$ ) samanborið við lyfleysu (29,4%). Í viku 52 var hlutfalli sjúklinga sem fengu bót á kjúkubólgu (81,2% í hópnum sem fékk lyf á 8 vikna fresti og 80,4% í hópnum sem fékk lyf á 4 vikna fresti) og bót á festubólgu (62,7% í hópnum sem fékk lyf á 8 vikna fresti og 60,9% í hópnum sem fékk lyf á 4 vikna fresti) viðhaldið. Hjá sjúklingum sem voru með kjúkubólgu og festubólgu í upphafi í DISCOVER 2 var hlutfalli sjúklinga sem fengu bót á kjúkubólgu (91,1% í hópnum sem fékk lyf á 8 vikna fresti og 82,9% í hópnum sem fékk lyf á 4 vikna fresti) og bót á festubólgu (77,5% í hópnum sem fékk lyf á 8 vikna fresti og 67,7% í hópnum sem fékk lyf á 4 vikna fresti) viðhaldið í viku 100.

Í DISCOVER 1 og 2 sýndu sjúklingar með hryggliðabólgu ásamt útlægri liðbólgu sem aðaleinkenni, sem fengu meðferð með guselkumabi, meiri ávinning frá upphafsgildum samkvæmt BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) samanborið við lyfleysu í viku 24. Ávinningi samkvæmt BASDAI var viðhaldið frá viku 24 til viku 52 í DISCOVER 1 og viku 100 í DISCOVER 2.

#### Svörun samkvæmt röntgenmyndum

Í DISCOVER 2 var hindrun á framgangi vefjaskemmda mæld með röntgenmyndgreiningu og sýnd sem meðalbreyting frá upphafsgildi á aðlöguðu vdH-S (van der Heijde-Sharp) heildarskori. Í viku 24 sýndi hópurinn sem fékk guselkumab á 4 vikna fresti tölfraðilega marktækt minni versnun samkvæmt röntgenmyndum og hópurinn sem fékk guselkumab á 8 vikna fresti sýndi tölulega minni versnun en lyfleysa (tafla 11). Sýnilegur ávinningur af skömmtun með guselkumabi á 4 vikna fresti til að hindra versnun samkvæmt röntgenmyndum (þ.e. minni meðalbreyting frá upphafsgildi á aðlöguðu vdH-S heildarskori í hópnum sem fékk skömmtun á 4 vikna fresti samanborið við lyfleysu) var mest áberandi hjá sjúklingum sem bæði voru með hátt CRP gildi og meiri fjölda liða með úrátskemmd í upphafi.

**Tafla 11: Breyting frá upphafsgildi í aðlöguðu vdH-S heildarskori í viku 24 í DISCOVER 2**

|                                    | N   | LS meðalbreyting <sup>c</sup> (95% CI <sup>d</sup> ) frá upphafsgildi í aðlöguðu vdH-S skori í viku 24 |
|------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Lyfleysa                           | 246 | 0,95 (0,61; 1,29)                                                                                      |
| guselkumab 100 mg á 8 vikna fresti | 248 | 0,52 <sup>a</sup> (0,18; 0,86)                                                                         |
| guselkumab 100 mg á 4 vikna fresti | 245 | 0,29 <sup>b</sup> (-0,05; 0,63)                                                                        |

<sup>a</sup> ekki tölfræðilega marktækt  $p = 0,068$  (einn af helstu aukaendapunktum).

<sup>b</sup>  $p = 0,006$  (einn af helstu aukaendapunktum).

<sup>c</sup> LS meðalbreyting = meðalbreyting minnstu fervika.

<sup>d</sup> CI = öryggisbil.

Í viku 52 og viku 100 var meðalbreyting frá upphafsgildi aðlagaðs vdH-S heildarskors svipað í hópunum sem fengu guselkumab á 8 vikna fresti og á 4 vikna fresti (tafla 12).

**Tafla 12: Breyting frá upphafsgildi í aðlöguðu vdH-S heildarskori í viku 52 og viku 100 í DISCOVER 2**

|                                    | N <sup>a</sup> | Meðalbreyting (SD <sup>b</sup> ) frá upphafsgildi í aðlöguðu vdH-S heildarskori |
|------------------------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Vika 52</b>                     |                |                                                                                 |
| guselkumab 100 mg á 8 vikna fresti | 235            | 0,97 (3,623)                                                                    |
| guselkumab 100 mg á 4 vikna fresti | 229            | 1,07 (3,843)                                                                    |
| <b>Vika 100</b>                    |                |                                                                                 |
| guselkumab 100 mg á 8 vikna fresti | 216            | 1,50 (4,393)                                                                    |
| guselkumab 100 mg á 4 vikna fresti | 211            | 1,68 (7,018)                                                                    |

<sup>a</sup> Breyting kom fram hjá sjúklingum sem hægt var að meta á tilgreinda tímabilinu

<sup>b</sup> SD = staðalfrávik

Athugið: enginn lyfleysuhópur eftir viku 24

### Líkamleg virkni og heilsutengd lífsgæði

Í DISCOVER 1 og 2 sýndu sjúklingar sem fengu meðferð með guselkumabi marktækan ávinning ( $p < 0,001$ ) í líkamlegri virkni samanborið við lyfleysu, metið samkvæmt HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire-Disability Index*) í viku 24. Ávinningi samkvæmt HAQ-DI var viðhaldið frá viku 24 til viku 52 í DISCOVER 1 og viku 100 í DISCOVER 2.

Marktækt meiri ávinningur miðað við upphafsgildi kom fram í SF-36 skori PCS (*Physical Component Summary score*) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með guselkumabi samanborið við lyfleysu í viku 24 í DISCOVER 1 ( $p < 0,001$  hjá báðum skammtahópunum) og DISCOVER 2 ( $p = 0,006$  fyrir hópinn sem fékk skömmtun á 4 vikna fresti). Í viku 24 kom fram meiri aukning frá upphafsgildi í FACIT-F (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*) skori hjá sjúklingum sem fengu meðferð með guselkumabi samanborið við lyfleysu í báðum rannsóknunum. Í DISCOVER 2 kom fram meiri ávinningur í heilsutengdum lífsgæðum samkvæmt mælingu með DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með guselkumabi samanborið við lyfleysu í viku 24. Ávinningi samkvæmt SF-36 PCS, FACIT-F og DLQI skori var viðhaldið frá viku 24 til viku 52 í DISCOVER 1 og viku 100 í DISCOVER 2.

### Sáraristilbólga

Öryggi og verkun guselkumabs var metin í þremur fjölsetra, 3. stigs, slembiröðuðum, tvíblindum, samanburðarrannsóknum með lyfleysu (QUASAR innleiðslurannsókn á gjöf í bláæð, QUASAR viðhaldsrannsókn og ASTRO innleiðslurannsókn á gjöf undir húð) hjá fullorðnum sjúklingum með miðlungs- eða verulega virka sáraristilbólgu sem sýndu ófullnægjandi svörun, minnkaða svörun eða þöldu ekki barkstera, hefðbundna meðferð með ónæmisstýrandi lyfjum (azatíoprín, 6-MP), meðferð

með líffræðilegum lyfjum (TNF-hemlum, vedolizumabi), JAK-hemli og/eða sphingosin 1-fosfat viðtakamótara (sphingosine-1-phosphate receptor modulators (S1PRM)) einungis fyrir ASTRO. Auk þess var öryggi og verkun guselkumabs metin í slembiraðaðri, tvíblindri, samanburðarrannsókn með lyfleysu sem var 2.b stigs innleiðslurannsókn í leit að réttum skammti (QUASAR innleiðslurannsókn fyrir rétta skammtastærð) þar sem skráðir þátttakendur voru svipaðir sjúklingunum með sáraristilbólgu sem tóku þátt í 3. stig innleiðslurannsókninni.

Sjúkdómsvirkni var metin skv. aðlöguðu Mayo skori (modified Mayo score (mMS)), 3-þátta Mayo skori (0-9) sem samanstendur af eftirfarandi samanlögðum undirskorunum (0 til 3 fyrir hvert undirskor): tíðni hægðalosunar, blæðing úr endaparmi og niðurstöður úr holsjárskoðun sem metnar voru miðlægt. Miðlungs- eða verulega virk sáraristilbólga var skilgreind sem mMS á milli 5 og 9, blæðing úr endaparmi  $\geq 1$  og niðurstöður holsjárskoðunar sem voru 2 (skilgreint sem áberandi roði, engin æðateikning, auðertanleiki (friability) og/eða fleiður) eða niðurstöður holsjárskoðunar sem voru 3 (skilgreint sem sjálfkrafa blæðing og sár).

#### *Innleiðslurannsókn: QUASAR IS*

Í innleiðslurannsókninni QUASAR IS, var sjúklingum slembiraðað í hlutfallinu 3:2 til að fá annaðhvort guselkumab 200 mg eða lyfleysu með innrennsli í bláæð í viku 0, viku 4 og viku 8. Alls var 701 sjúklingur metinn. Við upphaf var miðgildi mMS 7, þar sem 35,5% sjúklinga voru með upphafsgildi mMS sem var 5 til 6 og 64,5% sjúklinga með mMS sem var 7 til 9 og 67,9% sjúklinga með upphafsgildi 3 fyrir holsjárskoðun. Miðgildi aldurs var 39 ár (á bilinu 18 til 79 ára); 43,1% voru konur; og 72,5% töldust vera hvítir, 21,4% asískir og 1% svartir.

Skráðum sjúklingum var leyft að nota stöðuga skammta til inntöku af aminosalisýlötum, metótrexati, 6-MP, azatíopríni og/eða barksterum til inntöku. Í upphafi voru 72,5% sjúklinga að nota aminosalisýlöt, 20,8% sjúklinga að nota ónæmisstýrandi lyf (metótrexat, 6-MP eða azatíoprín) og 43,1% sjúklinga að nota barkstera. Samhliða meðferð með líffræðilegum lyfjum eða JAK-hemlum var ekki leyfð.

A.m.k. ein fyrri meðferð með líffræðilegum lyfjum og/eða JAK-hemli hafði brugðist hjá 49,1% sjúklinga í heildina. Af þessum sjúklingum höfðu 87,5% áður fengið meðferð með TNF-hemli sem brást, 54,1% meðferð með vedolizumabi sem brást og 18% meðferð með JAK-hemli sem brást og hjá 47,4% höfðu 2 eða fleiri af þessum meðferðum brugðist. Alls höfðu 48,4% sjúklinga hvorki fengið meðferð með líffræðilegu lyfi né JAK-hemli og 2,6% hafði áður fengið meðferð með líffræðilegu lyfi eða JAK-hemli sem brást ekki.

Aðalendapunkturinn var klínískt sjúkdómshlé skilgreint skv. mMS (modified Mayo score) í viku 12. Aukaendapunktur í viku 12 voru einkennahlé, græðsla skv. holsjárskoðun, klínísk svörun, slímhúðargræðsla skv. vefjafræðilegri holsjárskoðun, þreytusvörun og sjúkdómshlé skv. IBDQ (tafla 13).

Klínískt sjúkdómshlé í viku 12 kom fram hjá marktækt hærra hlutfalli sjúklinga í hópnum sem fékk meðferð með guselkumabi samanborið við lyfleysuhópinn.

**Tafla 13: Hlutfall sjúklinga sem náði endapunkti verkunar í viku 12 í QUASAR IS**

| Endapunktur                                                               | Lyfleysa %    | Innleiðsla með guselkumabi 200 mg í bláæð <sup>a</sup> % | Meðferðarmunur (95% CI)     |
|---------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------------------------------------------------|-----------------------------|
| <b>Klínískt sjúkdómshlé<sup>b</sup></b>                                   |               |                                                          |                             |
| Heildarþýði                                                               | 8% (N = 280)  | 23% (N = 421)                                            | 15% (10%; 20%) <sup>c</sup> |
| Ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi eða JAK-hemli <sup>d</sup> | 12% (N = 137) | 32% (N = 202)                                            | 20% (12%; 28%)              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi og/eða JAK-hemli brást <sup>c</sup>   | 4% (N = 136)  | 13% (N = 208)                                            | 9% (3%; 14%)                |

| <b>Hlé á einkennum<sup>f</sup></b>                                        |               |               |                             |
|---------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------|-----------------------------|
| Heildarþýði                                                               | 21% (N = 280) | 50% (N = 421) | 29% (23%; 36%) <sup>e</sup> |
| Ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi eða JAK-hemli <sup>d</sup> | 26% (N = 137) | 60% (N = 202) | 34% (24%; 44%)              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi og/eða JAK-hemli brást <sup>e</sup>   | 14% (N = 136) | 38% (N = 208) | 24% (16%; 33%)              |
| <b>Græðsla skv. holsjárskoðun<sup>g</sup></b>                             |               |               |                             |
| Heildarþýði                                                               | 11% (N = 280) | 27% (N = 421) | 16% (10%; 21%) <sup>e</sup> |
| Ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi eða JAK-hemli <sup>d</sup> | 17% (N = 137) | 38% (N = 202) | 21% (12%; 30%)              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi og/eða JAK-hemli brást <sup>e</sup>   | 5% (N = 136)  | 15% (N = 208) | 10% (4%; 16%)               |
| <b>Klínísk svörun<sup>h</sup></b>                                         |               |               |                             |
| Heildarþýði                                                               | 28% (N = 280) | 62% (N = 421) | 34% (27%; 41%) <sup>e</sup> |
| Ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi eða JAK-hemli <sup>d</sup> | 35% (N = 137) | 71% (N = 202) | 36% (26%; 46%)              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi og/eða JAK-hemli brást <sup>e</sup>   | 20% (N = 136) | 51% (N = 208) | 32% (22%; 41%)              |
| <b>Slímhúðargræðsla skv. vefjafræðilegri holsjárskoðun<sup>i</sup></b>    |               |               |                             |
| Heildarþýði                                                               | 8% (N = 280)  | 24% (N = 421) | 16% (11%; 21%) <sup>e</sup> |
| Ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi eða JAK-hemli <sup>d</sup> | 11% (N = 137) | 33% (N = 202) | 22% (13%; 30%)              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi og/eða JAK-hemli brást <sup>e</sup>   | 4% (N = 136)  | 13% (N = 208) | 9% (3%; 15%)                |
| <b>Þreytusvörun<sup>j</sup></b>                                           |               |               |                             |
| Heildarþýði                                                               | 21% (N = 280) | 41% (N = 421) | 20% (13%; 26%) <sup>e</sup> |
| Ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi eða JAK-hemli <sup>d</sup> | 29% (N = 137) | 42% (N = 202) | 12% (2%; 23%)               |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi og/eða JAK-hemli brást <sup>e</sup>   | 13% (N = 136) | 38% (N = 208) | 25% (17%; 34%)              |
| <b>Sjúkdómshlé skv. IBDQ<sup>k</sup></b>                                  |               |               |                             |
| Heildarþýði                                                               | 30% (N = 280) | 51% (N = 421) | 22% (15%; 29%) <sup>e</sup> |
| Ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi eða JAK-hemli <sup>d</sup> | 34% (N = 137) | 62% (N = 202) | 28% (18%; 38%)              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi og/eða JAK-hemli brást <sup>e</sup>   | 24% (N = 136) | 39% (N = 208) | 15% (5%; 25%)               |

- <sup>a</sup> Guselkumab 200 mg gefið í bláæð skv. innleiðslu í viku 0, viku 4 og viku 8.
- <sup>b</sup> Undirskor fyrir tíðni hægðalosunar sem var 0 eða 1 og jókst ekki frá upphafsgildi, undirskor fyrir blæðingu úr endaparmi sem var 0 og undirskor holsjárskoðunar sem var 0 eða 1 með engum auðertanleika.
- <sup>c</sup>  $p < 0,001$ , leiðréttur meðferðarmunur (95% CI) skv. Cochran-Mantel-Haenszel aðferð (leiðrétt fyrir lagskiptum þáttum: meðferðarbrestur með líffræðilegu lyfi og/eða JAK-hemli og samhlíða notkun barkstera í upphafi).
- <sup>d</sup> Að auki voru 7 sjúklingar í lyfleysuhópnum og 11 sjúklingar í hópnum sem fékk guselkumab sem höfðu áður verið útsettir fyrir líffræðilegu lyfi eða JAK-hemli sem ekki hafði brugðist.
- <sup>e</sup> Felur í sér ófullnægjandi svörun, minnkaða svörun eða meðferð þóldist ekki með líffræðilegu lyfi (TNF-hemlum, vedolizumab) og/eða JAK-hemli við sáraristilbólgu.
- <sup>f</sup> Undirskor fyrir tíðni hægðalosunar sem var 0 eða 1 og jókst ekki frá upphafsgildi innleiðslu og undirskor fyrir blæðingu úr endaparmi sem var 0.
- <sup>g</sup> Undirskor holsjárskoðunar sem var 0 eða 1 með engum auðertanleika.
- <sup>h</sup> Lækkun frá upphafsgildi innleiðslu á aðlöguðu Mayo skori um  $\geq 30\%$  og  $\geq 2$  stig með annaðhvort  $\geq 1$  stigs lækkun frá upphafsgildi á undirskori fyrir blæðingu úr endaparmi eða undirskor sem var 0 eða 1 fyrir blæðingu úr endaparmi.
- <sup>i</sup> Sambland af vefjafræðilegri græðslu [íferð dauðkyrninga í  $< 5\%$  kirtilkýla, engin eyðing kirtilkýla og engin fleiður, sár eða græðsluvefur skv. Geboes einkunnakerfi] og græðsla skv. holsjárskoðun eins og skilgreint hér á undan.
- <sup>j</sup> Þreyta var metin með því að nota PROMIS-Fatigue Short form 7a. Þreytusvörun var skilgreind sem  $\geq 7$  stiga framför frá upphafsgildi sem er talið klínískt mikilvægt.
- <sup>k</sup> Heildarskor skv. IBDQ spurningalistanum  $\geq 170$ .

Í QUASAR IS og QUASAR innleiðslurannsókninni fyrir rétta skammtastærð voru 48 sjúklingar skráðir með upphafsgildi mMS sem var 4, þ.m.t. niðurstöður miðlægrar holsjárskoðunar sem voru 2 eða 3 og blæðing úr endaparmi  $\geq 1$ . Hjá sjúklingum með upphafsgildi mMS sem var 4, var verkun guselkumabs samanborið við lyfleysu, metið með klínísku sjúkdómshléi, klínískri svörun og græðslu skv. holsjárskoðun í viku 12, í samræmi við heildarþýðið með miðlungs- eða verulega virka sáraristilbólgu.

#### Undirskor fyrir blæðingu úr endaparmi og tíðni hægðalosunar

Greint var frá lækkun undirskora fyrir blæðingu úr endaparmi og tíðni hægðalosunar strax í viku 2 hjá sjúklingum sem fengu meðferð með guselkumabi og sem hélt áfram að lækka út viku 12.

#### *Viðhaldsrannsókn: QUASAR MS*

Í QUASAR MS var lagt mat á 568 sjúklinga sem fengu klíníska svörun í viku 12 eftir gjöf guselkumabs í bláæð í annaðhvort QUASAR IS eða í QUASAR innleiðslurannsókninni fyrir rétta skammtastærð. Í QUASAR MS var sjúklingunum slembiraðað til að fá 100 mg viðhaldsskammt undir húð af guselkumabi á 8 vikna fresti, guselkumabi 200 mg á 4 vikna fresti eða lyfleysu í 44 vikur.

Aðalendapunkturinn var klínískt sjúkdómshlé skilgreint skv. mMS í viku 44. Aukaendapunktur í viku 44 voru, en takmörkuðust ekki við, einkennahlé, græðsla skv. holsjárskoðun, klínískt sjúkdómshlé án barkstera, slímhúðargræðsla skv. vefjafræðilegri holsjárskoðun, þreytusvörun og sjúkdómshlé skv. IBDQ (tafla 14).

Marktækt hærra hlutfall sjúklinga fékk klínískt einkennahlé í viku 44 í báðum hópnum sem fengu meðferð með guselkumabi samanborið við lyfleysu.

**Tafla 14: Hlutfall sjúklinga sem náði endapunkti verkunar í viku 44 í QUASAR MS**

| Endapunktur                                                               | Lyfleysa %    | Guselkumab 100 mg með inndælingu undir húð á 8 vikna fresti <sup>a</sup> % | Guselkumab 200 mg með inndælingu undir húð á 4 vikna fresti <sup>b</sup> % | Meðferðarmunur (95% CI)     |                             |
|---------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
|                                                                           |               |                                                                            |                                                                            | Guselkumab 100 mg           | Guselkumab 200 mg           |
| Klínískt sjúkdómshlé <sup>c</sup>                                         |               |                                                                            |                                                                            |                             |                             |
| Heildarþýði <sup>d</sup>                                                  | 19% (N = 190) | 45% (N = 188)                                                              | 50% (N = 190)                                                              | 25% (16%; 34%) <sup>e</sup> | 30% (21%; 38%) <sup>e</sup> |
| Ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi eða JAK-hemli <sup>f</sup> | 26% (N = 108) | 50% (N = 105)                                                              | 58% (N = 96)                                                               | 24% (12%; 36%)              | 29% (17%; 41%)              |



|                                                                           |               |               |               |                             |                             |
|---------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------|---------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi og/eða JAK-hemli brást <sup>g</sup>   | 8% (N = 75)   | 40% (N = 77)  | 40% (N = 88)  | 30% (19%; 42%)              | 32% (21%; 44%)              |
| <b>Einkennahlé<sup>h</sup></b>                                            |               |               |               |                             |                             |
| Heildarþýði <sup>d</sup>                                                  | 37% (N = 190) | 70% (N = 188) | 69% (N = 190) | 32% (23%; 41%) <sup>e</sup> | 31% (21%; 40%) <sup>e</sup> |
| Ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi eða JAK-hemli <sup>f</sup> | 46% (N = 108) | 74% (N = 105) | 76% (N = 96)  | 28% (15%; 40%)              | 28% (15%; 41%)              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi og/eða JAK-hemli brást <sup>g</sup>   | 24% (N = 75)  | 65% (N = 77)  | 60% (N = 88)  | 39% (26%; 52%)              | 37% (23%; 50%)              |
| <b>Klínískt sjúkdómshlé án barkstera<sup>i</sup></b>                      |               |               |               |                             |                             |
| Heildarþýði <sup>d</sup>                                                  | 18% (N = 190) | 45% (N = 188) | 49% (N = 190) | 26% (17%; 34%) <sup>e</sup> | 29% (20%; 38%) <sup>e</sup> |
| Ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi eða JAK-hemli <sup>f</sup> | 26% (N = 108) | 50% (N = 105) | 56% (N = 96)  | 24% (12%; 36%)              | 27% (14%; 39%)              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi og/eða JAK-hemli brást <sup>g</sup>   | 7% (N = 75)   | 40% (N = 77)  | 40% (N = 88)  | 32% (21%; 43%)              | 34% (23%; 45%)              |
| <b>Bati skv. holsjárskoðun<sup>j</sup></b>                                |               |               |               |                             |                             |
| Heildarþýði <sup>d</sup>                                                  | 19% (N = 190) | 49% (N = 188) | 52% (N = 190) | 30% (21%; 38%) <sup>e</sup> | 31% (22%; 40%) <sup>e</sup> |
| Ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi eða JAK-hemli <sup>f</sup> | 26% (N = 108) | 53% (N = 105) | 59% (N = 96)  | 27% (15%; 40%)              | 30% (18%; 42%)              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi og/eða JAK-hemli brást <sup>g</sup>   | 8% (N = 75)   | 45% (N = 77)  | 42% (N = 88)  | 36% (24%; 48%)              | 35% (23%; 46%)              |
| <b>Slímhúðargræðsla skv. vefjafræðilegri holsjárskoðun<sup>k</sup></b>    |               |               |               |                             |                             |
| Heildarþýði <sup>d</sup>                                                  | 17% (N = 190) | 44% (N = 188) | 48% (N = 190) | 26% (17%; 34%) <sup>e</sup> | 30% (21%; 38%) <sup>e</sup> |
| Ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi eða JAK-hemli <sup>f</sup> | 23% (N = 108) | 50% (N = 105) | 56% (N = 96)  | 26% (14%; 38%)              | 30% (17%; 42%)              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi og/eða JAK-hemli brást <sup>g</sup>   | 8% (N = 75)   | 38% (N = 77)  | 39% (N = 88)  | 28% (16%; 39%)              | 31% (20%; 43%)              |
| <b>Klínísk svörun<sup>l</sup></b>                                         |               |               |               |                             |                             |
| Heildarþýði <sup>d</sup>                                                  | 43% (N = 190) | 78% (N = 188) | 75% (N = 190) | 34% (25%; 43%) <sup>e</sup> | 31% (21%; 40%) <sup>e</sup> |
| Ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi eða JAK-hemli <sup>f</sup> | 54% (N = 108) | 83% (N = 105) | 81% (N = 96)  | 29% (17%; 41%)              | 26% (14%; 39%)              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi og/eða JAK-hemli brást <sup>g</sup>   | 28% (N = 75)  | 70% (N = 77)  | 67% (N = 88)  | 41% (27%; 54%)              | 39% (26%; 53%)              |

| <b>Viðhald klínísku sjúkdómshléis í viku 44 hjá sjúklingum sem náðu klínísku sjúkdómshléi 12 vikum eftir innleiðslu</b> |                  |               |               |                                |                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------|---------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Heildarþýði <sup>a</sup>                                                                                                | 34% (N = 59)     | 61% (N = 66)  | 72% (N = 69)  | 26%<br>(9%; 43%) <sup>m</sup>  | 38%<br>(23%; 54%) <sup>c</sup> |
| Ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi og JAK-hemli <sup>r</sup>                                                | 34% (N = 41)     | 65% (N = 43)  | 79% (N = 48)  | 31%<br>(9%; 51%)               | 45%<br>(25%; 62%)              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi og/eða JAK-hemli brást <sup>g</sup>                                                 | 27% (N = 15)     | 60% (N = 20)  | 56% (N = 18)  | 33%<br>(-1%; 62%)              | 29%<br>(-6%; 59%)              |
| <b>Eðlilegt ástand skv. holsjárskoðun<sup>n</sup></b>                                                                   |                  |               |               |                                |                                |
| Heildarþýði <sup>d</sup>                                                                                                | 15%<br>(N = 190) | 35% (N = 188) | 34% (N = 190) | 18%<br>(10%; 27%) <sup>c</sup> | 17%<br>(9%; 25%) <sup>c</sup>  |
| Ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi eða JAK-hemli <sup>f</sup>                                               | 20%<br>(N = 108) | 38% (N = 105) | 42% (N = 96)  | 17%<br>(6%; 29%)               | 17%<br>(6%; 29%)               |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi og/eða JAK-hemli brást <sup>g</sup>                                                 | 8% (N = 75)      | 31% (N = 77)  | 24% (N = 88)  | 21%<br>(10%; 33%)              | 16%<br>(6%; 26%)               |
| <b>Þreytusvörun<sup>o</sup></b>                                                                                         |                  |               |               |                                |                                |
| Heildarþýði <sup>d</sup>                                                                                                | 29%<br>(N = 190) | 51% (N = 188) | 43% (N = 190) | 20%<br>(11%; 29%) <sup>c</sup> | 13%<br>(3%; 22%) <sup>m</sup>  |
| Ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi eða JAK-hemli <sup>f</sup>                                               | 36%<br>(N = 108) | 51% (N = 105) | 53% (N = 96)  | 15%<br>(2%; 28%)               | 16%<br>(3%; 29%)               |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi og/eða JAK-hemli brást <sup>g</sup>                                                 | 19% (N = 75)     | 47% (N = 77)  | 32% (N = 88)  | 27%<br>(13%; 40%)              | 13%<br>(1%; 26%)               |
| <b>Sjúkdómshlé skv. IBDQ<sup>p</sup></b>                                                                                |                  |               |               |                                |                                |
| Heildarþýði <sup>d</sup>                                                                                                | 37%<br>(N = 190) | 64% (N = 188) | 64% (N = 190) | 26%<br>(17%; 36%) <sup>c</sup> | 26%<br>(16%; 35%) <sup>c</sup> |
| Ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi eða JAK-hemli <sup>f</sup>                                               | 49%<br>(N = 108) | 68% (N = 105) | 74% (N = 96)  | 19%<br>(6%; 32%)               | 24%<br>(11%; 37%)              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi og/eða JAK-hemli brást <sup>g</sup>                                                 | 19% (N = 75)     | 58% (N = 77)  | 53% (N = 88)  | 38%<br>(26%; 50%)              | 35%<br>(23%; 48%)              |

- <sup>a</sup> Guselkumab 100 mg gefið með inndælingu undir húð á 8 vikna fresti eftir innleiðsluferlið.
- <sup>b</sup> Guselkumab 200 mg gefið með inndælingu undir húð á 4 vikna fresti eftir innleiðsluferlið.
- <sup>c</sup> Undirskor fyrir tíðni hægðalosunar sem var 0 eða 1 og jókst ekki frá upphafsgildi, undirskor fyrir blæðingu úr endaparmi sem var 0 og undirskor holsjárskoðunar sem var 0 eða 1 með engum auðertanleika.
- <sup>d</sup> Sjúklingar sem náðu klíniskri svörun 12 vikum eftir gjöf guselkumabs í bláæð annaðhvort í QUASAR innleiðslurannsókninni eða í QUASAR innleiðslurannsókninni fyrir rétta skammtastærð.
- <sup>e</sup>  $p < 0,001$ , leiðréttur meðferðarmunur (95% CI) skv. Cochran-Mantel-Haenszel aðferð þar sem leiðrétt var fyrir slembiröðuðum lagskiptum þáttum.
- <sup>f</sup> Að auki voru 7 sjúklingar í lyfleysuhópnum, 6 sjúklingar í hópnum sem fékk guselkumab 100 mg og 6 sjúklingar í hópnum sem fékk guselkumab 200 mg sem höfðu áður verið útsettir fyrir líffræðilegu lyfi eða JAK-hemli sem ekki hafði brugðist.
- <sup>g</sup> Felur í sér ófullnægjandi svörun, minnkaða svörun eða meðferð þóldist ekki með líffræðilegu lyfi (TNF-hemlum, vedolizumabi) og/eða JAK-hemli við sáraristilbólgu.
- <sup>h</sup> Undirskor fyrir tíðni hægðalosunar sem var 0 eða 1 og jókst ekki frá upphafsgildi innleiðslu og undirskor fyrir blæðingu úr endaparmi sem var 0.
- <sup>i</sup> Ekki þörf á neinni meðferð með barksterum í að a.m.k. 8 vikur fyrir viku 44 og uppfylla einnig skilyrði fyrir klínískt sjúkdómshlé í viku 44.
- <sup>j</sup> Undirskor holsjárskoðunar sem var 0 eða 1 með engum auðertanleika.
- <sup>k</sup> Sambland af vefjafræðilegri græðslu [íferð daufkynninga í  $< 5\%$  kirtilkýla, engin eyðing kirtilkýla og engin fleiður, sáramyndun eða græðsluvefur skv. Geboes einkunnakerfi] og græðsla skv. holsjárskoðun eins og skilgreint hér á undan.
- <sup>l</sup> Lækkun frá upphafsgildi innleiðslu á aðlöguðu Mayo skori um  $\geq 30\%$  og  $\geq 2$  stig með annaðhvort  $\geq 1$  stigs lækkun frá upphafsgildi á undirskori fyrir blæðingu úr endaparmi eða undirskor sem var 0 eða 1 fyrir blæðingu úr endaparmi.
- <sup>m</sup>  $p < 0,001$ , leiðréttur meðferðarmunur (95% CI) skv. Cochran-Mantel-Haenszel aðferð þar sem leiðrétt er fyrir slembiröðuðum lagskiptum þáttum.
- <sup>n</sup> Undirskor holsjárskoðunar sem var 0.
- <sup>o</sup> Þreyta var metin með því að nota PROMIS-Fatigue Short form 7a. Þreytusvörun var skilgreind sem  $\geq 7$  stiga framför frá upphafsgildi innleiðslu sem er talið klínískt mikilvægt.
- <sup>p</sup> Heildarskor skv. IBDQ spurningalistanum  $\geq 170$ .
- <sup>q</sup> Þátttakendur sem náðu klínísku sjúkdómshléi 12 vikum eftir gjöf guselkumabs í bláæð annaðhvort í QUASAR innleiðslurannsókninni eða í QUASAR innleiðslurannsókninni fyrir rétta skammtastærð.
- <sup>r</sup> Að auki voru 3 sjúklingar í lyfleysuhópnum, 3 sjúklingar í hópnum sem fékk guselkumab 100 mg og 3 sjúklingar í hópnum sem fékk guselkumab 200 mg sem höfðu áður verið útsettir fyrir líffræðilegu lyfi eða JAK-hemli sem ekki hafði brugðist.

Sýnt var fram á samræmi í öryggi og verkun guselkumabs í QUASAR IS og QUASAR MS óháð aldri, kyni, kynþætti, líkamsþunga eða fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi eða JAK-hemli.

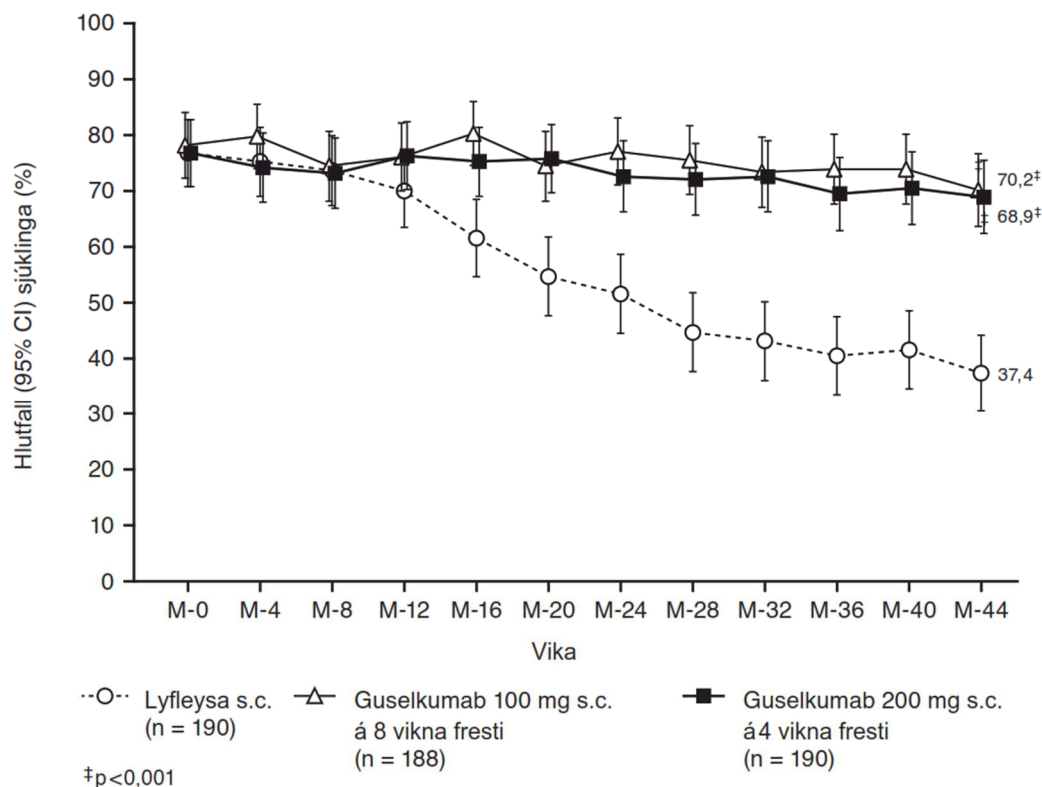
Í QUASAR MS fengu sjúklingar með mikla bólgubyrði þegar innleiðsluskömmun var lokið, viðbótar ávinning af skammti af guselkumabi 200 mg undir húð á 4 vikna fresti samanborið við 100 mg undir húð á 8 vikna fresti. Klínískt mikilvægur tölulegur munur um  $> 15\%$  var á milli hópanna tveggja sem fengu guselkumab meðal sjúklinga með CRP gildi  $> 3$  mg/l eftir innleiðsluskammta fyrir eftirfarandi endapunkta í viku 44: Klínískt sjúkdómshlé (48% sem fengu 200 mg á 4 vikna fresti á móti 30% sem fengu 100 mg á 8 vikna fresti), viðhald klínísku sjúkdómshlés (88% sem fengu 200 mg á 4 vikna fresti á móti 50% sem fengu 100 mg á 8 vikna fresti), sjúkdómshlé án barkstera (46% sem fengu 200 mg á 4 vikna fresti á móti 30% sem fengu 100 mg á 8 vikna fresti), græðsla skv. holsjárskoðun (52% sem fengu 200 mg á 4 vikna fresti á móti 35% sem fengu 100 mg á 8 vikna fresti) og slímhúðargræðsla skv. vefjafræðilegri holsjárskoðun (46% sem fengu 200 mg á 4 vikna fresti á móti 29% sem fengu 100 mg á 8 vikna fresti).

Í QUASAR MS var 31 sjúklingur skráður með mMS-gildið 4 við upphaf innleiðslu, þ.m.t. niðurstöður miðlægrar holsjárskoðunar sem voru 2 eða 3 og blæðing úr endaparmi  $\geq 1$  sem náði klíniskri svörun 12 vikum eftir gjöf guselkumabs í bláæð í QUASAR IS eða QUASAR innleiðslurannsókninni fyrir rétta skammtastærð. Hjá þessum sjúklingum var verkun guselkumabs samanborið við lyfleysu mæld með klínísku sjúkdómshléi, klíniskri svörun og græðslu skv. holsjárskoðun í viku 44, í samræmi við heildarþýðið.

#### Tímabil einkennahlés

Einkennahlé í QUASAR MS var skilgreint sem undirskor 0 eða 1 fyrir tíðni hægðalosunar og engin aukning frá upphafsgildi innleiðslu og undirskor 0 fyrir blæðingu úr endaparmi sem viðhélst út viku 44 í báðum hópnum sem fengu meðferð með guselkumabi á meðan versnun varð í lyfleysuhópnum (mynd 8):

# **Mynd 8: Hlutfall sjúklinga með einkennahlé út viku 44 í QUASAR MS**



## Þeir sem svöruðu guselkumab framhaldsmeðferð í viku 24

Sjúklingar sem fengu meðferð með guselkumabi sem sýndu ekki klíniska svörun við innleiðslu í viku 12, fengu guselkumab 200 mg undir húð í viku 12, 16 og 20. Í QUASAR IS, náðu 66/120 (55%) sjúklingum sem fengu meðferð með guselkumabi og höfðu ekki sýnt klíniska svörun í viku 12 klínískri svörun í viku 24. Þeir sem svöruðu guselkumab meðferð í viku 24 hófu þátttöku í QUASAR MS og fengu guselkumab 200 mg undir húð á 4 vikna fresti. Í viku 44 í QUASAR MS, viðhéldu 83/123 (67%) af þessum sjúklingum klínískri svörun og 37/123 (30%) náðu klínísku sjúkdómshléi.

## Verkun endurvakin eftir minnkaða svörun við guselkumabi

Nítján sjúklingar sem fengu guselkumab 100 mg undir húð á 8 vikna fresti og sem sýndu fyrstu minnkuðu svörunina (10%) á milli viku 8 og 32 í QUASAR MS fengu blindaðan guselkumab skammt með 200 mg guselkumabi undir húð á 4 vikna fresti og 11 af þessum sjúklingum (58%) náðu klínískri svörun og 5 sjúklingar (26%) náðu einkennahléi eftir 12 vikur.

## Holsjárskoðun og vefjafræðilegt mat

Vefjafræðilegt sjúkdómshlé var skilgreint skv. Geboes vefjaskori  $\leq 2$  B.0 (engir daufkyrningar í slímhúð [bæði í sérþynnu og þekju], engin eyðing kirtilkýla og engin fleiður, sár eða græðsluvefur skv. Geboes einkunnakerfinu). Í QUASAR IS, náðist vefjafræðilegt sjúkdómshlé í viku 12 hjá 40% sjúklinga sem fengu meðferð með guselkumabi og hjá 19% sjúklinga í lyfleysuhópi. Í QUASAR MS, náðist vefjafræðilegt sjúkdómshlé í viku 44 hjá 59% sjúklinga sem fengu meðferð með guselkumabi 100 mg undir húð á 8 vikna fresti og hjá 61% sjúklinga sem fengu meðferð með guselkumabi 200 mg undir húð á 4 vikna fresti og hjá 27% sjúklinga í lyfleysuhópi.

Eðlilegt ástand slímhúðar skv. holsjárskoðun var skilgreint sem niðurstöður holsjárskoðunar sem var 0. Í QUASAR IS, náðist eðlilegt ástand skv. holsjárskoðun í viku 12 hjá 15% sjúklinga sem fengu meðferð með guselkumabi og hjá 5% sjúklinga í lyfleysuhópi.

### Samsettar vefjafræðilegar niðurstöður í slímhúð með holsjárskoðun

Samsett einkennahlé, eðlilegt ástand skv. holsjárskoðun og kalprótektín í hægðum  $\leq 250$  mg/kg í viku 44 náðist hjá hærri hlutfalli sjúklinga sem fengu meðferð með guselkumabi 100 mg undir húð á 8 vikna fresti (22%) eða 200 mg undir húð á 4 vikna fresti (28%) samanborið við lyfleysu (9%).

### Heilsutengd lífsgæði

Í viku 12 í QUASAR IS sýndu sjúklingar sem fengu guselkumab meiri og klínískt mikilvæga framför frá upphafi samanborið við lyfleysu hvað varðar sérstakt mat á lífsgæðum í tengslum við bólgusjúkdóma í meltingarvegi skv. heildar IBDQ-skori og öllum helstu IBDQ-skorum (einkenni frá þörmum, þ.m.t. kvíðverkur og brýn hægðapörf, altæk virkni, tilfinningaleg og félagsleg virkni). Þessar framfarir viðhældust út viku 44 hjá sjúklingunum sem fengu meðferð með guselkumabi í QUASAR MS.

### Sjúkrahúsinnlögn vegna sáraristilbólgu

Til og með viku 12 í QUASAR IS var lægra hlutfall sjúklinga (1,9%, 8/421) í guselkumab hópnum samanborið við lyfleysuhópinn (5,4%, 15/280) sem þurfti sjúkrahúsinnlögn af völdum sáraristilbólgu.

### ASTRO

Í ASTRO var sjúklingum slembiraðað í hlutfallinu 1:1:1 til að fá guselkumab 400 mg innleiðsluskammt undir húð í viku 0, 4 og 8 og síðan guselkumab 100 mg viðhaldsskammt undir húð á 8 vikna fresti; eða guselkumab 400 mg innleiðsluskammt undir húð í viku 0, 4 og 8 og síðan guselkumab 200 mg viðhaldsskammt undir húð á 4 vikna fresti; eða lyfleysu.

Alls voru 418 sjúklingar metnir. Miðgildi aldurs sjúklinga var 40 ár (á bilinu 18 til 80 ára); 38,8% voru konur; og 64,6% töldust vera hvítir, 28,9% asískir og 3,1% svartir.

Skráðum sjúklingum var leyft að nota stöðuga skammta til inntöku af amínósalísýlötum, ónæmisstýrandi lyfjum (azatíoprín, 6-MP, metótrexat) og/eða barksterum til inntöku (allt að 20 mg/sólarhring af prednisóni eða jafngildi þess). Í upphafi voru 77,3% sjúklinga að nota amínósalísýlöt, 20,1% sjúklinga að nota ónæmisstýrandi lyf og 32,8% sjúklinga að nota barkstera. Samhliða meðferð með líffræðilegum lyfjum, JAK-hemlum eða S1PRM var ekki leyfð. Hjá alls 40,2% sjúklinga hafði fyrri meðferð brugðist með a.m.k. einu líffræðilegu lyfi, JAK hemli og/eða S1PRM, 58,1% höfðu ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi, JAK hemli eða S1PRM og 1,7% hafði áður fengið meðferð með líffræðilegu lyfi, JAK-hemli eða S1PRM sem brást ekki.

Í ASTRO var aðalendapunkturinn klínískt sjúkdómshlé í viku 12 samkvæmt mMS. Aukaendapunktur í viku 12 voru einkennahlé, græðsla skv. holsjárskoðun, klínísk svörun og slímhúðargræðsla skv. vefjafræðilegri holsjárskoðun (sjá töflu 15). Aukaendapunktur í viku 24 voru klínískt sjúkdómshlé og græðsla skv. holsjárskoðun (sjá töflu 16).

**Tafla 15: Hlutfall sjúklinga sem náði endapunkti verkunar í viku 12 í ASTRO**

| Endapunktur                                                                      | Lyfleysa % | Guselkumab 400 mg innleiðsluskammtur undir húð <sup>a</sup> % | Meðferðarmunur samanborið við lyfleysu (95% CI) <sup>b</sup> |
|----------------------------------------------------------------------------------|------------|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| <b>Klínískt sjúkdómshlé<sup>c</sup></b>                                          |            |                                                               |                                                              |
| Heildarþýði                                                                      | 6% (N=139) | 28% (N=279)                                                   | 21% (15%, 28%) <sup>c</sup>                                  |
| Ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi, JAK-hemli eða S1PRM <sup>f</sup> | 9% (N=79)  | 36% (N=164)                                                   | 27% (18%, 37%)                                               |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi, JAK-hemli og/eða S1PRM brást <sup>g</sup>   | 4% (N=56)  | 16% (N=112)                                                   | 12% (3%, 20%)                                                |

| <b>Hlé á einkennum<sup>d</sup></b>                                               |             |             |                             |
|----------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|-----------------------------|
| Heildarþýði                                                                      | 21% (N=139) | 51% (N=279) | 30% (22%, 39%) <sup>e</sup> |
| Ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi, JAK-hemli eða S1PRM <sup>f</sup> | 25% (N=79)  | 59% (N=164) | 34% (22%, 46%)              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi, JAK-hemli og/eða S1PRM brást <sup>g</sup>   | 14% (N=56)  | 41% (N=112) | 26% (13%, 39%)              |
| <b>Græðsla skv. holsjárskoðun<sup>h</sup></b>                                    |             |             |                             |
| Heildarþýði                                                                      | 13% (N=139) | 37% (N=279) | 24% (17%, 32%) <sup>e</sup> |
| Ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi, JAK-hemli eða S1PRM <sup>f</sup> | 18% (N=79)  | 46% (N=164) | 28% (17%, 40%)              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi, JAK-hemli og/eða S1PRM brást <sup>g</sup>   | 7% (N=56)   | 24% (N=112) | 16% (6%, 26%)               |
| <b>Klínísk svörun<sup>i</sup></b>                                                |             |             |                             |
| Heildarþýði                                                                      | 35% (N=139) | 66% (N=279) | 31% (22%, 40%) <sup>e</sup> |
| Ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi, JAK-hemli eða S1PRM <sup>f</sup> | 42% (N=79)  | 71% (N=164) | 30% (17%, 43%)              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi, JAK-hemli og/eða S1PRM brást <sup>g</sup>   | 25% (N=56)  | 57% (N=112) | 31% (17%, 45%)              |
| <b>Slímhúðargræðsla skv. vefjafræðilegri holsjárskoðun<sup>j</sup></b>           |             |             |                             |
| Heildarþýði                                                                      | 11% (N=139) | 30% (N=279) | 20% (12%, 27%) <sup>e</sup> |
| Ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi, JAK-hemli eða S1PRM <sup>f</sup> | 14% (N=79)  | 38% (N=164) | 25% (14%, 35%)              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi, JAK-hemli og/eða S1PRM brást <sup>g</sup>   | 7% (N=56)   | 19% (N=112) | 11% (1%, 20%)               |

<sup>a</sup> Guselkumab 400 mg innleiðsluskammtur undir húð í viku 0, viku 4 og viku 8

<sup>b</sup> Leiðrétti meðferðarmunurinn og öryggisbil (CI) var byggt á sameiginlegum áhættumun með lagskiptri Mantel-Haenszel aðferð m.t.t. líkamsþyngdar og Sato dreifnimati. Lagskiptu breyturarnar sem voru notaðar voru svörun fyrri meðferðar með líffræðilegu lyfi, JAK-hemli og/eða S1PRM sem brást (Já eða Nei) og Mayo undirskori í upphafi skv. holsjárskoðun (miðlungs [2] eða veruleg [3]).

<sup>c</sup> Undirskor fyrir tíðni hæðalosunar sem var 0 eða 1 og jókst ekki frá upphafsgildi, undirskor fyrir blæðingu úr endaþarmi sem var 0 og undirskor holsjárskoðunar sem var 0 eða 1 með engum auðertanleika

<sup>d</sup> Undirskor fyrir tíðni hæðalosunar sem var 0 eða 1 og jókst ekki frá upphafsgildi innleiðslu og undirskor fyrir blæðingu úr endaþarmi sem var 0

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

<sup>f</sup> Að auki voru 4 sjúklingar í lyfleysuhópnum og 3 sjúklingar í hópnum sem fékk guselkumab sem höfðu áður verið útsettir fyrir líffræðilegu lyfi, JAK-hemli eða S1PRM sem ekki hafði brugðist

<sup>g</sup> Felur í sér ófullnægjandi svörun, minnkaða svörun eða meðferð þoldist ekki með líffræðilegu lyfi (TNF-hemlum, vedolizumab), JAK-hemli og/eða S1PRM við sáraristilbólgu

<sup>h</sup> Undirskor holsjárskoðunar sem var 0 eða 1 með engum auðertanleika

<sup>i</sup> Lækkun frá upphafsgildi á aðlöguðu Mayo skori um  $\geq 30\%$  og  $\geq 2$  stig með annaðhvort  $\geq 1$  stigs lækkun frá upphafsgildi á undirskori fyrir blæðingu úr endaþarmi eða undirskor sem var 0 eða 1 fyrir blæðingu úr endaþarmi

<sup>j</sup> Undirskor holsjárskoðunar sem var 0 eða 1 með engum auðertanleika og Geboes skor sem var  $\leq 3,1$  (sem bendir til íferð daufkyrninga í  $< 5\%$  kirtilkýla, engin eyðing kirtilkýla og engin fleiður, sár eða græðsluvefur)

**Tafla 16: Hlutfall sjúklinga sem náði endapunkti verkunar í viku 24 í ASTRO**

| Endapunktur                                                                      | Lyfleysa %  | Guselkumab 400 mg innleiðsluskammtur undir húð→ 100 mg á 8 vikna fresti með inndælingu undir húð <sup>a</sup> % | Guselkumab 400 mg innleiðsluskammtur undir húð→ 200 mg á 4 vikna fresti með inndælingu undir húð <sup>b</sup> % | Meðferðarmunur samanborið við lyfleysu (95% CI) <sup>c</sup> |                             |
|----------------------------------------------------------------------------------|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------------------|
|                                                                                  |             |                                                                                                                 |                                                                                                                 | Guselkumab 100 mg                                            | Guselkumab 200 mg           |
| Klínískt sjúkdómshlé <sup>d</sup>                                                |             |                                                                                                                 |                                                                                                                 |                                                              |                             |
| Heildarþýði                                                                      | 9% (N=139)  | 35% (N=139)                                                                                                     | 36% (N=140)                                                                                                     | 26% (17%, 35%) <sup>e</sup>                                  | 27% (18%, 36%) <sup>e</sup> |
| Ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi, JAK-hemli eða S1PRM <sup>f</sup> | 13% (N=79)  | 49% (N=81)                                                                                                      | 43% (N=83)                                                                                                      | 37% (24%, 50%)                                               | 31% (18%, 44%)              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi, JAK-hemli og/eða S1PRM brást <sup>g</sup>   | 5% (N=56)   | 16% (N=57)                                                                                                      | 27% (N=55)                                                                                                      | 10% (-1%, 21%)                                               | 21% (9%, 34%)               |
| Græðsla skv. holskjárskoðun <sup>h</sup>                                         |             |                                                                                                                 |                                                                                                                 |                                                              |                             |
| Heildarþýði                                                                      | 12% (N=139) | 40% (N=139)                                                                                                     | 45% (N=140)                                                                                                     | 28% (18%, 38%) <sup>e</sup>                                  | 33% (23%, 42%) <sup>e</sup> |
| Ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi, JAK-hemli eða S1PRM <sup>f</sup> | 18% (N=79)  | 54% (N=81)                                                                                                      | 52% (N=83)                                                                                                      | 37% (23%, 51%)                                               | 34% (21%, 48%)              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi, JAK-hemli og/eða S1PRM brást <sup>g</sup>   | 5% (N=56)   | 19% (N=57)                                                                                                      | 36% (N=55)                                                                                                      | 13% (1%, 25%)                                                | 30% (17%, 44%)              |

<sup>a</sup> Guselkumab 400 mg innleiðsluskammtur undir húð í viku 0, 4 og 8 og síðan guselkumab 100 mg viðhaldsskammtur undir húð á 8 vikna fresti

<sup>b</sup> Guselkumab 400 mg innleiðsluskammtur undir húð í viku 0, 4 og 8 og síðan guselkumab 200 mg viðhaldsskammtur undir húð á 4 vikna fresti

<sup>c</sup> Leiðrétti meðferðarmunurinn og öryggisbil (CI) var byggt á sameiginlegum áhættumun með lagskiptri Mantel-Haenszel aðferð m.t.t. líkamspýngdar og Sato dreifnimati. Lagskiptu breytunar sem voru notaðar voru svörun fyrri meðferðar með líffræðilegu lyfi, JAK-hemli og/eða S1PRM sem brást (Já eða Nei) og Mayo undirskori í upphafi skv. holskjárskoðun (miðlungs [2] eða veruleg [3]).

<sup>d</sup> Undirskor fyrir tíðni hægðalosunar sem var 0 eða 1 og jókst ekki frá upphafsgildi, undirskor fyrir blæðingu úr endaparmi sem var 0 og undirskor holskjárskoðunar sem var 0 eða 1 með engum auðertanleika

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

<sup>f</sup> Að auki voru 4 sjúklingar í lyfleysuhópnum, 1 sjúklingur í hópnum sem fékk guselkumab 100 mg og 2 sjúklingar í hópnum sem fékk guselkumab 200 mg sem höfðu áður verið útsettir fyrir líffræðileg lyfi, JAK-hemli og/eða S1PRM sem ekki hafði brugðist

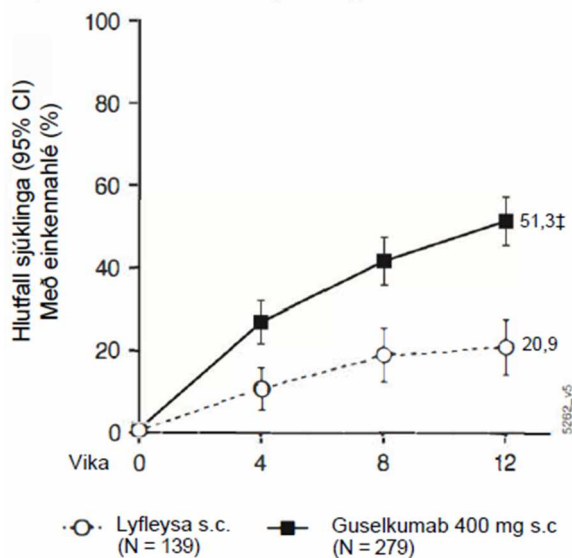
<sup>g</sup> Felur í sér ófullnægjandi svörun, minnkaða svörun eða meðferð þoldist ekki með líffræðilegu lyfi (TNF-hemlum, vedolizumab), JAK-hemli og/eða S1PRM við sáraristilbólgu

<sup>h</sup> Undirskor holskjárskoðunar sem var 0 eða 1 með engum auðertanleika

### Timabil einkennahlés

Í ASTRO náði herra hlutfall sjúklinga í hópnum sem fékk meðferð með guselkumabi einkennahléi samanborið við lyfleysuhópinn þar sem einkennahlé var skilgreint sem undirskor 0 eða 1 fyrir tíðni hægðalosunar og engin aukning frá upphafsgildi og undirskor 0 fyrir blæðingu úr endaparmi sem rannsakað var út viku 12 (mynd 9):

**Mynd 9: Hlutfall sjúklinga með einkennahlé út viku 12 í ASTRO**



### *Undirskor fyrir blæðingu úr endaparmi og tíðni hægðalosunar*

Greint var frá lækun undirskora fyrir blæðingu úr endaparmi og tíðni hægðalosunar strax í viku 2 hjá sjúklingum sem fengu meðferð með guselkumabi samanborið við lyfleysu.

### *Holsjárskoðun og vefjafræðilegt mat*

Vefjafræðilegt sjúkdómshlé í viku 12 náðist hjá 44% sjúklinga sem fengu meðferð með guselkumabi 400 mg innleiðsluskammti undir húð samanborið við 20% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Eðlilegt ástand samkvæmt holsjárskoðun í viku 24 náðist hjá 21% sjúklinga sem fékk meðferð með guselkumabi 400 mg innleiðsluskammti undir húð fylgt eftir með guselkumabi 100 mg gefið með inndælingu undir húð í viku 16 og eftir það á 8 vikna fresti, og hjá 26% sjúklinga sem fengu meðferð með guselkumabi 200 mg gefið með inndælingu undir húð í viku 12 og á 4 vikna fresti eftir það, samanborið við 4% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

### *Kviðverkur og brýn hægðapörf*

Hærra hlutfall sjúklinga sem fékk meðferð með guselkumabi 400 mg innleiðsluskammti undir húð samanborið við lyfleysu fékk engan kviðverk (56% samanborið við 31%) og enga brýna hægðapörf (49% samanborið við 24%) í viku 12.

### *Heilsutengd lífsgæði*

Sérstakt sjúkdómshlé m.t.t. heilsutengdra lífsgæða var framkvæmt samkvæmt IBDQ. Hærra hlutfall sjúklinga sem var í hópnum sem fékk samsetta meðferð með guselkumabi 400 mg undir húð (61%) náði sjúkdómshléi samkvæmt IBDQ í viku 12 samanborið við lyfleysuhópinn (34%).

### Crohns-sjúkdómur

Öryggi og verkun guselkumabs var metið í þremur 3. stigs klínískum rannsóknum hjá fullorðnum sjúklingum með miðlungs eða verulega virkan Crohns-sjúkdóm sem sýndu ófullnægjandi svörum, minnkaða svörum eða þöldu ekki barkstera, hefðbundna meðferð með ónæmistemprandi lyfjum (AZA, 6-MP, MTX) eða meðferð með líffræðilegum lyfjum (TNF-hemlum eða vedolizumabi): Tveimur samskonar, 48 vikna, fjölsetra, slembiröðuðum, tvíblindum, rannsóknum með samanburði við lyfleysu, virkum samanburði (ustekinumab) og samhliða hópum (GALAXI 2 og GALAXI 3) sem voru



eins hannaðar og einni 24 vikna, fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri, rannsókn með samiburði við lyfleysu og samhliða hópi (GRAVITI). Allar rannsóknirnar þrjár voru hannaðar á þann hátt að sjúklingar fengu sömu meðferð allan tímann meðan á rannsókn stóð. Sjúklingar sem var slembiraðað til að fá guselkumab (eða ustekinumab í GALAXI 2 og GALAXI 3) héldu áfram í þeirri meðferð meðan á rannsókninni stóð.

#### *GALAXI 2 og GALAXI 3*

Í 3. stigs rannsóknunum GALAXI 2 og GALAXI 3 var miðlungs eða verulega virkur Crohn's-sjúkdómur skilgreindur sem CDAI-skor (Crohn's Disease Activity Index score) sem nam  $\geq 220$  og  $\leq 450$  og SES-CD-skor (Simple Endoscopic Score for CD) sem nam  $\geq 6$  (eða  $\geq 4$  hjá sjúklingum með einangraðan sjúkdóm í dausgörn). Önnur viðmið í GALAXI 2/3 voru m.a. skor fyrir meðaltíðni hægðalosunar á dag sem nam  $> 3$  eða meðalskor kviðverkja á dag sem nam  $> 1$ .

Í GALAXI 2 og GALAXI 3 rannsóknunum var sjúklingum slembiraðað í hlutfallinu 2:2:2:1 til að fá 200 mg innleiðsluskammt af guselkumabi í bláæð í viku 0, 4 og 8, og síðan 200 mg viðhaldsskammt af guselkumabi undir húð á fjögurra vikna fresti; eða 200 mg innleiðsluskammt af guselkumabi í bláæð í viku 0, 4 og 8, og síðan 100 mg viðhaldsskammt af guselkumabi undir húð á átta vikna fresti; eða innleiðsluskammt af ustekinumabi í bláæð sem nam u.þ.b. 6 mg/kg í viku 0 og síðan 90 mg viðhaldsskammt af ustekinumabi undir húð á átta vikna fresti; eða lyfleysu. Þeir sem fengu lyfleysu og sýndu ekki svörun fengu ustekinumab frá og með viku 12.

Alls var 1.021 sjúklingur metinn í GALAXI 2 (n = 508) og GALAXI 3 (n = 513). Miðgildi aldurs var 34 ár (á bilinu 18 til 83 ára); 57,6% voru karlar og 74,3% voru hvítir, 21,3% asískir og 1,5% svartir.

Í GALAXI 2 hafði fyrri meðferð brugðist hjá 52,8% sjúklinga með a.m.k. einni meðferð með líffræðilegum lyfjum (50,6% þoldu ekki a.m.k. eina fyrri meðferð með TNF $\alpha$ -hemlum eða meðferðin hafði brugðist, 7,5% þoldu ekki fyrri meðferð með vedolizumabi eða meðferðin hafði brugðist), 41,9% höfðu ekki fengið líffræðileg lyf áður og 5,3% höfðu fengið líffræðileg lyf áður en meðferðin hafði ekki brugðist. Í upphafi voru 37,4% sjúklinga á barksterum til inntöku og 29,9% voru á hefðbundnum ónæmistemprandi lyfjum.

Í GALAXI 3 hafði fyrri meðferð brugðist hjá 51,9% sjúklinga með a.m.k. einni meðferð með líftefnalyfjum (50,3% þoldu ekki a.m.k. eina fyrri meðferð með TNF $\alpha$ -hemlum eða meðferðin hafði brugðist, 9,6% þoldu ekki fyrri meðferð með vedolizumabi eða meðferðin hafði brugðist), 41,5% höfðu ekki fengið líffræðileg lyf áður og 6,6% höfðu fengið líffræðileg lyf áður en meðferðin hafði ekki brugðist. Í upphafi voru 36,1% sjúklinga á barksterum til inntöku og 30,2% voru á hefðbundnum ónæmistemprandi lyfjum.

Niðurstöður samhliða aðalendapunkta og helstu aukaendapunkta samanborið við lyfleysu í GALAXI 2 og GALAXI 3 er að finna í töflu 17 (vika 12) og 18 (vika 48). Niðurstöður helstu aukaendapunkta í viku 48 samanborið við ustekinumab er að finna í töflu 19 og 20.

**Tafla 17: Hlutfall sjúklinga sem náði samhliða aðalendapunktum og helstu aukaendapunktum verkunar með guselkumabi samanborið við lyfleysu í viku 12 í GALAXI 2 og GALAXI 3**

|                                                     | GALAXI 2     |                                                           | GALAXI 3     |                                                           |
|-----------------------------------------------------|--------------|-----------------------------------------------------------|--------------|-----------------------------------------------------------|
|                                                     | Lyfleysa %   | Innleiðslu-meðferð í bláæð með guselkumabi <sup>a</sup> % | Lyfleysa %   | Innleiðslu-meðferð í bláæð með guselkumabi <sup>a</sup> % |
| <b>Samhliða aðalendapunktur verkunar</b>            |              |                                                           |              |                                                           |
| <b>Klínískt sjúkdómshlé<sup>b</sup> í viku 12</b>   |              |                                                           |              |                                                           |
| Heildarþýði                                         | 22% (N = 76) | 47% <sup>i</sup> (N = 289)                                | 15% (N = 72) | 47% <sup>i</sup> (N = 293)                                |
| Höfðu ekki fengið líffræðileg lyf áður <sup>c</sup> | 18% (N = 34) | 50% (N = 121)                                             | 15% (N = 27) | 50% (N = 123)                                             |

|                                                             |              |                            |              |                            |
|-------------------------------------------------------------|--------------|----------------------------|--------------|----------------------------|
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi brást <sup>d</sup>      | 23% (N = 39) | 45% (N = 150)              | 15% (N = 39) | 47% (N = 150)              |
| <b>Svörun skv. holsjárskoðun<sup>e</sup> í viku 12</b>      |              |                            |              |                            |
| Heildarþýði                                                 | 11% (N = 76) | 38% <sup>i</sup> (N = 289) | 14% (N = 72) | 36% <sup>i</sup> (N = 293) |
| Höfðu ekki fengið líffræðileg lyf áður <sup>c</sup>         | 15% (N = 34) | 51% (N = 121)              | 22% (N = 27) | 41% (N = 123)              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi brást <sup>d</sup>      | 5% (N = 39)  | 27% (N = 150)              | 8% (N = 39)  | 31% (N = 150)              |
| <b>Helstu aukaendapunktur verkunar</b>                      |              |                            |              |                            |
| <b>Sjúkdómshlé skv. PRO-2<sup>f</sup> í viku 12</b>         |              |                            |              |                            |
| Heildarþýði                                                 | 21% (N = 76) | 43% <sup>i</sup> (N = 289) | 14% (N = 72) | 42% <sup>i</sup> (N = 293) |
| Höfðu ekki fengið líffræðileg lyf áður <sup>c</sup>         | 24% (N = 34) | 43% (N = 121)              | 15% (N = 27) | 47% (N = 123)              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi brást <sup>d</sup>      | 13% (N = 39) | 41% (N = 150)              | 13% (N = 39) | 39% (N = 150)              |
| <b>Þreytusvörun<sup>g</sup> í viku 12</b>                   |              |                            |              |                            |
| Heildarþýði                                                 | 29% (N = 76) | 45% <sup>j</sup> (N = 289) | 18% (N = 72) | 43% <sup>i</sup> (N = 293) |
| Höfðu ekki fengið líffræðileg lyf áður <sup>c</sup>         | 32% (N = 34) | 48% (N = 121)              | 19% (N = 27) | 46% (N = 123)              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi brást <sup>d</sup>      | 26% (N = 39) | 41% (N = 150)              | 18% (N = 39) | 43% (N = 150)              |
| <b>Sjúkdómshlé skv. holsjárskoðun<sup>h</sup> í viku 12</b> |              |                            |              |                            |
| Heildarþýði                                                 | 1% (N = 76)  | 15% (N = 289)              | 8% (N = 72)  | 16% (N = 293)              |
| Höfðu ekki fengið líffræðileg lyf áður <sup>c</sup>         | 3% (N = 34)  | 22% (N = 121)              | 19% (N = 27) | 25% (N = 123)              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi brást <sup>d</sup>      | 0% (N = 39)  | 9% (N = 150)               | 0% (N = 39)  | 9% (N = 150)               |

<sup>a</sup> Innleiðslumeðferð með 200 mg af guselkumabi í bláæð í viku 0, viku 4 og viku 8 – Tveimur hópum sem fengu meðferð með guselkumabi var blandað saman í þessum dálk þar sem sjúklingarnir fengu sömu innleiðsluskammta í bláæð fyrir viku 12.

<sup>b</sup> Klínískt sjúkdómshlé er skilgreint sem CDAI-skor < 150.

<sup>c</sup> Til viðbótar höfðu 9 sjúklingar í hópnum sem fékk lyfleysu og 38 sjúklingar í hópnum sem fékk 200 mg af guselkumabi í bláæð áður fengið meðferð með líffræðilegum lyfjum án meðferðarþrests.

<sup>d</sup> Felur í sér ófullnægjandi svörun, minnkaða svörun eða meðferð við Crohns-sjúkdómi með líffræðilegu lyfi (TNF-hemlum eða vedolizumabi) sem þoldist ekki.

<sup>e</sup> Svörun skv. holsjárskoðun er skilgreind sem  $\geq 50\%$  framför frá upphafi á SES-CD-skori eða SES-CD-skor  $\leq 2$ .

<sup>f</sup> Sjúkdómshlé skv. PRO-2 er skilgreint sem meðalskor kviðverkja á dag 1 eða lægra og skor fyrir meðaltíðni hægðalosunar á dag 3 eða lægra og engin versnun kviðverkja eða tíðni hægðalosunar frá upphafi.

<sup>g</sup> Þreytusvörun er skilgreind sem framför sem nemur  $\geq 7$  stigum skv. PROMIS Fatigue Short Form 7a.

<sup>h</sup> Sjúkdómshlé skv. holsjárskoðun er skilgreint sem SES-CD-skor  $\leq 2$ .

<sup>i</sup>  $p < 0,001$

<sup>j</sup>  $p < 0,05$

**Tafla 18: Hlutfall sjúklinga sem náði helstu aukaendapunktum verkunar með guselkumabi samanborið við lyfleysu í viku 48 í GALAXI 2 og GALAXI 3**

|                                                                            | GALAXI 2        |                                                                                                            |                                                                                                            | GALAXI 3          |                                                                                                            |                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                            | Lyfleysa        | Innleiðslu-meðferð í bláæð með guselkumabi → 100 mg á 8 vikna fresti með inndælingu undir húð <sup>a</sup> | Innleiðslu-meðferð í bláæð með guselkumabi → 200 mg á 4 vikna fresti með inndælingu undir húð <sup>b</sup> | Lyfleysa (N = 72) | Innleiðslu-meðferð í bláæð með guselkumabi → 100 mg á 8 vikna fresti með inndælingu undir húð <sup>a</sup> | Innleiðslu-meðferð í bláæð með guselkumabi → 200 mg á 4 vikna fresti með inndælingu undir húð <sup>b</sup> |
| <b>Klínískt sjúkdómshlé án barkstera<sup>c</sup> í viku 48<sup>f</sup></b> |                 |                                                                                                            |                                                                                                            |                   |                                                                                                            |                                                                                                            |
| Heildarþýði                                                                | 12%<br>(N = 76) | 45% <sup>e</sup><br>(N = 143)                                                                              | 51% <sup>e</sup><br>(N = 146)                                                                              | 14%<br>(N = 72)   | 44% <sup>e</sup><br>(N = 143)                                                                              | 48% <sup>e</sup><br>(N = 150)                                                                              |
| <b>Svörun skv. holsjárskoðun<sup>d</sup> í viku 48<sup>f</sup></b>         |                 |                                                                                                            |                                                                                                            |                   |                                                                                                            |                                                                                                            |
| Heildarþýði                                                                | 7%<br>(N = 76)  | 38% <sup>e</sup><br>(N = 143)                                                                              | 38% <sup>e</sup><br>(N = 146)                                                                              | 6%<br>(N = 72)    | 33% <sup>e</sup><br>(N = 143)                                                                              | 36% <sup>e</sup><br>(N = 150)                                                                              |

<sup>a</sup> Innleiðslumeðferð í bláæð með 200 mg af guselkumabi í viku 0, viku 4 og viku 8 og síðan 100 mg af guselkumabi undir húð á átta vikna fresti eftir það í allt að 48 vikur.

<sup>b</sup> Innleiðslumeðferð í bláæð með 200 mg af guselkumabi í viku 0, viku 4 og viku 8 og síðan 200 mg af guselkumabi undir húð á fjögurra vikna fresti eftir það í allt að 48 vikur.

<sup>c</sup> Klínískt sjúkdómshlé án barkstera er skilgreint sem CDAL-skor < 150 í viku 48 og engin notkun barkstera í viku 48.

<sup>d</sup> Svörun skv. holsjárskoðun er skilgreind sem ≥ 50% framför frá upphafi á SES-CD-skori eða SES-CD-skor ≤ 2.

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

<sup>f</sup> Þátttakendur sem náðu ófullnægjandi svörunarviðmiði í viku 12 töldust ekki svara meðferð í viku 48 óháð meðferðararmi.

**Tafla 19: Hlutfall sjúklinga sem náði helstu aukaendapunktum verkunar með guselkumabi samanborið við ustekinumab í viku 48 í GALAXI 2 og GALAXI 3**

|                                                                                          | GALAXI 2                                                                                                              |                                                                                                            |                                                                                                            | GALAXI 3                                                                                                              |                                                                                                            |                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                          | Innleiðslu-meðferð í bláæð með 6 mg/kg af ustekinumabi → 90 mg á 8 vikna fresti með inndælingu undir húð <sup>a</sup> | Innleiðslu-meðferð í bláæð með guselkumabi → 100 mg á 8 vikna fresti með inndælingu undir húð <sup>b</sup> | Innleiðslu-meðferð í bláæð með guselkumabi → 200 mg á 4 vikna fresti með inndælingu undir húð <sup>c</sup> | Innleiðslu-meðferð í bláæð með 6 mg/kg af ustekinumabi → 90 mg á 8 vikna fresti með inndælingu undir húð <sup>a</sup> | Innleiðslu-meðferð í bláæð með guselkumabi → 100 mg á 8 vikna fresti með inndælingu undir húð <sup>b</sup> | Innleiðslu-meðferð í bláæð með guselkumabi → 200 mg á 4 vikna fresti með inndælingu undir húð <sup>c</sup> |
| <b>Klínískt sjúkdómshlé í viku 48 og svörun skv. holsjárskoðun<sup>d</sup> í viku 48</b> |                                                                                                                       |                                                                                                            |                                                                                                            |                                                                                                                       |                                                                                                            |                                                                                                            |
| Heildarþýði                                                                              | 39%<br>(N = 143)                                                                                                      | 42%<br>(N = 143)                                                                                           | 49%<br>(N = 146)                                                                                           | 28%<br>(N = 148)                                                                                                      | 41% <sup>k</sup><br>(N = 143)                                                                              | 45% <sup>k</sup><br>(N = 150)                                                                              |
| <b>Svörun skv. holsjárskoðun<sup>e</sup> í viku 48<sup>l</sup></b>                       |                                                                                                                       |                                                                                                            |                                                                                                            |                                                                                                                       |                                                                                                            |                                                                                                            |
| Heildarþýði                                                                              | 42%<br>(N = 143)                                                                                                      | 49%<br>(N = 143)                                                                                           | 56%<br>(N = 146)                                                                                           | 32%<br>(N = 148)                                                                                                      | 47%<br>(N = 143)                                                                                           | 49%<br>(N = 150)                                                                                           |
| <b>Sjúkdómshlé skv. holsjárskoðun<sup>f</sup> í viku 48</b>                              |                                                                                                                       |                                                                                                            |                                                                                                            |                                                                                                                       |                                                                                                            |                                                                                                            |
| Heildarþýði                                                                              | 20%<br>(N = 143)                                                                                                      | 27%<br>(N = 143)                                                                                           | 24%<br>(N = 146)                                                                                           | 13%<br>(N = 148)                                                                                                      | 24% <sup>k</sup><br>(N = 143)                                                                              | 19%<br>(N = 150)                                                                                           |
| <b>Klínískt sjúkdómshlé<sup>g</sup> í viku 48</b>                                        |                                                                                                                       |                                                                                                            |                                                                                                            |                                                                                                                       |                                                                                                            |                                                                                                            |
| Heildarþýði                                                                              | 65%<br>(N = 143)                                                                                                      | 64%<br>(N = 143)                                                                                           | 75%<br>(N = 146)                                                                                           | 61%<br>(N = 148)                                                                                                      | 66%<br>(N = 143)                                                                                           | 66%<br>(N = 150)                                                                                           |
| <b>Klínískt sjúkdómshlé án barkstera<sup>h</sup> í viku 48<sup>l</sup></b>               |                                                                                                                       |                                                                                                            |                                                                                                            |                                                                                                                       |                                                                                                            |                                                                                                            |
| Heildarþýði                                                                              | 61%<br>(N = 143)                                                                                                      | 63%<br>(N = 143)                                                                                           | 71%<br>(N = 146)                                                                                           | 59%<br>(N = 148)                                                                                                      | 64%<br>(N = 143)                                                                                           | 64%<br>(N = 150)                                                                                           |

| <b>Varanlegt klínískt sjúkdómshlé<sup>i</sup> í viku 48</b> |                  |                  |                  |                  |                  |                  |
|-------------------------------------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Heildarþýði                                                 | 45%<br>(N = 143) | 46%<br>(N = 143) | 52%<br>(N = 146) | 39%<br>(N = 148) | 50%<br>(N = 143) | 49%<br>(N = 150) |
| <b>Sjúkdómshlé skv. PRO-2<sup>i</sup> í viku 48</b>         |                  |                  |                  |                  |                  |                  |
| Heildarþýði                                                 | 59%<br>(N = 143) | 60%<br>(N = 143) | 69%<br>(N = 146) | 53%<br>(N = 148) | 58%<br>(N = 143) | 56%<br>(N = 150) |

- <sup>a</sup> Innleiðslumeðferð í bláæð með 6 mg/kg af ustekinumabi í viku 0 og síðan 90 mg af ustekinumabi undir húð á átta vikna fresti eftir það í allt að 48 vikur.
- <sup>b</sup> Innleiðslumeðferð í bláæð með 200 mg af guselkumabi í viku 0, viku 4 og viku 8, og síðan 100 mg af guselkumabi undir húð á átta vikna fresti eftir það í allt að 48 vikur.
- <sup>c</sup> Innleiðslumeðferð í bláæð með 200 mg af guselkumabi í viku 0, viku 4 og viku 8, og síðan 200 mg af guselkumabi undir húð á fjögurra vikna fresti eftir það í allt að 48 vikur.
- <sup>d</sup> Samsett gildi fyrir klínískt sjúkdómshlé og svörun skv. holsjárskoðun samkvæmt skilgreiningu hér á eftir.
- <sup>e</sup> Svörun skv. holsjárskoðun er skilgreind sem  $\geq 50\%$  framför frá upphafi á SES-CD-skori eða SES-CD-skor  $\leq 2$ .
- <sup>f</sup> Sjúkdómshlé skv. holsjárskoðun er skilgreint sem SES-CD-skor  $\leq 2$ .
- <sup>g</sup> Klínískt sjúkdómshlé er skilgreint sem CDAI-skor  $< 150$ .
- <sup>h</sup> Klínískt sjúkdómshlé án barkstera er skilgreint sem CDAI-skor  $< 150$  í viku 48 og engin notkun barkstera í viku 48.
- <sup>i</sup> Varanlegt klínískt sjúkdómshlé er skilgreint sem CDAI-skor  $< 150$  í  $\geq 80\%$  af öllum komum frá viku 12 til viku 48 (a.m.k. 8 af 10 komum) og það verður að fela í sér viku 48.
- <sup>j</sup> Sjúkdómshlé skv. PRO-2 er skilgreint sem meðalskor kviðverkja á dag 1 eða lægra og skor fyrir meðaltíðni hægðalosunar á dag 3 eða lægra og engin versnun kviðverkja eða tíðni hægðalosunar frá upphafi.
- <sup>k</sup>  $p < 0,05$
- <sup>l</sup> Svörun í viku 48 var metin án tillits til klínískrar svörunar í viku 12

**Tafla 20: Hlutfall sjúklinga sem náði endapunktum verkunar með guselkumabi samanborið við ustekinumab í viku 48 í sameinuðum GALAXI 2 og GALAXI 3**

|                                                                                          | <b>Innleiðslumeðferð í bláæð með 6 mg/kg af ustekinumabi → 90 mg á 8 vikna fresti með inndælingu undir húð<sup>a</sup></b> | <b>Innleiðslumeðferð í bláæð með guselkumabi → 100 mg á 8 vikna fresti með inndælingu undir húð<sup>b</sup></b> | <b>Innleiðslumeðferð í bláæð með guselkumabi → 200 mg á 4 vikna fresti með inndælingu undir húð<sup>c</sup></b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Klínískt sjúkdómshlé í viku 48 og svörun skv. holsjárskoðun<sup>d</sup> í viku 48</b> |                                                                                                                            |                                                                                                                 |                                                                                                                 |
| Heildarþýði                                                                              | 34% (N = 291)                                                                                                              | 42% (N = 286)                                                                                                   | 47% (N = 296)                                                                                                   |
| Höfðu ekki fengið líffræðileg lyf áður <sup>e</sup>                                      | 43% (N = 121)                                                                                                              | 51% (N = 116)                                                                                                   | 55% (N = 128)                                                                                                   |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi brást <sup>f</sup>                                   | 26% (N = 156)                                                                                                              | 37% (N = 153)                                                                                                   | 41% (N = 147)                                                                                                   |
| <b>Svörun skv. holsjárskoðun<sup>g</sup> í viku 48</b>                                   |                                                                                                                            |                                                                                                                 |                                                                                                                 |
| Heildarþýði                                                                              | 37% (N = 291)                                                                                                              | 48% (N = 286)                                                                                                   | 53% (N = 296)                                                                                                   |
| Höfðu ekki fengið líffræðileg lyf áður <sup>e</sup>                                      | 43% (N = 121)                                                                                                              | 59% (N = 116)                                                                                                   | 59% (N = 128)                                                                                                   |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi brást <sup>f</sup>                                   | 31% (N = 156)                                                                                                              | 43% (N = 153)                                                                                                   | 47% (N = 147)                                                                                                   |
| <b>Sjúkdómshlé skv. holsjárskoðun<sup>h</sup> í viku 48</b>                              |                                                                                                                            |                                                                                                                 |                                                                                                                 |
| Heildarþýði                                                                              | 16% (N = 291)                                                                                                              | 25% (N = 286)                                                                                                   | 21% (N = 296)                                                                                                   |

|                                                        |               |               |               |
|--------------------------------------------------------|---------------|---------------|---------------|
| Höfðu ekki fengið líffræðileg lyf áður <sup>e</sup>    | 19% (N = 121) | 34% (N = 116) | 27% (N = 128) |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi brást <sup>f</sup> | 13% (N = 156) | 21% (N = 153) | 14% (N = 147) |
| <b>Klínískt sjúkdómshlé<sup>i</sup> í viku 48</b>      |               |               |               |
| Heildarþýði                                            | 63% (N = 291) | 65% (N = 286) | 70% (N = 296) |
| Höfðu ekki fengið líffræðileg lyf áður <sup>e</sup>    | 75% (N = 121) | 73% (N = 116) | 77% (N = 128) |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi brást <sup>f</sup> | 53% (N = 156) | 61% (N = 153) | 64% (N = 147) |

- <sup>a</sup> Innleiðslumeðferð í bláæð með 6 mg/kg af ustekinumabi í viku 0 og síðan 90 mg af ustekinumabi undir húð á átta vikna fresti eftir það í allt að 48 vikur.
- <sup>b</sup> Innleiðslumeðferð í bláæð með 200 mg af guselkumabi í viku 0, viku 4 og viku 8, og síðan 100 mg af guselkumabi undir húð á átta vikna fresti eftir það í allt að 48 vikur.
- <sup>c</sup> Innleiðslumeðferð í bláæð með 200 mg af guselkumabi í viku 0, viku 4 og viku 8, og síðan 200 mg af guselkumabi undir húð á fjögurra vikna fresti eftir það í allt að 48 vikur.
- <sup>d</sup> Samsett gildi fyrir klínískt sjúkdómshlé og svörun skv. holsjárskoðun samkvæmt skilgreiningu hér á eftir.
- <sup>e</sup> Til viðbótar höfðu 14 sjúklingar í hópnum sem fékk ustekinumab, 21 sjúklingur í hópnum sem fékk 200 mg af guselkumabi undir húð á fjögurra vikna fresti og 17 sjúklingar í hópnum sem fékk 100 mg af guselkumabi undir húð á átta vikna fresti áður fengið meðferð með líffræðilegum lyfjum án meðferðarþrengis.
- <sup>f</sup> Felur í sér ófullnægjandi svörun, minnkaða svörun eða meðferð við Crohns-sjúkdómi með líffræðilegu lyfi (TNF-hemlum, vedolizumabi) sem þóldist ekki.
- <sup>g</sup> Svörun skv. holsjárskoðun er skilgreind sem  $\geq 50\%$  framför frá upphafi á SES-CD-skori eða SES-CD-skor  $\leq 2$ .
- <sup>h</sup> Sjúkdómshlé skv. holsjárskoðun er skilgreint sem SES-CD-skor  $\leq 2$ .
- <sup>i</sup> Klínískt sjúkdómshlé er skilgreint sem CDAI-skor  $< 150$ .

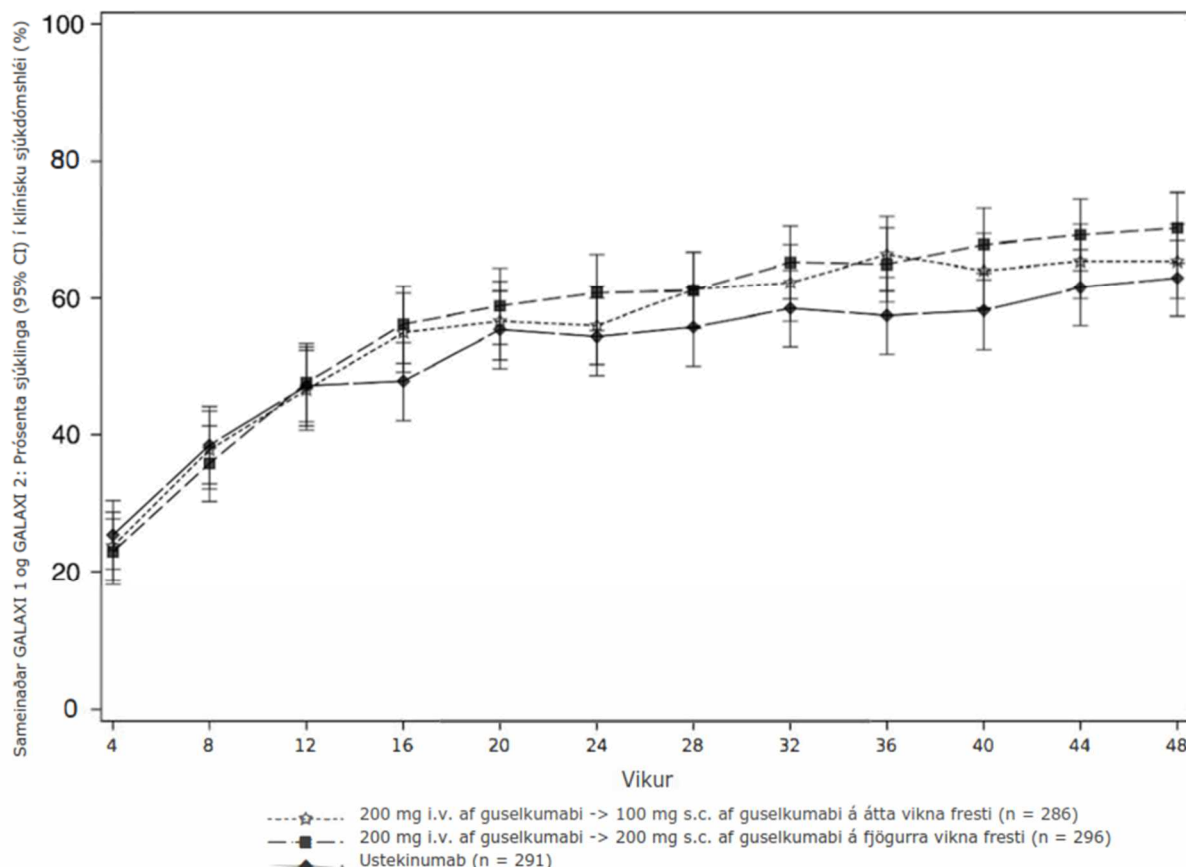
Í GALAXI 2 og GALAXI 3 var sýnt fram á verkun og öryggi guselkumabs með samfelldum hætti burtséð frá aldri, kyni, kynþætti og líkamsþyngd.

Í sameinaðri greiningu á undirþýði úr 3. stigs GALAXI rannsóknunum fengu sjúklingar með mikla bólgu þegar innleiðsluskömmtun var lokið aukinn ávinning með 200 mg skammti af guselkumabi undir húð á 4 vikna fresti samanborið við 100 mg viðhaldsskammt undir húð á 8 vikna fresti. Klínískt marktækur munur kom fram milli hópanna tveggja sem fengu guselkumab meðal sjúklinga með CRP gildi  $> 5$  mg/l eftir innleiðsluskammta hvað varðar endapunktana klínískt sjúkdómshlé í viku 48 (100 mg undir húð á 8 vikna fresti: 54,1% samanborið við 200 mg undir húð á 4 vikna fresti: 71,0%), svörun skv. holsjárskoðun í viku 48 (100 mg undir húð á 8 vikna fresti: 36,5% samanborið við 200 mg undir húð á 4 vikna fresti: 50,5%) og sjúkdómshlé skv. PRO-2 í viku 48 (100 mg undir húð á 8 vikna fresti: 51,8% samanborið við 200 mg undir húð á 4 vikna fresti: 61,7%).

#### Klínískt sjúkdómshlé með tímanum

CDAI-skor voru skráð í hverri komu sjúklings. Hlutfall sjúklinga í klínísku sjúkdómshléi út viku 48 má sjá á mynd 10.

**Mynd 10: Hlutfall sjúklinga í klínísku sjúkdómshléi út viku 48 í sameinuðum GALAXI 2 og GALAXI 3**



### Heilsutengd lífsgæði

Í viku 12 koma fram meiri framfærðir frá upphafi hjá hópnum sem fengu meðferð með guselkumabi en þeim sem fengu lyfleysu hvað varðar sérstakt mat á lífsgæðum í tengslum við bólgusjúkdóma í meltingarvegi skv. heildar IBDQ-skori. Þessar framfarir viðhéldust út viku 48 í báðum rannsóknum.

### GRAVITI

Í 3. stigs GRAVITI rannsókninni var miðlungs eða verulega virkur Crohns-sjúkdómur skilgreindur sem CDAI-skor sem nam  $\geq 220$  og  $\leq 450$  og SES-CD-skor sem nam  $\geq 6$  (eða  $\geq 4$  hjá sjúklingum með einangraðan sjúkdóm í dausgörn), og skor fyrir meðaltíðni hægðalosunar á dag sem nam  $\geq 4$  eða meðalskor kviðverkja á dag sem nam  $\geq 2$ .

Í GRAVITI var sjúklingum slembiraðað í hlutfallinu 1:1:1 til að fá innleiðslumeðferð undir húð með 400 mg af guselkumabi í viku 0, 4 og 8 og síðan viðhaldsmeðferð undir húð með 100 mg af guselkumabi á átta vikna fresti; eða innleiðslumeðferð undir húð með 400 mg af guselkumabi í viku 0, 4 og 8 og síðan viðhaldsmeðferð undir húð með 200 mg af guselkumabi á fjögurra vikna fresti; eða lyfleysu. Allir sjúklingarnir í lyfleysuhópnum sem náðu viðmiðum um úrlausnar meðferð fengu innleiðslumeðferð undir húð með 400 mg af guselkumabi í viku 16, 20 og 24 og síðan 100 mg af guselkumabi undir húð á átta vikna fresti.

Alls voru 347 sjúklingar metnir. Miðgildi aldurs sjúklinga var 36 ár (á bilinu 18 til 83 ára); 58,5% voru karlar og 66% töldust vera hvítir, 21,9% asískir og 2,6% svartir.

Í GRAVITI hafði fyrri meðferð brugðist hjá 46,4% sjúklinga með a.m.k. einni meðferð með líffræðilegum lyfjum, 46,4% höfðu ekki fengið líffræðileg lyf áður og 7,2% höfðu fengið líffræðileg lyf áður en meðferðin hafði ekki brugðist. Í upphafi voru 29,7% sjúklinga á barksterum til inntöku og 28,5% voru á hefðbundnum ónæmissýrandi lyfjum.

Niðurstöður samsettu aðalendapunktanna og helstu aukaendapunkta samanborið við lyfleysu í viku 12 er að finna í töflu 21.

**Tafla 21: Hlutfall sjúklinga sem náði samhlíða aðalendapunktum og helstu aukaendapunktum verkunar með guselkumabi samanborið við lyfleysu í viku 12 í GRAVITI**

|                                                        | Lyfleysa      | Inndæling undir húð með 400 mg af guselkumabi <sup>a</sup> |
|--------------------------------------------------------|---------------|------------------------------------------------------------|
| <b>Samhlíða aðalendapunktur verkunar</b>               |               |                                                            |
| <b>Klínískt sjúkdómshlé<sup>b</sup> í viku 12</b>      |               |                                                            |
| Heildarþýði                                            | 21% (N = 117) | 56% <sup>c</sup> (N = 230)                                 |
| Höfðu ekki fengið líffræðileg lyf áður <sup>d</sup>    | 25% (N = 56)  | 50% (N = 105)                                              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi brást <sup>e</sup> | 17% (N = 53)  | 60% (N = 108)                                              |
| <b>Svörun skv. holsjárskoðun<sup>f</sup> í viku 12</b> |               |                                                            |
| Heildarþýði                                            | 21% (N = 117) | 41% <sup>c</sup> (N = 230)                                 |
| Höfðu ekki fengið líffræðileg lyf áður <sup>d</sup>    | 27% (N = 56)  | 49% (N = 105)                                              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi brást <sup>e</sup> | 17% (N = 53)  | 33% (N = 108)                                              |
| <b>Helstu aukaendapunktur verkunar</b>                 |               |                                                            |
| <b>Klínísk svörun<sup>g</sup> í viku 12</b>            |               |                                                            |
| Heildarþýði                                            | 33% (N = 117) | 73% <sup>c</sup> (N = 230)                                 |
| Höfðu ekki fengið líffræðileg lyf áður <sup>d</sup>    | 38% (N = 56)  | 68% (N = 105)                                              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi brást <sup>e</sup> | 28% (N = 53)  | 78% (N = 108)                                              |
| <b>Sjúkdómshlé skv. PRO-2<sup>h</sup> í viku 12</b>    |               |                                                            |
| Heildarþýði                                            | 17% (N = 117) | 49% <sup>c</sup> (N = 230)                                 |
| Höfðu ekki fengið líffræðileg lyf áður <sup>d</sup>    | 18% (N = 56)  | 44% (N = 105)                                              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi brást <sup>e</sup> | 17% (N = 53)  | 52% (N = 108)                                              |

<sup>a</sup> 400 mg af guselkumabi undir húð í viku 0, viku 4 og viku 8

<sup>b</sup> Klínískt sjúkdómshlé: CDAI-skor < 150

<sup>c</sup> p < 0,001

<sup>d</sup> Til viðbótar höfðu 8 sjúklingar í hópnum sem fékk lyfleysu og 17 sjúklingar í hópnum sem fékk 400 mg af guselkumabi undir húð áður fengið meðferð með líffræðilegum lyfjum án meðferðarbrests.

<sup>e</sup> Felur í sér ófullnægjandi svörun, minnkaða svörun eða meðferð við Crohns-sjúkdómi með líffræðilegu lyfi (TNF-hemlum, vedolizumabi) sem þóldist ekki.

<sup>f</sup> Svörun skv. holsjárskoðun: ≥ 50% framför á SES-CD-skori frá upphafi.

<sup>g</sup> Klínísk svörun: ≥ 100 stiga lækkun frá upphafi á CDAI-skori eða CDAI-skor sem nam < 150.

<sup>h</sup> Sjúkdómshlé skv. PRO-2: Meðalskor kviðverkja á dag 1 eða lægra og skor fyrir meðaltíðni hægðalosunar á dag 3 eða lægra og engin versnun kviðverkja eða tíðni hægðalosunar frá upphafi.

Klínískt sjúkdómshlé í viku 24 kom fram hjá marktækt hærra hlutfalli sjúklinga sem fengu innleiðslumeðferð með 400 mg af guselkumabi undir húð og síðan 100 mg af guselkumabi undir húð á átta vikna fresti eða 200 mg af guselkumabi undir húð á fjögurra vikna fresti samanborið við lyfleysu (60,9% og 58,3% samanborið við 21,4% talið í sömu röð, bæði p-gildi < 0,001). Klínískt sjúkdómshlé í viku 48 náðist hjá 60% og 66,1% sjúklinga sem fengu innleiðslumeðferð með 400 mg af guselkumabi undir húð og síðan 100 mg af guselkumabi undir húð á átta vikna fresti eða 200 mg undir húð á fjögurra vikna fresti, talið í sömu röð (bæði p-gildi < 0,001 samanborið við lyfleysu).

Svörun skv. holsjárskoðun í viku 48 var náð hjá 44,3% og 51,3% sjúklinga sem fengu innleiðslumeðferð með 400 mg af guselkumabi undir húð og síðan 100 mg af guselkumabi undir húð á

átta vikna fresti eða 200 mg undir húð á fjögurra vikna fresti, talið í sömu röð (bæði p-gildi < 0,001 samanborið við lyfleysu).

#### Heilsutengd lífsgæði

Í GRAVITI kom fram meiri klínískt marktækur ávinningur hvað varðar sérstakt mat á lífsgæðum í tengslum við bólgusjúkdóma í meltingarvegi skv. heildar IBDQ-skori í viku 12 og viku 24 samanborið við lyfleysu.

#### Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á guselkumabi hjá einum eða fleiri undirhópum barna við sóraliðagigt, sáraristilbólgu og Crohns-sjúkdóm. Engar rannsóknir hafa verið gerðar á 100 mg áfylltum lyfjapennum (PushPen og OnePress) hjá börnum og ekki er mælt með notkun þeirra fyrir börn (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

#### Skellusóri hjá börnum

Öryggi og verkun guselkumabs voru metin í einni slembaðri, fjölsetra rannsókn með samanburði við lyfleysu og virkt líffræðilegt samanburðarlyf (PROTOSTAR) hjá 120 börnum á aldrinum 6 til 17 ára með miðlungsmikinn og verulegan skellusóra þar sem ljósameðferð eða altæk meðferð átti við og þar sem ekki náðist viðunandi stjórn á sjúkdómnum með ljósameðferð og/eða útvortis meðferðum. PROTOSTAR var framkvæmd í tveimur hlutum. Hluti 1 fól í sér 16 vikna slembað tímabil með samanburði við lyfleysu og virkt samanburðarlyf sem fylgt var eftir með tímabili án samanburðar þar sem meðferð var hætt, henni haldið áfram eða meðferð hafin í fyrsta sinn með guselkumabi út viku 52. Hluti 2 fól í sér opinn meðferðararm með guselkumabi út viku 52.

Sjúklingar sem tóku þátt voru með IGA skor  $\geq 3$  á 5 stiga skala fyrir heildaralvarleika sjúkdóms, PASI skor  $\geq 12$ , líkamsyfirborð sem hafði orðið fyrir áhrifum var að lágmarki  $\geq 10\%$  og a.m.k. eitt eftirfarandi: 1) mjög þykkar vefjaskemmdir, 2) klínískt marktæk áhrif á andlit, kynfæri eða hendur/fætur, 3) PASI  $\geq 20$ , 4) líkamsyfirborð  $> 20\%$ , eða 5) IGA = 4. Einstaklingar með dropasóra, útbreiddan sóra ásamt roða eða graftarbólusóra voru útilokaðir frá þátttöku.

Í hluta 1 var 92 sjúklingum á aldrinum 6 til 17 ára slembiraðað til að fá inndælingu undir húð, annað hvort með guselkumabi (n = 41) eða lyfleysu (n = 25) í viku 0, 4 og 12 eða með virku líffræðilegu samanburðarlyfi (n = 26) vikulega. Í hluta 2 voru 28 unglingar til viðbótar á aldrinum 12 til 17 ára skráðir til þátttöku og fengu inndælingu undir húð með guselkumabi í viku 0, 4 og á átta vikna fresti eftir það. Sjúklingar sem vógu minna en 70 kg í hópnum sem fékk guselkumab fengu 1,3 mg/kg með 45 mg/0,45 ml áfylltum lyfjapenna og sjúklingar sem vógu 70 kg eða meira fengu 100 mg með áfylltri sprautu.

Samhliða aðalendapunktarnir voru hlutfall sjúklinga sem náði PASI 75 svörun og hlutfall sjúklinga sem náði IGA skori sem nam 0 (ekki til staðar) eða 1 (minniháttar) í viku 16. Aukaendapunktur voru m.a. en ekki takmarkaðir við hlutfall sjúklinga sem náði PASI 90 svörun, IGA skor sem nam 0 (minniháttar) eða PASI 100 svörun í viku 16.

Hjá sjúklingunum 92 í samanburðarhluta rannsóknarinnar voru lýðfræðileg einkenni í upphafi almennt sambærileg í öllum meðferðarhópum. Á heildina litið voru yfir 55% karlkyns, 85% voru hvítir einstaklingar, meðallíkamsþyngd var u.þ.b. 57,3 kg og meðalaldurinn var 12,9 ár en 33% sjúklinganna voru yngri en 12 ára.

Einkenni sjúkdóms í upphafi voru almennt sambærileg í öllum meðferðarhópum, miðgildi líkamsyfirborðs í upphafi var 20%, miðgildi PASI skors í upphafi var u.þ.b. 17, IGA skor sem telst alvarlegt kom fram hjá 20% (lyfleysa) og 24% (guselkumab) sjúklinga og 3,3% sjúklinga höfðu sögu um sóraliðagigt.



### Húðsjúkdómur í heild

Meðferð með guselkumabi leiddi til marktæks ávinnings í mælingum á virkni sjúkdóms samanborið við lyfleysu í viku 16. Lykilniðurstöður verkunar fyrir endapunkta rannsóknarinnar eru sýndar í töflu 22 hér fyrir neðan.

**Tafla 22 Samantekt á endapunktum í viku 16 í PROTOSTAR**

|                                                                 | Lyfleysa<br>(N = 25) | Guselkumab<br>(N = 41) | P-gildi |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------|------------------------|---------|
| IGA skor „ekki til staðar“ (0) eða minniháttar (1), n (%)       | 4 (16,0%)            | 27 (65,9%)             | <0,001  |
| IGA skor „ekki til staðar“ (0), n (%)                           | 1 (4,0%)             | 16 (39,0%)             | 0,004   |
| PASI 75 svörun, n (%)                                           | 5 (20,0%)            | 31 (75,6%)             | <0,001  |
| PASI 90 svörun, n (%)                                           | 4 (16,0%)            | 23 (56,1%)             | 0,003   |
| PASI 100 svörun, n (%)                                          | 0                    | 14 (34,1%)             | 0,002   |
| Breyting á CDLQI frá upphafi, LS meðaltal (95% CI) <sup>a</sup> | -1,88 (-3,81; 0,05)  | -7,28 (-8,87; -5,68)   | <0,001  |

CDLQI = kvarði til að meta áhrif húðvandamáls á heilsutengd lífsgæði hjá börnum (Children's Dermatology Life Quality Index)

<sup>a</sup> LS meðaltal = meðalbreyting minnstu fervika

Eftir 16 vikna tímabilið með samanburði við lyfleysu í hluta 1 í PROTOSTAR var meðferð hætt hjá þeim sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með guselkumabi og náðu PASI 90 í viku 16. Vart varð við tap á PASI 90 svörun strax 12 vikum eftir að meðferð var hætt með guselkumabi og miðgildi tíma fram að tapi á PASI 90 svörun var u.þ.b. 24 vikur. Meðal sjúklinga sem fengu meðferð með guselkumabi en náðu ekki PASI 90 svörun í viku 16 sýndu 72,2% sjúklinga sem fengu áfram meðferð með guselkumabi í 32 vikur í viðbót PASI 75 svörun í viku 52 og 61,1% náði PASI 90 svörun í viku 52.

Af þeim sjúklingum sem var slembiraðað til að fá lyfleysu í viku 0, náðu ekki PASI 90 svörun í viku 16 og skiptu yfir í meðferð með guselkumabi náðu 95,0% PASI 75 svörun og 65,0% náðu PASI 90 svörun í viku 52.

## **5.2 Lyfjahvörf**

### Frásög

Eftir staka 100 mg inndælingu undir húð hjá heilbrigðum einstaklingum náði guselkumab meðaltals ( $\pm$  staðalfrávik) hámarksþéttni í sermi ( $C_{max}$ ) sem nam  $8,09 \pm 3,68$  míkroég/ml um það bil 5,5 dögum eftir skammt. Nýting guselkumabs eftir staka 100 mg inndælingu undir húð var metin um það bil 49% hjá heilbrigðum einstaklingum.

Jafnvægisþéttni guselkumabs í sermi hjá sjúklingum með skellusóra var náð í viku 20 eftir gjöf 100 mg af guselkumabi undir húð í viku 0 og 4 og á 8 vikna fresti eftir það. Meðaltals ( $\pm$ staðalfrávik) lágbéttni guselkumabs í sermi við jafnvægi í tveimur 3. stigs rannsóknum hjá sjúklingum með skellusóra var  $1,15 \pm 0,73$  míkroég/ml og  $1,23 \pm 0,84$  míkroég/ml.

Lyfjahvörf guselkumabs hjá sjúklingum með sóraliðagigt voru svipuð og hjá sjúklingum með sóra. Eftir gjöf 100 mg af guselkumabi undir húð í viku 0, 4 og á 8 vikna fresti eftir það var meðaltalslágbéttni guselkumabs í sermi við jafnvægi einnig um það bil 1,2 míkroég/ml. Eftir gjöf 100 mg af guselkumabi undir húð á 4 vikna fresti var meðaltalslágbéttni guselkumabs í sermi við jafnvægi um það bil 3,8 míkroég/ml.

Lyfjahvörf guselkumabs voru svipuð hjá sjúklingum með sáraristilbólgu og með Crohns-sjúkdóm. Eftir gjöf ráðlags 200 mg innleiðsluskammts af guselkumabi í bláæð í vikum 0, 4 og 8, var meðal hámarksþéttni guselkumabs í sermi í viku 8,  $68,27$  míkroég/ml hjá sjúklingum með sáraristilbólgu og  $70,5$  míkroég/ml hjá sjúklingum með Crohns-sjúkdóm.

Eftir gjöf ráðlags 400 mg innleiðsluskammts af guselkumabi undir húð í vikum 0, 4 og 8, var meðal hámarksþéttni guselkumabs í sermi í viku 8 metin sem 28,8 míkrog/ml hjá sjúklingum með sáraristilbólgu og 27,7 míkrog/ml hjá sjúklingum með Crohns-sjúkdóm. Altæk heildarútsetning (AUC) eftir ráðlagðan innleiðsluskammt var svipuð hvort sem um var að ræða innleiðsluskammt undir húð eða í bláæð.

Hjá sjúklingum með sáraristilbólgu var meðaltalslágbéttni guselkumabs í sermi við jafnvægi u.þ.b. 1,4 míkrog/ml eftir gjöf 100 mg viðhaldsskammts af guselkumabi undir húð á 8 vikna fresti og 10,7 míkrog/ml eftir gjöf guselkumabs 200 mg á 4 vikna fresti.

Hjá sjúklingum með Crohns-sjúkdóm var meðaltalslágbéttni guselkumabs í sermi u.þ.b. 1,2 míkrog/ml eftir gjöf 100 mg viðhaldsskammts af guselkumabi undir húð á 8 vikna fresti og 10,1 míkrog/ml eftir gjöf guselkumabs 200 mg á 4 vikna fresti.

### Dreifing

Meðalgildi dreifingarrúmmáls í lokafasa ( $V_z$ ) eftir gjöf staks skammts í bláæð hjá heilbrigðum einstaklingum var um það bil 7 til 10 l í öllum rannsóknum.

### Umbrot

Nákvæmur umbrotsferill guselkumabs er ekki þekktur. Sem IgG einstofna mótefni manna er búist við því að guselkumab verði brotið niður í smærri peptíð og amínósýrur eftir niðurbrotsleiðum á sama hátt og innrænt IgG.

### Brotthvarf

Altæk meðalúthreinsun eftir gjöf staks skammts í bláæð hjá heilbrigðum einstaklingum var á bilinu 0,288 til 0,479 l/sólarhring í öllum rannsóknum. Meðalgildi helmingunartíma ( $t_{1/2}$ ) guselkumabs var um það bil 17 dagar hjá heilbrigðum einstaklingum og um það bil 15 til 18 dagar hjá sjúklingum með skellusóra í öllum rannsóknum og um það bil 17 dagar hjá sjúklingum með sáraristilbólgu eða Crohns-sjúkdóm.

Þýðisgreining lyfjahvarfa gaf til kynna að samhliðanotkun bólgueyðandi verkjalyfja (NSAID), azatíoprín, 6-MP, barkstera til inntöku og hefðbundinna tilbúinna sjúkdómstemprandi gigtarlyfja (csDMARD), svo sem metótrexats, hafði ekki áhrif á úthreinsun guselkumabs.

### Línulegt/ólínulegt samband

Altæk útsetning fyrir guselkumabi ( $C_{max}$  og AUC) jókst um það bil í réttu hlutfalli við skammta eftir inndælingu undir húð með stökum skömmtum á bilinu 10 mg til 300 mg hjá heilbrigðum einstaklingum eða sjúklingum með skellusóra. Þéttni guselkumabs í sermi var um það bil í réttu hlutfalli við skammta eftir gjöf í bláæð hjá sjúklingum með sáraristilbólgu eða Crohns-sjúkdóm.

### Börn

Lágbéttni guselkumabs í sermi við jafnvægi var náð í viku 20 hjá börnum 6 til 17 ára með miðlungsmikinn og verulegan skellusóra sem fengu meðferð með guselkumab inndælingu undir húð með 45 mg/0,45 ml áfyllta lyfjapennanum eða 100 mg áfylltu sprautunni (sjá kafla 4.2) og var innan marka þess sem sást hjá fullorðnum.

Ráðlögð skammtaáætlun veitir svipaða fyrirsjáanlega útsetningu í sermi fyrir guselkumabi hjá börnum með skellusóra og hjá fullorðnum á öllu líkamsþyngdarbilinu.

## Aldraðir

Engar sérstakar rannsóknir hafa verið gerðar hjá öldruðum. Af 1.384 sjúklingum með skellusóra sem voru útsettir fyrir guselkumabi í 3. stigs klínískum rannsóknum og voru teknir með í lyfjahvarfagreiningu voru 70 sjúklingar 65 ára eða eldri þar af 4 sjúklingar 75 ára eða eldri. Af 746 sjúklingum með sóraliðagigt sem voru útsettir fyrir guselkumabi í 3. stigs klínískum rannsóknum voru alls 38 sjúklingar 65 ára eða eldri og engir sjúklingar voru 75 ára eða eldri. Af 859 sjúklingum með sáraristilbólgu sem fengu guselkumab í 2./3. stigs klínískum rannsóknum og voru teknir með í þýðisgreiningu lyfjahvarfa, voru alls 52 sjúklingar 65 ára eða eldri og 9 sjúklingar voru 75 ára eða eldri. Af 1.009 sjúklingum með Crohns-sjúkdóm sem voru útsettir fyrir guselkumabi í 3. stigs klínískum rannsóknum og voru teknir með í þýðisgreiningu lyfjahvarfa, voru alls 39 sjúklingar 65 ára eða eldri og 5 sjúklingar voru 75 ára eða eldri.

Þýðisgreining lyfjahvarfa hjá sjúklingum með skellusóra, sóraliðagigt, sáraristilbólgu og Crohns-sjúkdóm gaf ekki til kynna greinilegar breytingar á CL/F sem metið var hjá sjúklingum  $\geq 65$  ára sem bendir til að ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá öldruðum.

## Sjúklingar með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi

Engin sérstök rannsókn hefur verið gerð til að ákvarða áhrif skertrar nýrna- eða lifrarstarfsemi á lyfjahvörf guselkumabs. Búið er við að brotthvarf guselkumabs, IgG einstofna mótefnis, um nýru sé lítið og hafi hverfandi þýðingu; eins er ekki búið við því að skert lifrarstarfsemi hafi áhrif á úthreinsun guselkumabs þar sem brotthvarf IgG einstofna mótefna er aðallega með niðurbroti innan frumu. Byggt á þýðisgreiningu lyfjahvarfa, höfðu hvorki kreatínínúthreinsun né lifrarstarfsemi marktæk áhrif á úthreinsun guselkumabs.

## Líkamsþyngd

Úthreinsun og dreifingarrúmmál guselkumabs jókst með aukinni líkamsþyngd, samt sem áður benda upplýsingar úr klínískum rannsóknum til að ekki sé þörf á skammtaaðlögun vegna líkamsþyngdar.

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á æxlun og þroska fyrir og eftir fæðingu.

Í rannsóknum á eiturverkun eftir endurtekna skammta hjá cynomolgus öpum þoldist guselkumab vel eftir gjöf í bláæð og undir húð. Vikuleg 50 mg/kg gjöf undir húð hjá öpum leiddi til útsetningar (AUC) sem var að minnsta kosti 23 sinnum hámarks klínísk útsetning eftir gjöf 200 mg skammts í bláæð. Auk þess komu hvorki ónæmiseitrun né lyfjafræðilegar aukaverkanir á hjarta- og æðar fram meðan á rannsóknum á eiturverkun eftir endurtekna skammta stóð eða í marksækinni rannsókn á öryggi á hjarta og æðar hjá cynomolgus öpum.

Engar forstigsbreytingar komu fram í vefjameinafræðilegu mati hjá dýrum sem fengu meðferð í allt að 24 vikur eða að loknu 12 vikna batatímabili þegar virka efnið var mælanlegt í sermi.

Engar rannsóknir á stökkbreytingum eða krabbameinsvaldandi áhrifum hafa verið gerðar með guselkumabi.

Ekki var hægt að greina guselkumab í mjólk cynomolgus apa, mælt á degi 28 eftir fæðingu.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

Histidín  
Histidín monóhýdróklóríð monóhýdrat  
Pólýsorbit 80 (E433)  
Súkrósi  
Vatn fyrir stungulyf

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

### 6.3 Geymsluþol

2 ár.

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C – 8°C). Má ekki frjósa.  
Geymið áfyllta lyfjapennann í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

### 6.5 Gerð íláts og innihald

Tremfya 100 mg OnePress stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

1 ml lausn í áfylltri glersprautu með brómóbútýl gúmmítappa, samsett í áfylltum lyfjapenna með sjálfvirkri nálarvörn.  
Tremfya fæst í pakkningu með einum áfylltum lyfjapenna og í fjölpakkningu með 2 (2 pakkningar með 1) áfylltum lyfjapennum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Tremfya 100 mg PushPen stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

1 ml lausn í áfylltri glersprautu með brómóbútýl gúmmítappa, samsett í áfylltum lyfjapenna með sjálfvirkri nálarvörn.  
Tremfya fæst í pakkningu með einum áfylltum lyfjapenna og í fjölpakkningu með 2 (2 pakkningar með 1) áfylltum lyfjapennum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Eftir að OnePress áfyllti lyfjapenninn eða PushPen áfyllti lyfjapenninn er tekinn úr kæli skal geyma áfyllta lyfjapennann í öskjunni og láta ná stofuhita með því að bíða í 30 mínútur áður en Tremfya er gefið. Ekki má hrista áfyllta lyfjapennann.

Ráðlagt er að skoða áfyllta lyfjapennann fyrir notkun. Lausnin skal vera tær, litlaus til ljósgul og getur innihaldið nokkrar hvítar eða glærar agnir. Ekki skal nota Tremfya ef lausnin er skýjuð eða hefur litast eða inniheldur stærri agnir.

Hverri pakkningu fylgir bæklingurinn „Leiðbeiningar um notkun“ sem lýsir nákvæmlega undirbúningi og gjöf áfyllta lyfjapennans.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

Tremfya 100 mg OnePress stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna  
EU/1/17/1234/002 1 áfylltur lyfjapenni  
EU/1/17/1234/003 2 áfylltir lyfjapennar

Tremfya 100 mg PushPen stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna  
EU/1/17/1234/010 1 áfylltur lyfjapenni  
EU/1/17/1234/011 2 áfylltir lyfjapennar

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 10. nóvember 2017  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 15. júlí 2022

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>

## 1. HEITI LYFS

Tremfya 200 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu  
Tremfya 200 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

## 2. INNIHALDSLÝSING

Tremfya 200 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Hver áfyllt sprauta inniheldur 200 mg af guselkumabi í 2 ml lausn.

Tremfya 200 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 200 mg af guselkumabi í 2 ml lausn.

Guselkumab er að öllu leyti manna ónæmisglóbúlín G1 lamda (IgG1 $\lambda$ ) einstofna mótefni (mAb) framleitt í eggjastokkafrumum úr kínverskum hömstrum með DNA samrunaerfðatækni.

Hjálparefni með þekkta verkun

Lyfið inniheldur 1 mg af pólýsorbati 80 (E433) í hverri áfylltri sprautu/hverjum áfylltum lyfjapenna sem jafngildir 0,5 mg/ml.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn (stungulyf)  
Stungulyf, lausn (stungulyf) í áfylltum lyfjapenna (PushPen)

Lausnin er tær og litlaus til ljósgul og getur innihaldið nokkrar hvítar eða glærar agnir, með áætluðu pH sem er 5,8 og osmósupéttni sem er u.þ.b. 367,5 mOsm/l.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Sáraristilbólga

Tremfya er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með miðlungs- eða verulega virka sáraristilbólgu sem hafa sýnt ófullnægjandi svörun, hætt að svara eða ekki þolað meðferð með hefðbundnum lyfjum eða líffræðilegum lyfjum.

Crohns-sjúkdómur

Tremfya er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með miðlungs eða verulega virkan Crohns-sjúkdóm sem hafa sýnt ófullnægjandi svörun, hætt að svara eða þöldu hvorki hefðbundna meðferð né meðferð með líffræðilegum lyfjum.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Lyfið er ætlað til notkunar undir leiðsögn og eftirliti læknis sem hefur reynslu í greiningu og meðferð á kvillum sem það hefur ábendingu fyrir.

## Skammtar

### *Sáraristilbólga*

Gjöf annars tveggja eftirfarandi innleiðsluskammta er ráðlögð:

- 200 mg gefin með innrennsli í bláæð í viku 0, viku 4 og viku 8. Sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Tremfya 200 mg innrennslisþykkni, lausn.

eða

- 400 mg gefin með inndælingu undir húð (með tveimur inndælingum í röð sem hvor inniheldur 200 mg) í viku 0, viku 4 og viku 8.

Eftir að gjöf innleiðsluskammta er lokið er ráðlagður viðhaldsskammtur 100 mg gefinn með inndælingu undir húð frá viku 16 á 8 vikna fresti. Að öðrum kosti má íhuga, hjá sjúklingum sem sýna ekki nægilegan ávinning af innleiðslumeðferðinni samkvæmt klínísku mati, að gefa 200 mg viðhaldsskammt með inndælingu undir húð á 4 vikna fresti frá viku 12 (sjá kafla 5.1). Fyrir 100 mg skammt, sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Tremfya 100 mg stungulyf, lausn.

Halda má áfram notkun ónæmisstýrandi lyfja og/eða barkstera meðan á meðferð með guselkumabi stendur. Hjá sjúklingum sem hafa svarað meðferð með guselkumabi, má minnka skammta af barksterum eða hætta notkun þeirra í samræmi við hefðbundna starfshætti.

Íhuga skal að hætta meðferð hjá sjúklingum sem hafa ekki sýnt nein merki um ávinning meðferðar eftir 24 vikna meðferð.

### *Crohns-sjúkdómur*

Gjöf annars tveggja eftirfarandi innleiðsluskammta er ráðlögð:

- 200 mg gefin með innrennsli í bláæð í viku 0, viku 4 og viku 8. Sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Tremfya 200 mg innrennslisþykkni, lausn.

eða

- 400 mg gefin með inndælingu undir húð (með tveimur inndælingum í röð sem hvor inniheldur 200 mg) í viku 0, viku 4 og viku 8.

Eftir að gjöf innleiðsluskammts er lokið er ráðlagður viðhaldsskammtur 100 mg, gefinn með inndælingu undir húð frá viku 16 á 8 vikna fresti. Að öðrum kosti má íhuga, hjá sjúklingum sem sýna ekki nægilegan ávinning af innleiðslumeðferðinni samkvæmt klínísku mati, að gefa 200 mg viðhaldsskammt með inndælingu undir húð á 4 vikna fresti frá viku 12 (sjá kafla 5.1). Fyrir 100 mg skammt, sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Tremfya 100 mg stungulyf, lausn.

Halda má áfram notkun ónæmistemprandi lyfja og/eða barkstera meðan á meðferð með guselkumabi stendur. Hjá sjúklingum sem hafa svarað meðferð með guselkumabi, má minnka skammta af barksterum eða hætta notkun þeirra í samræmi við hefðbundna starfshætti.

Íhuga skal að hætta meðferð hjá sjúklingum sem hafa ekki sýnt nein merki um ávinning meðferðar eftir 24 vikna meðferð.

## Skammti sleppt

Ef skammtur fellur niður á að gefa hann eins fljótt og mögulegt er. Eftir það á að halda áfram samkvæmt venjubundinni skammtaáætlun.

## Sérstakir sjúklingahópar

### *Aldraðir*

Ekki er þörf á skammtaáðlögun (sjá kafla 5.2).

Takmarkaðar upplýsingar eru fyrirbyggjandi hjá sjúklingum  $\geq 65$  ára og mjög takmarkaðar upplýsingar hjá sjúklingum  $\geq 75$  ára (sjá kafla 5.2).

### *Skert nýrna- eða lifrarstarfsemi*

Tremfya hefur ekki verið rannsakað hjá þessum sjúklingahópi. Yfirleitt er ekki gert ráð fyrir að þetta ástand hafi marktæk áhrif á lyfjahvörf einstofna mótefna og skammtaaðlögun því ekki talin nauðsynleg. Ekki er hægt að ráðleggja skammta. Sjá nánari upplýsingar um brotthvarf guselkumabs í kafla 5.2.

### *Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Tremfya hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára með sáraristilbólgu eða Crohns-sjúkdóm. Engar upplýsingar liggja fyrir.

### Lyfjagjöf

Til notkunar undir húð eingöngu. Svæði fyrir inndælingu eru m.a. kviður, læri og á aftanverðum upphandlegg. Ekki á að sprauta Tremfya í svæði þar sem húðin er viðkvæm, marín, rauð, hörð, þykk eða flögnuð.

Eftir viðeigandi þjálfun í tækni við inndælingu undir húð geta sjúklingar sprautað Tremfya ef lækni ákveður að það sé viðeigandi. Læknirinn skal því tryggja viðeigandi læknisfræðilega eftirfylgni með sjúklingum. Sjúklingum skal leiðbeint að sprauta fullum skammti af lausn samkvæmt „Leiðbeiningum um notkun“ sem fylgja með í öskjunni.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um undirbúning lyfsins fyrir gjöf.

## **4.3 Frábendingar**

Alvarlegt ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Virkar sýkingar sem hafa klíniska þýðingu (t.d. virkir berklar, sjá kafla 4.4).

## **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

### Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

### Sýkingar

Guselkumab getur aukið hættu á sýkingum. Meðferð skal ekki hefja hjá sjúklingum með virka sýkingu sem hefur klíniska þýðingu fyrr en sýkingin hefur gengið til baka eða er nægilega meðhöndluð.

Sjúklingum sem fá meðferð með guselkumabi skal leiðbeint um að leita til læknis ef teikn eða einkenni langvinnrar sýkingar eða bráðasýkingar sem hafa klíniska þýðingu koma fram. Ef sjúklingur fær sýkingu sem hefur klíniska þýðingu eða alvarlega sýkingu eða svarar ekki viðtekinni meðferð skal fylgjast náið með sjúklingnum og hætta meðferð þar til sýkingin hefur gengið til baka.

### Mat á berklum fyrir meðferð

Áður en meðferð er hafin skal meta sjúklinga með tilliti til berklasýkingar. Hjá sjúklingum sem fá meðferð með guselkumabi skal fylgjast með teiknum eða einkennum berkla meðan á meðferð stendur og eftir hana. Íhuga skal meðferð við berklum áður en meðferð er hafin hjá sjúklingum með sögu um dulda eða virka berkla þegar ekki er hægt að staðfesta meðferðarleiðir.

### Ofnæmi

Greint hefur verið frá alvarlegum ofnæmisviðbrögðum, þ.m.t. bráðafnæmi, eftir markaðssetningu (sjá kafla 4.8). Nokkur tilfelli alvarlegra ofnæmisviðbragða komu fram nokkrum dögum eftir meðferð með



guselkumabi, m.a. ofsakláði og mæði. Ef alvarleg ofnæmisviðbrögð koma fram skal gjöf guselkumabs hætt samstundis og viðeigandi meðferð hafin.

#### Hækkanir á lifrartransamínösum

Í klínískum rannsóknum á sóraliðagigt sást aukin tíðni hækkana á lifrarsímum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með guselkumabi á 4 vikna fresti samanborið við sjúklinga sem fengu meðferð með guselkumabi á 8 vikna fresti eða með lyfleysu (sjá kafla 4.8).

Þegar guselkumab er gefið á 4 vikna fresti við sóraliðagigt er ráðlagt að mæla gildi lifrarsíma í upphafi og síðan samkvæmt hefðbundinni meðhöndlun sjúklings. Ef hækkanir á alanín amínótransferasa [ALAT] eða asparat amínótransferasa [ASAT] koma fram og ef grunur er um lifrarskaða af völdum lyfs skal gera tímabundið hlé á meðferð þar til búið er að útiloka greininguna.

#### Ónæmisaðgerðir

Áður en meðferð er hafin skal íhuga að ljúka öllum viðeigandi ónæmisaðgerðum samkvæmt gildandi leiðbeiningum um ónæmisaðgerðir. Ekki skal samtímis nota lifandi bóluefni hjá sjúklingum sem fá meðferð með guselkumabi. Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um svörun við lifandi eða óvirkum bóluefnum.

Fyrir bólusetningu með lifandi veirubóluefnum eða lifandi bakteríubóluefnum skal gera hlé á meðferð í a.m.k. 12 vikur eftir síðasta skammt og meðferð má hefja að nýju a.m.k. 2 vikum eftir bólusetningu. Læknar skulu kynna sér samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) fyrir viðkomandi bóluefni fyrir viðbótarupplýsingar og leiðbeiningar um samhliðanotkun ónæmisbælandi lyfja eftir bólusetningu.

#### Hjálparefni með þekkta verkun

##### *Pólýsorbát 80*

Lyfið inniheldur 1 mg af pólýsorbati 80 (E433) í hverri áfylltri sprautu/áfylltum lyfjapenna sem jafngildir 0,5 mg/ml. Pólýsorböt gætu valdið ofnæmisviðbrögðum.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

#### Milliverkanir við CYP450 hvarfefni

Í 1. stigs rannsókn hjá sjúklingum með miðlungsmikinn eða verulegan skellusóra hafði breyting á altækri útsetningu ( $C_{max}$  og  $AUC_{inf}$ ) fyrir midazolami, S-warfarini, omeprazoli, dextrometorfani og koffeini eftir stakan skammt af guselkumabi ekki klíníska þýðingu, sem gefur til kynna að milliverkanir guselkumabs og hvarfefa ýmissa CYP ensíma (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP1A2) eru ólíklegar. Ekki er þörf á skammtaaðlögun þegar guselkumab er gefið samhliða CYP450 hvarfefnum.

#### Samhliða ónæmisbælandi meðferð eða ljósameðferð

Í rannsóknum á sóra hefur ekki verið lagt mat á öryggi og verkun guselkumabs við notkun samhliða ónæmisbælandi lyfjum, þ.m.t. líffræðilegum lyfjum, eða ljósameðferð. Í rannsóknum á sóraliðagigt virtist notkun samhliða metótrexati ekki hafa áhrif á öryggi eða verkun guselkumabs.

Í rannsóknum á sáraristilbólgu og Crohns-sjúkdómi virtist samhliðanotkun ónæmisstýrandi lyfja (t.d. azatíoprín, 6-merkaptópúrín [6-MP]) eða barkstera ekki hafa áhrif á öryggi eða verkun guselkumabs.

## 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

### Konur sem geta orðið þungaðar

Konur sem geta orðið þungaðar skulu nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og að minnsta kosti í 12 vikur eftir að meðferð lýkur.

### Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun guselkumabs hjá þunguðum konum. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, þroska fósturvísa/fóstra, fæðingu eða þroska eftir fæðingu (sjá kafla 5.3). Til öryggis ætti að forðast notkun Tremfya á meðgöngu.

### Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort guselkumab skilst út í brjóstamjólki. Hjá mönnum er þekkt að IgG skilst út í brjóstamjólki fyrstu dagana eftir fæðingu og þéttinn minnkar síðan og verður lág stuttu síðar. Þess vegna er ekki hægt að útiloka hættu fyrir brjóstmylkinginn á þessu tímabili. Vega skal og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með Tremfya. Sjá kafla 5.3 fyrir upplýsingar um útskilnað guselkumabs í mjólki hjá dýrum (cynomolgus öpum).

### Frjósemi

Áhrif guselkumabs á frjósemi hjá mönnum hafa ekki verið metin. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa með tilliti til frjósemi (sjá kafla 5.3).

## 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Tremfya hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

## 4.8 Aukaverkanir

### Samantekt á öryggi

Algengasta aukaverkunin var sýking í öndunarferum (u.þ.b. 8% sjúklinga í rannsóknum á sáraristilbólgu, 11% sjúklinga í rannsóknum á Crohns-sjúkdómi og 15% sjúklinga í klínískum rannsóknum á sóra og sóraliðagigt).

Heildaröryggi hjá sjúklingum sem fá meðferð með Tremfya er svipað hjá sjúklingum með sóra, sóraliðagigt, sáraristilbólgu og Crohns-sjúkdóm.

### Tafla yfir aukaverkanir

Tafla 1 sýnir lista yfir aukaverkanir í klínískum rannsóknum á sóra, sóraliðagigt, sáraristilbólgu og Crohns-sjúkdómi, og einnig aukaverkanir sem greint hefur verið frá eftir markaðssetningu. Aukaverkanirnar eru flokkaðar eftir MedDRA líffæraflokkun og tíðni eftir eftirfarandi skilgreiningu: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanir taldar upp eftir minnkandi alvarleika.

**Tafla 1: Listi yfir aukaverkanir**

| Líffæraflokkur                                    | Tíðni           | Aukaverkanir                                  |
|---------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------------------------|
| Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra            | Mjög algengar   | Sýkingar í öndunarfærum                       |
|                                                   | Sjaldgæfar      | Herpesveirusýkingar ( <i>herpes simplex</i> ) |
|                                                   | Sjaldgæfar      | Sveppasýkingar ( <i>tinea</i> )               |
|                                                   | Sjaldgæfar      | Maga- og garnabólga                           |
| Ónæmiskerfi                                       | Mjög sjaldgæfar | Ofnæmi                                        |
|                                                   | Mjög sjaldgæfar | Bráðaofnæmi                                   |
| Taugakerfi                                        | Algengar        | Höfuðverkur                                   |
| Meltingarfæri                                     | Algengar        | Niðurgangur                                   |
| Húð og undirhúð                                   | Algengar        | Útbrot                                        |
|                                                   | Sjaldgæfar      | Ofsakláði                                     |
| Stoðkerfi og bandvefur                            | Algengar        | Liðverkir                                     |
| Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað | Algengar        | Viðbrögð á stungustað                         |
| Rannsóknaniðurstöður                              | Algengar        | Hækkun transamínasa                           |
|                                                   | Sjaldgæfar      | Fækkun daufkyrninga                           |

**Lýsing á völdum aukaverkunum***Hækkun transamínasa*

Á samanburðartíma með lyfleysu í tveimur 3. stigs klínískum rannsóknnum á sóraliðagigt var oftast tilkynnt um hækkun transamínasa sem aukaverkun (þ.m.t. hækkun ALAT, hækkun ASAT, hækkun lifrarendíma, hækkun transamínasa, óeðlileg próf á lifrarstarfsemi og ofgnótt transamínasa í blóði) í hópnum sem fengu meðferð með guselkumabi (8,6% í hópnum sem fékk 100 mg með inndælingu undir húð á 4 vikna fresti og 8,3% í hópnum sem fékk 100 mg með inndælingu undir húð á 8 vikna fresti) en í hópnum sem fékk lyfleysu (4,6%). Á 1 ári var tilkynnt um aukaverkanir vegna hækkunar transamínasa (eins og hér fyrir ofan) hjá 12,9% sjúklinga í hópnum sem fékk lyfið á 4 vikna fresti og hjá 11,7% sjúklinga í hópnum sem fékk lyfið á 8 vikna fresti.

Samkvæmt rannsóknarstofumælingum, voru flest tilfelli hækkunar transamínasa (ALAT og ASAT)  $\leq 3 \times$  eðlileg efri mörk (ULN). Tíðni hækkunar transamínasa um  $> 3$  til  $\leq 5 \times$  ULN og  $> 5 \times$  ULN var lág og kom oftast fram hjá hópnum sem fékk guselkumab á 4 vikna fresti samanborið við hópinn sem fékk guselkumab á 8 vikna fresti (tafla 2). Svipað tíðnimynstur eftir alvarleika og meðferðarhóp kom fram allt til enda á 2 ára 3. stigs klínískri rannsókn á sóraliðagigt.

**Tafla 2: Tíðni hækkunar transamínasa hjá sjúklingum eftir upphaf í tveimur 3. stigs klínískum rannsóknum á sóraliðagigt**

|                               | Eftir 24 vikur <sup>a</sup>      |                                                                  |                                                                  | Eftir 1 ár <sup>b</sup>                                          |                                                                  |
|-------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
|                               | Lyfleysa<br>N = 370 <sup>c</sup> | guselkumab<br>100 mg á<br>8 vikna fresti<br>N = 373 <sup>c</sup> | guselkumab<br>100 mg á<br>4 vikna fresti<br>N = 371 <sup>c</sup> | guselkumab<br>100 mg á<br>8 vikna fresti<br>N = 373 <sup>c</sup> | guselkumab<br>100 mg á<br>4 vikna fresti<br>N = 371 <sup>c</sup> |
| <b>ALAT</b>                   |                                  |                                                                  |                                                                  |                                                                  |                                                                  |
| $> 1$ til $\leq 3 \times$ ULN | 30,0%                            | 28,2%                                                            | 35,0%                                                            | 33,5%                                                            | 41,2%                                                            |
| $> 3$ til $\leq 5 \times$ ULN | 1,4%                             | 1,1%                                                             | 2,7%                                                             | 1,6%                                                             | 4,6%                                                             |
| $> 5 \times$ ULN              | 0,8%                             | 0,8%                                                             | 1,1%                                                             | 1,1%                                                             | 1,1%                                                             |
| <b>ASAT</b>                   |                                  |                                                                  |                                                                  |                                                                  |                                                                  |
| $> 1$ til $\leq 3 \times$ ULN | 20,0%                            | 18,8%                                                            | 21,6%                                                            | 22,8%                                                            | 27,8%                                                            |
| $> 3$ til $\leq 5 \times$ ULN | 0,5%                             | 1,6%                                                             | 1,6%                                                             | 2,9%                                                             | 3,8%                                                             |
| $> 5 \times$ ULN              | 1,1%                             | 0,5%                                                             | 1,6%                                                             | 0,5%                                                             | 1,6%                                                             |

<sup>a</sup> samanburðartími með lyfleysu.

<sup>b</sup> sjúklingar sem fengu lyfleysu eftir slembiröðun í upphafi og skiptu yfir í guselkumab eru ekki teknir með.

<sup>c</sup> fjöldi sjúklinga þar sem a.m.k. eitt mat hefur verið gert eftir upphaf á tilgreindu rannsóknarstofufrófi á tímabilinu.

Á einu ári í klínísku rannsóknunum á sóra var tíðni hækkunar transamínasa (ALAT og ASAT) fyrir guselkumab skammt á 8 vikna fresti svipuð og tíðnin fyrir guselkumab skammt á 8 vikna fresti í klínísku rannsóknunum á sóraliðagigt. Á 5 árum varð ekki árleg aukning á nýgengi hækkunar transamínasa við guselkumab meðferð. Flest tilfelli hækkunar á transamínasa voru  $\leq 3 \times \text{ULN}$ .

Í flestum tilfellum var hækkun transamínasa skammvinn og varð ekki til þess að meðferð væri hætt.

Í sameinuðum 2. stigs og 3. stigs klínískum rannsóknum á Crohns-sjúkdómi, meðan á innleiðslutímabili með samanburði við lyfleysu stóð (vika 0-12), var oftár tilkynnt um aukaverkanir sem fólu í sér hækkun transamínasa (m.a. hækkun ALAT, hækkun ASAT, hækkun lifrarensíma, hækkun transamínasa og hækkun lifrargilda) hjá hópnum sem fengu meðferð með guselkumabi (1,7% sjúklinga) en hjá hópnum sem fékk lyfleysu (0,6% sjúklinga). Í sameinuðu 2. stigs og 3. stigs klínískum rannsóknunum á Crohns-sjúkdómi, meðan á u.þ.b. eins árs tilkynningatímabili stóð, var tilkynnt um aukaverkanir sem fólu í sér hækkun transamínasa (m.a. hækkun ALAT, hækkun ASAT, hækkun lifrarensíma, hækkun transamínasa, óeðlileg lifrarstarfsemi og hækkun lifrargilda) hjá 3,4% sjúklinga í meðferðarhópnum sem fékk 200 mg af guselkumabi undir húð á fjögurra vikna fresti og hjá 4,1% sjúklinga í meðferðarhópnum sem fékk 100 mg af guselkumabi undir húð á átta vikna fresti samanborið við 2,4% í hópnum sem fékk lyfleysu.

Byggt á rannsóknarmati á sameinuðum 2. stigs og 3. stigs klínískum rannsóknum á Crohns-sjúkdómi var tíðni hækkunar á ALAT eða ASAT minni en kom fram í 3. stigs klínískum rannsóknum á sóraliðagigt. Í sameinuðum 2. stigs og 3. stigs klínískum rannsóknum á Crohns-sjúkdómi, meðan á innleiðslutímabili með samanburði við lyfleysu stóð (vika 12), var tilkynnt um hækkun ALAT ( $< 1\%$  sjúklinga) og ASAT ( $< 1\%$  sjúklinga) sem nam  $\geq 3 \times \text{ULN}$  hjá sjúklingum sem fengu meðferð með guselkumabi. Í sameinuðum 2. stigs og 3. stigs klínískum rannsóknum á Crohns-sjúkdómi, meðan á u.þ.b. eins árs tilkynningatímabili stóð, var tilkynnt um aukaverkanir sem fólu í sér hækkun ALAT og/eða ASAT sem nam  $\geq 3 \times \text{ULN}$  hjá 2,7% sjúklinga í meðferðarhópnum sem fékk 200 mg af guselkumabi undir húð á fjögurra vikna fresti og hjá 2,6% sjúklinga í meðferðarhópnum sem fékk 100 mg af guselkumabi undir húð á átta vikna fresti samanborið við 1,9% í hópnum sem fékk lyfleysu. Í flestum tilfellum var hækkun transamínasa skammvinn og varð ekki til þess að meðferð væri hætt.

#### *Fækkun daufkyrninga*

Á samanburðartíma með lyfleysu í tveimur 3. stigs klínískum rannsóknum á sóraliðagigt var oftár tilkynnt um aukaverkunina fækkun daufkyrninga í hópnum sem fékk meðferð með guselkumabi (0,9%) en í lyfleysuhópnum (0%). Á einu ári var tilkynnt um aukaverkunina fækkun daufkyrninga hjá 0,9% sjúklinga sem fengu meðferð með guselkumabi. Í flestum tilfellum var fækkun daufkyrninga væg, skammvinn, ekki tengd sýkingu og varð ekki til þess að meðferð væri hætt.

#### *Maga- og garnabólga*

Á samanburðartíma með lyfleysu í tveimur 3. stigs klínískum rannsóknum á sóra kom maga- og garnabólga oftár fyrir í hópnum sem fékk meðferð með guselkumabi (1,1%) en í hópnum sem fékk lyfleysu (0,7%). Út viku 264 greindu 5,8% allra sjúklinga sem fengu meðferð með guselkumabi frá maga- og garnabólgu. Aukaverkunin maga- og garnabólga var ekki alvarleg og leiddi ekki til þess að neinn hætti meðferð með guselkumabi út viku 264. Tíðni maga- og garnabólgu sem kom fram á samanburðartíma með lyfleysu í klínískum rannsóknum á sóraliðagigt var svipuð þeirri sem kom fram í klínísku rannsóknunum á sóra.

#### *Viðbrögð á stungustað*

Í tveimur 3. stigs klínískum rannsóknum á sóra sem stóðu út viku 48 tengdust 0,7% inndælinga með guselkumabi og 0,3% inndælinga með lyfleysu viðbrögðum á stungustað. Út viku 264 tengdust 0,4% inndælinga með guselkumabi viðbrögðum á stungustað. Viðbrögð á stungustað voru almennt væg til miðlungsmikil, engin voru alvarleg og eitt tilfelli leiddi til þess að meðferð með guselkumabi var hætt.

Í tveimur 3. stigs klínískum rannsóknum á sóraliðagigt sem stóðu út viku 24 var fjöldi sjúklinga sem tilkynntu um 1 eða fleiri tilfelli viðbragða á stungustað lítill og aðeins hærri í guselkumab hópnum en í lyfleysuhópnum; 5 (1,3%) sjúklingar í hópnum sem fékk guselkumab á 8 vikna fresti, 4 (1,1%) sjúklingar í hópnum sem fékk guselkumab á 4 vikna fresti og 1 (0,3%) sjúklingur í lyfleysuhópnum.

Einn þátttakandi hætti notkun guselkumabs vegna viðbragða á stungustað á meðan samanburðartíma með lyfleysu stóð í klínísku rannsóknunum á sóraliðagigt. Á einu ári var hlutfall sjúklinga sem tilkynnti einu sinni eða oftar viðbrögð á stungustað 1,6% hjá hópnum sem fékk guselkumab á 8 vikna fresti og 2,4% hjá hópnum sem fékk guselkumab á 4 vikna fresti. Í heildina var tíðni inndælinga sem tengdust viðbrögðum á stungustað sem komu fram á samanburðartíma með lyfleysu í klínísku rannsóknunum á sóraliðagigt svipaðar og tíðnin sem kom fram í klínísku rannsóknunum á sóra.

Í 3. stigs klínískri viðhaldsrannsókn á sáraristilbólgu sem stóð út viku 44 var hlutfall sjúklinga sem tilkynnti um 1 eða fleiri tilfelli viðbragða við guselkumabi á stungustað 7,9% (2,5% af inndælingum) í hópnum sem fékk guselkumab 200 mg inndælingu undir húð á 4 vikna fresti (guselkumab 200 mg var gefið sem tvær 100 mg inndælingar í 3. stigs klínísku viðhaldsrannsókninni á sáraristilbólgu) og engin tilfelli viðbragða á stungustað hjá hópnum sem fékk guselkumab 100 mg inndælingu undir húð á 8 vikna fresti. Í flestum tilvikum voru viðbrögð á stungustað væg og engin alvarleg.

Í 2. stigs og 3. stigs klínískum rannsóknum á Crohns-sjúkdómi sem stóðu út viku 48 var hlutfall sjúklinga sem tilkynnti um 1 eða fleiri tilfelli viðbragða á stungustað með guselkumabi 4,1% (0,8% af inndælingum) í meðferðarhópnum sem fékk 200 mg innleiðsluskammt af guselkumabi í bláæð og síðan 200 mg undir húð á 4 vikna fresti og 1,4% (0,6% af inndælingum) sjúklinga í hópnum sem fékk 200 mg innleiðsluskammt af guselkumabi í bláæð og síðan 100 mg undir húð á 8 vikna fresti. Á heildina litið voru viðbrögð á stungustað væg og engin alvarleg.

Í 3. stigs klínískum rannsóknum á Crohns-sjúkdómi sem stóðu út viku 48 var hlutfall sjúklinga sem tilkynnti um 1 eða fleiri tilfelli viðbragða á stungustað með guselkumabi 7% (1,3% af inndælingum) í meðferðarhópnum sem fékk 400 mg innleiðsluskammt af guselkumabi undir húð og síðan 200 mg undir húð á 4 vikna fresti og 4,3% (0,7% af inndælingum) sjúklinga í hópnum sem fékk 400 mg innleiðsluskammt af guselkumabi undir húð og síðan 100 mg undir húð á 8 vikna fresti. Í flestum tilvikum voru viðbrögð á stungustað væg og engin alvarleg.

#### *Ónæmissvörun*

Ónæmissvörun guselkumabs var metin með næmri og lyfjapolinni ónæmisgreiningu.

Í sameinaðri greiningu á 2. stigs og 3. stigs rannsóknum hjá sjúklingum með sóra og sóraliðagigt mynduðu færri en 5% (n = 145) sjúklinga, sem fengu meðferð með guselkumabi, mótefni gegn lyfinu í allt að 52 vikna meðferð. Af þeim sjúklingum sem mynduðu mótefni gegn lyfinu voru um það bil 8% (n = 12) með mótefni sem flokkuð voru sem hlutleysandi, sem samsvarar 0,4% af öllum sjúklingum sem fengu meðferð með guselkumabi. Í sameinaðri greiningu á 3. stigs rannsóknum hjá sjúklingum með sóra mynduðu um það bil 15% sjúklinga, sem fengu meðferð með guselkumabi, mótefni gegn lyfinu í allt að 264 vikna meðferð. Af þeim sjúklingum sem mynduðu mótefni gegn lyfinu voru um það bil 5% með mótefni sem flokkuð voru sem hlutleysandi, sem samsvarar 0,76% af öllum sjúklingum sem fengu meðferð með guselkumabi. Mótefni gegn lyfinu tengdust ekki minni verkun eða viðbrögðum á stungustað.

Í sameinaðri greiningu á 2. stigs og 3. stigs rannsóknum hjá sjúklingum með sáraristilbólgu sem fengu innleiðslumeðferð í bláæð og síðan meðferð með viðhaldsskammti undir húð, mynduðu u.þ.b. 12% (n = 58) sjúklinga sem fengu meðferð með guselkumabi í allt að 56 vikur mótefni gegn lyfinu. Af þeim sjúklingum sem mynduðu mótefni gegn lyfinu voru u.þ.b. 16% (n = 9) með mótefni sem flokkuð voru sem hlutleysandi, sem samsvarar 2% af öllum sjúklingum sem fengu meðferð með guselkumabi. Í greiningu á 3. stigs rannsókn fram til viku 24 hjá sjúklingum með sáraristilbólgu sem fengu innleiðslumeðferð undir húð og síðan viðhaldsskammt undir húð, mynduðu u.þ.b. 9% (n = 24) sjúklinga sem fengu meðferð með guselkumabi mótefni gegn lyfinu. Af þeim sjúklingum sem mynduðu mótefni gegn lyfinu voru 13% (n = 3) með mótefni sem flokkuð voru sem hlutleysandi mótefni, sem samsvarar 1% af þeim sjúklingum sem fengu meðferð með guselkumabi. Mótefni gegn lyfinu tengdust ekki minni verkun eða viðbrögðum á stungustað.

Í sameinaðri greiningu á 2. stigs og 3. stigs rannsóknum út viku 48 hjá sjúklingum með Crohns-sjúkdóm sem fengu innleiðslumeðferð í bláæð og síðan meðferð með viðhaldsskammti undir húð mynduðu u.þ.b. 5% (n = 30) sjúklinga sem fengu meðferð með guselkumabi mótefni gegn lyfinu. Af

þeim sjúklingum sem mynduðu mótefni gegn lyfinu voru u.þ.b. 7% (n = 2) með mótefni sem flokkuð voru sem hlutleysandi, sem samsvarar 0,3% af öllum sjúklingum sem fengu meðferð með guselkumabi. Í greiningu á 3. stigs rannsókn fram til viku 48 hjá sjúklingum með Crohns-sjúkdóm sem fengu innleiðslumeðferð undir húð og síðan viðhaldsskammt undir húð mynduðu u.þ.b. 9% (n = 24) sjúklinga sem fengu meðferð með guselkumabi mótefni gegn lyfinu. Af þessum sjúklingum voru 13% (n = 3) með mótefni sem flokkuð voru sem hlutleysandi, sem samsvarar 1% af öllum sjúklingum sem fengu meðferð með guselkumabi. Mótefni gegn lyfinu tengdust ekki minni verkun eða viðbrögðum á stungustað.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

### **4.9 Ofskömmtnun**

Guselkumab var gefið í allt að 1.200 mg skömmtnun í bláæð og í allt að 400 mg skömmtnun undir húð í eitt skipti í klínískum rannsóknum án skammtatakmarkandi eiturvekana. Við ofskömmtnun verður að fylgjast með vísbendingum og einkennum aukaverkana og veita verður viðeigandi einkennameðferð tafarlaust.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Ónæmisbælandi lyf, interleukínhemlar, ATC-flokkur: L04AC16.

#### Verkunarháttur

Guselkumab er einstofna mótefni manna IgG1λ sem binst sértækt við interleukín 23 (IL-23) prótein með mikilli sértækni og sækni við mótefnavakabindisetið. IL-23 er boðefni sem kemur að bólgu- og ónæmissvörun. Með því að blokka bindingu IL-23 við viðtaka sína hamlar guselkumab IL-23-háðum frumuboðum og losun bólgumyndandi boðefna.

Gildi IL-23 eru hækkuð í húð sjúklinga með skellusóra. Hjá sjúklingum með sáraristilbólgu eða Crohns-sjúkdóm eru gildi IL-23 hækkuð í ristilvef. Í *in vitro* líkönum var sýnt fram á að guselkumab hamlaði lífvirkni IL-23 með því að blokka milliverkun þess við frumuyfirborð IL-23 viðtaka, trufla boð sem verða fyrir tilstuðlan IL-23, virkjun og keðjuverkun frumuboðefnis. Guselkumab hefur klíníska verkun á skellusóra, sóraliðagigt, sáraristilbólgu og Crohns-sjúkdóm með því að blokka ferla IL-23 boðefna.

Sýnt hefur verið fram á að mergfrumur sem tjá Fc-gamma viðtaka 1 (CD64) séu aðal uppspretta IL-23 í bólguvef sóra, sáraristilbólgu og Crohns-sjúkdóms. Guselkumab hefur sýnt hömlun á IL-23 *in vitro* og bindingu við CD64. Þessar niðurstöður benda til að guselkumab sé fært um að hlutleysa IL-23 í frumum bólgu.

#### Lyfhrif

Í 1. stigs rannsókn leiddi meðferð með guselkumabi til minnkaðrar tjáningar á IL-23/Th17 ferlagnum (*pathway genes*) og tjáningasniðs gena sem tengdust sóra, eins og sýnt var fram á með mRNA greiningu vefjasýna úr húðskemmdum hjá sjúklingum með skellusóra í viku 12, samanborið við upphafsgildi. Í sömu 1. stigs rannsókn leiddi meðferð með guselkumabi til ávinnings í vefjafraðilegum mælingum á sóra í viku 12, m.a. minnkunar í þykkt húðþekju og þéttleika T frumna. Að auki komu fram lægri gildi IL-17A, IL-17F og IL-22 í sermi samanborið við lyfleysu hjá

sjúklingum sem fengu meðferð með guselkumabi í 2. stigs og 3. stigs rannsóknum á skellusóra. Þessar niðurstöður voru í samræmi við klínískan árangur sem kom fram með guselkumab meðferð á skellusóra.

Hjá sjúklingum með sóraliðagigt í 3. stigs rannsóknum voru gildi bráðapróteina C-viðbragðspróteina í sermi, amýlóíðs A í sermi og IL-6 og Th17 verkboðefnanna (effector cytokines) IL-17A, IL-17F og IL-22 hækkuð við upphafsgildi. Guselkumab lækkaði gildi þessara próteina innan 4 vikna frá byrjun meðferðar. Guselkumab lækkaði gildi þessara próteina enn frekar eftir viku 24 borið saman við upphafsgildi og einnig við lyfleysu.

Hjá sjúklingum með sáraristilbólgu eða Crohns-sjúkdóm leiddi meðferð með guselkumabi til lækkunar á bólgumerkjum þ.m.t. C- viðbragðspróteini (CRP) og kalprótektíni í hægðum út viku 12 í innleiðslu, sem viðhélst í eins árs viðhaldsmeðferð. Gildi próteinanna IL-17A, IL-22 og IFN $\gamma$  í sermi lækkuðu strax í viku 4 og héldu áfram að lækka út viku 12 í innleiðslu. Guselkumab lækkaði einnig RNA gildi IL-17A, IL-22 og IFN $\gamma$  í vefjasýni slímhúðar úr ristli í viku 12.

### Verkun og öryggi

#### Sáraristilbólga

Öryggi og verkun guselkumabs var metin í þremur fjölsetra, 3. stigs, slembiröðuðum, tvíblindum, samanburðarrannsóknum með lyfleysu (QUASAR innleiðslurannsókn á gjöf í bláæð, QUASAR viðhaldsrannsókn og ASTRO innleiðslurannsókn á gjöf undir húð) hjá fullorðnum sjúklingum með miðlungs- eða verulega virka sáraristilbólgu sem sýndu ófullnægjandi svörun, minnkaða svörun eða þoldu ekki barkstera, hefðbundna meðferð með ónæmisstýrandi lyfjum (azatíoprín, 6-MP), meðferð með líffræðilegum lyfjum (TNF-hemlum, vedolizumabi), JAK-hemli og/eða sphingosin 1-fosfat viðtakamótara (sphingosine-1-phosphate receptor modulators (S1PRM)) einungis fyrir ASTRO. Auk þess var öryggi og verkun guselkumabs metin í slembiraðaðri, tvíblindri, samanburðarrannsókn með lyfleysu sem var 2.b stigs innleiðslurannsókn í leit að réttum skammti (QUASAR innleiðslurannsókn fyrir rétta skammtastærð) þar sem skráðir þátttakendur voru svipaðir sjúklingunum með sáraristilbólgu sem tóku þátt í 3. stig innleiðslurannsókninni.

Sjúkdómsvirkni var metin skv. aðlöguðu Mayo skori (modified Mayo score (mMS)), 3-þátta Mayo skori (0-9) sem samanstendur af eftirfarandi samanlögðum undirskor (0 til 3 fyrir hvert undirskor): tíðni hægðalosunar, blæðing úr endaparmi og niðurstöður úr holsjárskoðun sem metnar voru miðlægt. Miðlungs- eða verulega virk sáraristilbólga var skilgreind sem mMS á milli 5 og 9, blæðing úr endaparmi  $\geq 1$  og niðurstöður holsjárskoðunar sem voru 2 (skilgreint sem áberandi roði, engin æðateikning, auðertanleiki (friability) og/eða fleiður) eða niðurstöður holsjárskoðunar sem voru 3 (skilgreint sem sjálfkrafa blæðing og sár).

#### *Innleiðslurannsókn: QUASAR IS*

Í innleiðslurannsókninni QUASAR IS, var sjúklingum slembiraðað í hlutfallinu 3:2 til að fá annaðhvort guselkumab 200 mg eða lyfleysu með innrennsli í bláæð í viku 0, viku 4 og viku 8. Alls var 701 sjúklingur metinn. Við upphaf var miðgildi mMS 7, þar sem 35,5% sjúklinga voru með upphafsgildi mMS sem var 5 til 6 og 64,5% sjúklinga með mMS sem var 7 til 9 og 67,9% sjúklinga með upphafsgildi 3 fyrir holsjárskoðun. Miðgildi aldurs var 39 ár (á bilinu 18 til 79 ára); 43,1% voru konur; og 72,5% töldust vera hvítir, 21,4% asískir og 1% svartir.

Skráðum sjúklingum var leyft að nota stöðuga skammta til inntöku af amínósalisýlötum, metótrexati, 6-MP, azatíopríni og/eða barksterum til inntöku. Í upphafi voru 72,5% sjúklinga að nota amínósalisýlöt, 20,8% sjúklinga að nota ónæmisstýrandi lyf (metótrexat, 6-MP eða azatíoprín) og 43,1% sjúklinga að nota barkstera. Samhliða meðferð með líffræðilegum lyfjum eða JAK-hemlum var ekki leyfð.

A.m.k. ein fyrri meðferð með líffræðilegum lyfjum og/eða JAK-hemli hafði brugðist hjá 49,1% sjúklinga í heildina. Af þessum sjúklingum höfðu 87,5% áður fengið meðferð með TNF-hemli sem brást, 54,1% meðferð með vedolizumabi sem brást og 18% meðferð með JAK-hemli sem brást og hjá 47,4% höfðu 2 eða fleiri af þessum meðferðum brugðist. Alls höfðu 48,4% sjúklinga hvorki fengið

meðferð með líffræðilegu lyfi né JAK-hemli og 2,6% hafði áður fengið meðferð með líffræðilegu lyfi eða JAK-hemli sem brást ekki.

Aðalendapunkturinn var klínískt sjúkdómshlé skilgreint skv. mMS (modified Mayo score) í viku 12. Aukaendapunktur í viku 12 voru einkennahlé, græðsla skv. holsjárskoðun, klínísk svörun, slímhúðargræðsla skv. vefjafræðilegri holsjárskoðun, þreytusvörun og sjúkdómshlé skv. IBDQ (tafla 3).

Klínískt sjúkdómshlé í viku 12 kom fram hjá marktækt hærra hlutfalli sjúklinga í hópnum sem fékk meðferð með guselkumabi samanborið við lyfleysuhópin.

**Tafla 3: Hlutfall sjúklinga sem náði endapunkti verkunar í viku 12 í QUASAR IS**

| Endapunktur                                                               | Lyfleysa %    | Innleiðsla með guselkumabi 200 mg í bláæð <sup>a</sup> % | Meðferðarmunur (95% CI)     |
|---------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------------------------------------------------|-----------------------------|
| <b>Klínískt sjúkdómshlé<sup>b</sup></b>                                   |               |                                                          |                             |
| Heildarþýði                                                               | 8% (N = 280)  | 23% (N = 421)                                            | 15% (10%; 20%) <sup>c</sup> |
| Ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi eða JAK-hemli <sup>d</sup> | 12% (N = 137) | 32% (N = 202)                                            | 20% (12%; 28%)              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi og/eða JAK-hemli brást <sup>e</sup>   | 4% (N = 136)  | 13% (N = 208)                                            | 9% (3%; 14%)                |
| <b>Hlé á einkennum<sup>f</sup></b>                                        |               |                                                          |                             |
| Heildarþýði                                                               | 21% (N = 280) | 50% (N = 421)                                            | 29% (23%; 36%) <sup>c</sup> |
| Ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi eða JAK-hemli <sup>d</sup> | 26% (N = 137) | 60% (N = 202)                                            | 34% (24%; 44%)              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi og/eða JAK-hemli brást <sup>e</sup>   | 14% (N = 136) | 38% (N = 208)                                            | 24% (16%; 33%)              |
| <b>Græðsla skv. holsjárskoðun<sup>g</sup></b>                             |               |                                                          |                             |
| Heildarþýði                                                               | 11% (N = 280) | 27% (N = 421)                                            | 16% (10%; 21%) <sup>c</sup> |
| Ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi eða JAK-hemli <sup>d</sup> | 17% (N = 137) | 38% (N = 202)                                            | 21% (12%; 30%)              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi og/eða JAK-hemli brást <sup>e</sup>   | 5% (N = 136)  | 15% (N = 208)                                            | 10% (4%; 16%)               |
| <b>Klínísk svörun<sup>h</sup></b>                                         |               |                                                          |                             |
| Heildarþýði                                                               | 28% (N = 280) | 62% (N = 421)                                            | 34% (27%; 41%) <sup>c</sup> |
| Ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi eða JAK-hemli <sup>d</sup> | 35% (N = 137) | 71% (N = 202)                                            | 36% (26%; 46%)              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi og/eða JAK-hemli brást <sup>e</sup>   | 20% (N = 136) | 51% (N = 208)                                            | 32% (22%; 41%)              |
| <b>Slímhúðargræðsla skv. vefjafræðilegri holsjárskoðun<sup>i</sup></b>    |               |                                                          |                             |
| Heildarþýði                                                               | 8% (N = 280)  | 24% (N = 421)                                            | 16% (11%; 21%) <sup>c</sup> |
| Ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi eða JAK-hemli <sup>d</sup> | 11% (N = 137) | 33% (N = 202)                                            | 22% (13%; 30%)              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi og/eða JAK-hemli brást <sup>e</sup>   | 4% (N = 136)  | 13% (N = 208)                                            | 9% (3%; 15%)                |
| <b>Þreytusvörun<sup>j</sup></b>                                           |               |                                                          |                             |
| Heildarþýði                                                               | 21% (N = 280) | 41% (N = 421)                                            | 20% (13%; 26%) <sup>c</sup> |
| Ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi eða JAK-hemli <sup>d</sup> | 29% (N = 137) | 42% (N = 202)                                            | 12% (2%; 23%)               |



|                                                                           |               |               |                             |
|---------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------|-----------------------------|
| Fyrri meðferð með liffræðilegu lyfi og/eða JAK-hemli brást <sup>c</sup>   | 13% (N = 136) | 38% (N = 208) | 25% (17%; 34%)              |
| <b>Sjúkdómshlé skv. IBDQ<sup>k</sup></b>                                  |               |               |                             |
| Heildarþýði                                                               | 30% (N = 280) | 51% (N = 421) | 22% (15%; 29%) <sup>c</sup> |
| Ekki fengið áður meðferð með liffræðilegu lyfi eða JAK-hemli <sup>d</sup> | 34% (N = 137) | 62% (N = 202) | 28% (18%; 38%)              |
| Fyrri meðferð með liffræðilegu lyfi og/eða JAK-hemli brást <sup>c</sup>   | 24% (N = 136) | 39% (N = 208) | 15% (5%; 25%)               |

<sup>a</sup> Guselkumab 200 mg gefið í bláæð skv. innleiðslu í viku 0, viku 4 og viku 8.

<sup>b</sup> Undirskor fyrir tíðni hægðalosunar sem var 0 eða 1 og jókst ekki frá upphafsgildi, undirskor fyrir blæðingu úr endaparmi sem var 0 og undirskor holsjárskoðunar sem var 0 eða 1 með engum auðertanleika.

<sup>c</sup>  $p < 0,001$ , leiðréttur meðferðarmunur (95% CI) skv. Cochran-Mantel-Haenszel aðferð (leiðrétt fyrir lagskiptum þáttum: meðferðarrestur með liffræðilegu lyfi og/eða JAK-hemli og samhliða notkun barkstera í upphafi).

<sup>d</sup> Að auki voru 7 sjúklingar í lyfleysuhópnum og 11 sjúklingar í hópnum sem fékk guselkumab sem höfðu áður verið útsettir fyrir liffræðilegu lyfi eða JAK-hemli sem ekki hafði brugðist.

<sup>e</sup> Felur í sér ófullnægjandi svörum, minnkaða svörum eða meðferð þóldist ekki með liffræðilegu lyfi (TNF-hemlum, vedolizumab) og/eða JAK-hemli við sáraristilbólgu.

<sup>f</sup> Undirskor fyrir tíðni hægðalosunar sem var 0 eða 1 og jókst ekki frá upphafsgildi innleiðslu og undirskor fyrir blæðingu úr endaparmi sem var 0.

<sup>g</sup> Undirskor holsjárskoðunar sem var 0 eða 1 með engum auðertanleika.

<sup>h</sup> Lækkun frá upphafsgildi innleiðslu á aðlöguðu Mayo skori um  $\geq 30\%$  og  $\geq 2$  stig með annaðhvort  $\geq 1$  stigs lækkun frá upphafsgildi á undirskori fyrir blæðingu úr endaparmi eða undirskor sem var 0 eða 1 fyrir blæðingu úr endaparmi.

<sup>i</sup> Sambland af vefjafræðilegri græðslu [íferð daufkynninga í  $< 5\%$  kirtilkýla, engin eyðing kirtilkýla og engin fleiður, sár eða græðsluvefur skv. Geboes einkunnakerfi] og græðsla skv. holsjárskoðun eins og skilgreint hér á undan.

<sup>j</sup> Þreyta var metin með því að nota PROMIS-Fatigue Short form 7a. Þreytusvörum var skilgreint sem  $\geq 7$  stiga framför frá upphafsgildi sem er talið klínískt mikilvægt.

<sup>k</sup> Heildarskor skv. IBDQ spurningalistanum  $\geq 170$ .

Í QUASAR IS og QUASAR innleiðslurannsókninni fyrir rétta skammtastærð voru 48 sjúklingar skráðir með upphafsgildi mMS sem var 4, þ.m.t. niðurstöður miðlægrar holsjárskoðunar sem voru 2 eða 3 og blæðing úr endaparmi  $\geq 1$ . Hjá sjúklingum með upphafsgildi mMS sem var 4, var verkun guselkumabs samanborið við lyfleysu, metið með klínísku sjúkdómshléi, klínískri svörum og græðslu skv. holsjárskoðun í viku 12, í samræmi við heildarþýðið með miðlungs- eða verulega virka sáraristilbólgu.

#### Undirskor fyrir blæðingu úr endaparmi og tíðni hægðalosunar

Greint var frá lækkun undirskora fyrir blæðingu úr endaparmi og tíðni hægðalosunar strax í viku 2 hjá sjúklingum sem fengu meðferð með guselkumabi og sem hélt áfram að lækka út viku 12.

#### Viðhaldsrannsókn: QUASAR MS

Í QUASAR MS var lagt mat á 568 sjúklinga sem fengu klínísku svörum í viku 12 eftir gjöf guselkumabs í bláæð í annaðhvort QUASAR IS eða í QUASAR innleiðslurannsókninni fyrir rétta skammtastærð. Í QUASAR MS, var sjúklingunum slembiraðað til að fá 100 mg viðhaldsskammt undir húð af guselkumabi á 8 vikna fresti, guselkumabi 200 mg á 4 vikna fresti eða lyfleysu í 44 vikur.

Aðalendapunkturinn var klínískt sjúkdómshlé skilgreint skv. mMS í viku 44. Aukaendapunktur í viku 44 voru, en takmörkuðust ekki við, einkennahlé, græðsla skv. holsjárskoðun, klínískt sjúkdómshlé án barkstera, slímhúðargræðsla skv. vefjafræðilegri holsjárskoðun, þreytusvörum og sjúkdómshlé skv. IBDQ (tafla 4).

Marktækt herra hlutfall sjúklinga fékk klínískt einkennahlé í viku 44 í báðum hópnum sem fengu meðferð með guselkumabi samanborið við lyfleysu.

**Tafla 4: Hlutfall sjúklinga sem náði endapunkti verkunar í viku 44 í QUASAR MS**

| Endapunktur                                                               | Lyfleysa<br>%    | Guselkumab<br>100 mg með<br>inndælingu<br>undir húð á<br>8 vikna fresti <sup>a</sup><br>% | Guselkumab<br>200 mg með<br>inndælingu<br>undir húð á<br>4 vikna fresti <sup>b</sup><br>% | Meðferðarmunur<br>(95% CI)     |                                |
|---------------------------------------------------------------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
|                                                                           |                  |                                                                                           |                                                                                           | Guselkumab<br>100 mg           | Guselkumab<br>200 mg           |
| Klínískt sjúkdómshlé <sup>c</sup>                                         |                  |                                                                                           |                                                                                           |                                |                                |
| Heildarþýði <sup>d</sup>                                                  | 19%<br>(N = 190) | 45% (N = 188)                                                                             | 50% (N = 190)                                                                             | 25%<br>(16%; 34%) <sup>e</sup> | 30%<br>(21%; 38%) <sup>e</sup> |
| Ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi eða JAK-hemli <sup>f</sup> | 26%<br>(N = 108) | 50% (N = 105)                                                                             | 58% (N = 96)                                                                              | 24%<br>(12%; 36%)              | 29%<br>(17%; 41%)              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi og/eða JAK-hemli brást <sup>g</sup>   | 8% (N = 75)      | 40% (N = 77)                                                                              | 40% (N = 88)                                                                              | 30%<br>(19%; 42%)              | 32%<br>(21%; 44%)              |
| Einkennahlé <sup>h</sup>                                                  |                  |                                                                                           |                                                                                           |                                |                                |
| Heildarþýði <sup>d</sup>                                                  | 37%<br>(N = 190) | 70% (N = 188)                                                                             | 69% (N = 190)                                                                             | 32%<br>(23%; 41%) <sup>e</sup> | 31%<br>(21%; 40%) <sup>e</sup> |
| Ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi eða JAK-hemli <sup>f</sup> | 46%<br>(N = 108) | 74% (N = 105)                                                                             | 76% (N = 96)                                                                              | 28%<br>(15%; 40%)              | 28%<br>(15%; 41%)              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi og/eða JAK-hemli brást <sup>g</sup>   | 24% (N = 75)     | 65% (N = 77)                                                                              | 60% (N = 88)                                                                              | 39%<br>(26%; 52%)              | 37%<br>(23%; 50%)              |
| Klínískt sjúkdómshlé án barkstera <sup>i</sup>                            |                  |                                                                                           |                                                                                           |                                |                                |
| Heildarþýði <sup>d</sup>                                                  | 18%<br>(N = 190) | 45% (N = 188)                                                                             | 49% (N = 190)                                                                             | 26%<br>(17%; 34%) <sup>e</sup> | 29%<br>(20%; 38%) <sup>e</sup> |
| Ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi eða JAK-hemli <sup>f</sup> | 26%<br>(N = 108) | 50% (N = 105)                                                                             | 56% (N = 96)                                                                              | 24%<br>(12%; 36%)              | 27%<br>(14%; 39%)              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi og/eða JAK-hemli brást <sup>g</sup>   | 7% (N = 75)      | 40% (N = 77)                                                                              | 40% (N = 88)                                                                              | 32%<br>(21%; 43%)              | 34%<br>(23%; 45%)              |
| Bati skv. holsjárskoðun <sup>j</sup>                                      |                  |                                                                                           |                                                                                           |                                |                                |
| Heildarþýði <sup>d</sup>                                                  | 19%<br>(N = 190) | 49% (N = 188)                                                                             | 52% (N = 190)                                                                             | 30%<br>(21%; 38%) <sup>e</sup> | 31%<br>(22%; 40%) <sup>e</sup> |
| Ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi eða JAK-hemli <sup>f</sup> | 26%<br>(N = 108) | 53% (N = 105)                                                                             | 59% (N = 96)                                                                              | 27%<br>(15%; 40%)              | 30%<br>(18%; 42%)              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi og/eða JAK-hemli brást <sup>g</sup>   | 8% (N = 75)      | 45% (N = 77)                                                                              | 42% (N = 88)                                                                              | 36%<br>(24%; 48%)              | 35%<br>(23%; 46%)              |
| Slímhúðargræðsla skv. vefjafræðilegri holsjárskoðun <sup>k</sup>          |                  |                                                                                           |                                                                                           |                                |                                |
| Heildarþýði <sup>d</sup>                                                  | 17%<br>(N = 190) | 44% (N = 188)                                                                             | 48% (N = 190)                                                                             | 26%<br>(17%; 34%) <sup>e</sup> | 30%<br>(21%; 38%) <sup>e</sup> |
| Ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi eða JAK-hemli <sup>f</sup> | 23%<br>(N = 108) | 50% (N = 105)                                                                             | 56% (N = 96)                                                                              | 26%<br>(14%; 38%)              | 30%<br>(17%; 42%)              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi og/eða JAK-hemli brást <sup>g</sup>   | 8% (N = 75)      | 38% (N = 77)                                                                              | 39% (N = 88)                                                                              | 28%<br>(16%; 39%)              | 31%<br>(20%; 43%)              |

| <b>Klínísk svörun<sup>l</sup></b>                                                                                      |                  |               |               |                                |                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------|---------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Heildarþýði <sup>d</sup>                                                                                               | 43%<br>(N = 190) | 78% (N = 188) | 75% (N = 190) | 34%<br>(25%; 43%) <sup>c</sup> | 31%<br>(21%; 40%) <sup>c</sup> |
| Ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi eða JAK-hemli <sup>f</sup>                                              | 54%<br>(N = 108) | 83% (N = 105) | 81% (N = 96)  | 29%<br>(17%; 41%)              | 26%<br>(14%; 39%)              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi og/eða JAK-hemli brást <sup>g</sup>                                                | 28% (N = 75)     | 70% (N = 77)  | 67% (N = 88)  | 41%<br>(27%; 54%)              | 39%<br>(26%; 53%)              |
| <b>Viðhald klínísku sjúkdómshlés í viku 44 hjá sjúklingum sem náðu klínísku sjúkdómshléi 12 vikum eftir innleiðslu</b> |                  |               |               |                                |                                |
| Heildarþýði <sup>a</sup>                                                                                               | 34% (N = 59)     | 61% (N = 66)  | 72% (N = 69)  | 26%<br>(9%; 43%) <sup>m</sup>  | 38%<br>(23%; 54%) <sup>c</sup> |
| Ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi eða JAK-hemli <sup>f</sup>                                              | 34% (N = 41)     | 65% (N = 43)  | 79% (N = 48)  | 31%<br>(9%; 51%)               | 45%<br>(25%; 62%)              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi og/eða JAK-hemli brást <sup>g</sup>                                                | 27% (N = 15)     | 60% (N = 20)  | 56% (N = 18)  | 33%<br>(-1%; 62%)              | 29%<br>(-6%; 59%)              |
| <b>Eðlilegt ástand skv. holsjárskoðun<sup>n</sup></b>                                                                  |                  |               |               |                                |                                |
| Heildarþýði <sup>d</sup>                                                                                               | 15%<br>(N = 190) | 35% (N = 188) | 34% (N = 190) | 18%<br>(10%; 27%) <sup>c</sup> | 17%<br>(9%; 25%) <sup>c</sup>  |
| Ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi eða JAK-hemli <sup>f</sup>                                              | 20%<br>(N = 108) | 38% (N = 105) | 42% (N = 96)  | 17%<br>(6%; 29%)               | 17%<br>(6%; 29%)               |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi og/eða JAK-hemli brást <sup>g</sup>                                                | 8% (N = 75)      | 31% (N = 77)  | 24% (N = 88)  | 21%<br>(10%; 33%)              | 16%<br>(6%; 26%)               |
| <b>Þreytusvörun<sup>o</sup></b>                                                                                        |                  |               |               |                                |                                |
| Heildarþýði <sup>d</sup>                                                                                               | 29%<br>(N = 190) | 51% (N = 188) | 43% (N = 190) | 20%<br>(11%; 29%) <sup>c</sup> | 13%<br>(3%; 22%) <sup>m</sup>  |
| Ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi eða JAK-hemli <sup>f</sup>                                              | 36%<br>(N = 108) | 51% (N = 105) | 53% (N = 96)  | 15%<br>(2%; 28%)               | 16%<br>(3%; 29%)               |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi og/eða JAK-hemli brást <sup>g</sup>                                                | 19% (N = 75)     | 47% (N = 77)  | 32% (N = 88)  | 27%<br>(13%; 40%)              | 13%<br>(1%; 26%)               |
| <b>Sjúkdómshlé skv. IBDQ<sup>p</sup></b>                                                                               |                  |               |               |                                |                                |
| Heildarþýði <sup>d</sup>                                                                                               | 37%<br>(N = 190) | 64% (N = 188) | 64% (N = 190) | 26%<br>(17%; 36%) <sup>c</sup> | 26%<br>(16%; 35%) <sup>c</sup> |
| Ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi eða JAK-hemli <sup>f</sup>                                              | 49%<br>(N = 108) | 68% (N = 105) | 74% (N = 96)  | 19%<br>(6%; 32%)               | 24%<br>(11%; 37%)              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi og/eða JAK-hemli brást <sup>g</sup>                                                | 19% (N = 75)     | 58% (N = 77)  | 53% (N = 88)  | 38%<br>(26%; 50%)              | 35%<br>(23%; 48%)              |

- <sup>a</sup> Guselkumab 100 mg gefið með inndælingu undir húð á 8 vikna fresti eftir innleiðsluferlið.
- <sup>b</sup> Guselkumab 200 mg gefið með inndælingu undir húð á 4 vikna fresti eftir innleiðsluferlið.
- <sup>c</sup> Undirskor fyrir tíðni hægðalosunar sem var 0 eða 1 og jókst ekki frá upphafsgildi, undirskor fyrir blæðingu úr endaparmi sem var 0 og undirskor holsjárskoðunar sem var 0 eða 1 með engum auðertanleika.
- <sup>d</sup> Sjúklingar sem náðu klíniskri svörun 12 vikum eftir gjöf guselkumabs í bláæð annaðhvort í QUASAR innleiðslurannsókninni eða í QUASAR innleiðslurannsókninni fyrir rétta skammtastærð.
- <sup>e</sup>  $p < 0,001$ , leiðréttur meðferðarmunur (95% CI) skv. Cochran-Mantel-Haenszel aðferð þar sem leiðrétt var fyrir slembiröðuðum lagskiptum þáttum.
- <sup>f</sup> Að auki voru 7 sjúklingar í lyfleysuhópnum, 6 sjúklingar í hópnum sem fékk guselkumab 100 mg og 6 sjúklingar í hópnum sem fékk guselkumab 200 mg sem höfðu áður verið útsettir fyrir líffræðilegu lyfi eða JAK-hemli sem ekki hafði brugðist.
- <sup>g</sup> Felur í sér ófullnægjandi svörun, minnkaða svörun eða meðferð þóldist ekki með líffræðilegu lyfi (TNF-hemlum, vedolizumab) og/eða JAK-hemli við sáraristilbólgu.
- <sup>h</sup> Undirskor fyrir tíðni hægðalosunar sem var 0 eða 1 og jókst ekki frá upphafsgildi innleiðslu og undirskor fyrir blæðingu úr endaparmi sem var 0.
- <sup>i</sup> Ekki þörf á neinni meðferð með barksterum í að a.m.k. 8 vikur fyrir viku 44 og uppfylla einnig skilyrði fyrir klínískt sjúkdómshlé í viku 44.
- <sup>j</sup> Undirskor holsjárskoðunar sem var 0 eða 1 með engum auðertanleika.
- <sup>k</sup> Sambland af vefjafræðilegri græðslu [íferð daufkynninga í  $< 5\%$  kirtilkýla, engin eyðing kirtilkýla og engin fleiður, sáramyndun eða græðsluvefur skv. Geboes einkunnakerfi] og græðsla skv. holsjárskoðun eins og skilgreint hér á undan.
- <sup>l</sup> Lækkun frá upphafsgildi innleiðslu á aðlöguðu Mayo skori um  $\geq 30\%$  og  $\geq 2$  stig með annaðhvort  $\geq 1$  stigs lækkun frá upphafsgildi á undirskori fyrir blæðingu úr endaparmi eða undirskor sem var 0 eða 1 fyrir blæðingu úr endaparmi.
- <sup>m</sup>  $p < 0,001$ , leiðréttur meðferðarmunur (95% CI) skv. Cochran-Mantel-Haenszel aðferð þar sem leiðrétt er fyrir slembiröðuðum lagskiptum þáttum.
- <sup>n</sup> Undirskor holsjárskoðunar sem var 0.
- <sup>o</sup> Þreyta var metin með því að nota PROMIS-Fatigue Short form 7a. Þreytusvörun var skilgreind sem  $\geq 7$  stiga framför frá upphafsgildi innleiðslu sem er talið klínískt mikilvægt.
- <sup>p</sup> Heildarskor skv. IBDQ spurningalistanum  $\geq 170$ .
- <sup>q</sup> Þátttakendur sem náðu klínísku sjúkdómshléi 12 vikum eftir gjöf guselkumabs í bláæð annaðhvort í QUASAR innleiðslurannsókninni eða í QUASAR innleiðslurannsókninni fyrir rétta skammtastærð.
- <sup>r</sup> Að auki voru 3 sjúklingar í lyfleysuhópnum, 3 sjúklingar í hópnum sem fékk guselkumab 100 mg og 3 sjúklingar í hópnum sem fékk guselkumab 200 mg sem höfðu áður verið útsettir fyrir líffræðilegu lyfi eða JAK-hemli sem ekki hafði brugðist.

Sýnt var fram á samræmi í öryggi og verkun guselkumabs í QUASAR IS og QUASAR MS óháð aldri, kyni, kynþætti, líkamsþunga eða fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi eða JAK-hemli.

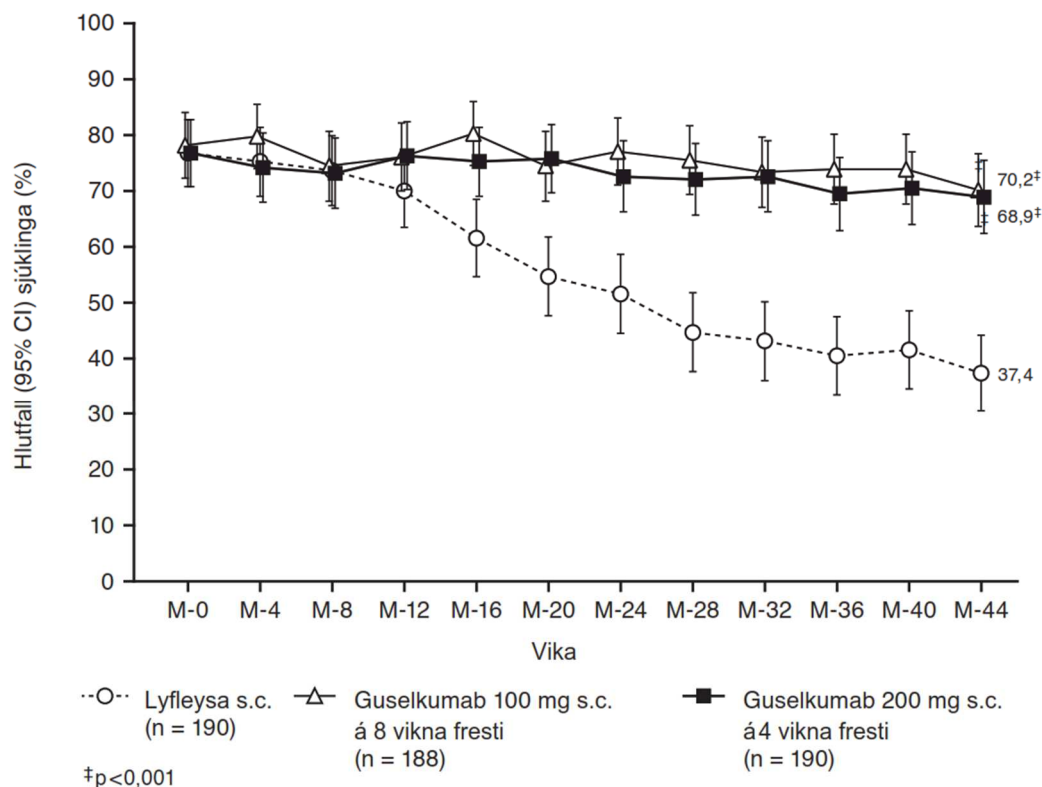
Í QUASAR MS fengu sjúklingar með mikla bólgubyrði þegar innleiðsluskömmun var lokið, viðbótar ávinning af skammti af guselkumabi 200 mg undir húð á 4 vikna fresti samanborið við 100 mg undir húð á 8 vikna fresti. Klínískt mikilvægur tölulegur munur um  $> 15\%$  var á milli hópanna tveggja sem fengu guselkumab meðal sjúklinga með CRP gildi  $> 3$  mg/l eftir innleiðsluskammta fyrir eftirfarandi endapunkta í viku 44: Klínískt sjúkdómshlé (48% sem fengu 200 mg á 4 vikna fresti á móti 30% sem fengu 100 mg á 8 vikna fresti), viðhald klíníks sjúkdómshlés (88% sem fengu 200 mg á 4 vikna fresti á móti 50% sem fengu 100 mg á 8 vikna fresti), sjúkdómshlé án barkstera (46% sem fengu 200 mg á 4 vikna fresti á móti 30% sem fengu 100 mg á 8 vikna fresti), græðsla skv. holsjárskoðun (52% sem fengu 200 mg á 4 vikna fresti á móti 35% sem fengu 100 mg á 8 vikna fresti) og slímhúðargræðsla skv. vefjafræðilegri holsjárskoðun (46% sem fengu 200 mg á 4 vikna fresti á móti 29% sem fengu 100 mg á 8 vikna fresti).

Í QUASAR MS var 31 sjúklingur skráður með mMS-gildið 4 við upphaf innleiðslu, þ.m.t. niðurstöður miðlægrar holsjárskoðunar sem var 2 eða 3 og blæðing úr endaparmi  $\geq 1$  sem náði klíniskri svörun 12 vikum eftir gjöf guselkumabs í bláæð í QUASAR IS eða QUASAR innleiðslurannsókninni fyrir rétta skammtastærð. Hjá þessum sjúklingum var verkun guselkumabs samanborið við lyfleysu mæld með klínísku sjúkdómshléi, klíniskri svörun og græðslu skv. holsjárskoðun í viku 44, í samræmi við heildarþýðið.

#### Tímabil einkennahlés

Einkennahlé í QUASAR MS var skilgreint sem undirskor 0 eða 1 fyrir tíðni hægðalosunar og engin aukning frá upphafsgildi innleiðslu og undirskor 0 fyrir blæðingu úr endaparmi sem viðhélst út viku 44 í báðum hópnum sem fengu meðferð með guselkumabi á meðan versnun varð í lyfleysuhópnum (mynd 1):

**Mynd 1: Hlutfall sjúklinga með einkennahlé út viku 44 í QUASAR MS**



#### Þeir sem svöruðu guselkumab framhaldsmeðferð í viku 24

Sjúklingar sem fengu meðferð með guselkumabi sem sýndu ekki klíniska svörun við innleiðslu í viku 12, fengu guselkumab 200 mg undir húð í viku 12, 16 og 20. Í QUASAR IS, náðu 66/120 (55%) sjúklingum sem fengu meðferð með guselkumabi og höfðu ekki sýnt klíniska svörun í viku 12 klínískri svörun í viku 24. Þeir sem svöruðu guselkumab meðferð í viku 24 hófu þátttöku í QUASAR MS og fengu guselkumab 200 mg undir húð á 4 vikna fresti. Í viku 44 í QUASAR MS, viðhéldu 83/123 (67%) af þessum sjúklingum klínískri svörun og 37/123 (30%) náðu klínísku sjúkdómshléi.

#### Verkun endurvakin eftir minnkaða svörun við guselkumabi

Nítján sjúklingar sem fengu guselkumab 100 mg undir húð á 8 vikna fresti og sem sýndu fyrstu minnkuðu svörunina (10%) á milli viku 8 og 32 í QUASAR MS fengu blindaðan guselkumab skammt með 200 mg guselkumabi undir húð á 4 vikna fresti og 11 af þessum sjúklingum (58%) náðu klínískri svörun og 5 sjúklingar (26%) náðu einkennahléi eftir 12 vikur.

#### Holsjárskoðun og vefjafræðilegt mat

Vefjafræðilegt sjúkdómshlé var skilgreint skv. Geboes vefjaskori  $\leq 2$  B.0 (engir daufkyrningar í slímhúð [bæði í sérþynnu og þekju], engin eyðing kirtilkýla og engin fleiður, sár eða græðsluvefur skv. Geboes einkunnakerfinu). Í QUASAR IS, náðist vefjafræðilegt sjúkdómshlé í viku 12 hjá 40% sjúklinga sem fengu meðferð með guselkumabi og hjá 19% sjúklinga í lyfleysuhópi. Í QUASAR MS, náðist vefjafræðilegt sjúkdómshlé í viku 44 hjá 59% sjúklinga sem fengu meðferð með guselkumabi 100 mg undir húð á 8 vikna fresti og hjá 61% sjúklinga sem fengu meðferð með guselkumabi 200 mg undir húð á 4 vikna fresti og hjá 27% sjúklinga í lyfleysuhópi.

Eðlilegt ástand slímhúðar skv. holsjárskoðun var skilgreint sem niðurstöður holsjárskoðunar sem var 0. Í QUASAR IS, náðist eðlilegt ástand skv. holsjárskoðun í viku 12 hjá 15% sjúklinga sem fengu meðferð með guselkumabi og hjá 5% sjúklinga í lyfleysuhópi.

### Samsettar vefjafræðilegar niðurstöður í slímhúð með holsjárskoðun

Samsett einkennahlé, eðlilegt ástand skv. holsjárskoðun og kalprótektín í hægðum  $\leq 250$  mg/kg í viku 44 náðist hjá hærri hlutfalli sjúklinga sem fengu meðferð með guselkumabi 100 mg undir húð á 8 vikna fresti (22%) eða 200 mg undir húð á 4 vikna fresti (28%) samanborið við lyfleysu (9%).

### Heilsutengd lífsgæði

Í viku 12 í QUASAR IS sýndu sjúklingar sem fengu guselkumab meiri og klínískt mikilvæga framför frá upphafi samanborið við lyfleysu hvað varðar sérstakt mat á lífsgæðum í tengslum við bólgusjúkdóma í meltingarvegi skv. heildar IBDQ-skori og öllum helstu IBDQ-skorum (einkenni frá þörmum, þ.m.t. kvíðverkur og brýn hægðapörf, altæk virkni, tilfinningaleg og félagsleg virkni). Þessar framfarir viðhældust út viku 44 hjá sjúklingunum sem fengu meðferð með guselkumabi í QUASAR MS.

### Sjúkrahúsinnlögn vegna sáraristilbólgu

Til og með viku 12 í QUASAR IS var lægra hlutfall sjúklinga (1,9%, 8/421) í guselkumab hópnum samanborið við lyfleysuhópinn (5,4%, 15/280) sem þurfti sjúkrahúsinnlögn af völdum sáraristilbólgu.

### ASTRO

Í ASTRO var sjúklingum slembiraðað í hlutfallinu 1:1:1 til að fá guselkumab 400 mg innleiðsluskammt undir húð í viku 0, 4 og 8 og síðan guselkumab 100 mg viðhaldsskammt undir húð á 8 vikna fresti; eða guselkumab 400 mg innleiðsluskammt undir húð í viku 0, 4 og 8 og síðan guselkumab 200 mg viðhaldsskammt undir húð á 4 vikna fresti; eða lyfleysu.

Alls voru 418 sjúklingar metnir. Miðgildi aldurs sjúklinga var 40 ár (á bilinu 18 til 80 ára); 38,8% voru konur; og 64,6% töldust vera hvítir, 28,9% asískir og 3,1% svartir.

Skráðum sjúklingum var leyft að nota stöðuga skammta til inntöku af amínósalísýlötum, ónæmisstýrandi lyfjum (azatíoprín, 6-MP, metótrexat) og/eða barksterum til inntöku (allt að 20 mg/sólarhring af prednisóni eða jafngildi þess). Í upphafi voru 77,3% sjúklinga að nota amínósalísýlöt, 20,1% sjúklinga að nota ónæmisstýrandi lyf og 32,8% sjúklinga að nota barkstera. Samhliða meðferð með líffræðilegum lyfjum, JAK-hemlum eða S1PRM var ekki leyfð. Hjá alls 40,2% sjúklinga hafði fyrri meðferð brugðist með a.m.k. einu líffræðilegu lyfi, JAK hemli og/eða S1PRM, 58,1% höfðu ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi, JAK hemli eða S1PRM og 1,7% hafði áður fengið meðferð með líffræðilegu lyfi, JAK-hemli eða S1PRM sem brást ekki.

Í ASTRO var aðalendapunkturinn klínískt sjúkdómshlé í viku 12 samkvæmt mMS. Aukaendapunktur í viku 12 voru einkennahlé, græðsla skv. holsjárskoðun, klínísk svörun og slímhúðargræðsla skv. vefjafræðilegri holsjárskoðun (sjá töflu 5). Aukaendapunktur í viku 24 voru klínískt sjúkdómshlé og græðsla skv. holsjárskoðun (sjá töflu 6).

**Tafla 5: Hlutfall sjúklinga sem náði endapunkti verkunar í viku 12 í ASTRO**

| Endapunktur                                                                      | Lyfleysa % | Guselkumab 400 mg innleiðsluskammtur undir húð <sup>a</sup> % | Meðferðarmunur samanborið við lyfleysu (95% CI) <sup>b</sup> |
|----------------------------------------------------------------------------------|------------|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| <b>Klínískt sjúkdómshlé<sup>c</sup></b>                                          |            |                                                               |                                                              |
| Heildarþýði                                                                      | 6% (N=139) | 28% (N=279)                                                   | 21% (15%, 28%) <sup>c</sup>                                  |
| Ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi, JAK-hemli eða S1PRM <sup>f</sup> | 9% (N=79)  | 36% (N=164)                                                   | 27% (18%, 37%)                                               |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi, JAK-hemli og/eða S1PRM brást <sup>g</sup>   | 4% (N=56)  | 16% (N=112)                                                   | 12% (3%, 20%)                                                |

| <b>Hlé á einkennum<sup>d</sup></b>                                               |             |             |                             |
|----------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|-----------------------------|
| Heildarþýði                                                                      | 21% (N=139) | 51% (N=279) | 30% (22%, 39%) <sup>e</sup> |
| Ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi, JAK-hemli eða S1PRM <sup>f</sup> | 25% (N=79)  | 59% (N=164) | 34% (22%, 46%)              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi, JAK-hemli og/eða S1PRM brást <sup>g</sup>   | 14% (N=56)  | 41% (N=112) | 26% (13%, 39%)              |
| <b>Græðsla skv. holsjárskoðun<sup>h</sup></b>                                    |             |             |                             |
| Heildarþýði                                                                      | 13% (N=139) | 37% (N=279) | 24% (17%, 32%) <sup>e</sup> |
| Ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi, JAK-hemli eða S1PRM <sup>f</sup> | 18% (N=79)  | 46% (N=164) | 28% (17%, 40%)              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi, JAK-hemli og/eða S1PRM brást <sup>g</sup>   | 7% (N=56)   | 24% (N=112) | 16% (6%, 26%)               |
| <b>Klínísk svörun<sup>i</sup></b>                                                |             |             |                             |
| Heildarþýði                                                                      | 35% (N=139) | 66% (N=279) | 31% (22%, 40%) <sup>e</sup> |
| Ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi, JAK-hemli eða S1PRM <sup>f</sup> | 42% (N=79)  | 71% (N=164) | 30% (17%, 43%)              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi, JAK-hemli og/eða S1PRM brást <sup>g</sup>   | 25% (N=56)  | 57% (N=112) | 31% (17%, 45%)              |
| <b>Slímhúðargræðsla skv. vefjafræðilegri holsjárskoðun<sup>j</sup></b>           |             |             |                             |
| Heildarþýði                                                                      | 11% (N=139) | 30% (N=279) | 20% (12%, 27%) <sup>e</sup> |
| Ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi, JAK-hemli eða S1PRM <sup>f</sup> | 14% (N=79)  | 38% (N=164) | 25% (14%, 35%)              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi, JAK-hemli og/eða S1PRM brást <sup>g</sup>   | 7% (N=56)   | 19% (N=112) | 11% (1%, 20%)               |

<sup>a</sup> Guselkumab 400 mg innleiðsluskammtur undir húð í viku 0, viku 4 og viku 8

<sup>b</sup> Leiðrétti meðferðarmunurinn og öryggisbil (CI) var byggt á sameiginlegum áhættumun með lagskiptri Mantel-Haenszel aðferð m.t.t. líkamsþyngdar og Sato dreifnimati. Lagskiptu breyturarnar sem voru notaðar voru svörun fyrri meðferðar með líffræðilegu lyfi, JAK-hemli og/eða S1PRM sem brást (Já eða Nei) og Mayo undirskori í upphafi skv. holsjárskoðun (miðlungs [2] eða veruleg [3]).

<sup>c</sup> Undirskor fyrir tíðni hægðalosunar sem var 0 eða 1 og jókst ekki frá upphafsgildi, undirskor fyrir blæðingu úr endaþarmi sem var 0 og undirskor holsjárskoðunar sem var 0 eða 1 með engum auðertanleika

<sup>d</sup> Undirskor fyrir tíðni hægðalosunar sem var 0 eða 1 og jókst ekki frá upphafsgildi innleiðslu og undirskor fyrir blæðingu úr endaþarmi sem var 0

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

<sup>f</sup> Að auki voru 4 sjúklingar í lyfleysuhópnum og 3 sjúklingar í hópnum sem fékk guselkumab sem höfðu áður verið útsettir fyrir líffræðilegu lyfi, JAK-hemli eða S1PRM sem ekki hafði brugðist

<sup>g</sup> Felur í sér ófullnægjandi svörun, minnkaða svörun eða meðferð þoldist ekki með líffræðilegu lyfi (TNF-hemlum, vedolizumab), JAK-hemli og/eða S1PRM við sáraristilbólgu

<sup>h</sup> Undirskor holsjárskoðunar sem var 0 eða 1 með engum auðertanleika

<sup>i</sup> Lækkun frá upphafsgildi á aðlöguðu Mayo skori um  $\geq 30\%$  og  $\geq 2$  stig með annaðhvort  $\geq 1$  stigs lækkun frá upphafsgildi á undirskori fyrir blæðingu úr endaþarmi eða undirskor sem var 0 eða 1 fyrir blæðingu úr endaþarmi

<sup>j</sup> Undirskor holsjárskoðunar sem var 0 eða 1 með engum auðertanleika og Geboes skor sem var  $\leq 3,1$  (sem bendir til íferð daufkyrninga í  $<5\%$  kirtilkýla, engin eyðing kirtilkýla og engin fleiður, sár eða græðsluvefur)

**Tafla 6: Hlutfall sjúklinga sem náði endapunkti verkunar í viku 24 í ASTRO**

| Endapunktur                                                                      | Lyfleysa %  | Guselkumab 400 mg innleiðsluskammtur undir húð→ 100 mg á 8 vikna fresti með inndælingu undir húð <sup>a</sup> % | Guselkumab 400 mg innleiðsluskammtur undir húð→ 200 mg á 4 vikna fresti með inndælingu undir húð <sup>b</sup> % | Meðferðarmunur samanborið við lyfleysu (95% CI) <sup>c</sup> |                             |
|----------------------------------------------------------------------------------|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------------------|
|                                                                                  |             |                                                                                                                 |                                                                                                                 | Guselkumab 100 mg                                            | Guselkumab 200 mg           |
| Klínískt sjúkdómshlé <sup>d</sup>                                                |             |                                                                                                                 |                                                                                                                 |                                                              |                             |
| Heildarþýði                                                                      | 9% (N=139)  | 35% (N=139)                                                                                                     | 36% (N=140)                                                                                                     | 26% (17%, 35%) <sup>e</sup>                                  | 27% (18%, 36%) <sup>e</sup> |
| Ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi, JAK-hemli eða S1PRM <sup>f</sup> | 13% (N=79)  | 49% (N=81)                                                                                                      | 43% (N=83)                                                                                                      | 37% (24%, 50%)                                               | 31% (18%, 44%)              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi, JAK-hemli og/eða S1PRM brást <sup>g</sup>   | 5% (N=56)   | 16% (N=57)                                                                                                      | 27% (N=55)                                                                                                      | 10% (-1%, 21%)                                               | 21% (9%, 34%)               |
| Græðsla skv. holskjárskoðun <sup>h</sup>                                         |             |                                                                                                                 |                                                                                                                 |                                                              |                             |
| Heildarþýði                                                                      | 12% (N=139) | 40% (N=139)                                                                                                     | 45% (N=140)                                                                                                     | 28% (18%, 38%) <sup>e</sup>                                  | 33% (23%, 42%) <sup>e</sup> |
| Ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi, JAK-hemli eða S1PRM <sup>f</sup> | 18% (N=79)  | 54% (N=81)                                                                                                      | 52% (N=83)                                                                                                      | 37% (23%, 51%)                                               | 34% (21%, 48%)              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi, JAK-hemli og/eða S1PRM brást <sup>g</sup>   | 5% (N=56)   | 19% (N=57)                                                                                                      | 36% (N=55)                                                                                                      | 13% (1%, 25%)                                                | 30% (17%, 44%)              |

<sup>a</sup> Guselkumab 400 mg innleiðsluskammtur undir húð í viku 0, 4 og 8 og síðan guselkumab 100 mg viðhaldsskammtur undir húð á 8 vikna fresti

<sup>b</sup> Guselkumab 400 mg innleiðsluskammtur undir húð í viku 0, 4 og 8 og síðan guselkumab 200 mg viðhaldsskammtur undir húð á 4 vikna fresti

<sup>c</sup> Leiðrétti meðferðarmunurinn og öryggisbil (CI) var byggt á sameiginlegum áhættumun með lagskiptri Mantel-Haenszel aðferð m.t.t. líkamspýngdar og Sato dreifnimati. Lagskiptu breytunar sem voru notaðar voru svörun fyrri meðferðar með líffræðilegu lyfi, JAK-hemli og/eða S1PRM sem brást (Já eða Nei) og Mayo undirskori í upphafi skv. holskjárskoðun (miðlungs [2] eða veruleg [3]).

<sup>d</sup> Undirskor fyrir tíðni hægðalosunar sem var 0 eða 1 og jókst ekki frá upphafsgildi, undirskor fyrir blæðingu úr endaparmi sem var 0 og undirskor holskjárskoðunar sem var 0 eða 1 með engum auðertanleika

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

<sup>f</sup> Að auki voru 4 sjúklingar í lyfleysuhópnum, 1 sjúklingur í hópnum sem fékk guselkumab 100 mg og 2 sjúklingar í hópnum sem fékk guselkumab 200 mg sem höfðu áður verið útsettir fyrir líffræðilegu lyfi, JAK-hemli eða S1PRM sem ekki hafði brugðist

<sup>g</sup> Felur í sér ófullnægjandi svörun, minnkaða svörun eða meðferð þoldist ekki með líffræðilegu lyfi (TNF-hemlum, vedolizumab), JAK-hemli og/eða S1PRM við sáraristilbólgu

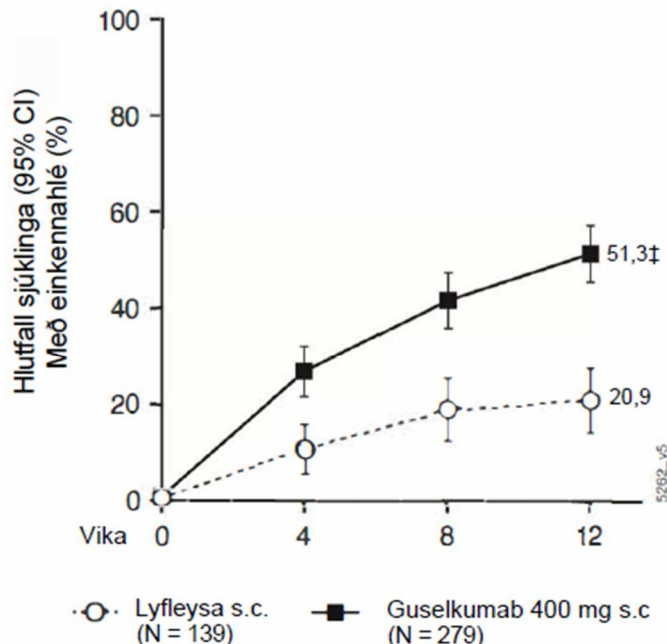
<sup>h</sup> Undirskor holskjárskoðunar sem var 0 eða 1 með engum auðertanleika



### Tímabil einkennahlés

Í ASTRO náði hærra hlutfall sjúklinga í hópnum sem fékk meðferð með guselkumabi einkennahléi samanborið við lyfleysuhópinn þar sem einkennahlé var skilgreint sem undirskor 0 eða 1 fyrir tíðni hægðalosunar og engin aukning frá upphafsgildi og undirskor 0 fyrir blæðingu úr endaparmi sem rannsakað var út viku 12 (mynd 2):

**Mynd 2: Hlutfall sjúklinga með einkennahlé út viku 12 í ASTRO**



†p<0,001

### *Undirskor fyrir blæðingu úr endaparmi og tíðni hægðalosunar*

Greint var frá lækun undirskora fyrir blæðingu úr endaparmi og tíðni hægðalosunar strax í viku 2 hjá sjúklingum sem fengu meðferð með guselkumabi samanborið við lyfleysu.

### *Holsjárskoðun og vefjafræðilegt mat*

Vefjafræðilegt sjúkdómshlé í viku 12 náðist hjá 44% sjúklinga sem fengu meðferð með guselkumabi 400 mg innleiðsluskammti undir húð samanborið við 20% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Eðlilegt ástand samkvæmt holsjárskoðun í viku 24 náðist hjá 21% sjúklinga sem fékk meðferð með guselkumabi 400 mg innleiðsluskammti undir húð fylgt eftir með guselkumabi 100 mg gefið með inndælingu undir húð í viku 16 og eftir það á 8 vikna fresti, og hjá 26% sjúklinga sem fengu meðferð með guselkumabi 200 mg gefið með inndælingu undir húð í viku 12 og á 4 vikna fresti eftir það, samanborið við 4% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

### *Kviðverkur og brýn hægðapörf*

Hærra hlutfall sjúklinga sem fékk meðferð með guselkumabi 400 mg innleiðsluskammti undir húð samanborið við lyfleysu fékk engan kviðverk (56% samanborið við 31%) og enga brýna hægðapörf (49% samanborið við 24%) í viku 12.

### *Heilsutengd lífsgæði*

Sérstakt sjúkdómsmat m.t.t. heilsutengdra lífsgæða var framkvæmt samkvæmt IBDQ. Hærra hlutfall sjúklinga sem var í hópnum sem fékk samsetta meðferð með guselkumabi 400 mg undir húð (61%) náði sjúkdómshléi samkvæmt IBDQ í viku 12 samanborið við lyfleysuhópinn (34%).

### Crohns-sjúkdómur

Öryggi og verkun guselkumabs var metið í þremur 3. stigs klínískum rannsóknum hjá fullorðnum sjúklingum með miðlungs eða verulega virkan Crohns-sjúkdóm sem sýndu ófullnægjandi svörun, minnkaða svörun eða þöldu ekki barkstera, hefðbundna meðferð með ónæmistemprandi lyfjum (AZA,

6-MP, MTX) eða meðferð með líffræðilegum lyfjum (TNF-hemlum eða vedolizumabi): Tveimur samskonar, 48 vikna, fjölsetra, slembiröðuðum, tvíblindum, rannsóknum með samanburði við lyfleysu, virkum samanburði (ustekinumab) og samhliða hópum (GALAXI 2 og GALAXI 3) sem voru eins hannaðar og einni 24 vikna, fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri, rannsókn með samanburði við lyfleysu og samhliða hópi (GRAVITI). Allar rannsóknirnar þrjár voru hannaðar á þann hátt að sjúklingar fengu sömu meðferð allan tímann meðan á rannsókn stóð: Sjúklingar sem var slembiraðað til að fá guselkumab (eða ustekinumab í GALAXI 2 og GALAXI 3) héldu áfram í þeirri meðferð meðan á rannsókninni stóð.

#### *GALAXI 2 og GALAXI 3*

Í 3. stigs rannsóknunum GALAXI 2 og GALAXI 3 var miðlungs eða verulega virkur Crohns-sjúkdómur skilgreindur sem CDAI-skor (Crohn's Disease Activity Index score) sem nam  $\geq 220$  og  $\leq 450$  og SES-CD-skor (Simple Endoscopic Score for CD) sem nam  $\geq 6$  (eða  $\geq 4$  hjá sjúklingum með einangraðan sjúkdóm í dausgörn). Önnur viðmið í GALAXI 2/3 voru m.a. skor fyrir meðaltíðni hægðalosunar á dag sem nam  $> 3$  eða meðalskor kviðverkja á dag sem nam  $> 1$ .

Í GALAXI 2 og GALAXI 3 rannsóknunum var sjúklingum slembiraðað í hlutfallinu 2:2:2:1 til að fá 200 mg innleiðsluskammt af guselkumabi í bláæð í viku 0, 4 og 8, og síðan 200 mg viðhaldsskammt af guselkumabi undir húð á fjögurra vikna fresti; eða 200 mg innleiðsluskammt af guselkumabi í bláæð í viku 0, 4 og 8, og síðan 100 mg viðhaldsskammt af guselkumabi undir húð á átta vikna fresti; eða innleiðsluskammt af ustekinumabi í bláæð sem nam u.þ.b. 6 mg/kg í viku 0 og síðan 90 mg viðhaldsskammt af ustekinumabi undir húð á átta vikna fresti; eða lyfleysu. Þeir sem fengu lyfleysu og sýndu ekki svörun fengu ustekinumab frá og með viku 12.

Alls var 1.021 sjúklingur metinn í GALAXI 2 (n = 508) og GALAXI 3 (n = 513). Miðgildi aldurs var 34 ár (á bilinu 18 til 83 ára); 57,6% voru karlar og 74,3% voru hvítir, 21,3% asískir og 1,5% svartir.

Í GALAXI 2 hafði fyrri meðferð brugðist hjá 52,8% sjúklinga með a.m.k. einni meðferð með líffræðilegum lyfjum (50,6% þoldu ekki a.m.k. eina fyrri meðferð með TNF $\alpha$ -hemlum eða meðferðin hafði brugðist, 7,5% þoldu ekki fyrri meðferð með vedolizumabi eða meðferðin hafði brugðist), 41,9% höfðu ekki fengið líffræðileg lyf áður og 5,3% höfðu fengið líffræðileg lyf áður en meðferðin hafði ekki brugðist. Í upphafi voru 37,4% sjúklinga á barksterum til inntöku og 29,9% voru á hefðbundnum ónæmistemprandi lyfjum.

Í GALAXI 3 hafði fyrri meðferð brugðist hjá 51,9% sjúklinga með a.m.k. einni meðferð með líftefnalyfjum (50,3% þoldu ekki a.m.k. eina fyrri meðferð með TNF $\alpha$ -hemlum eða meðferðin hafði brugðist, 9,6% þoldu ekki fyrri meðferð með vedolizumabi eða meðferðin hafði brugðist), 41,5% höfðu ekki fengið líffræðileg lyf áður og 6,6% höfðu fengið líffræðileg lyf áður en meðferðin hafði ekki brugðist. Í upphafi voru 36,1% sjúklinga á barksterum til inntöku og 30,2% voru á hefðbundnum ónæmistemprandi lyfjum.

Niðurstöður samhliða aðalendapunkta og helstu aukaendapunkta samanborið við lyfleysu í GALAXI 2 og GALAXI 3 er að finna í töflu 7 (vika 12) og 8 (vika 48). Niðurstöður helstu aukaendapunkta í viku 48 samanborið við ustekinumab er að finna í töflu 9 og 10.

**Tafla 7: Hlutfall sjúklinga sem náði samhliða aðalendapunktum og helstu aukaendapunktum verkunar með guselkumabi samanborið við lyfleysu í viku 12 í GALAXI 2 og GALAXI 3**

|                                                   | GALAXI 2     |                                                           | GALAXI 3     |                                                           |
|---------------------------------------------------|--------------|-----------------------------------------------------------|--------------|-----------------------------------------------------------|
|                                                   | Lyfleysa %   | Innleiðslu-meðferð í bláæð með guselkumabi <sup>a</sup> % | Lyfleysa %   | Innleiðslu-meðferð í bláæð með guselkumabi <sup>a</sup> % |
| <b>Samhliða aðalendapunktur verkunar</b>          |              |                                                           |              |                                                           |
| <b>Klínískt sjúkdómshlé<sup>b</sup> í viku 12</b> |              |                                                           |              |                                                           |
| Heildarþýði                                       | 22% (N = 76) | 47% <sup>i</sup> (N = 289)                                | 15% (N = 72) | 47% <sup>i</sup> (N = 293)                                |

|                                                             |              |                            |              |                            |
|-------------------------------------------------------------|--------------|----------------------------|--------------|----------------------------|
| Höfðu ekki fengið líffræðileg lyf áður <sup>c</sup>         | 18% (N = 34) | 50% (N = 121)              | 15% (N = 27) | 50% (N = 123)              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi brást <sup>d</sup>      | 23% (N = 39) | 45% (N = 150)              | 15% (N = 39) | 47% (N = 150)              |
| <b>Svörun skv. holsjárskoðun<sup>e</sup> í viku 12</b>      |              |                            |              |                            |
| Heildarþýði                                                 | 11% (N = 76) | 38% <sup>i</sup> (N = 289) | 14% (N = 72) | 36% <sup>i</sup> (N = 293) |
| Höfðu ekki fengið líffræðileg lyf áður <sup>c</sup>         | 15% (N = 34) | 51% (N = 121)              | 22% (N = 27) | 41% (N = 123)              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi brást <sup>d</sup>      | 5% (N = 39)  | 27% (N = 150)              | 8% (N = 39)  | 31% (N = 150)              |
| <b>Helstu aukaendapunktur verkunar</b>                      |              |                            |              |                            |
| <b>Sjúkdómshlé skv. PRO-2<sup>f</sup> í viku 12</b>         |              |                            |              |                            |
| Heildarþýði                                                 | 21% (N = 76) | 43% <sup>i</sup> (N = 289) | 14% (N = 72) | 42% <sup>i</sup> (N = 293) |
| Höfðu ekki fengið líffræðileg lyf áður <sup>c</sup>         | 24% (N = 34) | 43% (N = 121)              | 15% (N = 27) | 47% (N = 123)              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi brást <sup>d</sup>      | 13% (N = 39) | 41% (N = 150)              | 13% (N = 39) | 39% (N = 150)              |
| <b>Þreytusvörun<sup>g</sup> í viku 12</b>                   |              |                            |              |                            |
| Heildarþýði                                                 | 29% (N = 76) | 45% <sup>i</sup> (N = 289) | 18% (N = 72) | 43% <sup>i</sup> (N = 293) |
| Höfðu ekki fengið líffræðileg lyf áður <sup>c</sup>         | 32% (N = 34) | 48% (N = 121)              | 19% (N = 27) | 46% (N = 123)              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi brást <sup>d</sup>      | 26% (N = 39) | 41% (N = 150)              | 18% (N = 39) | 43% (N = 150)              |
| <b>Sjúkdómshlé skv. holsjárskoðun<sup>h</sup> í viku 12</b> |              |                            |              |                            |
| Heildarþýði                                                 | 1% (N = 76)  | 15% (N = 289)              | 8% (N = 72)  | 16% (N = 293)              |
| Höfðu ekki fengið líffræðileg lyf áður <sup>c</sup>         | 3% (N = 34)  | 22% (N = 121)              | 19% (N = 27) | 25% (N = 123)              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi brást <sup>d</sup>      | 0% (N = 39)  | 9% (N = 150)               | 0% (N = 39)  | 9% (N = 150)               |

<sup>a</sup> Innleiðslumeðferð með 200 mg af guselkumabi í bláæð í viku 0, viku 4 og viku 8 – Tveimur hópum sem fengu meðferð með guselkumabi var blandað saman í þessum dálk þar sem sjúklingarnir fengu sömu innleiðsluskammta í bláæð fyrir viku 12.

<sup>b</sup> Klínískt sjúkdómshlé er skilgreint sem CDAI-skor < 150.

<sup>c</sup> Til viðbótar höfðu 9 sjúklingar í hópnum sem fékk lyfleysu og 38 sjúklingar í hópnum sem fékk 200 mg af guselkumabi í bláæð áður fengið meðferð með líffræðilegum lyfjum án meðferðarþrests.

<sup>d</sup> Felur í sér ófullnægjandi svörun, minnkaða svörun eða meðferð við Crohns-sjúkdómi með líffræðilegu lyfi (TNF-hemlum eða vedolizumabi) sem þoldist ekki.

<sup>e</sup> Svörun skv. holsjárskoðun er skilgreind sem  $\geq 50\%$  framför frá upphafi á SES-CD-skori eða SES-CD-skor  $\leq 2$ .

<sup>f</sup> Sjúkdómshlé skv. PRO-2 er skilgreint sem meðalskor kviðverkja á dag 1 eða lægra og skor fyrir meðaltíðni hægðalosunar á dag 3 eða lægra og engin versnun kviðverkja eða tíðni hægðalosunar frá upphafi.

<sup>g</sup> Þreytusvörun er skilgreind sem framför sem nemur  $\geq 7$  stigum skv. PROMIS Fatigue Short Form 7a.

<sup>h</sup> Sjúkdómshlé skv. holsjárskoðun er skilgreint sem SES-CD-skor  $\leq 2$ .

<sup>i</sup>  $p < 0,001$

<sup>j</sup>  $p < 0,05$

**Tafla 8: Hlutfall sjúklinga sem náði helstu aukaendapunktum verkunar með guselkumabi samanborið við lyfleysu í viku 48 í GALAXI 2 og GALAXI 3**

|                                                                            | GALAXI 2        |                                                                                                            |                                                                                                            | GALAXI 3          |                                                                                                            |                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                            | Lyfleysa        | Innleiðslu-meðferð í bláæð með guselkumabi → 100 mg á 8 vikna fresti með inndælingu undir húð <sup>a</sup> | Innleiðslu-meðferð í bláæð með guselkumabi → 200 mg á 4 vikna fresti með inndælingu undir húð <sup>b</sup> | Lyfleysa (N = 72) | Innleiðslu-meðferð í bláæð með guselkumabi → 100 mg á 8 vikna fresti með inndælingu undir húð <sup>a</sup> | Innleiðslu-meðferð í bláæð með guselkumabi → 200 mg á 4 vikna fresti með inndælingu undir húð <sup>b</sup> |
| <b>Klínískt sjúkdómshlé án barkstera<sup>c</sup> í viku 48<sup>f</sup></b> |                 |                                                                                                            |                                                                                                            |                   |                                                                                                            |                                                                                                            |
| Heildarþýði                                                                | 12%<br>(N = 76) | 45% <sup>e</sup><br>(N = 143)                                                                              | 51% <sup>e</sup><br>(N = 146)                                                                              | 14%<br>(N = 72)   | 44% <sup>e</sup><br>(N = 143)                                                                              | 48% <sup>e</sup><br>(N = 150)                                                                              |
| <b>Svörun skv. holsjárskoðun<sup>d</sup> í viku 48<sup>f</sup></b>         |                 |                                                                                                            |                                                                                                            |                   |                                                                                                            |                                                                                                            |
| Heildarþýði                                                                | 7%<br>(N = 76)  | 38% <sup>e</sup><br>(N = 143)                                                                              | 38% <sup>e</sup><br>(N = 146)                                                                              | 6%<br>(N = 72)    | 33% <sup>e</sup><br>(N = 143)                                                                              | 36% <sup>e</sup><br>(N = 150)                                                                              |

<sup>a</sup> Innleiðslumeðferð í bláæð með 200 mg af guselkumabi í viku 0, viku 4 og viku 8 og síðan 100 mg af guselkumabi undir húð á átta vikna fresti eftir það í allt að 48 vikur.

<sup>b</sup> Innleiðslumeðferð í bláæð með 200 mg af guselkumabi í viku 0, viku 4 og viku 8 og síðan 200 mg af guselkumabi undir húð á fjögurra vikna fresti eftir það í allt að 48 vikur.

<sup>c</sup> Klínískt sjúkdómshlé án barkstera er skilgreint sem CDAL-skor < 150 í viku 48 og engin notkun barkstera í viku 48.

<sup>d</sup> Svörun skv. holsjárskoðun er skilgreind sem ≥50% framför frá upphafi á SES-CD-skori eða SES-CD-skor ≤ 2.

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

<sup>f</sup> Þátttakendur sem náðu ófullnægjandi svörunarviðmiði í viku 12 töldust ekki svara meðferð í viku 48 óháð meðferðararmi.

**Tafla 9: Hlutfall sjúklinga sem náði helstu aukaendapunktum verkunar með guselkumabi samanborið við ustekinumab í viku 48 í GALAXI 2 og GALAXI 3**

|                                                                                          | GALAXI 2                                                                                                              |                                                                                                            |                                                                                                            | GALAXI 3                                                                                                              |                                                                                                            |                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                          | Innleiðslu-meðferð í bláæð með 6 mg/kg af ustekinumabi → 90 mg á 8 vikna fresti með inndælingu undir húð <sup>a</sup> | Innleiðslu-meðferð í bláæð með guselkumabi → 100 mg á 8 vikna fresti með inndælingu undir húð <sup>b</sup> | Innleiðslu-meðferð í bláæð með guselkumabi → 200 mg á 4 vikna fresti með inndælingu undir húð <sup>c</sup> | Innleiðslu-meðferð í bláæð með 6 mg/kg af ustekinumabi → 90 mg á 8 vikna fresti með inndælingu undir húð <sup>a</sup> | Innleiðslu-meðferð í bláæð með guselkumabi → 100 mg á 8 vikna fresti með inndælingu undir húð <sup>b</sup> | Innleiðslu-meðferð í bláæð með guselkumabi → 200 mg á 4 vikna fresti með inndælingu undir húð <sup>c</sup> |
| <b>Klínískt sjúkdómshlé í viku 48 og svörun skv. holsjárskoðun<sup>d</sup> í viku 48</b> |                                                                                                                       |                                                                                                            |                                                                                                            |                                                                                                                       |                                                                                                            |                                                                                                            |
| Heildarþýði                                                                              | 39%<br>(N = 143)                                                                                                      | 42%<br>(N = 143)                                                                                           | 49%<br>(N = 146)                                                                                           | 28%<br>(N = 148)                                                                                                      | 41% <sup>k</sup><br>(N = 143)                                                                              | 45% <sup>k</sup><br>(N = 150)                                                                              |
| <b>Svörun skv. holsjárskoðun<sup>e</sup> í viku 48<sup>l</sup></b>                       |                                                                                                                       |                                                                                                            |                                                                                                            |                                                                                                                       |                                                                                                            |                                                                                                            |
| Heildarþýði                                                                              | 42%<br>(N = 143)                                                                                                      | 49%<br>(N = 143)                                                                                           | 56%<br>(N = 146)                                                                                           | 32%<br>(N = 148)                                                                                                      | 47%<br>(N = 143)                                                                                           | 49%<br>(N = 150)                                                                                           |
| <b>Sjúkdómshlé skv. holsjárskoðun<sup>f</sup> í viku 48</b>                              |                                                                                                                       |                                                                                                            |                                                                                                            |                                                                                                                       |                                                                                                            |                                                                                                            |
| Heildarþýði                                                                              | 20%<br>(N = 143)                                                                                                      | 27%<br>(N = 143)                                                                                           | 24%<br>(N = 146)                                                                                           | 13%<br>(N = 148)                                                                                                      | 24% <sup>k</sup><br>(N = 143)                                                                              | 19%<br>(N = 150)                                                                                           |
| <b>Klínískt sjúkdómshlé<sup>g</sup> í viku 48</b>                                        |                                                                                                                       |                                                                                                            |                                                                                                            |                                                                                                                       |                                                                                                            |                                                                                                            |
| Heildarþýði                                                                              | 65%<br>(N = 143)                                                                                                      | 64%<br>(N = 143)                                                                                           | 75%<br>(N = 146)                                                                                           | 61%<br>(N = 148)                                                                                                      | 66%<br>(N = 143)                                                                                           | 66%<br>(N = 150)                                                                                           |
| <b>Klínískt sjúkdómshlé án barkstera<sup>h</sup> í viku 48<sup>l</sup></b>               |                                                                                                                       |                                                                                                            |                                                                                                            |                                                                                                                       |                                                                                                            |                                                                                                            |
| Heildarþýði                                                                              | 61%<br>(N = 143)                                                                                                      | 63%<br>(N = 143)                                                                                           | 71%<br>(N = 146)                                                                                           | 59%<br>(N = 148)                                                                                                      | 64%<br>(N = 143)                                                                                           | 64%<br>(N = 150)                                                                                           |

| <b>Varanlegt klínískt sjúkdómshlé<sup>i</sup> í viku 48</b> |                  |                  |                  |                  |                  |                  |
|-------------------------------------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Heildarþýði                                                 | 45%<br>(N = 143) | 46%<br>(N = 143) | 52%<br>(N = 146) | 39%<br>(N = 148) | 50%<br>(N = 143) | 49%<br>(N = 150) |
| <b>Sjúkdómshlé skv. PRO-2<sup>j</sup> í viku 48</b>         |                  |                  |                  |                  |                  |                  |
| Heildarþýði                                                 | 59%<br>(N = 143) | 60%<br>(N = 143) | 69%<br>(N = 146) | 53%<br>(N = 148) | 58%<br>(N = 143) | 56%<br>(N = 150) |

- <sup>a</sup> Innleiðslumeðferð í bláæð með 6 mg/kg af ustekinumabi í viku 0 og síðan 90 mg af ustekinumabi undir húð á átta vikna fresti eftir það í allt að 48 vikur.
- <sup>b</sup> Innleiðslumeðferð í bláæð með 200 mg af guselkumabi í viku 0, viku 4 og viku 8, og síðan 100 mg af guselkumabi undir húð á átta vikna fresti eftir það í allt að 48 vikur.
- <sup>c</sup> Innleiðslumeðferð í bláæð með 200 mg af guselkumabi í viku 0, viku 4 og viku 8, og síðan 200 mg af guselkumabi undir húð á fjögurra vikna fresti eftir það í allt að 48 vikur.
- <sup>d</sup> Samsett gildi fyrir klínískt sjúkdómshlé og svörun skv. holsjárskoðun samkvæmt skilgreiningu hér á eftir.
- <sup>e</sup> Svörun skv. holsjárskoðun er skilgreind sem  $\geq 50\%$  framför frá upphafi á SES-CD-skori eða SES-CD-skor  $\leq 2$ .
- <sup>f</sup> Sjúkdómshlé skv. holsjárskoðun er skilgreint sem SES-CD-skor  $\leq 2$ .
- <sup>g</sup> Klínískt sjúkdómshlé er skilgreint sem CDAI-skor  $< 150$ .
- <sup>h</sup> Klínískt sjúkdómshlé án barkstera er skilgreint sem CDAI-skor  $< 150$  í viku 48 og engin notkun barkstera í viku 48.
- <sup>i</sup> Varanlegt klínískt sjúkdómshlé er skilgreint sem CDAI-skor  $< 150$  í  $\geq 80\%$  af öllum komum frá viku 12 til viku 48 (a.m.k. 8 af 10 komum) og það verður að fela í sér viku 48.
- <sup>j</sup> Sjúkdómshlé skv. PRO-2 er skilgreint sem meðalskor kviðverkja á dag 1 eða lægra og skor fyrir meðaltíðni hægðalosunar á dag 3 eða lægra og engin versnun kviðverkja eða tíðni hægðalosunar frá upphafi.
- <sup>k</sup>  $p < 0,05$
- <sup>l</sup> Svörun í viku 48 var metin án tillits til klínískrar svörunar í viku 12

**Tafla 10: Hlutfall sjúklinga sem náði endapunktum verkunar með guselkumabi samanborið við ustekinumab í viku 48 í sameinuðum GALAXI 2 og GALAXI 3**

|                                                                                          | <b>Innleiðslumeðferð í bláæð með 6 mg/kg af ustekinumabi → 90 mg á 8 vikna fresti með inndælingu undir húð<sup>a</sup></b> | <b>Innleiðslumeðferð í bláæð með guselkumabi → 100 mg á 8 vikna fresti með inndælingu undir húð<sup>b</sup></b> | <b>Innleiðslumeðferð í bláæð með guselkumabi → 200 mg á 4 vikna fresti með inndælingu undir húð<sup>c</sup></b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Klínískt sjúkdómshlé í viku 48 og svörun skv. holsjárskoðun<sup>d</sup> í viku 48</b> |                                                                                                                            |                                                                                                                 |                                                                                                                 |
| Heildarþýði                                                                              | 34% (N = 291)                                                                                                              | 42% (N = 286)                                                                                                   | 47% (N = 296)                                                                                                   |
| Höfðu ekki fengið líffræðileg lyf áður <sup>e</sup>                                      | 43% (N = 121)                                                                                                              | 51% (N = 116)                                                                                                   | 55% (N = 128)                                                                                                   |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi brást <sup>f</sup>                                   | 26% (N = 156)                                                                                                              | 37% (N = 153)                                                                                                   | 41% (N = 147)                                                                                                   |
| <b>Svörun skv. holsjárskoðun<sup>g</sup> í viku 48</b>                                   |                                                                                                                            |                                                                                                                 |                                                                                                                 |
| Heildarþýði                                                                              | 37% (N = 291)                                                                                                              | 48% (N = 286)                                                                                                   | 53% (N = 296)                                                                                                   |
| Höfðu ekki fengið líffræðileg lyf áður <sup>e</sup>                                      | 43% (N = 121)                                                                                                              | 59% (N = 116)                                                                                                   | 59% (N = 128)                                                                                                   |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi brást <sup>f</sup>                                   | 31% (N = 156)                                                                                                              | 43% (N = 153)                                                                                                   | 47% (N = 147)                                                                                                   |

| <b>Sjúkdómshlé skv. holsjárskoðun<sup>h</sup> í viku 48</b> |               |               |               |
|-------------------------------------------------------------|---------------|---------------|---------------|
| Heildarþýði                                                 | 16% (N = 291) | 25% (N = 286) | 21% (N = 296) |
| Höfðu ekki fengið líffræðileg lyf áður <sup>e</sup>         | 19% (N = 121) | 34% (N = 116) | 27% (N = 128) |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi brást <sup>f</sup>      | 13% (N = 156) | 21% (N = 153) | 14% (N = 147) |
| <b>Klínískt sjúkdómshlé<sup>i</sup> í viku 48</b>           |               |               |               |
| Heildarþýði                                                 | 63% (N = 291) | 65% (N = 286) | 70% (N = 296) |
| Höfðu ekki fengið líffræðileg lyf áður <sup>e</sup>         | 75% (N = 121) | 73% (N = 116) | 77% (N = 128) |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi brást <sup>f</sup>      | 53% (N = 156) | 61% (N = 153) | 64% (N = 147) |

- <sup>a</sup> Innleiðslumeðferð í bláæð með 6 mg/kg af ustekinumabi í viku 0 og síðan 90 mg af ustekinumabi undir húð á átta vikna fresti eftir það í allt að 48 vikur.
- <sup>b</sup> Innleiðslumeðferð í bláæð með 200 mg af guselkumabi í viku 0, viku 4 og viku 8, og síðan 100 mg af guselkumabi undir húð á átta vikna fresti eftir það í allt að 48 vikur.
- <sup>c</sup> Innleiðslumeðferð í bláæð með 200 mg af guselkumabi í viku 0, viku 4 og viku 8, og síðan 200 mg af guselkumabi undir húð á fjögurra vikna fresti eftir það í allt að 48 vikur.
- <sup>d</sup> Samsett gildi fyrir klínískt sjúkdómshlé og svörun skv. holsjárskoðun samkvæmt skilgreiningu hér á eftir.
- <sup>e</sup> Til viðbótar höfðu 14 sjúklingar í hópnum sem fékk ustekinumab, 21 sjúklingur í hópnum sem fékk 200 mg af guselkumabi undir húð á fjögurra vikna fresti og 17 sjúklingar í hópnum sem fékk 100 mg af guselkumabi undir húð á átta vikna fresti áður fengið meðferð með líffræðilegum lyfjum án meðferðarþrests.
- <sup>f</sup> Felur í sér ófullnægjandi svörun, minnkaða svörun eða meðferð við Crohns-sjúkdómi með líffræðilegu lyfi (TNF-hemlum, vedolizumabi) sem þóldist ekki.
- <sup>g</sup> Svörun skv. holsjárskoðun er skilgreind sem  $\geq 50\%$  framför frá upphafi á SES-CD-skori eða SES-CD-skor  $\leq 2$ .
- <sup>h</sup> Sjúkdómshlé skv. holsjárskoðun er skilgreint sem SES-CD-skor  $\leq 2$ .
- <sup>i</sup> Klínískt sjúkdómshlé er skilgreint sem CDAI-skor  $< 150$ .

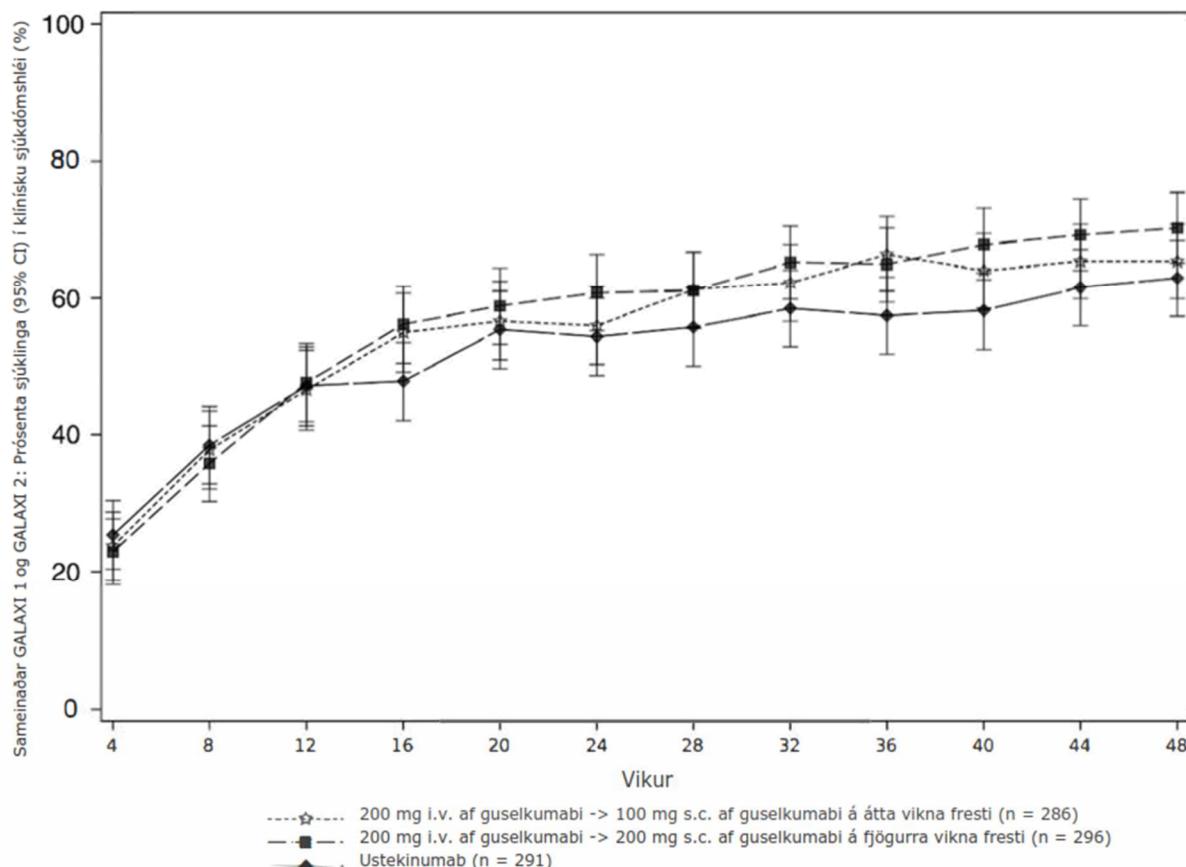
Í GALAXI 2 og GALAXI 3 var sýnt fram á verkun og öryggi guselkumabs með samfelldum hætti burtséð frá aldri, kyni, kynþætti og líkamsþyngd.

Í sameinaðri greiningu á undirþýði úr 3. stigs GALAXI rannsóknunum fengu sjúklingar með mikla bólgu þegar innleiðsluskömmun var lokið aukinn ávinning með 200 mg skammti af guselkumabi undir húð á 4 vikna fresti samanborið við 100 mg viðhaldsskammt undir húð á 8 vikna fresti. Klínískt marktækur munur kom fram milli hópanna tveggja sem fengu guselkumab meðal sjúklinga með CRP gildi  $> 5$  mg/l eftir innleiðsluskammta hvað varðar endapunktana klínískt sjúkdómshlé í viku 48 (100 mg undir húð á 8 vikna fresti: 54,1% samanborið við 200 mg undir húð á 4 vikna fresti: 71,0%), svörun skv. holsjárskoðun í viku 48 (100 mg undir húð á 8 vikna fresti: 36,5% samanborið við 200 mg undir húð á 4 vikna fresti: 50,5%) og sjúkdómshlé skv. PRO-2 í viku 48 (100 mg undir húð á 8 vikna fresti: 51,8% samanborið við 200 mg undir húð á 4 vikna fresti: 61,7%).

#### Klínískt sjúkdómshlé með tímanum

CDAI-skor voru skráð í hverri komu sjúklings. Hlutfall sjúklinga í klínísku sjúkdómshléi út viku 48 má sjá á mynd 3.

**Mynd 3: Hlutfall sjúklinga í klínísku sjúkdómshléi út viku 48 í sameinuðum GALAXI 2 og GALAXI 3**



### Heilsutengd lífsgæði

Í viku 12 koma fram meiri framför frá upphafi hjá hópunum sem fengu meðferð með guselkumabi en þeim sem fengu lyfleysu hvað varðar sérstakt mat á lífsgæðum í tengslum við bólgusjúkdóma í meltingarvegi skv. heildar IBDQ-skori. Þessar framfarir viðhéldust út viku 48 í báðum rannsóknum.

### GRAVITI

Í 3. stigs GRAVITI rannsókninni var miðlungs eða verulega virkur Crohns-sjúkdómur skilgreindur sem CDAI-skor sem nam  $\geq 220$  og  $\leq 450$  og SES-CD-skor sem nam  $\geq 6$  (eða  $\geq 4$  hjá sjúklingum með einangraðan sjúkdóm í dausgörn), og skor fyrir meðaltíðni hægðalosunar á dag sem nam  $\geq 4$  eða meðalskor kviðverkja á dag sem nam  $\geq 2$ .

Í GRAVITI var sjúklingum slembiraðað í hlutfallinu 1:1:1 til að fá innleiðslumeðferð undir húð með 400 mg af guselkumabi í viku 0, 4 og 8 og síðan viðhaldsmeðferð undir húð með 100 mg af guselkumabi á átta vikna fresti; eða innleiðslumeðferð undir húð með 400 mg af guselkumabi í viku 0, 4 og 8 og síðan viðhaldsmeðferð undir húð með 200 mg af guselkumabi á fjögurra vikna fresti; eða lyfleysu. Allir sjúklingarnir í lyfleysuhópnum sem náðu viðmiðum um úrlausnar meðferð fengu innleiðslumeðferð undir húð með 400 mg af guselkumabi í viku 16, 20 og 24 og síðan 100 mg af guselkumabi undir húð á átta vikna fresti.

Alls voru 347 sjúklingar metnir. Miðgildi aldurs sjúklinga var 36 ár (á bilinu 18 til 83 ára); 58,5% voru karlar og 66% töldust vera hvítir, 21,9% asískir og 2,6% svartir.

Í GRAVITI hafði fyrri meðferð brugðist hjá 46,4% sjúklinga með a.m.k. einni meðferð með líffræðilegum lyfjum, 46,4% höfðu ekki fengið líffræðileg lyf áður og 7,2% höfðu fengið líffræðileg lyf áður en meðferðin hafði ekki brugðist. Í upphafi voru 29,7% sjúklinga á barksterum til inntöku og 28,5% voru á hefðbundnum ónæmisstyrandi lyfjum.

Niðurstöður samsettu aðalendapunktanna og helstu aukaendapunkta samanborið við lyfleysu í viku 12 er að finna í töflu 11.

**Tafla 11: Hlutfall sjúklinga sem náði samhlíða aðalendapunktum og helstu aukaendapunktum verkunar með guselkumabi samanborið við lyfleysu í viku 12 í GRAVITI**

|                                                        | Lyfleysa      | Inndæling undir húð með 400 mg af guselkumabi <sup>a</sup> |
|--------------------------------------------------------|---------------|------------------------------------------------------------|
| <b>Samhlíða aðalendapunktur verkunar</b>               |               |                                                            |
| <b>Klínískt sjúkdómshlé<sup>b</sup> í viku 12</b>      |               |                                                            |
| Heildarþýði                                            | 21% (N = 117) | 56% <sup>c</sup> (N = 230)                                 |
| Höfðu ekki fengið líffræðileg lyf áður <sup>d</sup>    | 25% (N = 56)  | 50% (N = 105)                                              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi brást <sup>e</sup> | 17% (N = 53)  | 60% (N = 108)                                              |
| <b>Svörun skv. holsjárskoðun<sup>f</sup> í viku 12</b> |               |                                                            |
| Heildarþýði                                            | 21% (N = 117) | 41% <sup>c</sup> (N = 230)                                 |
| Höfðu ekki fengið líffræðileg lyf áður <sup>d</sup>    | 27% (N = 56)  | 49% (N = 105)                                              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi brást <sup>e</sup> | 17% (N = 53)  | 33% (N = 108)                                              |
| <b>Helstu aukaendapunktur verkunar</b>                 |               |                                                            |
| <b>Klínísk svörun<sup>g</sup> í viku 12</b>            |               |                                                            |
| Heildarþýði                                            | 33% (N = 117) | 73% <sup>c</sup> (N = 230)                                 |
| Höfðu ekki fengið líffræðileg lyf áður <sup>d</sup>    | 38% (N = 56)  | 68% (N = 105)                                              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi brást <sup>e</sup> | 28% (N = 53)  | 78% (N = 108)                                              |
| <b>Sjúkdómshlé skv. PRO-2<sup>h</sup> í viku 12</b>    |               |                                                            |
| Heildarþýði                                            | 17% (N = 117) | 49% <sup>c</sup> (N = 230)                                 |
| Höfðu ekki fengið líffræðileg lyf áður <sup>d</sup>    | 18% (N = 56)  | 44% (N = 105)                                              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi brást <sup>e</sup> | 17% (N = 53)  | 52% (N = 108)                                              |

<sup>a</sup> 400 mg af guselkumabi undir húð í viku 0, viku 4 og viku 8

<sup>b</sup> Klínískt sjúkdómshlé: CDAI-skor < 150

<sup>c</sup> p < 0,001

<sup>d</sup> Til viðbótar höfðu 8 sjúklingar í hópnum sem fékk lyfleysu og 17 sjúklingar í hópnum sem fékk 400 mg af guselkumabi undir húð áður fengið meðferð með líffræðilegum lyfjum án meðferðarbrests.

<sup>e</sup> Felur í sér ófullnægjandi svörun, minnkaða svörun eða meðferð við Crohns-sjúkdómi með líffræðilegu lyfi (TNF-hemlum, vedolizumabi) sem þóldist ekki.

<sup>f</sup> Svörun skv. holsjárskoðun: ≥ 50% framför á SES-CD-skori frá upphafi.

<sup>g</sup> Klínísk svörun: ≥ 100 stiga lækkun frá upphafi á CDAI-skori eða CDAI-skor sem nam < 150.

<sup>h</sup> Sjúkdómshlé skv. PRO-2: Meðalskor kviðverkja á dag 1 eða lægra og skor fyrir meðaltíðni hægðalosunar á dag 3 eða lægra og engin versnun kviðverkja eða tíðni hægðalosunar frá upphafi.

Klínískt sjúkdómshlé í viku 24 kom fram hjá marktækt hærra hlutfalli sjúklinga sem fengu innleiðslumeðferð með 400 mg af guselkumabi undir húð og síðan 100 mg af guselkumabi undir húð á átta vikna fresti eða 200 mg af guselkumabi undir húð á fjögurra vikna fresti samanborið við lyfleysu (60,9% og 58,3% samanborið við 21,4% talið í sömu röð, bæði p-gildi < 0,001). Klínískt sjúkdómshlé í viku 48 náðist hjá 60% og 66,1% sjúklinga sem fengu innleiðslumeðferð með 400 mg af guselkumabi undir húð og síðan 100 mg af guselkumabi undir húð á átta vikna fresti eða 200 mg undir húð á fjögurra vikna fresti, talið í sömu röð (bæði p-gildi < 0,001 samanborið við lyfleysu).

Svörun skv. holsjárskoðun í viku 48 var náð hjá 44,3% og 51,3% sjúklinga sem fengu innleiðslumeðferð með 400 mg af guselkumabi undir húð og síðan 100 mg af guselkumabi undir húð á



átta vikna fresti eða 200 mg undir húð á fjögurra vikna fresti, talið í sömu röð (bæði p-gildi < 0,001 samanborið við lyfleysu).

#### Heilsutengd lífsgæði

Í GRAVITI kom fram meiri klínískt marktækur ávinningur hvað varðar sérstakt mat á lífsgæðum í tengslum við bólgusjúkdóma í meltingarvegi skv. heildar IBDQ-skori í viku 12 og viku 24 samanborið við lyfleysu.

#### Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á guselkumabi hjá einum eða fleiri undirhópum barna við sáraristilbólgu og Crohns-sjúkdóm (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

### **5.2 Lyfjahvörf**

#### Frásög

Eftir staka 100 mg inndælingu undir húð hjá heilbrigðum einstaklingum náði guselkumab meðaltals ( $\pm$  staðalfrávik) hámarksþéttni í sermi ( $C_{max}$ ) sem nam  $8,09 \pm 3,68$  míkrog/ml um það bil 5,5 dögum eftir skammt. Nýting guselkumabs eftir staka 100 mg inndælingu undir húð var metin um það bil 49% hjá heilbrigðum einstaklingum.

Jafnvægisþéttni guselkumabs í sermi hjá sjúklingum með skellusóra var náð í viku 20 eftir gjöf 100 mg af guselkumabi undir húð í viku 0 og 4 og á 8 vikna fresti eftir það. Meðaltals ( $\pm$  staðalfrávik) lágbéttni guselkumabs í sermi við jafnvægi í tveimur 3. stigs rannsóknum hjá sjúklingum með skellusóra var  $1,15 \pm 0,73$  míkrog/ml og  $1,23 \pm 0,84$  míkrog/ml.

Lyfjahvörf guselkumabs hjá sjúklingum með sóraliðagigt voru svipuð og hjá sjúklingum með sóra. Eftir gjöf 100 mg af guselkumabi undir húð í viku 0, 4 og á 8 vikna fresti eftir það var meðaltalslágbéttni guselkumabs í sermi við jafnvægi einnig um það bil 1,2 míkrog/ml. Eftir gjöf 100 mg af guselkumabi undir húð á 4 vikna fresti var meðaltalslágbéttni guselkumabs í sermi við jafnvægi um það bil 3,8 míkrog/ml.

Lyfjahvörf guselkumabs voru svipuð hjá sjúklingum með sáraristilbólgu og með Crohns-sjúkdóm. Eftir gjöf ráðlags 200 mg innleiðsluskammts af guselkumabi í bláæð í vikum 0, 4 og 8, var meðal hámarksþéttni guselkumabs í sermi í viku 8,  $68,27$  míkrog/ml hjá sjúklingum með sáraristilbólgu og  $70,5$  míkrog/ml hjá sjúklingum með Crohns-sjúkdóm.

Eftir gjöf ráðlags 400 mg innleiðsluskammts af guselkumabi undir húð í vikum 0, 4 og 8, var meðal hámarksþéttni guselkumabs í sermi í viku 8 metin sem  $28,8$  míkrog/ml hjá sjúklingum með sáraristilbólgu og  $27,7$  míkrog/ml hjá sjúklingum með Crohns-sjúkdóm. Altæk heildarútsetning (AUC) eftir ráðlagðan innleiðsluskammt var svipuð hvort sem um var að ræða innleiðsluskammt undir húð eða í bláæð.

Hjá sjúklingum með sáraristilbólgu var meðaltalslágbéttni guselkumabs í sermi við jafnvægi u.þ.b.  $1,4$  míkrog/ml eftir gjöf 100 mg viðhaldsskammts af guselkumabi undir húð á 8 vikna fresti og  $10,7$  míkrog/ml eftir gjöf guselkumabs 200 mg á 4 vikna fresti.

Hjá sjúklingum með Crohns-sjúkdóm var meðaltalslágbéttni guselkumabs í sermi u.þ.b.  $1,2$  míkrog/ml eftir gjöf 100 mg viðhaldsskammts af guselkumabi undir húð á 8 vikna fresti og  $10,1$  míkrog/ml eftir gjöf guselkumabs 200 mg á 4 vikna fresti.

#### Dreifing

Meðalgildi dreifingarrúmmáls í lokafasa ( $V_z$ ) eftir gjöf staks skammts í bláæð hjá heilbrigðum einstaklingum var um það bil 7 til 10 l í öllum rannsóknum.

## Umbrot

Nákvæmur umbrotsferill guselkumabs er ekki þekktur. Sem IgG einstofna mótefni manna er búist við því að guselkumab verði brotið niður í smærri peptíð og aínósýrur eftir niðurbrotsleiðum á sama hátt og innrænt IgG.

## Brotthvarf

Altæk meðalúthreinsun eftir gjöf staks skammts í bláæð hjá heilbrigðum einstaklingum var á bilinu 0,288 til 0,479 l/sólarhring í öllum rannsóknum. Meðalgildi helmingunartíma ( $t_{1/2}$ ) guselkumabs var um það bil 17 dagar hjá heilbrigðum einstaklingum og um það bil 15 til 18 dagar hjá sjúklingum með skellusóra í öllum rannsóknum og um það bil 17 dagar hjá sjúklingum með sáraristilbólgu eða Crohns-sjúkdóm.

Þýðisgreining lyfjahvarfa gaf til kynna að samhliðanotkun bólgueyðandi verkjalyfja (NSAID), azatíoprín, 6-MP, barkstera til inntöku og hefðbundinna tilbúinna sjúkdómstemprandi gigtarlyfja (csDMARD), svo sem metótrexats, hafði ekki áhrif á úthreinsun guselkumabs.

## Línulegt/ólínulegt samband

Altæk útsetning fyrir guselkumabi ( $C_{max}$  og AUC) jókst um það bil í réttu hlutfalli við skammta eftir inndælingu undir húð með stökum skömmtum á bilinu 10 mg til 300 mg hjá heilbrigðum einstaklingum eða sjúklingum með skellusóra. Þétni guselkumabs í sermi var um það bil í réttu hlutfalli við skammta eftir gjöf í bláæð hjá sjúklingum með sáraristilbólgu eða Crohns-sjúkdóm.

## Börn

Lyfjahlvörf guselkumabs hjá börnum með sáraristilbólgu og Crohns-sjúkdóm hafa ekki verið ákvörðuð.

## Aldraðir

Engar sérstakar rannsóknir hafa verið gerðar hjá öldruðum. Af 1.384 sjúklingum með skellusóra sem voru útsettir fyrir guselkumabi í 3. stigs klínískum rannsóknum og voru teknir með í lyfjahvarfagreiningu voru 70 sjúklingar 65 ára eða eldri þar af 4 sjúklingar 75 ára eða eldri. Af 746 sjúklingum með soralíðagigt sem fengu guselkumab í 3. stigs klínískum rannsóknum voru alls 38 sjúklingar 65 ára eða eldri og engir sjúklingar voru 75 ára eða eldri. Af 859 sjúklingum með sáraristilbólgu sem fengu guselkumabi í 2./3. stigs klínískum rannsóknum og voru teknir með í þýðisgreiningu lyfjahvarfa, voru alls 52 sjúklingar 65 ára eða eldri og 9 sjúklingar voru 75 ára eða eldri. Af 1.009 sjúklingum með Crohns-sjúkdóm sem voru útsettir fyrir guselkumabi í 3. stigs klínískum rannsóknum og voru teknir með í þýðisgreiningu lyfjahvarfa, voru alls 39 sjúklingar 65 ára eða eldri og 5 sjúklingar voru 75 ára eða eldri.

Þýðisgreining lyfjahvarfa hjá sjúklingum með skellusóra, soralíðagigt, sáraristilbólgu og Crohns-sjúkdóm gaf ekki til kynna greinilegar breytingar á CL/F sem metið var hjá sjúklingum  $\geq 65$  ára sem bendir til að ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá öldruðum.

## Sjúklingar með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi

Engin sérstök rannsókn hefur verið gerð til að ákvarða áhrif skertrar nýrna- eða lifrarstarfsemi á lyfjahlvörf guselkumabs. Búist er við að brotthvarf guselkumabs, IgG einstofna mótefnis, um nýru sé lítið og hafi hverfandi þýðingu; eins er ekki búist við því að skert lifrarstarfsemi hafi áhrif á úthreinsun guselkumabs þar sem brotthvarf IgG einstofna mótefna er aðallega með niðurbroti innan frumu. Byggt á þýðisgreiningu lyfjahvarfa, höfðu hvorki kreatínínúthreinsun né lifrarstarfsemi marktæk áhrif á úthreinsun guselkumabs.

## Líkamsþyngd

Úthreinsun og dreifingarrúmmál guselkumabs jókst með aukinni líkamsþyngd, samt sem áður benda upplýsingar úr klínískum rannsóknum til að ekki sé þörf á skammtaaðlögun vegna líkamsþyngdar.

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á æxlun og þroska fyrir og eftir fæðingu.

Í rannsóknum á eiturverkun eftir endurtekna skammta hjá cynomolgus öpum þoldist guselkumab vel eftir gjöf í bláæð og undir húð. Vikuleg 50 mg/kg gjöf undir húð hjá öpum leiddi til útsetningar (AUC) sem var að minnsta kosti 23 sinnum hámarks klínísk útsetning eftir gjöf 200 mg skammts í bláæð. Auk þess komu hvorki ónæmiseitrun né lyfjafræðilegar aukaverkanir á hjarta- og æðar fram meðan á rannsóknum á eiturverkun eftir endurtekna skammta stóð eða í marksækinni rannsókn á öryggi á hjarta og æðar hjá cynomolgus öpum.

Engar forstigsbreytingar komu fram í vefjameinafræðilegu mati hjá dýrum sem fengu meðferð í allt að 24 vikur eða að loknu 12 vikna batatímabili þegar virka efnið var mælanlegt í sermi.

Engar rannsóknir á stökkbreytingum eða krabbameinsvaldandi áhrifum hafa verið gerðar með guselkumabi.

Ekki var hægt að greina guselkumab í mjólk cynomolgus apa, mælt á degi 28 eftir fæðingu.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Histidín  
Histidín monóhýdróklóríð monóhýdrat  
Pólýsorbit 80 (E433)  
Súkrósi  
Vatn fyrir stungulyf

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

### **6.3 Geymslupól**

2 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið í kæli (2°C – 8°C). Má ekki frjósa.

Geymið áfylltu sprautuna eða áfyllta lyfjapennann í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

#### Tremfya 200 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

2 ml lausn í áfylltri glersprautu með brómóbútýl gúmmítappa, áfastri nál og nálarhlíf, samsett með sjálfvirkri nálarvörn.

Tremfya fæst í pakkningum með einni áfylltri sprautu og í fjölpakkningum með 2 (2 pakkningar með 1) áfylltum sprautum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

#### Tremfya 200 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

2 ml lausn í áfylltri glersprautu með brómóbútýl gúmmítappa, samsett í áfylltum lyfjapenna með sjálfvirkri nálarvörn.

Tremfya fæst í pakkningu með einum áfylltum lyfjapenna og í fjölpakkningu með 2 (2 pakkningar með 1) áfylltum lyfjapennum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Eftir að áfyllta sprautan eða áfyllti lyfjapenninn er tekið úr kæli skal geyma áfylltu sprautuna eða áfyllta lyfjapennann í öskjunni og láta ná stofuhita með því að bíða í 30 mínútur áður en Tremfya er gefið. Ekki má hrista áfylltu sprautuna eða áfyllta lyfjapennann.

Ráðlagt er að skoða áfylltu sprautuna eða áfyllta lyfjapennann fyrir notkun. Lausnin skal vera tær, litlaus til ljósgul og getur innihaldið nokkrar hvítar eða glærar agnir. Ekki skal nota Tremfya ef lausnin er skýjuð eða hefur litast eða inniheldur stærri agnir.

Hverri pakkningu fylgir bæklingurinn „Leiðbeiningar um notkun“ sem lýsir nákvæmlega undirbúningi og gjöf áfylltu sprautunnar eða áfyllta lyfjapennans.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

#### Tremfya 200 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

EU/1/17/1234/006 1 áfyllt sprauta

EU/1/17/1234/007 2 áfylltar sprautur

#### Tremfya 200 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

EU/1/17/1234/008 1 áfylltur lyfjapenni

EU/1/17/1234/009 2 áfylltir lyfjapennar

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 10. nóvember 2017

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 15. júlí 2022

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>

## 1. HEITI LYFS

Tremfya 200 mg innrennsliþykkni, lausn

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur 200 mg af guselkumabi í 20 ml lausn (10 mg/ml). Eftir þynningu inniheldur hver ml 0,8 mg af guselkumabi.

Guselkumab er að öllu leyti manna ónæmisglóbúlín G1 lamda (IgG1λ) einstofna mótefni (mAb) framleitt í eggjastokkafrumum úr kínverskum hömstrum með DNA samrunaerfðatækni.

### Hjálparefni með þekkta verkun

Lyfið inniheldur 10 mg af pólýsorbati 80 (E433) í hverju hettuglasi sem jafngildir 0,5 mg/ml.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Innrennsliþykkni, lausn.

Lausnin er tær og litlaus til ljósgul með áætluðu pH sem er 5,8 og osmósupéttni sem er u.þ.b. 302,7 mOsm/l.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

#### Sáraristilbólga

Tremfya er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með miðlung- eða verulega virka sáraristilbólgu sem hafa sýnt ófullnægjandi svörun, hætt að svara eða ekki þolað meðferð með hefðbundnum lyfjum eða líffræðilegum lyfjum.

#### Crohns-sjúkdómur

Tremfya er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með miðlungs eða verulega virkan Crohns-sjúkdóm sem hafa sýnt ófullnægjandi svörun, hætt að svara eða þöldu hvorki hefðbundna meðferð né meðferð með líffræðilegum lyfjum.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Lyfið er ætlað til notkunar undir leiðsögn og eftirliti læknis sem hefur reynslu í greiningu og meðferð á kvillum sem það hefur ábendingu fyrir.

Guselkumab 200 mg innrennsliþykkni, lausn á eingöngu að nota fyrir innleiðsluskammta.

#### Skammtar

#### Sáraristilbólga

Gjöf annars tveggja eftirfarandi innleiðsluskammta er ráðlögð:

- 200 mg gefin með innrennsli í bláæð í viku 0, viku 4 og viku 8.
- eða

- 400 mg gefin með inndælingu undir húð (með tveimur inndælingum í röð sem hvor inniheldur 200 mg) í viku 0, viku 4 og viku 8. Sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Tremfya 200 mg stungulyf, lausn.

Eftir að gjöf innleiðsluskammta er lokið er ráðlagður viðhaldsskammtur 100 mg gefinn með inndælingu undir húð frá viku 16 á 8 vikna fresti. Að öðrum kosti má íhuga, hjá sjúklingum sem sýna ekki nægilegan ávinning af innleiðslumeðferðinni samkvæmt klínísku mati, að gefa 200 mg viðhaldsskammt með inndælingu undir húð á 4 vikna fresti frá viku 12 (sjá kafla 5.1). Sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Tremfya 100 mg stungulyf, lausn og 200 mg stungulyf, lausn.

Halda má áfram notkun ónæmisstýrandi lyfja og/eða barkstera meðan á meðferð með guselkumabi stendur. Hjá sjúklingum sem hafa svarað meðferð með guselkumabi, má minnka skammta af barksterum eða hætta notkun þeirra í samræmi við hefðbundna starfshætti.

Íhuga skal að hætta meðferð hjá sjúklingum sem hafa ekki sýnt nein merki um ávinning meðferðar eftir 24 vikna meðferð.

#### *Crohns-sjúkdómur*

Gjöf annars tveggja eftirfarandi innleiðsluskammta er ráðlögð:

- 200 mg gefin með innrennsli í bláæð í viku 0, viku 4 og viku 8.  
eða
- 400 mg gefin með inndælingu undir húð (með tveimur inndælingum í röð sem hvor inniheldur 200 mg) í viku 0, viku 4 og viku 8. Sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Tremfya 200 mg stungulyf, lausn.

Eftir að gjöf innleiðsluskammts er lokið er ráðlagður viðhaldsskammtur 100 mg, gefinn með inndælingu undir húð frá viku 16 á 8 vikna fresti. Að öðrum kosti má íhuga, hjá sjúklingum sem sýna ekki nægilegan ávinning af innleiðslumeðferðinni samkvæmt klínísku mati, að gefa 200 mg viðhaldsskammt með inndælingu undir húð á 4 vikna fresti frá viku 12 (sjá kafla 5.1). Sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Tremfya 100 mg stungulyf, lausn og 200 mg stungulyf, lausn.

Halda má áfram notkun ónæmistemperandi lyfja og/eða barkstera meðan á meðferð með guselkumabi stendur. Hjá sjúklingum sem hafa svarað meðferð með guselkumabi, má minnka skammta af barksterum eða hætta notkun þeirra í samræmi við hefðbundna starfshætti.

Íhuga skal að hætta meðferð hjá sjúklingum sem hafa ekki sýnt nein merki um ávinning meðferðar eftir 24 vikna meðferð.

#### Skammti sleppt

Ef skammtur fellur niður á að gefa hann eins fljótt og mögulegt er. Eftir það á að halda áfram samkvæmt venjubundinni skammtaáætlun.

#### Sérstakir sjúklingahópar

##### *Aldraðir*

Ekki er þörf á skammtaáðlögun (sjá kafla 5.2).

Takmarkaðar upplýsingar eru fyrirbyggjandi hjá sjúklingum  $\geq 65$  ára og mjög takmarkaðar upplýsingar hjá sjúklingum  $\geq 75$  ára (sjá kafla 5.2).

##### *Skert nýrna- eða lifrarstarfsemi*

Tremfya hefur ekki verið rannsakað hjá þessum sjúklingahópi. Yfirleitt er ekki gert ráð fyrir að þetta ástand hafi marktæk áhrif á lyfjahvörf einstofna mótefna og skammtaáðlögun því ekki talin nauðsynleg. Ekki er hægt að ráðleggja skammta. Sjá nánari upplýsingar um brotthvarf guselkumabs í kafla 5.2.

### *Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Tremfya hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára með sáraristilbólgu eða Crohns-sjúkdóm. Engar upplýsingar liggja fyrir.

### Lyfjagjöf

Tremfya 200 mg innrennslisþykkni, lausn er eingöngu til notkunar í bláæð. Lengd gjafar skal vera a.m.k. ein klukkustund. Hvert hettuglas er einnota. Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf.

## **4.3 Frábendingar**

Alvarlegt ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Virkar sýkingar sem hafa klíniska þýðingu (t.d. virkir berklar, sjá kafla 4.4).

## **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

### Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

### Sýkingar

Guselkumab getur aukið hættu á sýkingum. Meðferð skal ekki hefja hjá sjúklingum með virka sýkingu sem hefur klíniska þýðingu fyrr en sýkingin hefur gengið til baka eða er nægilega meðhöndluð.

Sjúklingum sem fá meðferð með guselkumabi skal leiðbeint um að leita til læknis ef teikn um eða einkenni langvinnrar sýkingar eða bráðasýkingar sem hafa klíniska þýðingu koma fram. Ef sjúklingur fær sýkingu sem hefur klíniska þýðingu eða alvarlega sýkingu eða svarar ekki viðtekinni meðferð skal fylgjast náið með sjúklingnum og hætta meðferð þar til sýkingin hefur gengið til baka.

### Mat á berklum fyrir meðferð

Áður en meðferð er hafin skal meta sjúklinga með tilliti til berklasýkingar. Hjá sjúklingum sem fá meðferð með guselkumabi skal fylgjast með teiknum eða einkennum berkla meðan á meðferð stendur og eftir hana. Íhuga skal meðferð við berklum áður en meðferð er hafin hjá sjúklingum með sögu um dulda eða virka berkla þegar ekki er hægt að staðfesta meðferðarleiðir.

### Ofnæmi

Greint hefur verið frá alvarlegum ofnæmisviðbrögðum, þ.m.t. bráðafnæmi, eftir markaðssetningu (sjá kafla 4.8). Nokkur tilfelli alvarlegra ofnæmisviðbragða komu fram nokkrum dögum eftir meðferð með guselkumabi, m.a. ofsakláði og mæði. Ef alvarleg ofnæmisviðbrögð koma fram skal gjöf guselkumabs hætt samstundis og viðeigandi meðferð hafin.

### Hækkunar á lifrartransamínösum

Í klínískum rannsóknum á sóraliðagigt sást aukin tíðni hækkana á lifrarentímum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með guselkumabi á 4 vikna fresti samanborið við sjúklinga sem fengu meðferð með guselkumabi á 8 vikna fresti eða með lyfleysu (sjá kafla 4.8).

Þegar guselkumab er gefið á 4 vikna fresti við sóraliðagigt er ráðlagt að mæla gildi lifrarentíma í upphafi og síðan samkvæmt hefðbundinni meðhöndlun sjúklings. Ef hækkunar á alanín amínótransferasa [ALAT] eða asparat amínótransferasa [ASAT] koma fram og ef grunur er um lifrarskaða af völdum lyfs skal gera tímabundið hlé á meðferð þar til búið er að útiloka greininguna.



## Ónæmisaðgerðir

Áður en meðferð er hafin skal íhuga að ljúka öllum viðeigandi ónæmisaðgerðum samkvæmt gildandi leiðbeiningum um ónæmisaðgerðir. Ekki skal samtímis nota lifandi bóluefni hjá sjúklingum sem fá meðferð með guselkumabi. Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um svörun við lifandi eða óvirkum bóluefnum.

Fyrir bólusetningu með lifandi veirubóluefnum eða lifandi bakteríubóluefnum skal gera hlé á meðferð í a.m.k. 12 vikur eftir síðasta skammt og meðferð má hefja að nýju a.m.k. 2 vikum eftir bólusetningu. Læknar skulu kynna sér samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) fyrir viðkomandi bóluefni fyrir viðbótarupplýsingar og leiðbeiningar um samhliðanotkun ónæmisbælandi lyfja eftir bólusetningu.

## Hjálparefni með þekkta verkun

### *Pólýsorbit 80*

Lyfið inniheldur 10 mg af pólýsorbiti 80 (E433) í hverju hettuglasi sem jafngildir 0,5 mg/ml. Pólýsorbit gætu valdið ofnæmisviðbrögðum.

### *Natríum*

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

### Milliverkanir við CYP450 hvarfefni

Í 1. stigs rannsókn hjá sjúklingum með miðlungsmikinn eða verulegan skellusóra hafði breyting á altækri útsetningu ( $C_{max}$  og  $AUC_{inf}$ ) fyrir midazolami, S-warfarini, omeprazoli, dextrometorfani og koffeini eftir stakan skammt af guselkumabi ekki klíniska þýðingu, sem gefur til kynna að milliverkanir guselkumabs og hvarfefa ýmissa CYP ensíma (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP1A2) eru ólíklegar. Ekki er þörf á skammtaaðlögun þegar guselkumab er gefið samhliða CYP450 hvarfefnum.

### Samhliða ónæmisbælandi meðferð eða ljósameðferð

Í rannsóknum á sóra hefur ekki verið lagt mat á öryggi og verkun guselkumabs við notkun samhliða ónæmisbælandi lyfjum, þ.m.t. líffræðilegum lyfjum, eða ljósameðferð. Í rannsóknum á sóraliðagigt virtist notkun samhliða metótrexati ekki hafa áhrif á öryggi eða verkun guselkumabs.

Í rannsóknum á sáraristilbólgu og Crohns-sjúkdómi virtist samhliðanotkun ónæmisstýrandi lyfja (t.d. azatíoprín, 6-merkaptópúrín [6-MP]) eða barkstera ekki hafa áhrif á öryggi eða verkun guselkumabs.

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

### Konur sem geta orðið þungaðar

Konur sem geta orðið þungaðar skulu nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og að minnsta kosti í 12 vikur eftir að meðferð lýkur.

### Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun guselkumabs hjá þunguðum konum. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, þroska fósturvísa/fóstra, fæðingu eða þroska eftir fæðingu (sjá kafla 5.3). Til öryggis ætti að forðast notkun Tremfya á meðgöngu.

## Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort guselkumab skilst út í brjóstamjólk. Hjá mönnum er þekkt að IgG skilst út í brjóstamjólk fyrstu dagana eftir fæðingu og þéttinn minnkar síðan og verður lág stuttu síðar. Þess vegna er ekki hægt að útiloka hættu fyrir brjóstmylkinginn á þessu tímabili. Vega skal og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með Tremfya. Sjá kafla 5.3 fyrir upplýsingar um útskilnað guselkumabs í mjólk hjá dýrum (cynomolgus öpum).

## Frjósemi

Áhrif guselkumabs á frjósemi hjá mönnum hafa ekki verið metin. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa með tilliti til frjósemi (sjá kafla 5.3).

### 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Tremfya hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

### 4.8 Aukaverkanir

#### Samantekt á öryggi

Algengasta aukaverkunin var sýking í öndunarferum (u.þ.b. 8% sjúklinga í rannsóknum á sáraristilbólgu, 11% sjúklinga í rannsóknum á Crohns-sjúkdómi og 15% sjúklinga í klínískum rannsóknum á sóra og sóraliðagigt).

Heildaröryggi hjá sjúklingum sem fá meðferð með Tremfya er svipað hjá sjúklingum með sóra, sóraliðagigt, sáraristilbólgu og Crohns-sjúkdóm.

#### Tafla yfir aukaverkanir

Tafla 1 sýnir lista yfir aukaverkanir í klínískum rannsóknum á sóra, sóraliðagigt, sáraristilbólgu og Crohns-sjúkdómi, og einnig aukaverkanir sem greint hefur verið frá eftir markaðssetningu. Aukaverkanirnar eru flokkaðar eftir MedDRA líffæraflokkun og tíðni eftir eftirfarandi skilgreiningu: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanir taldar upp eftir minnkandi alvarleika.

**Tafla 1: Listi yfir aukaverkanir**

| Líffæraflokkur                                    | Tíðni           | Aukaverkanir                                  |
|---------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------------------------|
| Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra            | Mjög algengar   | Sýkingar í öndunarferum                       |
|                                                   | Sjaldgæfar      | Herpesveirusýkingar ( <i>herpes simplex</i> ) |
|                                                   | Sjaldgæfar      | Sveppasýkingar ( <i>tinea</i> )               |
|                                                   | Sjaldgæfar      | Maga- og garnabólga                           |
| Ónæmiskerfi                                       | Mjög sjaldgæfar | Ofnæmi                                        |
|                                                   | Mjög sjaldgæfar | Bráðafnæmi                                    |
| Taugakerfi                                        | Algengar        | Höfuðverkur                                   |
| Meltingarfæri                                     | Algengar        | Niðurgangur                                   |
| Húð og undirhúð                                   | Algengar        | Útbrot                                        |
|                                                   | Sjaldgæfar      | Ofsakláði                                     |
| Stoðkerfi og bandvefur                            | Algengar        | Liðverkir                                     |
| Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað | Algengar        | Viðbrögð á stungustað                         |
| Rannsóknaniðurstöður                              | Algengar        | Hækkun transamínasa                           |

|  |            |                     |
|--|------------|---------------------|
|  | Sjaldgæfar | Fækkun daufkyrninga |
|--|------------|---------------------|

### Lýsing á völdum aukaverkunum

#### Hækkun transamínasa

Á samanburðartíma með lyfleysu í tveimur 3. stigs klínískum rannsóknum á sóraliðagigt var oftartilkynnt um hækkun transamínasa sem aukaverkun (þ.m.t. hækkun ALAT, hækkun ASAT, hækkun lifrarensíma, hækkun transamínasa, óeðlileg próf á lifrarsarfsemi og ofgnótt transamínasa í blóði) í hópnum sem fengu meðferð með guselkumabi (8,6% í hópnum sem fékk 100 mg með inndælingu undir húð á 4 vikna fresti og 8,3% í hópnum sem fékk 100 mg með inndælingu undir húð á 8 vikna fresti) en í hópnum sem fékk lyfleysu (4,6%). Á 1 ári var tilkynnt um aukaverkanir vegna hækkunar transamínasa (eins og hér fyrir ofan) hjá 12,9% sjúklinga í hópnum sem fékk lyfið á 4 vikna fresti og hjá 11,7% sjúklinga í hópnum sem fékk lyfið á 8 vikna fresti.

Samkvæmt rannsóknarstofumælingum, voru flest tilfelli hækkunar transamínasa (ALAT og ASAT)  $\leq 3 \times$  eðlileg efri mörk (ULN). Tíðni hækkunar transamínasa um  $> 3$  til  $\leq 5 \times$  ULN og  $> 5 \times$  ULN var lág og kom oftart fram hjá hópnum sem fékk guselkumab á 4 vikna fresti samanborið við hópinn sem fékk guselkumab á 8 vikna fresti (tafla 2). Svipað tíðnimynstur eftir alvarleika og meðferðarhóp kom fram allt til enda á 2 ára 3. stigs klínískri rannsókn á sóraliðagigt.

**Tafla 2: Tíðni hækkunar transamínasa hjá sjúklingum eftir upphaf í tveimur 3. stigs klínískum rannsóknum á sóraliðagigt**

|                                | Eftir 24 vikur <sup>a</sup>      |                                                                  |                                                                  | Eftir 1 ár <sup>b</sup>                                          |                                                                  |
|--------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
|                                | Lyfleysa<br>N = 370 <sup>c</sup> | guselkumab<br>100 mg á<br>8 vikna fresti<br>N = 373 <sup>c</sup> | guselkumab<br>100 mg á<br>4 vikna fresti<br>N = 371 <sup>c</sup> | guselkumab<br>100 mg á<br>8 vikna fresti<br>N = 373 <sup>c</sup> | guselkumab<br>100 mg á<br>4 vikna fresti<br>N = 371 <sup>c</sup> |
| <b>ALAT</b>                    |                                  |                                                                  |                                                                  |                                                                  |                                                                  |
| > 1 til<br>$\leq 3 \times$ ULN | 30,0%                            | 28,2%                                                            | 35,0%                                                            | 33,5%                                                            | 41,2%                                                            |
| > 3 til<br>$\leq 5 \times$ ULN | 1,4%                             | 1,1%                                                             | 2,7%                                                             | 1,6%                                                             | 4,6%                                                             |
| > 5 x ULN                      | 0,8%                             | 0,8%                                                             | 1,1%                                                             | 1,1%                                                             | 1,1%                                                             |
| <b>ASAT</b>                    |                                  |                                                                  |                                                                  |                                                                  |                                                                  |
| > 1 til<br>$\leq 3 \times$ ULN | 20,0%                            | 18,8%                                                            | 21,6%                                                            | 22,8%                                                            | 27,8%                                                            |
| > 3 til<br>$\leq 5 \times$ ULN | 0,5%                             | 1,6%                                                             | 1,6%                                                             | 2,9%                                                             | 3,8%                                                             |
| > 5 x ULN                      | 1,1%                             | 0,5%                                                             | 1,6%                                                             | 0,5%                                                             | 1,6%                                                             |

<sup>a</sup> samanburðartími með lyfleysu.

<sup>b</sup> sjúklingar sem fengu lyfleysu eftir slembiröðun í upphafi og skiptu yfir í guselkumab eru ekki teknir með.

<sup>c</sup> fjöldi sjúklinga þar sem a.m.k. eitt mat hefur verið gert eftir upphaf á tilgreindu rannsóknarstofuprófi á tímabilinu.

Á einu ári í klínísku rannsóknunum á sóra var tíðni hækkunar transamínasa (ALAT og ASAT) fyrir guselkumab skammt á 8 vikna fresti svipuð og tíðnin fyrir guselkumab skammt á 8 vikna fresti í klínísku rannsóknunum á sóraliðagigt. Á 5 árum varð ekki árleg aukning á nýgengi hækkunar transamínasa við guselkumab meðferð. Flest tilfelli hækkunar á transamínasa voru  $\leq 3 \times$  ULN.

Í flestum tilfellum var hækkun transamínasa skammvinn og varð ekki til þess að meðferð væri hætt.

Í sameinuðum 2. stigs og 3. stigs klínískum rannsóknum á Crohns-sjúkdómi, meðan á innleiðslutímabili með samanburði við lyfleysu stóð (vika 0-12), var oftartilkynnt um aukaverkanir sem fólu í sér hækkun transamínasa (m.a. hækkun ALAT, hækkun ASAT, hækkun lifrarensíma, hækkun transamínasa og hækkun lifrargilda) hjá hópnum sem fengu meðferð með guselkumabi (1,7% sjúklinga) en hjá hópnum sem fékk lyfleysu (0,6% sjúklinga). Í sameinuðu 2. stigs og 3. stigs klínískum rannsóknunum á Crohns-sjúkdómi, meðan á u.þ.b. eins árs tilkynningatímabili stóð, var tilkynnt um aukaverkanir sem fólu í sér hækkun transamínasa (m.a. hækkun ALAT, hækkun ASAT,

hækkun lifrarensíma, hækkun transamínasa, óeðlileg lifrarstarfsemi og hækkun lifrargilda) hjá 3,4% sjúklinga í meðferðarhópnum sem fékk 200 mg af guselkumabi undir húð á fjögurra vikna fresti og hjá 4,1% sjúklinga í meðferðarhópnum sem fékk 100 mg af guselkumabi undir húð á átta vikna fresti samanborið við 2,4% í hópnum sem fékk lyfleysu.

Byggt á rannsóknarmati á sameinuðum 2. stigs og 3. stigs klínískum rannsóknum á Crohns-sjúkdómi var tíðni hækkunar á ALAT eða ASAT minni en kom fram í 3. stigs klínískum rannsóknum á sóraliðagigt. Í sameinuðum 2. stigs og 3. stigs klínískum rannsóknum á Crohns-sjúkdómi, meðan á innleiðslutímabili með samanburði við lyfleysu stóð (vika 12), var tilkynnt um hækkun ALAT (< 1% sjúklinga) og ASAT (< 1% sjúklinga) sem nam  $\geq 3 \times \text{ULN}$  hjá sjúklingum sem fengu meðferð með guselkumabi. Í sameinuðum 2. stigs og 3. stigs klínískum rannsóknum á Crohns-sjúkdómi, meðan á u.þ.b. eins árs tilkynningatímabili stóð, var tilkynnt um aukaverkanir sem fólu í sér hækkun ALAT og/eða ASAT sem nam  $\geq 3 \times \text{ULN}$  hjá 2,7% sjúklinga í meðferðarhópnum sem fékk 200 mg af guselkumabi undir húð á fjögurra vikna fresti og hjá 2,6% sjúklinga í meðferðarhópnum sem fékk 100 mg af guselkumabi undir húð á átta vikna fresti samanborið við 1,9% í hópnum sem fékk lyfleysu. Í flestum tilfellum var hækkun transamínasa skammvinn og varð ekki til þess að meðferð væri hætt.

#### *Fækkun daufkyrninga*

Á samanburðartíma með lyfleysu í tveimur 3. stigs klínískum rannsóknum á sóraliðagigt var oftár tilkynnt um aukaverkunina fækkun daufkyrninga í hópnum sem fékk meðferð með guselkumabi (0,9%) en í lyfleysuhópnum (0%). Á einu ári var tilkynnt um aukaverkunina fækkun daufkyrninga hjá 0,9% sjúklinga sem fengu meðferð með guselkumabi. Í flestum tilfellum var fækkun daufkyrninga væg, skammvinn, ekki tengd sýkingu og varð ekki til þess að meðferð væri hætt.

#### *Maga- og garnabólga*

Á samanburðartíma með lyfleysu í tveimur 3. stigs klínískum rannsóknum á sóra kom maga- og garnabólga oftár fyrir í hópnum sem fékk meðferð með guselkumabi (1,1%) en í hópnum sem fékk lyfleysu (0,7%). Út viku 264 greindu 5,8% allra sjúklinga sem fengu meðferð með guselkumabi frá maga- og garnabólgu. Aukaverkunin maga- og garnabólga var ekki alvarleg og leiddi ekki til þess að neinn hætti meðferð með guselkumabi út viku 264. Tíðni maga- og garnabólgu sem kom fram á samanburðartíma með lyfleysu í klínískum rannsóknum á sóraliðagigt var svipuð þeirri sem kom fram í klínísku rannsóknunum á sóra.

#### *Viðbrögð á stungustað*

Í tveimur 3. stigs klínískum rannsóknum á sóra sem stóðu út viku 48 tengdust 0,7% inndælinga með guselkumabi og 0,3% inndælinga með lyfleysu viðbrögðum á stungustað. Út viku 264 tengdust 0,4% inndælinga með guselkumabi viðbrögðum á stungustað. Viðbrögð á stungustað voru almennt væg til miðlungsmikil, engin voru alvarleg og eitt tilfelli leiddi til þess að meðferð með guselkumabi var hætt.

Í tveimur 3. stigs klínískum rannsóknum á sóraliðagigt sem stóðu út viku 24 var fjöldi sjúklinga sem tilkynntu um 1 eða fleiri tilfelli viðbragða á stungustað lítill og aðeins hærri í guselkumab hópnum en í lyfleysuhópnum; 5 (1,3%) sjúklingar í hópnum sem fékk guselkumab á 8 vikna fresti, 4 (1,1%) sjúklingar í hópnum sem fékk guselkumab á 4 vikna fresti og 1 (0,3%) sjúklingur í lyfleysuhópnum. Einn þátttakandi hætti notkun guselkumabs vegna viðbragða á stungustað á meðan samanburðartíma með lyfleysu stóð í klínísku rannsóknunum á sóraliðagigt. Á einu ári var hlutfall sjúklinga sem tilkynnti einu sinni eða oftár viðbrögð á stungustað 1,6% hjá hópnum sem fékk guselkumab á 8 vikna fresti og 2,4% hjá hópnum sem fékk guselkumab á 4 vikna fresti. Í heildina var tíðni inndælinga sem tengdust viðbrögðum á stungustað sem komu fram á samanburðartíma með lyfleysu í klínísku rannsóknunum á sóraliðagigt svipaðar og tíðnin sem kom fram í klínísku rannsóknunum á sóra.

Í 3. stigs klínískri viðhaldsrannsókn á sáraristilbólgu sem stóð út viku 44 var hlutfall sjúklinga sem tilkynnti um 1 eða fleiri tilfelli viðbragða við guselkumabi á stungustað 7,9% (2,5% af inndælingum) í hópnum sem fékk guselkumab 200 mg inndælingu undir húð á 4 vikna fresti (guselkumab 200 mg var gefið sem tvær 100 mg inndælingar í 3. stigs klínísku viðhaldsrannsókninni á sáraristilbólgu) og engin tilfelli viðbragða á stungustað hjá hópnum sem fékk guselkumab 100 mg inndælingu undir húð á 8 vikna fresti. Í flestum tilvikum voru viðbrögð á stungustað væg og engin alvarleg.

Í 2. stigs og 3. stigs klínískum rannsóknum á Crohns-sjúkdómi sem stóðu út viku 48 var hlutfall sjúklinga sem tilkynnti um 1 eða fleiri tilfelli viðbragða á stungustað með guselkumabi 4,1% (0,8% af inndælingum) í meðferðarhópnum sem fékk 200 mg innleiðsluskammt af guselkumabi í bláæð og síðan 200 mg undir húð á 4 vikna fresti og 1,4% (0,6% af inndælingum) sjúklinga í hópnum sem fékk 200 mg innleiðsluskammt af guselkumabi í bláæð og síðan 100 mg undir húð á 8 vikna fresti. Á heildina litið voru viðbrögð á stungustað væg og engin alvarleg.

Í 3. stigs klínískum rannsóknum á Crohns-sjúkdómi sem stóðu út viku 48 var hlutfall sjúklinga sem tilkynnti um 1 eða fleiri tilfelli viðbragða á stungustað með guselkumabi 7% (1,3% af inndælingum) í meðferðarhópnum sem fékk 400 mg innleiðsluskammt af guselkumabi undir húð og síðan 200 mg undir húð á 4 vikna fresti og 4,3% (0,7% af inndælingum) sjúklinga í hópnum sem fékk 400 mg innleiðsluskammt af guselkumabi undir húð og síðan 100 mg undir húð á 8 vikna fresti. Í flestum tilvikum voru viðbrögð á stungustað væg og engin alvarleg.

#### *Ónæmissvörun*

Ónæmissvörun guselkumabs var metin með næmri og lyfjapolinni ónæmisgreiningu.

Í sameinaðri greiningu á 2. stigs og 3. stigs rannsóknum hjá sjúklingum með sóra og sóraliðagigt mynduðu færri en 5% (n = 145) sjúklinga, sem fengu meðferð með guselkumabi, mótefni gegn lyfinu í allt að 52 vikna meðferð. Af þeim sjúklingum sem mynduðu mótefni gegn lyfinu voru um það bil 8% (n = 12) með mótefni sem flokkuð voru sem hlutleysandi, sem samsvarar 0,4% af öllum sjúklingum sem fengu meðferð með guselkumabi. Í sameinaðri greiningu á 3. stigs rannsóknum hjá sjúklingum með sóra mynduðu um það bil 15% sjúklinga, sem fengu meðferð með guselkumabi, mótefni gegn lyfinu í allt að 264 vikna meðferð. Af þeim sjúklingum sem mynduðu mótefni gegn lyfinu voru um það bil 5% með mótefni sem flokkuð voru sem hlutleysandi, sem samsvarar 0,76% af öllum sjúklingum sem fengu meðferð með guselkumabi. Mótefni gegn lyfinu tengdust ekki minni verkun eða viðbrögðum á stungustað.

Í sameinaðri greiningu á 2. stigs og 3. stigs rannsóknum hjá sjúklingum með sáraristilbólgu sem fengu innleiðslumeðferð í bláæð og síðan meðferð með viðhaldsskammti undir húð, mynduðu u.þ.b. 12% (n = 58) sjúklinga sem fengu meðferð með guselkumabi í allt að 56 vikur mótefni gegn lyfinu. Af þeim sjúklingum sem mynduðu mótefni gegn lyfinu voru u.þ.b. 16% (n = 9) með mótefni sem flokkuð voru sem hlutleysandi, sem samsvarar 2% af öllum sjúklingum sem fengu meðferð með guselkumabi. Í greiningu á 3. stigs rannsókn fram til viku 24 hjá sjúklingum með sáraristilbólgu sem fengu innleiðslumeðferð undir húð og síðan viðhaldsskammt undir húð, mynduðu u.þ.b. 9% (n = 24) sjúklinga sem fengu meðferð með guselkumabi mótefni gegn lyfinu. Af þeim sjúklingum sem mynduðu mótefni gegn lyfinu voru 13% (n = 3) með mótefni sem flokkuð voru sem hlutleysandi mótefni, sem samsvarar 1% af þeim sjúklingum sem fengu meðferð með guselkumabi. Mótefni gegn lyfinu tengdust ekki minni verkun eða viðbrögðum á stungustað.

Í sameinaðri greiningu á 2. stigs og 3. stigs rannsóknum út viku 48 hjá sjúklingum með Crohns-sjúkdóm sem fengu innleiðslumeðferð í bláæð og síðan meðferð með viðhaldsskammti undir húð mynduðu u.þ.b. 5% (n = 30) sjúklinga sem fengu meðferð með guselkumabi mótefni gegn lyfinu. Af þeim sjúklingum sem mynduðu mótefni gegn lyfinu voru u.þ.b. 7% (n = 2) með mótefni sem flokkuð voru sem hlutleysandi, sem samsvarar 0,3% af öllum sjúklingum sem fengu meðferð með guselkumabi. Í greiningu á 3. stigs rannsókn fram til viku 48 hjá sjúklingum með Crohns-sjúkdóm sem fengu innleiðslumeðferð undir húð og síðan viðhaldsskammt undir húð mynduðu u.þ.b. 9% (n = 24) sjúklinga sem fengu meðferð með guselkumabi mótefni gegn lyfinu. Af þessum sjúklingum voru 13% (n = 3) með mótefni sem flokkuð voru sem hlutleysandi, sem samsvarar 1% af öllum sjúklingum sem fengu meðferð með guselkumabi. Mótefni gegn lyfinu tengdust ekki minni verkun eða viðbrögðum á stungustað.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun

lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

## 4.9 Ofskömmun

Guselkumab var gefið í allt að 1.200 mg skömmum í bláæð og í allt að 400 mg skömmum undir húð í eitt skipti í klínískum rannsóknum án skammtatakmarkandi eiturverkana. Við ofskömmun verður að fylgjast með vísbindingum og einkennum aukaverkana og veita verður viðeigandi einkenameðferð tafarlaust.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisbælandi lyf, interleukínhemlar, ATC-flokkur: L04AC16.

#### Verkunarháttur

Guselkumab er einstofna mótefni manna IgG1λ sem binst sértækt við interleukín 23 (IL-23) prótein með mikilli sértækni og sækni við mótefnabindisetið. IL-23 er boðefni sem kemur að bólgu- og ónæmissvörun. Með því að blokka bindingu IL-23 við viðtaka sína hamlar guselkumab IL-23-háðum frumuboðum og losun bólgumyndandi boðefna.

Gildi IL-23 eru hækkuð í húð sjúklinga með skellusóra. Hjá sjúklingum með sáraristilbólgu eða Crohns-sjúkdóm eru gildi IL-23 hækkuð í ristilvef. Í *in vitro* líkönum var sýnt fram á að guselkumab hamlaði lífvirkni IL-23 með því að blokka milliverkun þess við frumuyfirborð IL-23 viðtaka, trufla boð sem verða fyrir tilstuðlan IL-23, virkjun og keðjuverkun frumuboðefnis. Guselkumab hefur klíniska verkun á skellusóra, sóraliðagigt, sáraristilbólgu og Crohns-sjúkdóm með því að blokka ferla IL-23 boðefna.

Sýnt hefur verið fram á að mergfrumur sem tjá Fc-gamma viðtaka 1 (CD64) séu aðal uppspretta IL-23 í bólguvef sóra, sáraristilbólgu og Crohns-sjúkdóms. Guselkumab hefur sýnt hömlun á IL-23 *in vitro* og bindingu við CD64. Þessar niðurstöður benda til að guselkumab sé fært um að hlutleysa IL-23 í frumum bólgu.

#### Lyfhrif

Í 1. stigs rannsókn leiddi meðferð með guselkumabi til minnkaðrar tjáningar á IL-23/Th17 ferlagenum (*pathway genes*) og tjáningasniðs gena sem tengdust sóra, eins og sýnt var fram á með mRNA greiningu vefjasýna úr húðskemmdum hjá sjúklingum með skellusóra í viku 12, samanborið við upphafsgildi. Í sömu 1. stigs rannsókn leiddi meðferð með guselkumabi til ávinnings í vefjafræðilegum mælingum á sóra í viku 12, m.a. minnkunar í þykkt húðþekju og þéttleika T frumna. Að auki komu fram lægri gildi IL-17A, IL-17F og IL-22 í sermi samanborið við lyfleysu hjá sjúklingum sem fengu meðferð með guselkumabi í 2. stigs og 3. stigs rannsóknum á skellusóra. Þessar niðurstöður voru í samræmi við klínískan árangur sem kom fram með guselkumab meðferð á skellusóra.

Hjá sjúklingum með sóraliðagigt í 3. stigs rannsóknum voru gildi bráðapróteina C-viðbragðspróteina í sermi, amýlóíðs A í sermi og IL-6 og Th17 verkboðefnanna (effector cytokines) IL-17A, IL-17F og IL-22 hækkuð við upphafsgildi. Guselkumab lækkaði gildi þessara próteina innan 4 vikna frá byrjun meðferðar. Guselkumab lækkaði gildi þessara próteina enn frekar eftir viku 24 borið saman við upphafsgildi og einnig við lyfleysu.

Hjá sjúklingum með sáraristilbólgu eða Crohns-sjúkdóm leiddi meðferð með guselkumabi til lækkunar á bólgumerkjum þ.m.t. C- viðbragðspróteini (CRP) og kalprótektíni í hægðum út viku 12 í innleiðslu, sem viðhélst í eins árs viðhaldsmeðferð. Gildi próteinanna IL-17A, IL-22 og IFNγ í sermi lækkuðu

strax í viku 4 og héldu áfram að lækka út viku 12 í innleiðslu. Guselkumab lækkaði einnig RNA gildi IL-17A, IL-22 og IFN $\gamma$  í vefjasýni slímhúðar úr ristli í viku 12.

### Verkun og öryggi

#### Sáraristilbólga

Öryggi og verkun guselkumabs var metin í þremur fjölsetra, 3. stigs, slembiröðuðum, tvíblindum, samanburðarrannsóknnum með lyfleysu (QUASAR innleiðslurannsókn á gjöf í bláæð, QUASAR viðhaldsrannsókn og ASTRO innleiðslurannsókn á gjöf undir húð) hjá fullorðnum sjúklingum með miðlungs- eða verulega virka sáraristilbólgu sem sýndu ófullnægjandi svörun, minnkaða svörun eða þoldu ekki barkstera, hefðbundna meðferð með ónæmisstýrandi lyfjum (azatíoprín, 6-MP), meðferð með líffræðilegum lyfjum (TNF-hemlum, vedolizumabi), JAK-hemli og/eða sphingosin 1-fosfat viðtakamótara (sphingosine-1-phosphate receptor modulators (S1PRM)) einungis fyrir ASTRO. Auk þess var öryggi og verkun guselkumabs metin í slembiraðaðri, tvíblindri, samanburðarrannsókn með lyfleysu sem var 2.b stigs innleiðslurannsókn í leit að réttum skammti (QUASAR innleiðslurannsókn fyrir rétta skammtastærð) þar sem skráðir þátttakendur voru svipaðir sjúklingunum með sáraristilbólgu sem tóku þátt í 3. stig innleiðslurannsókninni.

Sjúkdómsvirkni var metin skv. aðlöguðu Mayo skori (modified Mayo score (mMS)), 3-þátta Mayo skori (0-9) sem samanstendur af eftirfarandi samanlögðum undirskor (0 til 3 fyrir hvert undirskor): tíðni hægðalosunar, blæðing úr endaparmi og niðurstöður úr holsjárskoðun sem metnar voru miðlægt. Miðlungs- eða verulega virk sáraristilbólga var skilgreind sem mMS á milli 5 og 9, blæðing úr endaparmi  $\geq 1$  og niðurstöður holsjárskoðunar sem voru 2 (skilgreint sem áberandi roði, engin æðateikning, auðertanleiki (friability) og/eða fleiður) eða niðurstöður holsjárskoðunar sem voru 3 (skilgreint sem sjálfkrafa blæðing og sár).

#### *Innleiðslurannsókn: QUASAR IS*

Í innleiðslurannsókninni QUASAR IS, var sjúklingum slembiraðað í hlutfallinu 3:2 til að fá annaðhvort guselkumab 200 mg eða lyfleysu með innrennsli í bláæð í viku 0, viku 4 og viku 8. Alls var 701 sjúklingur metinn. Við upphaf var miðgildi mMS 7, þar sem 35,5% sjúklinga voru með upphafsgildi mMS sem var 5 til 6 og 64,5% sjúklinga með mMS sem var 7 til 9 og 67,9% sjúklinga með upphafsgildi 3 fyrir holsjárskoðun. Miðgildi aldurs var 39 ár (á bilinu 18 til 79 ára); 43,1% voru konur; og 72,5% töldust vera hvítir, 21,4% asískir og 1% svartir.

Skráðum sjúklingum var leyft að nota stöðuga skammta til inntöku af amínósalisýlötum, metótrexati, 6-MP, azatíopríni og/eða barksterum til inntöku. Í upphafi voru 72,5% sjúklinga að nota amínósalisýlöt, 20,8% sjúklinga að nota ónæmisstýrandi lyf (metótrexat, 6-MP eða azatíoprín) og 43,1% sjúklinga að nota barkstera. Samhliða meðferð með líffræðilegum lyfjum eða JAK-hemlum var ekki leyfð.

A.m.k. ein fyrri meðferð með líffræðilegum lyfjum og/eða JAK-hemli hafði brugðist hjá 49,1% sjúklinga í heildina. Af þessum sjúklingum höfðu 87,5% áður fengið meðferð með TNF-hemli sem brást, 54,1% meðferð með vedolizumabi sem brást og 18% meðferð með JAK-hemli sem brást og hjá 47,4% höfðu 2 eða fleiri af þessum meðferðum brugðist. Alls höfðu 48,4% sjúklinga hvorki fengið meðferð með líffræðilegu lyfi né JAK-hemli og 2,6% hafði áður fengið meðferð með líffræðilegu lyfi eða JAK-hemli sem brást ekki.

Aðalendapunkturinn var klínískt sjúkdómshlé skilgreint skv. mMS (modified Mayo score) í viku 12. Aukaendapunktur í viku 12 voru einkennahlé, græðsla skv. holsjárskoðun, klínísk svörun, slímhúðargræðsla skv. vefjafræðilegri holsjárskoðun, þreytusvörun og sjúkdómshlé skv. IBDQ (tafla 3).

Klínískt sjúkdómshlé í viku 12 kom fram hjá marktækt herra hlutfalli sjúklinga í hópnum sem fékk meðferð með guselkumabi samanborið við lyfleysuhópinn.

**Tafla 3: Hlutfall sjúklinga sem náði endapunkti verkunar í viku 12 í QUASAR IS**

| Endapunktur                                                               | Lyfleysa %    | Innleiðsla með guselkumabi 200 mg í bláæð <sup>a</sup> % | Meðferðarmunur (95% CI)     |
|---------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------------------------------------------------|-----------------------------|
| <b>Klínískt sjúkdómshlé<sup>b</sup></b>                                   |               |                                                          |                             |
| Heildarþýði                                                               | 8% (N = 280)  | 23% (N = 421)                                            | 15% (10%; 20%) <sup>c</sup> |
| Ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi eða JAK-hemli <sup>d</sup> | 12% (N = 137) | 32% (N = 202)                                            | 20% (12%; 28%)              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi og/eða JAK-hemli brást <sup>e</sup>   | 4% (N = 136)  | 13% (N = 208)                                            | 9% (3%; 14%)                |
| <b>Hlé á einkennum<sup>f</sup></b>                                        |               |                                                          |                             |
| Heildarþýði                                                               | 21% (N = 280) | 50% (N = 421)                                            | 29% (23%; 36%) <sup>c</sup> |
| Ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi eða JAK-hemli <sup>d</sup> | 26% (N = 137) | 60% (N = 202)                                            | 34% (24%; 44%)              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi og/eða JAK-hemli brást <sup>e</sup>   | 14% (N = 136) | 38% (N = 208)                                            | 24% (16%; 33%)              |
| <b>Græðsla skv. holsjárskoðun<sup>g</sup></b>                             |               |                                                          |                             |
| Heildarþýði                                                               | 11% (N = 280) | 27% (N = 421)                                            | 16% (10%; 21%) <sup>c</sup> |
| Ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi eða JAK-hemli <sup>d</sup> | 17% (N = 137) | 38% (N = 202)                                            | 21% (12%; 30%)              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi og/eða JAK-hemli brást <sup>e</sup>   | 5% (N = 136)  | 15% (N = 208)                                            | 10% (4%; 16%)               |
| <b>Klínísk svörun<sup>h</sup></b>                                         |               |                                                          |                             |
| Heildarþýði                                                               | 28% (N = 280) | 62% (N = 421)                                            | 34% (27%; 41%) <sup>c</sup> |
| Ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi eða JAK-hemli <sup>d</sup> | 35% (N = 137) | 71% (N = 202)                                            | 36% (26%; 46%)              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi og/eða JAK-hemli brást <sup>e</sup>   | 20% (N = 136) | 51% (N = 208)                                            | 32% (22%; 41%)              |
| <b>Slímhúðargræðsla skv. vefjafræðilegri holsjárskoðun<sup>i</sup></b>    |               |                                                          |                             |
| Heildarþýði                                                               | 8% (N = 280)  | 24% (N = 421)                                            | 16% (11%; 21%) <sup>c</sup> |
| Ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi eða JAK-hemli <sup>d</sup> | 11% (N = 137) | 33% (N = 202)                                            | 22% (13%; 30%)              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi og/eða JAK-hemli brást <sup>e</sup>   | 4% (N = 136)  | 13% (N = 208)                                            | 9% (3%; 15%)                |
| <b>Þreytusvörun<sup>j</sup></b>                                           |               |                                                          |                             |
| Heildarþýði                                                               | 21% (N = 280) | 41% (N = 421)                                            | 20% (13%; 26%) <sup>c</sup> |
| Ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi eða JAK-hemli <sup>d</sup> | 29% (N = 137) | 42% (N = 202)                                            | 12% (2%; 23%)               |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi og/eða JAK-hemli brást <sup>e</sup>   | 13% (N = 136) | 38% (N = 208)                                            | 25% (17%; 34%)              |
| <b>Sjúkdómshlé skv. IBDQ<sup>k</sup></b>                                  |               |                                                          |                             |
| Heildarþýði                                                               | 30% (N = 280) | 51% (N = 421)                                            | 22% (15%; 29%) <sup>c</sup> |
| Ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi eða JAK-hemli <sup>d</sup> | 34% (N = 137) | 62% (N = 202)                                            | 28% (18%; 38%)              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi og/eða JAK-hemli brást <sup>e</sup>   | 24% (N = 136) | 39% (N = 208)                                            | 15% (5%; 25%)               |



- <sup>a</sup> Guselkumab 200 mg gefið í bláæð skv. innleiðslu í viku 0, viku 4 og viku 8.
- <sup>b</sup> Undirskor fyrir tíðni hægðalosunar sem var 0 eða 1 og jókst ekki frá upphafsgildi, undirskor fyrir blæðingu úr endaparmi sem var 0 og undirskor holsjárskoðunar sem var 0 eða 1 með engum auðertanleika.
- <sup>c</sup>  $p < 0,001$ , leiðréttur meðferðarmunur (95% CI) skv. Cochran-Mantel-Haenszel aðferð (leiðrétt fyrir lagskiptum þáttum: meðferðarrestur með líffræðilegu lyfi og/eða JAK-hemli og samhlíða notkun barkstera í upphafi).
- <sup>d</sup> Að auki voru 7 sjúklingar í lyfleysuhópnum og 11 sjúklingar í hópnum sem fékk guselkumab sem höfðu áður verið útsettir fyrir líffræðilegu lyfi eða JAK-hemli sem ekki hafði brugðist.
- <sup>e</sup> Felur í sér ófullnægjandi svörum, minnkaða svörum eða meðferð þóldist ekki með líffræðilegu lyfi (TNF-hemlum, vedolizumab) og/eða JAK-hemli við sáraristilbólgu.
- <sup>f</sup> Undirskor fyrir tíðni hægðalosunar sem var 0 eða 1 og jókst ekki frá upphafsgildi innleiðslu og undirskor fyrir blæðingu úr endaparmi sem var 0.
- <sup>g</sup> Undirskor holsjárskoðunar sem var 0 eða 1 með engum auðertanleika.
- <sup>h</sup> Lækkun frá upphafsgildi innleiðslu á aðlöguðu Mayo skori um  $\geq 30\%$  og  $\geq 2$  stig með annaðhvort  $\geq 1$  stigs lækkun frá upphafsgildi á undirskori fyrir blæðingu úr endaparmi eða undirskor sem var 0 eða 1 fyrir blæðingu úr endaparmi.
- <sup>i</sup> Sambland af vefjafræðilegri græðslu [íferð dauðkyrninga í  $< 5\%$  kirtilkýla, engin eyðing kirtilkýla og engin fleiður, sár eða græðsluvefur skv. Geboes einkunnakerfi] og græðsla skv. holsjárskoðun eins og skilgreint hér á undan.
- <sup>j</sup> Þreyta var metin með því að nota PROMIS-Fatigue Short form 7a. Þreytusvörum var skilgreind sem  $\geq 7$  stiga framför frá upphafsgildi sem er talið klínískt mikilvægt.
- <sup>k</sup> Heildarskor skv. IBDQ spurningalistanum  $\geq 170$ .

Í QUASAR IS og QUASAR innleiðslurannsókninni fyrir rétta skammtastærð voru 48 sjúklingar skráðir með upphafsgildi mMS sem var 4, þ.m.t. niðurstöður miðlægrar holsjárskoðunar sem voru 2 eða 3 og blæðing úr endaparmi  $\geq 1$ . Hjá sjúklingum með upphafsgildi mMS sem var 4, var verkun guselkumabs samanborið við lyfleysu, metið með klínísku sjúkdómshléi, klínískri svörum og græðslu skv. holsjárskoðun í viku 12, í samræmi við heildarþýðið með miðlungs- eða verulega virka sáraristilbólgu.

#### Undirskor fyrir blæðingu úr endaparmi og tíðni hægðalosunar

Greint var frá lækkun undirskora fyrir blæðingu úr endaparmi og tíðni hægðalosunar strax í viku 2 hjá sjúklingum sem fengu meðferð með guselkumabi og sem hélt áfram að lækka út viku 12.

#### *Viðhaldsrannsókn: QUASAR MS*

Í QUASAR MS var lagt mat á 568 sjúklinga sem fengu klínísku svörum í viku 12 eftir gjöf guselkumabs í bláæð í annaðhvort QUASAR IS eða í QUASAR innleiðslurannsókninni fyrir rétta skammtastærð. Í QUASAR MS, var sjúklingunum slembiraðað til að fá 100 mg viðhaldsskammt undir húð af guselkumabi á 8 vikna fresti, guselkumabi 200 mg á 4 vikna fresti eða lyfleysu í 44 vikur.

Aðalendapunkturinn var klínískt sjúkdómshlé skilgreint skv. mMS í viku 44. Aukaendapunktur í viku 44 voru, en takmörkuðust ekki við, einkennahlé, græðsla skv. holsjárskoðun, klínískt sjúkdómshlé án barkstera, slímhúðargræðsla skv. vefjafræðilegri holsjárskoðun, þreytusvörum og sjúkdómshlé skv. IBDQ (tafla 4).

Marktækt hærra hlutfall sjúklinga fékk klínískt einkennahlé í viku 44 í báðum hópnum sem fengu meðferð með guselkumabi samanborið við lyfleysu.

**Tafla 4: Hlutfall sjúklinga sem náði endapunkti verkunar í viku 44 í QUASAR MS**

| Endapunktur                                                                        | Lyfleysa<br>%    | Guselkumab<br>100 mg með<br>inndælingu<br>undir húð á<br>8 vikna fresti <sup>a</sup><br>% | Guselkumab<br>200 mg með<br>inndælingu<br>undir húð á<br>4 vikna fresti <sup>b</sup><br>% | Meðferðarmunur<br>(95% CI)     |                                |
|------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
|                                                                                    |                  |                                                                                           |                                                                                           | Guselkumab<br>100 mg           | Guselkumab<br>200 mg           |
| Klínískt sjúkdómshlé <sup>c</sup>                                                  |                  |                                                                                           |                                                                                           |                                |                                |
| Heildarþýði <sup>d</sup>                                                           | 19%<br>(N = 190) | 45% (N = 188)                                                                             | 50% (N = 190)                                                                             | 25%<br>(16%; 34%) <sup>e</sup> | 30%<br>(21%; 38%) <sup>e</sup> |
| Ekki fengið áður<br>meðferð með<br>líffræðilegu lyfi eða<br>JAK-hemli <sup>f</sup> | 26%<br>(N = 108) | 50% (N = 105)                                                                             | 58% (N = 96)                                                                              | 24%<br>(12%; 36%)              | 29%<br>(17%; 41%)              |
| Fyrri meðferð með<br>líffræðilegu lyfi<br>og/eða JAK-hemli<br>brást <sup>g</sup>   | 8% (N = 75)      | 40% (N = 77)                                                                              | 40% (N = 88)                                                                              | 30%<br>(19%; 42%)              | 32%<br>(21%; 44%)              |
| Einkennahlé <sup>h</sup>                                                           |                  |                                                                                           |                                                                                           |                                |                                |
| Heildarþýði <sup>d</sup>                                                           | 37%<br>(N = 190) | 70% (N = 188)                                                                             | 69% (N = 190)                                                                             | 32%<br>(23%; 41%) <sup>e</sup> | 31%<br>(21%; 40%) <sup>e</sup> |
| Ekki fengið áður<br>meðferð með<br>líffræðilegu lyfi eða<br>JAK-hemli <sup>f</sup> | 46%<br>(N = 108) | 74% (N = 105)                                                                             | 76% (N = 96)                                                                              | 28%<br>(15%; 40%)              | 28%<br>(15%; 41%)              |
| Fyrri meðferð með<br>líffræðilegu lyfi<br>og/eða JAK-hemli<br>brást <sup>g</sup>   | 24% (N = 75)     | 65% (N = 77)                                                                              | 60% (N = 88)                                                                              | 39%<br>(26%; 52%)              | 37%<br>(23%; 50%)              |
| Klínískt sjúkdómshlé án barkstera <sup>i</sup>                                     |                  |                                                                                           |                                                                                           |                                |                                |
| Heildarþýði <sup>d</sup>                                                           | 18%<br>(N = 190) | 45% (N = 188)                                                                             | 49% (N = 190)                                                                             | 26%<br>(17%; 34%) <sup>e</sup> | 29%<br>(20%; 38%) <sup>e</sup> |
| Ekki fengið áður<br>meðferð með<br>líffræðilegu lyfi eða<br>JAK-hemli <sup>f</sup> | 26%<br>(N = 108) | 50% (N = 105)                                                                             | 56% (N = 96)                                                                              | 24%<br>(12%; 36%)              | 27%<br>(14%; 39%)              |
| Fyrri meðferð með<br>líffræðilegu lyfi<br>og/eða JAK-hemli<br>brást <sup>g</sup>   | 7% (N = 75)      | 40% (N = 77)                                                                              | 40% (N = 88)                                                                              | 32%<br>(21%; 43%)              | 34%<br>(23%; 45%)              |
| Bati skv. holsjárskoðun <sup>j</sup>                                               |                  |                                                                                           |                                                                                           |                                |                                |
| Heildarþýði <sup>d</sup>                                                           | 19%<br>(N = 190) | 49% (N = 188)                                                                             | 52% (N = 190)                                                                             | 30%<br>(21%; 38%) <sup>e</sup> | 31%<br>(22%; 40%) <sup>e</sup> |
| Ekki fengið áður<br>meðferð með<br>líffræðilegu lyfi eða<br>JAK-hemli <sup>f</sup> | 26%<br>(N = 108) | 53% (N = 105)                                                                             | 59% (N = 96)                                                                              | 27%<br>(15%; 40%)              | 30%<br>(18%; 42%)              |
| Fyrri meðferð með<br>líffræðilegu lyfi<br>og/eða JAK-hemli<br>brást <sup>g</sup>   | 8% (N = 75)      | 45% (N = 77)                                                                              | 42% (N = 88)                                                                              | 36%<br>(24%; 48%)              | 35%<br>(23%; 46%)              |
| Slímhúðargræðsla skv. vefjafræðilegri holsjárskoðun <sup>k</sup>                   |                  |                                                                                           |                                                                                           |                                |                                |
| Heildarþýði <sup>d</sup>                                                           | 17%<br>(N = 190) | 44% (N = 188)                                                                             | 48% (N = 190)                                                                             | 26%<br>(17%; 34%) <sup>e</sup> | 30%<br>(21%; 38%) <sup>e</sup> |
| Ekki fengið áður<br>meðferð með<br>líffræðilegu lyfi eða<br>JAK-hemli <sup>f</sup> | 23%<br>(N = 108) | 50% (N = 105)                                                                             | 56% (N = 96)                                                                              | 26%<br>(14%; 38%)              | 30%<br>(17%; 42%)              |
| Fyrri meðferð með<br>líffræðilegu lyfi<br>og/eða JAK-hemli<br>brást <sup>g</sup>   | 8% (N = 75)      | 38% (N = 77)                                                                              | 39% (N = 88)                                                                              | 28%<br>(16%; 39%)              | 31%<br>(20%; 43%)              |

| <b>Klínísk svörun<sup>l</sup></b>                                                                                      |                  |               |               |                                |                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------|---------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Heildarþýði <sup>d</sup>                                                                                               | 43%<br>(N = 190) | 78% (N = 188) | 75% (N = 190) | 34%<br>(25%; 43%) <sup>c</sup> | 31%<br>(21%; 40%) <sup>c</sup> |
| Ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi eða JAK-hemli <sup>f</sup>                                              | 54%<br>(N = 108) | 83% (N = 105) | 81% (N = 96)  | 29%<br>(17%; 41%)              | 26%<br>(14%; 39%)              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi og/eða JAK-hemli brást <sup>g</sup>                                                | 28% (N = 75)     | 70% (N = 77)  | 67% (N = 88)  | 41%<br>(27%; 54%)              | 39%<br>(26%; 53%)              |
| <b>Viðhald klínísku sjúkdómshlés í viku 44 hjá sjúklingum sem náðu klínísku sjúkdómshléi 12 vikum eftir innleiðslu</b> |                  |               |               |                                |                                |
| Heildarþýði <sup>a</sup>                                                                                               | 34% (N = 59)     | 61% (N = 66)  | 72% (N = 69)  | 26%<br>(9%; 43%) <sup>m</sup>  | 38%<br>(23%; 54%) <sup>c</sup> |
| Ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi eða JAK-hemli <sup>f</sup>                                              | 34% (N = 41)     | 65% (N = 43)  | 79% (N = 48)  | 31%<br>(9%; 51%)               | 45%<br>(25%; 62%)              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi og/eða JAK-hemli brást <sup>g</sup>                                                | 27% (N = 15)     | 60% (N = 20)  | 56% (N = 18)  | 33%<br>(-1%; 62%)              | 29%<br>(-6%; 59%)              |
| <b>Eðlilegt ástand skv. holsjárskoðun<sup>n</sup></b>                                                                  |                  |               |               |                                |                                |
| Heildarþýði <sup>d</sup>                                                                                               | 15%<br>(N = 190) | 35% (N = 188) | 34% (N = 190) | 18%<br>(10%; 27%) <sup>c</sup> | 17%<br>(9%; 25%) <sup>c</sup>  |
| Ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi eða JAK-hemli <sup>f</sup>                                              | 20%<br>(N = 108) | 38% (N = 105) | 42% (N = 96)  | 17%<br>(6%; 29%)               | 17%<br>(6%; 29%)               |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi og/eða JAK-hemli brást <sup>g</sup>                                                | 8% (N = 75)      | 31% (N = 77)  | 24% (N = 88)  | 21%<br>(10%; 33%)              | 16%<br>(6%; 26%)               |
| <b>Þreytusvörun<sup>o</sup></b>                                                                                        |                  |               |               |                                |                                |
| Heildarþýði <sup>d</sup>                                                                                               | 29%<br>(N = 190) | 51% (N = 188) | 43% (N = 190) | 20%<br>(11%; 29%) <sup>c</sup> | 13%<br>(3%; 22%) <sup>m</sup>  |
| Ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi eða JAK-hemli <sup>f</sup>                                              | 36%<br>(N = 108) | 51% (N = 105) | 53% (N = 96)  | 15%<br>(2%; 28%)               | 16%<br>(3%; 29%)               |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi og/eða JAK-hemli brást <sup>g</sup>                                                | 19% (N = 75)     | 47% (N = 77)  | 32% (N = 88)  | 27%<br>(13%; 40%)              | 13%<br>(1%; 26%)               |
| <b>Sjúkdómshlé skv. IBDQ<sup>p</sup></b>                                                                               |                  |               |               |                                |                                |
| Heildarþýði <sup>d</sup>                                                                                               | 37%<br>(N = 190) | 64% (N = 188) | 64% (N = 190) | 26%<br>(17%; 36%) <sup>c</sup> | 26%<br>(16%; 35%) <sup>c</sup> |
| Ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi eða JAK-hemli <sup>f</sup>                                              | 49%<br>(N = 108) | 68% (N = 105) | 74% (N = 96)  | 19%<br>(6%; 32%)               | 24%<br>(11%; 37%)              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi og/eða JAK-hemli brást <sup>g</sup>                                                | 19% (N = 75)     | 58% (N = 77)  | 53% (N = 88)  | 38%<br>(26%; 50%)              | 35%<br>(23%; 48%)              |

- <sup>a</sup> Guselkumab 100 mg gefið með inndælingu undir húð á 8 vikna fresti eftir innleiðsluferlið.
- <sup>b</sup> Guselkumab 200 mg gefið með inndælingu undir húð á 4 vikna fresti eftir innleiðsluferlið.
- <sup>c</sup> Undirskor fyrir tíðni hægðalosunar sem var 0 eða 1 og jókst ekki frá upphafsgildi, undirskor fyrir blæðingu úr endaparmi sem var 0 og undirskor holsjárskoðunar sem var 0 eða 1 með engum auðertanleika.
- <sup>d</sup> Sjúklingar sem náðu klíniskri svörun 12 vikum eftir gjöf guselkumabs í bláæð annaðhvort í QUASAR innleiðslurannsókninni eða í QUASAR innleiðslurannsókninni fyrir rétta skammtastærð.
- <sup>e</sup>  $p < 0,001$ , leiðréttur meðferðarmunur (95% CI) skv. Cochran-Mantel-Haenszel aðferð þar sem leiðrétt var fyrir slembiröðuðum lagskiptum þáttum.
- <sup>f</sup> Að auki voru 7 sjúklingar í lyfleysuhópnum, 6 sjúklingar í hópnum sem fékk guselkumab 100 mg og 6 sjúklingar í hópnum sem fékk guselkumab 200 mg sem höfðu áður verið útsettir fyrir líffræðilegu lyfi eða JAK-hemli sem ekki hafði brugðist.
- <sup>g</sup> Felur í sér ófullnægjandi svörun, minnkaða svörun eða meðferð þóldist ekki með líffræðilegu lyfi (TNF-hemlum, vedolizumab) og/eða JAK-hemli við sáraristilbólgu.
- <sup>h</sup> Undirskor fyrir tíðni hægðalosunar sem var 0 eða 1 og jókst ekki frá upphafsgildi innleiðslu og undirskor fyrir blæðingu úr endaparmi sem var 0.
- <sup>i</sup> Ekki þörf á neinni meðferð með barksterum í að a.m.k. 8 vikur fyrir viku 44 og uppfylla einnig skilyrði fyrir klínískt sjúkdómshlé í viku 44.
- <sup>j</sup> Undirskor holsjárskoðunar sem var 0 eða 1 með engum auðertanleika.
- <sup>k</sup> Sambland af vefjafræðilegri græðslu [íferð daufkynninga í  $< 5\%$  kirtilkýla, engin eyðing kirtilkýla og engin fleiður, sáramyndun eða græðsluvefur skv. Geboes einkunnakerfi] og græðsla skv. holsjárskoðun eins og skilgreint hér á undan.
- <sup>l</sup> Lækkun frá upphafsgildi innleiðslu á aðlöguðu Mayo skori um  $\geq 30\%$  og  $\geq 2$  stig með annaðhvort  $\geq 1$  stigs lækkun frá upphafsgildi á undirskori fyrir blæðingu úr endaparmi eða undirskor sem var 0 eða 1 fyrir blæðingu úr endaparmi.
- <sup>m</sup>  $p < 0,001$ , leiðréttur meðferðarmunur (95% CI) skv. Cochran-Mantel-Haenszel aðferð þar sem leiðrétt er fyrir slembiröðuðum lagskiptum þáttum.
- <sup>n</sup> Undirskor holsjárskoðunar sem var 0.
- <sup>o</sup> Þreyta var metin með því að nota PROMIS-Fatigue Short form 7a. Þreytusvörun var skilgreind sem  $\geq 7$  stiga framför frá upphafsgildi innleiðslu sem er talið klínískt mikilvægt.
- <sup>p</sup> Heildarskor skv. IBDQ spurningalistanum  $\geq 170$ .
- <sup>q</sup> Þátttakendur sem náðu klínísku sjúkdómshléi 12 vikum eftir gjöf guselkumabs í bláæð annaðhvort í QUASAR innleiðslurannsókninni eða í QUASAR innleiðslurannsókninni fyrir rétta skammtastærð.
- <sup>r</sup> Að auki voru 3 sjúklingar í lyfleysuhópnum, 3 sjúklingar í hópnum sem fékk guselkumab 100 mg og 3 sjúklingar í hópnum sem fékk guselkumab 200 mg sem höfðu áður verið útsettir fyrir líffræðilegu lyfi eða JAK-hemli sem ekki hafði brugðist.

Sýnt var fram á samræmi í öryggi og verkun guselkumabs í QUASAR IS og QUASAR MS óháð aldri, kyni, kynþætti, líkamsþunga eða fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi eða JAK-hemli.

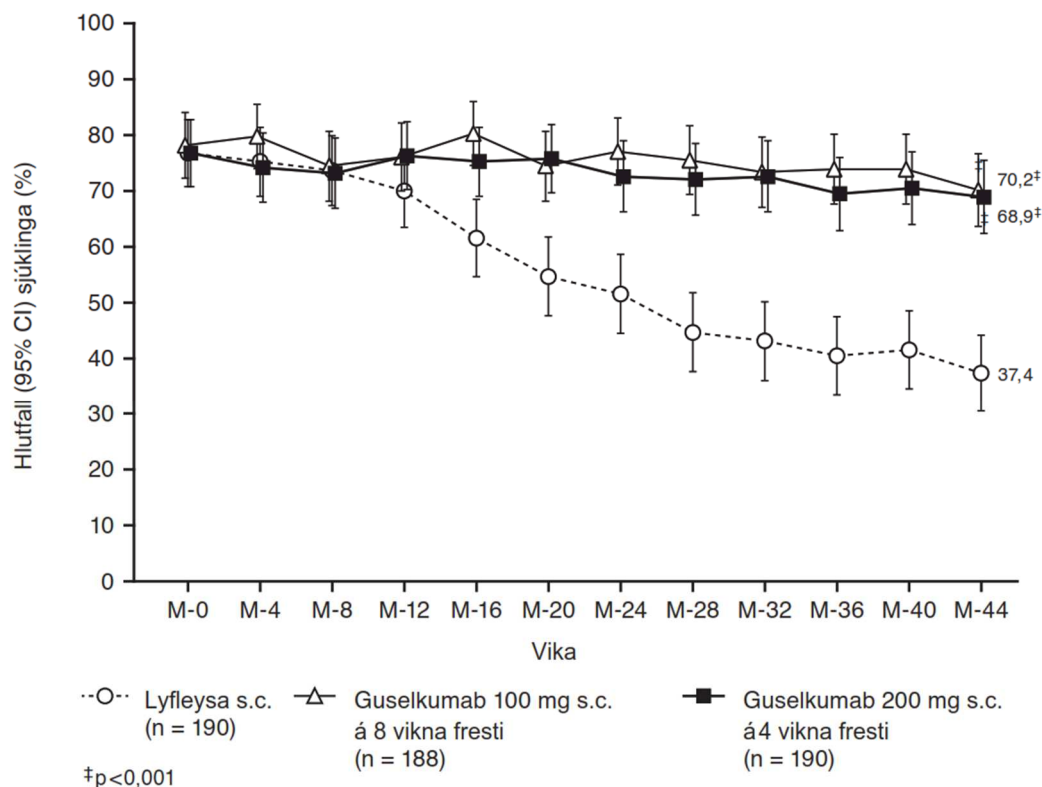
Í QUASAR MS fengu sjúklingar með mikla bólgubyrði þegar innleiðsluskömmun var lokið, viðbótar ávinning af skammti af guselkumabi 200 mg undir húð á 4 vikna fresti samanborið við 100 mg undir húð á 8 vikna fresti. Klínískt mikilvægur tölulegur munur um  $> 15\%$  var á milli hópanna tveggja sem fengu guselkumab meðal sjúklinga með CRP gildi  $> 3$  mg/l eftir innleiðsluskammta fyrir eftirfarandi endapunkta í viku 44: Klínískt sjúkdómshlé (48% sem fengu 200 mg á 4 vikna fresti á móti 30% sem fengu 100 mg á 8 vikna fresti), viðhald klínísku sjúkdómshlés (88% sem fengu 200 mg á 4 vikna fresti á móti 50% sem fengu 100 mg á 8 vikna fresti), sjúkdómshlé án barkstera (46% sem fengu 200 mg á 4 vikna fresti á móti 30% sem fengu 100 mg á 8 vikna fresti), græðsla skv. holsjárskoðun (52% sem fengu 200 mg á 4 vikna fresti á móti 35% sem fengu 100 mg á 8 vikna fresti) og slímhúðargræðsla skv. vefjafræðilegri holsjárskoðun (46% sem fengu 200 mg á 4 vikna fresti á móti 29% sem fengu 100 mg á 8 vikna fresti).

Í QUASAR MS var 31 sjúklingur skráður með mMS-gildið 4 við upphaf innleiðslu, þ.m.t. niðurstöður miðlægrar holsjárskoðunar sem voru 2 eða 3 og blæðing úr endaparmi  $\geq 1$  sem náði klíniskri svörun 12 vikum eftir gjöf guselkumabs í bláæð í QUASAR IS eða QUASAR innleiðslurannsókninni fyrir rétta skammtastærð. Hjá þessum sjúklingum var verkun guselkumabs samanborið við lyfleysu mæld með klínísku sjúkdómshléi, klíniskri svörun og græðslu skv. holsjárskoðun í viku 44, í samræmi við heildarþýðið.

#### Tímabil einkennahlés

Einkennahlé í QUASAR MS var skilgreint sem undirskor 0 eða 1 fyrir tíðni hægðalosunar og engin aukning frá upphafsgildi innleiðslu og undirskor 0 fyrir blæðingu úr endaparmi sem viðhélst út viku 44 í báðum hópnum sem fengu meðferð með guselkumabi á meðan versnun varð í lyfleysuhópnum (mynd 1):

**Mynd 1: Hlutfall sjúklinga með einkennahlé út viku 44 í QUASAR MS**



#### Þeir sem svöruðu guselkumab framhaldsmeðferð í viku 24

Sjúklingar sem fengu meðferð með guselkumabi sem sýndu ekki klíniska svörun við innleiðslu í viku 12, fengu guselkumab 200 mg undir húð í viku 12, 16 og 20. Í QUASAR IS, náðu 66/120 (55%) sjúklingum sem fengu meðferð með guselkumabi og höfðu ekki sýnt klíniska svörun í viku 12 klínískri svörun í viku 24. Þeir sem svöruðu guselkumab meðferð í viku 24 hófu þátttöku í QUASAR MS og fengu guselkumab 200 mg undir húð á 4 vikna fresti. Í viku 44 í QUASAR MS, viðhéldu 83/123 (67%) af þessum sjúklingum klínískri svörun og 37/123 (30%) náðu klínísku sjúkdómshléi.

#### Verkun endurvakin eftir minnkaða svörun við guselkumabi

Nítján sjúklingar sem fengu guselkumab 100 mg undir húð á 8 vikna fresti og sem sýndu fyrstu minnkuðu svörunina (10%) á milli viku 8 og 32 í QUASAR MS fengu blindaðan guselkumab skammt með 200 mg guselkumabi undir húð á 4 vikna fresti og 11 af þessum sjúklingum (58%) náðu klínískri svörun og 5 sjúklingar (26%) náðu einkennahléi eftir 12 vikur.

#### Holsjárskoðun og vefjafræðilegt mat

Vefjafræðilegt sjúkdómshlé var skilgreint skv. Geboes vefjaskori  $\leq 2$  B.0 (engir daufkyrningar í slímhúð [bæði í sérþynnu og þekju], engin eyðing kirtilkýla og engin fleiður, sár eða græðsluvefur skv. Geboes einkunnakerfinu). Í QUASAR IS, náðist vefjafræðilegt sjúkdómshlé í viku 12 hjá 40% sjúklinga sem fengu meðferð með guselkumabi og hjá 19% sjúklinga í lyfleysuhópi. Í QUASAR MS, náðist vefjafræðilegt sjúkdómshlé í viku 44 hjá 59% sjúklinga sem fengu meðferð með guselkumabi 100 mg undir húð á 8 vikna fresti og hjá 61% sjúklinga sem fengu meðferð með guselkumabi 200 mg undir húð á 4 vikna fresti og hjá 27% sjúklinga í lyfleysuhópi.

Eðlilegt ástand slímhúðar skv. holsjárskoðun var skilgreint sem niðurstöður holsjárskoðunar sem var 0. Í QUASAR IS, náðist eðlilegt ástand skv. holsjárskoðun í viku 12 hjá 15% sjúklinga sem fengu meðferð með guselkumabi og hjá 5% sjúklinga í lyfleysuhópi.

### Samsettar vefjafræðilegar niðurstöður í slímhúð með holsjárskoðun

Samsett einkennahlé, eðlilegt ástand skv. holsjárskoðun og kalprótektín í hægðum  $\leq 250$  mg/kg í viku 44 náðist hjá hærri hlutfalli sjúklinga sem fengu meðferð með guselkumabi 100 mg undir húð á 8 vikna fresti (22%) eða 200 mg undir húð á 4 vikna fresti (28%) samanborið við lyfleysu (9%).

### Heilsutengd lífsgæði

Í viku 12 í QUASAR IS sýndu sjúklingar sem fengu guselkumab meiri og klínískt mikilvæga framför frá upphafi samanborið við lyfleysu hvað varðar sérstakt mat á lífsgæðum í tengslum við bólgusjúkdóma í meltingarvegi skv. heildar IBDQ-skori og öllum helstu IBDQ-skorum (einkenni frá þörmum, þ.m.t. kvíðverkur og brýn hægðapörf, altæk virkni, tilfinningaleg og félagsleg virkni). Þessar framfarir viðhældust út viku 44 hjá sjúklingunum sem fengu meðferð með guselkumabi í QUASAR MS.

### Sjúkrahúsinnlögn vegna sáraristilbólgu

Til og með viku 12 í QUASAR IS var lægra hlutfall sjúklinga (1,9%, 8/421) í guselkumab hópnum samanborið við lyfleysuhópinn (5,4%, 15/280) sem þurfti sjúkrahúsinnlögn af völdum sáraristilbólgu.

### ASTRO

Í ASTRO var sjúklingum slembiraðað í hlutfallinu 1:1:1 til að fá guselkumab 400 mg innleiðsluskammt undir húð í viku 0, 4 og 8 og síðan guselkumab 100 mg viðhaldsskammt undir húð á 8 vikna fresti; eða guselkumab 400 mg innleiðsluskammt undir húð í viku 0, 4 og 8 og síðan guselkumab 200 mg viðhaldsskammt undir húð á 4 vikna fresti; eða lyfleysu.

Alls voru 418 sjúklingar metnir. Miðgildi aldurs sjúklinga var 40 ár (á bilinu 18 til 80 ára); 38,8% voru konur; og 64,6% töldust vera hvítir, 28,9% asískir og 3,1% svartir.

Skráðum sjúklingum var leyft að nota stöðuga skammta til inntöku af amínósalísýlötum, ónæmisstýrandi lyfjum (azatíoprín, 6-MP, metótrexat) og/eða barksterum til inntöku (allt að 20 mg/sólarhring af prednisóni eða jafngildi þess). Í upphafi voru 77,3% sjúklinga að nota amínósalísýlöt, 20,1% sjúklinga að nota ónæmisstýrandi lyf og 32,8% sjúklinga að nota barkstera. Samhliða meðferð með líffræðilegum lyfjum, JAK-hemlum eða S1PRM var ekki leyfð. Hjá alls 40,2% sjúklinga hafði fyrri meðferð brugðist með a.m.k. einu líffræðilegu lyfi, JAK hemli og/eða S1PRM, 58,1% höfðu ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi, JAK hemli eða S1PRM og 1,7% hafði áður fengið meðferð með líffræðilegu lyfi, JAK-hemli eða S1PRM sem brást ekki.

Í ASTRO var aðalendapunkturinn klínískt sjúkdómshlé í viku 12 samkvæmt mMS. Aukaendapunktur í viku 12 voru einkennahlé, græðsla skv. holsjárskoðun, klínísk svörun og slímhúðargræðsla skv. vefjafræðilegri holsjárskoðun (sjá töflu 5). Aukaendapunktur í viku 24 voru klínískt sjúkdómshlé og græðsla skv. holsjárskoðun (sjá töflu 6).

**Tafla 5: Hlutfall sjúklinga sem náði endapunkti verkunar í viku 12 í ASTRO**

| Endapunktur                                                                      | Lyfleysa % | Guselkumab 400 mg innleiðsluskammtur undir húð <sup>a</sup> % | Meðferðarmunur samanborið við lyfleysu (95% CI) <sup>b</sup> |
|----------------------------------------------------------------------------------|------------|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| <b>Klínískt sjúkdómshlé<sup>c</sup></b>                                          |            |                                                               |                                                              |
| Heildarþýði                                                                      | 6% (N=139) | 28% (N=279)                                                   | 21% (15%, 28%) <sup>c</sup>                                  |
| Ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi, JAK-hemli eða S1PRM <sup>f</sup> | 9% (N=79)  | 36% (N=164)                                                   | 27% (18%, 37%)                                               |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi, JAK-hemli og/eða S1PRM brást <sup>g</sup>   | 4% (N=56)  | 16% (N=112)                                                   | 12% (3%, 20%)                                                |

| <b>Hlé á einkennum<sup>d</sup></b>                                               |             |             |                             |
|----------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|-----------------------------|
| Heildarþýði                                                                      | 21% (N=139) | 51% (N=279) | 30% (22%, 39%) <sup>e</sup> |
| Ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi, JAK-hemli eða S1PRM <sup>f</sup> | 25% (N=79)  | 59% (N=164) | 34% (22%, 46%)              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi, JAK-hemli og/eða S1PRM brást <sup>g</sup>   | 14% (N=56)  | 41% (N=112) | 26% (13%, 39%)              |
| <b>Græðsla skv. holsjárskoðun<sup>h</sup></b>                                    |             |             |                             |
| Heildarþýði                                                                      | 13% (N=139) | 37% (N=279) | 24% (17%, 32%) <sup>e</sup> |
| Ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi, JAK-hemli eða S1PRM <sup>f</sup> | 18% (N=79)  | 46% (N=164) | 28% (17%, 40%)              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi, JAK-hemli og/eða S1PRM brást <sup>g</sup>   | 7% (N=56)   | 24% (N=112) | 16% (6%, 26%)               |
| <b>Klínísk svörun<sup>i</sup></b>                                                |             |             |                             |
| Heildarþýði                                                                      | 35% (N=139) | 66% (N=279) | 31% (22%, 40%) <sup>e</sup> |
| Ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi, JAK-hemli eða S1PRM <sup>f</sup> | 42% (N=79)  | 71% (N=164) | 30% (17%, 43%)              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi, JAK-hemli og/eða S1PRM brást <sup>g</sup>   | 25% (N=56)  | 57% (N=112) | 31% (17%, 45%)              |
| <b>Slímhúðargræðsla skv. vefjafræðilegri holsjárskoðun<sup>j</sup></b>           |             |             |                             |
| Heildarþýði                                                                      | 11% (N=139) | 30% (N=279) | 20% (12%, 27%) <sup>e</sup> |
| Ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi, JAK-hemli eða S1PRM <sup>f</sup> | 14% (N=79)  | 38% (N=164) | 25% (14%, 35%)              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi, JAK-hemli og/eða S1PRM brást <sup>g</sup>   | 7% (N=56)   | 19% (N=112) | 11% (1%, 20%)               |

<sup>a</sup> Guselkumab 400 mg innleiðsluskammtur undir húð í viku 0, viku 4 og viku 8

<sup>b</sup> Leiðrétti meðferðarmunurinn og öryggisbil (CI) var byggt á sameiginlegum áhættumun með lagskiptri Mantel-Haenszel aðferð m.t.t. líkamsþyngdar og Sato dreifnimati. Lagskiptu breyturarnar sem voru notaðar voru svörun fyrir meðferðar með líffræðilegu lyfi, JAK-hemli og/eða S1PRM sem brást (Já eða Nei) og Mayo undirskori í upphafi skv. holsjárskoðun (miðlungs [2] eða veruleg [3]).

<sup>c</sup> Undirskor fyrir tíðni hægðalosunar sem var 0 eða 1 og jókst ekki frá upphafsgildi, undirskor fyrir blæðingu úr endaþarmi sem var 0 og undirskor holsjárskoðunar sem var 0 eða 1 með engum auðertanleika

<sup>d</sup> Undirskor fyrir tíðni hægðalosunar sem var 0 eða 1 og jókst ekki frá upphafsgildi innleiðslu og undirskor fyrir blæðingu úr endaþarmi sem var 0

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

<sup>f</sup> Að auki voru 4 sjúklingar í lyfleysuhópnum og 3 sjúklingar í hópnum sem fékk guselkumab sem höfðu áður verið útsettir fyrir líffræðilegu lyfi, JAK-hemli eða S1PRM sem ekki hafði brugðist

<sup>g</sup> Felur í sér ófullnægjandi svörun, minnkaða svörun eða meðferð þoldist ekki með líffræðilegu lyfi (TNF-hemlum, vedolizumab), JAK-hemli og/eða S1PRM við sáraristilbólgu

<sup>h</sup> Undirskor holsjárskoðunar sem var 0 eða 1 með engum auðertanleika

<sup>i</sup> Lækkun frá upphafsgildi á aðlöguðu Mayo skori um  $\geq 30\%$  og  $\geq 2$  stig með annaðhvort  $\geq 1$  stigs lækkun frá upphafsgildi á undirskori fyrir blæðingu úr endaþarmi eða undirskor sem var 0 eða 1 fyrir blæðingu úr endaþarmi

<sup>j</sup> Undirskor holsjárskoðunar sem var 0 eða 1 með engum auðertanleika og Geboes skor sem var  $\leq 3,1$  (sem bendir til íferð daufkyrninga í  $<5\%$  kirtilkýla, engin eyðing kirtilkýla og engin fleiður, sár eða græðsluvefur)

**Tafla 6: Hlutfall sjúklinga sem náði endapunkti verkunar í viku 24 í ASTRO**

| Endapunktur                                                                      | Lyfleysa %  | Guselkumab 400 mg innleiðsluskammtur undir húð→ 100 mg á 8 vikna fresti með inndælingu undir húð <sup>a</sup> % | Guselkumab 400 mg innleiðsluskammtur undir húð→ 200 mg á 4 vikna fresti með inndælingu undir húð <sup>b</sup> % | Meðferðarmunur samanborið við lyfleysu (95% CI) <sup>c</sup> |                             |
|----------------------------------------------------------------------------------|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------------------|
|                                                                                  |             |                                                                                                                 |                                                                                                                 | Guselkumab 100 mg                                            | Guselkumab 200 mg           |
| Klínískt sjúkdómshlé <sup>d</sup>                                                |             |                                                                                                                 |                                                                                                                 |                                                              |                             |
| Heildarþýði                                                                      | 9% (N=139)  | 35% (N=139)                                                                                                     | 36% (N=140)                                                                                                     | 26% (17%, 35%) <sup>e</sup>                                  | 27% (18%, 36%) <sup>e</sup> |
| Ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi, JAK-hemli eða S1PRM <sup>f</sup> | 13% (N=79)  | 49% (N=81)                                                                                                      | 43% (N=83)                                                                                                      | 37% (24%, 50%)                                               | 31% (18%, 44%)              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi, JAK-hemli og/eða S1PRM brást <sup>g</sup>   | 5% (N=56)   | 16% (N=57)                                                                                                      | 27% (N=55)                                                                                                      | 10% (-1%, 21%)                                               | 21% (9%, 34%)               |
| Græðsla skv. holskjárskoðun <sup>h</sup>                                         |             |                                                                                                                 |                                                                                                                 |                                                              |                             |
| Heildarþýði                                                                      | 12% (N=139) | 40% (N=139)                                                                                                     | 45% (N=140)                                                                                                     | 28% (18%, 38%) <sup>e</sup>                                  | 33% (23%, 42%) <sup>e</sup> |
| Ekki fengið áður meðferð með líffræðilegu lyfi, JAK-hemli eða S1PRM <sup>f</sup> | 18% (N=79)  | 54% (N=81)                                                                                                      | 52% (N=83)                                                                                                      | 37% (23%, 51%)                                               | 34% (21%, 48%)              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi, JAK-hemli og/eða S1PRM brást <sup>g</sup>   | 5% (N=56)   | 19% (N=57)                                                                                                      | 36% (N=55)                                                                                                      | 13% (1%, 25%)                                                | 30% (17%, 44%)              |

<sup>a</sup> Guselkumab 400 mg innleiðsluskammtur undir húð í viku 0, 4 og 8 og síðan guselkumab 100 mg viðhaldsskammtur undir húð á 8 vikna fresti

<sup>b</sup> Guselkumab 400 mg innleiðsluskammtur undir húð í viku 0, 4 og 8 og síðan guselkumab 200 mg viðhaldsskammtur undir húð á 4 vikna fresti

<sup>c</sup> Leiðrétti meðferðarmunurinn og öryggisbil (CI) var byggt á sameiginlegum áhættumun með lagskiptri Mantel-Haenszel aðferð m.t.t. líkamspýngdar og Sato dreifnimati. Lagskiptu breytunar sem voru notaðar voru svörun fyrri meðferðar með líffræðilegu lyfi, JAK-hemli og/eða S1PRM sem brást (Já eða Nei) og Mayo undirskori í upphafi skv. holskjárskoðun (miðlungs [2] eða veruleg [3]).

<sup>d</sup> Undirskor fyrir tíðni hægðalosunar sem var 0 eða 1 og jókst ekki frá upphafsgildi, undirskor fyrir blæðingu úr endaparmi sem var 0 og undirskor holskjárskoðunar sem var 0 eða 1 með engum auðertanleika

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

<sup>f</sup> Að auki voru 4 sjúklingar í lyfleysuhópnum, 1 sjúklingur í hópnum sem fékk guselkumab 100 mg og 2 sjúklingar í hópnum sem fékk guselkumab 200 mg sem höfðu áður verið útsettir fyrir líffræðilegu lyfi, JAK-hemli eða S1PRM sem ekki hafði brugðist

<sup>g</sup> Felur í sér ófullnægjandi svörun, minnkaða svörun eða meðferð þoldist ekki með líffræðilegu lyfi (TNF-hemlum, vedolizumab), JAK-hemli og/eða S1PRM við sáraristilbólgu

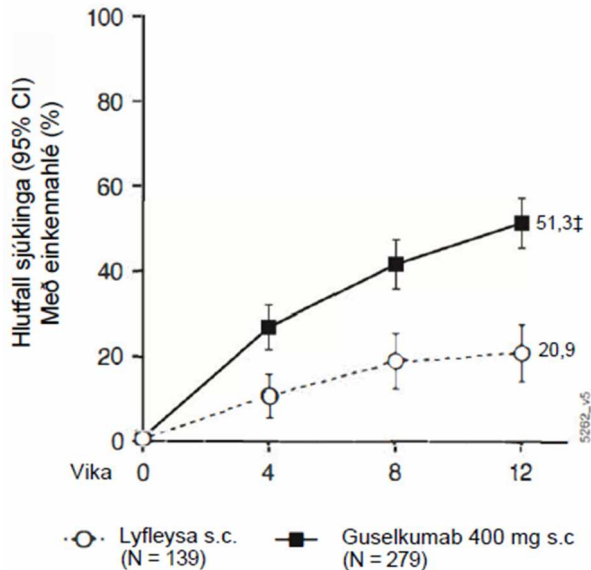
<sup>h</sup> Undirskor holskjárskoðunar sem var 0 eða 1 með engum auðertanleika



### Timabil einkennahlés

Í ASTRO náði herra hlutfall sjúklinga í hópnum sem fékk meðferð með guselkumabi einkennahléi samanborið við lyfleysuhópinn þar sem einkennahlé var skilgreint sem undirskor 0 eða 1 fyrir tíðni hægðalosunar og engin aukning frá upphafsgildi og undirskor 0 fyrir blæðingu úr endaparmi sem rannsakað var út viku 12 (mynd 2):

**Mynd 2: Hlutfall sjúklinga með einkennahlé út viku 12 í ASTRO**



†p<0,001

### *Undirskor fyrir blæðingu úr endaparmi og tíðni hægðalosunar*

Greint var frá lækun undirskora fyrir blæðingu úr endaparmi og tíðni hægðalosunar strax í viku 2 hjá sjúklingum sem fengu meðferð með guselkumabi samanborið við lyfleysu.

### *Holsjárskoðun og vefjafræðilegt mat*

Vefjafræðilegt sjúkdómshlé í viku 12 náðist hjá 44% sjúklinga sem fengu meðferð með guselkumabi 400 mg innleiðsluskammti undir húð samanborið við 20% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Eðlilegt ástand samkvæmt holsjárskoðun í viku 24 náðist hjá 21% sjúklinga sem fékk meðferð með guselkumabi 400 mg innleiðsluskammti undir húð fylgt eftir með guselkumabi 100 mg gefið með inndælingu undir húð í viku 16 og eftir það á 8 vikna fresti, og hjá 26% sjúklinga sem fengu meðferð með guselkumabi 200 mg gefið með inndælingu undir húð í viku 12 og á 4 vikna fresti eftir það, samanborið við 4% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

### *Kviðverkur og brýn hægðapörf*

Hærra hlutfall sjúklinga sem fékk meðferð með guselkumabi 400 mg innleiðsluskammti undir húð samanborið við lyfleysu fékk engan kviðverk (56% samanborið við 31%) og enga brýna hægðapörf (49% samanborið við 24%) í viku 12.

### *Heilsutengd lífsgæði*

Sérstakt sjúkdómsmat m.t.t. heilsutengdra lífsgæða var framkvæmt samkvæmt IBDQ. Hærra hlutfall sjúklinga sem var í hópnum sem fékk samsetta meðferð með guselkumabi 400 mg undir húð (61%) náði sjúkdómshléi samkvæmt IBDQ í viku 12 samanborið við lyfleysuhópinn (34%).

### Crohns-sjúkdómur

Öryggi og verkun guselkumabs var metið í þremur 3. stigs klínískum rannsóknum hjá fullorðnum sjúklingum með miðlungs eða verulega virkan Crohns-sjúkdóm sem sýndu ófullnægjandi svörun, minnkaða svörun eða þöldu ekki barkstera, hefðbundna meðferð með ónæmistemprandi lyfjum (AZA, 6-MP, MTX) eða meðferð með líffræðilegum lyfjum (TNF-hemlum eða vedolizumabi): Tveimur samskonar, 48 vikna, fjölsetra, slembiröðuðum, tvíblindum, rannsóknum með samanburði við

lyfleysu, virkum samanburði (ustekinumab) og samhliða hópum (GALAXI 2 og GALAXI 3) sem voru eins hannaðar og einni 24 vikna, fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri, rannsókn með samanburði við lyfleysu og samhliða hópi (GRAVITI). Allar rannsóknirnar þrjár voru hannaðar á þann hátt að sjúklingar fengu sömu meðferð allan tímann meðan á rannsókn stóð. Sjúklingar sem var slembiraðað til að fá guselkumab (eða ustekinumab í GALAXI 2 og GALAXI 3) héldu áfram í þeirri meðferð meðan á rannsókninni stóð.

#### *GALAXI 2 og GALAXI 3*

Í 3. stigs rannsóknunum GALAXI 2 og GALAXI 3 var miðlungs eða verulega virkur Crohns-sjúkdómur skilgreindur sem CDAI-skor (Crohn's Disease Activity Index score) sem nam  $\geq 220$  og  $\leq 450$  og SES-CD-skor (Simple Endoscopic Score for CD) sem nam  $\geq 6$  (eða  $\geq 4$  hjá sjúklingum með einangraðan sjúkdóm í dausgörn). Önnur viðmið í GALAXI 2/3 voru m.a. skor fyrir meðaltíðni hægðalosunar á dag sem nam  $> 3$  eða meðalskor kviðverkja á dag sem nam  $> 1$ .

Í GALAXI 2 og GALAXI 3 rannsóknunum var sjúklingum slembiraðað í hlutfallinu 2:2:2:1 til að fá 200 mg innleiðsluskammt af guselkumabi í bláæð í viku 0, 4 og 8, og síðan 200 mg viðhaldsskammt af guselkumabi undir húð á fjögurra vikna fresti; eða 200 mg innleiðsluskammt af guselkumabi í bláæð í viku 0, 4 og 8, og síðan 100 mg viðhaldsskammt af guselkumabi undir húð á átta vikna fresti; eða innleiðsluskammt af ustekinumabi í bláæð sem nam u.þ.b. 6 mg/kg í viku 0 og síðan 90 mg viðhaldsskammt af ustekinumabi undir húð á átta vikna fresti; eða lyfleysu. Þeir sem fengu lyfleysu og sýndu ekki svörun fengu ustekinumab frá og með viku 12.

Alls var 1.021 sjúklingur metinn í GALAXI 2 (n = 508) og GALAXI 3 (n = 513). Miðgildi aldurs var 34 ár (á bilinu 18 til 83 ára); 57,6% voru karlar og 74,3% voru hvítir, 21,3% asískir og 1,5% svartir.

Í GALAXI 2 hafði fyrri meðferð brugðist hjá 52,8% sjúklinga með a.m.k. einni meðferð með líffræðilegum lyfjum (50,6% þoldu ekki a.m.k. eina fyrri meðferð með TNF $\alpha$ -hemlum eða meðferðin hafði brugðist, 7,5% þoldu ekki fyrri meðferð með vedolizumabi eða meðferðin hafði brugðist), 41,9% höfðu ekki fengið líffræðileg lyf áður og 5,3% höfðu fengið líffræðileg lyf áður en meðferðin hafði ekki brugðist. Í upphafi voru 37,4% sjúklinga á barksterum til inntöku og 29,9% voru á hefðbundnum ónæmistemprandi lyfjum.

Í GALAXI 3 hafði fyrri meðferð brugðist hjá 51,9% sjúklinga með a.m.k. einni meðferð með líftefnalyfjum (50,3% þoldu ekki a.m.k. eina fyrri meðferð með TNF $\alpha$ -hemlum eða meðferðin hafði brugðist, 9,6% þoldu ekki fyrri meðferð með vedolizumabi eða meðferðin hafði brugðist), 41,5% höfðu ekki fengið líffræðileg lyf áður og 6,6% höfðu fengið líffræðileg lyf áður en meðferðin hafði ekki brugðist. Í upphafi voru 36,1% sjúklinga á barksterum til inntöku og 30,2% voru á hefðbundnum ónæmistemprandi lyfjum.

Niðurstöður samhliða aðalendapunkta og helstu aukaendapunkta samanborið við lyfleysu í GALAXI 2 og GALAXI 3 er að finna í töflu 7 (vika 12) og 8 (vika 48). Niðurstöður helstu aukaendapunkta í viku 48 samanborið við ustekinumab er að finna í töflu 9 og 10.

**Tafla 7: Hlutfall sjúklinga sem náði samhliða aðalendapunktum og helstu aukaendapunktum verkunar með guselkumabi samanborið við lyfleysu í viku 12 í GALAXI 2 og GALAXI 3**

|                                                        | GALAXI 2      |                                                                        | GALAXI 3      |                                                                        |
|--------------------------------------------------------|---------------|------------------------------------------------------------------------|---------------|------------------------------------------------------------------------|
|                                                        | Lyfleysa<br>% | Innleiðslu-<br>meðferð í<br>bláæð með<br>guselkumabi <sup>a</sup><br>% | Lyfleysa<br>% | Innleiðslu-<br>meðferð í<br>bláæð með<br>guselkumabi <sup>a</sup><br>% |
| <b>Samhliða aðalendapunktur verkunar</b>               |               |                                                                        |               |                                                                        |
| <b>Klínískt sjúkdómshlé<sup>b</sup> í viku 12</b>      |               |                                                                        |               |                                                                        |
| Heildarþýði                                            | 22% (N = 76)  | 47% <sup>i</sup> (N = 289)                                             | 15% (N = 72)  | 47% <sup>i</sup> (N = 293)                                             |
| Höfðu ekki fengið<br>líffræðileg lyf áður <sup>c</sup> | 18% (N = 34)  | 50% (N = 121)                                                          | 15% (N = 27)  | 50% (N = 123)                                                          |

|                                                             |              |                            |              |                            |
|-------------------------------------------------------------|--------------|----------------------------|--------------|----------------------------|
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi brást <sup>d</sup>      | 23% (N = 39) | 45% (N = 150)              | 15% (N = 39) | 47% (N = 150)              |
| <b>Svörun skv. holsjárskoðun<sup>e</sup> í viku 12</b>      |              |                            |              |                            |
| Heildarþýði                                                 | 11% (N = 76) | 38% <sup>i</sup> (N = 289) | 14% (N = 72) | 36% <sup>i</sup> (N = 293) |
| Höfðu ekki fengið líffræðileg lyf áður <sup>c</sup>         | 15% (N = 34) | 51% (N = 121)              | 22% (N = 27) | 41% (N = 123)              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi brást <sup>d</sup>      | 5% (N = 39)  | 27% (N = 150)              | 8% (N = 39)  | 31% (N = 150)              |
| <b>Helstu aukaendapunktur verkunar</b>                      |              |                            |              |                            |
| <b>Sjúkdómshlé skv. PRO-2<sup>f</sup> í viku 12</b>         |              |                            |              |                            |
| Heildarþýði                                                 | 21% (N = 76) | 43% <sup>i</sup> (N = 289) | 14% (N = 72) | 42% <sup>i</sup> (N = 293) |
| Höfðu ekki fengið líffræðileg lyf áður <sup>c</sup>         | 24% (N = 34) | 43% (N = 121)              | 15% (N = 27) | 47% (N = 123)              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi brást <sup>d</sup>      | 13% (N = 39) | 41% (N = 150)              | 13% (N = 39) | 39% (N = 150)              |
| <b>Þreytusvörun<sup>g</sup> í viku 12</b>                   |              |                            |              |                            |
| Heildarþýði                                                 | 29% (N = 76) | 45% <sup>j</sup> (N = 289) | 18% (N = 72) | 43% <sup>i</sup> (N = 293) |
| Höfðu ekki fengið líffræðileg lyf áður <sup>c</sup>         | 32% (N = 34) | 48% (N = 121)              | 19% (N = 27) | 46% (N = 123)              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi brást <sup>d</sup>      | 26% (N = 39) | 41% (N = 150)              | 18% (N = 39) | 43% (N = 150)              |
| <b>Sjúkdómshlé skv. holsjárskoðun<sup>h</sup> í viku 12</b> |              |                            |              |                            |
| Heildarþýði                                                 | 1% (N = 76)  | 15% (N = 289)              | 8% (N = 72)  | 16% (N = 293)              |
| Höfðu ekki fengið líffræðileg lyf áður <sup>c</sup>         | 3% (N = 34)  | 22% (N = 121)              | 19% (N = 27) | 25% (N = 123)              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi brást <sup>d</sup>      | 0% (N = 39)  | 9% (N = 150)               | 0% (N = 39)  | 9% (N = 150)               |

<sup>a</sup> Innleiðslumeðferð með 200 mg af guselkumabi í bláæð í viku 0, viku 4 og viku 8 – Tveimur hópum sem fengu meðferð með guselkumabi var blandað saman í þessum dálk þar sem sjúklingarnir fengu sömu innleiðsluskammta í bláæð fyrir viku 12.

<sup>b</sup> Klínískt sjúkdómshlé er skilgreint sem CDAI-skor < 150.

<sup>c</sup> Til viðbótar höfðu 9 sjúklingar í hópnum sem fékk lyfleysu og 38 sjúklingar í hópnum sem fékk 200 mg af guselkumabi í bláæð áður fengið meðferð með líffræðilegum lyfjum án meðferðarbrests.

<sup>d</sup> Felur í sér ófullnægjandi svörun, minnkaða svörun eða meðferð við Crohns-sjúkdómi með líffræðilegu lyfi (TNF-hemlum eða vedolizumabi) sem þoldist ekki.

<sup>e</sup> Svörun skv. holsjárskoðun er skilgreind sem  $\geq 50\%$  framför frá upphafi á SES-CD-skori eða SES-CD-skor  $\leq 2$ .

<sup>f</sup> Sjúkdómshlé skv. PRO-2 er skilgreint sem meðalskor kviðverkja á dag 1 eða lægra og skor fyrir meðaltíðni hægðalosunar á dag 3 eða lægra og engin versnun kviðverkja eða tíðni hægðalosunar frá upphafi.

<sup>g</sup> Þreytusvörun er skilgreind sem framför sem nemur  $\geq 7$  stigum skv. PROMIS Fatigue Short Form 7a.

<sup>h</sup> Sjúkdómshlé skv. holsjárskoðun er skilgreint sem SES-CD-skor  $\leq 2$ .

<sup>i</sup>  $p < 0,001$

<sup>j</sup>  $p < 0,05$

**Tafla 8: Hlutfall sjúklinga sem náði helstu aukaendapunktum verkunar með guselkumabi samanborið við lyfleysu í viku 48 í GALAXI 2 og GALAXI 3**

|                                                                            | GALAXI 2        |                                                                                                            |                                                                                                            | GALAXI 3          |                                                                                                            |                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                            | Lyfleysa        | Innleiðslu-meðferð í bláæð með guselkumabi → 100 mg á 8 vikna fresti með inndælingu undir húð <sup>a</sup> | Innleiðslu-meðferð í bláæð með guselkumabi → 200 mg á 4 vikna fresti með inndælingu undir húð <sup>b</sup> | Lyfleysa (N = 72) | Innleiðslu-meðferð í bláæð með guselkumabi → 100 mg á 8 vikna fresti með inndælingu undir húð <sup>a</sup> | Innleiðslu-meðferð í bláæð með guselkumabi → 200 mg á 4 vikna fresti með inndælingu undir húð <sup>b</sup> |
| <b>Klínískt sjúkdómshlé án barkstera<sup>c</sup> í viku 48<sup>f</sup></b> |                 |                                                                                                            |                                                                                                            |                   |                                                                                                            |                                                                                                            |
| Heildarþýði                                                                | 12%<br>(N = 76) | 45% <sup>e</sup><br>(N = 143)                                                                              | 51% <sup>e</sup><br>(N = 146)                                                                              | 14%<br>(N = 72)   | 44% <sup>e</sup><br>(N = 143)                                                                              | 48% <sup>e</sup><br>(N = 150)                                                                              |
| <b>Svörun skv. holsjárskoðun<sup>d</sup> í viku 48<sup>f</sup></b>         |                 |                                                                                                            |                                                                                                            |                   |                                                                                                            |                                                                                                            |
| Heildarþýði                                                                | 7%<br>(N = 76)  | 38% <sup>e</sup><br>(N = 143)                                                                              | 38% <sup>e</sup><br>(N = 146)                                                                              | 6%<br>(N = 72)    | 33% <sup>e</sup><br>(N = 143)                                                                              | 36% <sup>e</sup><br>(N = 150)                                                                              |

<sup>a</sup> Innleiðslumeðferð í bláæð með 200 mg af guselkumabi í viku 0, viku 4 og viku 8 og síðan 100 mg af guselkumabi undir húð á átta vikna fresti eftir það í allt að 48 vikur.

<sup>b</sup> Innleiðslumeðferð í bláæð með 200 mg af guselkumabi í viku 0, viku 4 og viku 8 og síðan 200 mg af guselkumabi undir húð á fjögurra vikna fresti eftir það í allt að 48 vikur.

<sup>c</sup> Klínískt sjúkdómshlé án barkstera er skilgreint sem CDAL-skor < 150 í viku 48 og engin notkun barkstera í viku 48.

<sup>d</sup> Svörun skv. holsjárskoðun er skilgreind sem ≥ 50% framför frá upphafi á SES-CD-skori eða SES-CD-skor ≤ 2.

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

<sup>f</sup> Þátttakendur sem náðu ófullnægjandi svörunarviðmiði í viku 12 töldust ekki svara meðferð í viku 48 óháð meðferðararmi.

**Tafla 9: Hlutfall sjúklinga sem náði helstu aukaendapunktum verkunar með guselkumabi samanborið við ustekinumab í viku 48 í GALAXI 2 og GALAXI 3**

|                                                                                          | GALAXI 2                                                                                                              |                                                                                                            |                                                                                                            | GALAXI 3                                                                                                              |                                                                                                            |                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                          | Innleiðslu-meðferð í bláæð með 6 mg/kg af ustekinumabi → 90 mg á 8 vikna fresti með inndælingu undir húð <sup>a</sup> | Innleiðslu-meðferð í bláæð með guselkumabi → 100 mg á 8 vikna fresti með inndælingu undir húð <sup>b</sup> | Innleiðslu-meðferð í bláæð með guselkumabi → 200 mg á 4 vikna fresti með inndælingu undir húð <sup>c</sup> | Innleiðslu-meðferð í bláæð með 6 mg/kg af ustekinumabi → 90 mg á 8 vikna fresti með inndælingu undir húð <sup>a</sup> | Innleiðslu-meðferð í bláæð með guselkumabi → 100 mg á 8 vikna fresti með inndælingu undir húð <sup>b</sup> | Innleiðslu-meðferð í bláæð með guselkumabi → 200 mg á 4 vikna fresti með inndælingu undir húð <sup>c</sup> |
| <b>Klínískt sjúkdómshlé í viku 48 og svörun skv. holsjárskoðun<sup>d</sup> í viku 48</b> |                                                                                                                       |                                                                                                            |                                                                                                            |                                                                                                                       |                                                                                                            |                                                                                                            |
| Heildarþýði                                                                              | 39%<br>(N = 143)                                                                                                      | 42%<br>(N = 143)                                                                                           | 49%<br>(N = 146)                                                                                           | 28%<br>(N = 148)                                                                                                      | 41% <sup>k</sup><br>(N = 143)                                                                              | 45% <sup>k</sup><br>(N = 150)                                                                              |
| <b>Svörun skv. holsjárskoðun<sup>e</sup> í viku 48<sup>l</sup></b>                       |                                                                                                                       |                                                                                                            |                                                                                                            |                                                                                                                       |                                                                                                            |                                                                                                            |
| Heildarþýði                                                                              | 42%<br>(N = 143)                                                                                                      | 49%<br>(N = 143)                                                                                           | 56%<br>(N = 146)                                                                                           | 32%<br>(N = 148)                                                                                                      | 47%<br>(N = 143)                                                                                           | 49%<br>(N = 150)                                                                                           |
| <b>Sjúkdómshlé skv. holsjárskoðun<sup>f</sup> í viku 48</b>                              |                                                                                                                       |                                                                                                            |                                                                                                            |                                                                                                                       |                                                                                                            |                                                                                                            |
| Heildarþýði                                                                              | 20%<br>(N = 143)                                                                                                      | 27%<br>(N = 143)                                                                                           | 24%<br>(N = 146)                                                                                           | 13%<br>(N = 148)                                                                                                      | 24% <sup>k</sup><br>(N = 143)                                                                              | 19%<br>(N = 150)                                                                                           |
| <b>Klínískt sjúkdómshlé<sup>g</sup> í viku 48</b>                                        |                                                                                                                       |                                                                                                            |                                                                                                            |                                                                                                                       |                                                                                                            |                                                                                                            |
| Heildarþýði                                                                              | 65%<br>(N = 143)                                                                                                      | 64%<br>(N = 143)                                                                                           | 75%<br>(N = 146)                                                                                           | 61%<br>(N = 148)                                                                                                      | 66%<br>(N = 143)                                                                                           | 66%<br>(N = 150)                                                                                           |
| <b>Klínískt sjúkdómshlé án barkstera<sup>h</sup> í viku 48<sup>l</sup></b>               |                                                                                                                       |                                                                                                            |                                                                                                            |                                                                                                                       |                                                                                                            |                                                                                                            |
| Heildarþýði                                                                              | 61%<br>(N = 143)                                                                                                      | 63%<br>(N = 143)                                                                                           | 71%<br>(N = 146)                                                                                           | 59%<br>(N = 148)                                                                                                      | 64%<br>(N = 143)                                                                                           | 64%<br>(N = 150)                                                                                           |

| <b>Varanlegt klínískt sjúkdómshlé<sup>i</sup> í viku 48</b> |                  |                  |                  |                  |                  |                  |
|-------------------------------------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Heildarþýði                                                 | 45%<br>(N = 143) | 46%<br>(N = 143) | 52%<br>(N = 146) | 39%<br>(N = 148) | 50%<br>(N = 143) | 49%<br>(N = 150) |
| <b>Sjúkdómshlé skv. PRO-2<sup>j</sup> í viku 48</b>         |                  |                  |                  |                  |                  |                  |
| Heildarþýði                                                 | 59%<br>(N = 143) | 60%<br>(N = 143) | 69%<br>(N = 146) | 53%<br>(N = 148) | 58%<br>(N = 143) | 56%<br>(N = 150) |

- <sup>a</sup> Innleiðslumeðferð í bláæð með 6 mg/kg af ustekinumabi í viku 0 og síðan 90 mg af ustekinumabi undir húð á átta vikna fresti eftir það í allt að 48 vikur.
- <sup>b</sup> Innleiðslumeðferð í bláæð með 200 mg af guselkumabi í viku 0, viku 4 og viku 8, og síðan 100 mg af guselkumabi undir húð á átta vikna fresti eftir það í allt að 48 vikur.
- <sup>c</sup> Innleiðslumeðferð í bláæð með 200 mg af guselkumabi í viku 0, viku 4 og viku 8, og síðan 200 mg af guselkumabi undir húð á fjögurra vikna fresti eftir það í allt að 48 vikur.
- <sup>d</sup> Samsett gildi fyrir klínískt sjúkdómshlé og svörun skv. holsjárskoðun samkvæmt skilgreiningu hér á eftir.
- <sup>e</sup> Svörun skv. holsjárskoðun er skilgreind sem  $\geq 50\%$  framför frá upphafi á SES-CD-skori eða SES-CD-skor  $\leq 2$ .
- <sup>f</sup> Sjúkdómshlé skv. holsjárskoðun er skilgreint sem SES-CD-skor  $\leq 2$ .
- <sup>g</sup> Klínískt sjúkdómshlé er skilgreint sem CDAI-skor  $< 150$ .
- <sup>h</sup> Klínískt sjúkdómshlé án barkstera er skilgreint sem CDAI-skor  $< 150$  í viku 48 og engin notkun barkstera í viku 48.
- <sup>i</sup> Varanlegt klínískt sjúkdómshlé er skilgreint sem CDAI-skor  $< 150$  í  $\geq 80\%$  af öllum komum frá viku 12 til viku 48 (a.m.k. 8 af 10 komum) og það verður að fela í sér viku 48.
- <sup>j</sup> Sjúkdómshlé skv. PRO-2 er skilgreint sem meðalskor kviðverkja á dag 1 eða lægra og skor fyrir meðaltíðni hægðalosunar á dag 3 eða lægra og engin versnun kviðverkja eða tíðni hægðalosunar frá upphafi.
- <sup>k</sup>  $p < 0,05$
- <sup>l</sup> Svörun í viku 48 var metin án tillits til klínískrar svörunar í viku 12

**Tafla 10: Hlutfall sjúklinga sem náði endapunktum verkunar með guselkumabi samanborið við ustekinumab í viku 48 í sameinuðum GALAXI 2 og GALAXI 3**

|                                                                                          | <b>Innleiðslumeðferð í bláæð með 6 mg/kg af ustekinumabi → 90 mg á 8 vikna fresti með inndælingu undir húð<sup>a</sup></b> | <b>Innleiðslumeðferð í bláæð með guselkumabi → 100 mg á 8 vikna fresti með inndælingu undir húð<sup>b</sup></b> | <b>Innleiðslumeðferð í bláæð með guselkumabi → 200 mg á 4 vikna fresti með inndælingu undir húð<sup>c</sup></b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Klínískt sjúkdómshlé í viku 48 og svörun skv. holsjárskoðun<sup>d</sup> í viku 48</b> |                                                                                                                            |                                                                                                                 |                                                                                                                 |
| Heildarþýði                                                                              | 34% (N = 291)                                                                                                              | 42% (N = 286)                                                                                                   | 47% (N = 296)                                                                                                   |
| Höfðu ekki fengið líffræðileg lyf áður <sup>e</sup>                                      | 43% (N = 121)                                                                                                              | 51% (N = 116)                                                                                                   | 55% (N = 128)                                                                                                   |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi brást <sup>f</sup>                                   | 26% (N = 156)                                                                                                              | 37% (N = 153)                                                                                                   | 41% (N = 147)                                                                                                   |
| <b>Svörun skv. holsjárskoðun<sup>g</sup> í viku 48</b>                                   |                                                                                                                            |                                                                                                                 |                                                                                                                 |
| Heildarþýði                                                                              | 37% (N = 291)                                                                                                              | 48% (N = 286)                                                                                                   | 53% (N = 296)                                                                                                   |
| Höfðu ekki fengið líffræðileg lyf áður <sup>e</sup>                                      | 43% (N = 121)                                                                                                              | 59% (N = 116)                                                                                                   | 59% (N = 128)                                                                                                   |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi brást <sup>f</sup>                                   | 31% (N = 156)                                                                                                              | 43% (N = 153)                                                                                                   | 47% (N = 147)                                                                                                   |

| <b>Sjúkdómshlé skv. holsjárskoðun<sup>h</sup> í viku 48</b> |               |               |               |
|-------------------------------------------------------------|---------------|---------------|---------------|
| Heildarþýði                                                 | 16% (N = 291) | 25% (N = 286) | 21% (N = 296) |
| Höfðu ekki fengið líffræðileg lyf áður <sup>e</sup>         | 19% (N = 121) | 34% (N = 116) | 27% (N = 128) |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi brást <sup>f</sup>      | 13% (N = 156) | 21% (N = 153) | 14% (N = 147) |
| <b>Klínískt sjúkdómshlé<sup>i</sup> í viku 48</b>           |               |               |               |
| Heildarþýði                                                 | 63% (N = 291) | 65% (N = 286) | 70% (N = 296) |
| Höfðu ekki fengið líffræðileg lyf áður <sup>e</sup>         | 75% (N = 121) | 73% (N = 116) | 77% (N = 128) |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi brást <sup>f</sup>      | 53% (N = 156) | 61% (N = 153) | 64% (N = 147) |

- <sup>a</sup> Innleiðslumeðferð í bláæð með 6 mg/kg af ustekinumabi í viku 0 og síðan 90 mg af ustekinumabi undir húð á átta vikna fresti eftir það í allt að 48 vikur.
- <sup>b</sup> Innleiðslumeðferð í bláæð með 200 mg af guselkumabi í viku 0, viku 4 og viku 8, og síðan 100 mg af guselkumabi undir húð á átta vikna fresti eftir það í allt að 48 vikur.
- <sup>c</sup> Innleiðslumeðferð í bláæð með 200 mg af guselkumabi í viku 0, viku 4 og viku 8, og síðan 200 mg af guselkumabi undir húð á fjögurra vikna fresti eftir það í allt að 48 vikur.
- <sup>d</sup> Samsett gildi fyrir klínískt sjúkdómshlé og svörun skv. holsjárskoðun samkvæmt skilgreiningu hér á eftir.
- <sup>e</sup> Til viðbótar höfðu 14 sjúklingar í hópnum sem fékk ustekinumab, 21 sjúklingur í hópnum sem fékk 200 mg af guselkumabi undir húð á fjögurra vikna fresti og 17 sjúklingar í hópnum sem fékk 100 mg af guselkumabi undir húð á átta vikna fresti áður fengið meðferð með líffræðilegum lyfjum án meðferðarþrests.
- <sup>f</sup> Felur í sér ófullnægjandi svörun, minnkaða svörun eða meðferð við Crohns-sjúkdómi með líffræðilegu lyfi (TNF-hemlum, vedolizumabi) sem þóldist ekki.
- <sup>g</sup> Svörun skv. holsjárskoðun er skilgreind sem  $\geq 50\%$  framför frá upphafi á SES-CD-skori eða SES-CD-skor  $\leq 2$ .
- <sup>h</sup> Sjúkdómshlé skv. holsjárskoðun er skilgreint sem SES-CD-skor  $\leq 2$ .
- <sup>i</sup> Klínískt sjúkdómshlé er skilgreint sem CDAI-skor  $< 150$ .

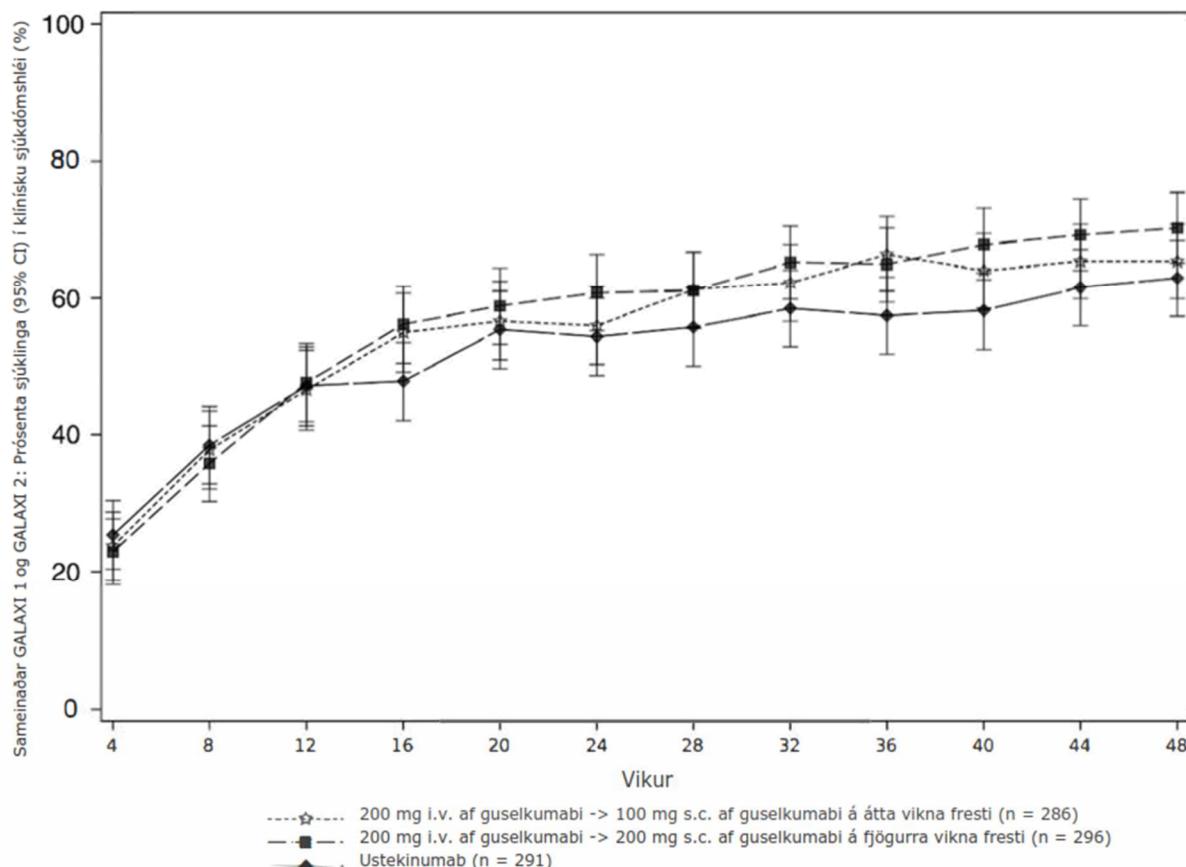
Í GALAXI 2 og GALAXI 3 var sýnt fram á verkun og öryggi guselkumabs með samfelldum hætti burtséð frá aldri, kyni, kynþætti og líkamsþyngd.

Í sameinaðri greiningu á undirþýði úr 3. stigs GALAXI rannsóknunum fengu sjúklingar með mikla bólgu þegar innleiðsluskömmun var lokið aukinn ávinning með 200 mg skammti af guselkumabi undir húð á 4 vikna fresti samanborið við 100 mg viðhaldsskammt undir húð á 8 vikna fresti. Klínískt marktækur munur kom fram milli hópanna tveggja sem fengu guselkumab meðal sjúklinga með CRP gildi  $> 5$  mg/l eftir innleiðsluskammta hvað varðar endapunktana klínískt sjúkdómshlé í viku 48 (100 mg undir húð á 8 vikna fresti: 54,1% samanborið við 200 mg undir húð á 4 vikna fresti: 71,0%), svörun skv. holsjárskoðun í viku 48 (100 mg undir húð á 8 vikna fresti: 36,5% samanborið við 200 mg undir húð á 4 vikna fresti: 50,5%) og sjúkdómshlé skv. PRO-2 í viku 48 (100 mg undir húð á 8 vikna fresti: 51,8% samanborið við 200 mg undir húð á 4 vikna fresti: 61,7%).

#### Klínískt sjúkdómshlé með tímanum

CDAI-skor voru skráð í hverri komu sjúklings. Hlutfall sjúklinga í klínísku sjúkdómshléi út viku 48 má sjá á mynd 3.

**Mynd 3: Hlutfall sjúklinga í klínísku sjúkdómshléi út viku 48 í sameinuðum GALAXI 2 og GALAXI 3**



### Heilsutengd lífsgæði

Í viku 12 koma fram meiri framför frá upphafi hjá hópunum sem fengu meðferð með guselkumabi en þeim sem fengu lyfleysu hvað varðar sérstakt mat á lífsgæðum í tengslum við bólgusjúkdóma í meltingarvegi skv. heildar IBDQ-skori. Þessar framfarir viðhéldust út viku 48 í báðum rannsóknum.

### GRAVITI

Í 3. stigs GRAVITI rannsókninni var miðlungs eða verulega virkur Crohns-sjúkdómur skilgreindur sem CDAI-skor sem nam  $\geq 220$  og  $\leq 450$  og SES-CD-skor sem nam  $\geq 6$  (eða  $\geq 4$  hjá sjúklingum með einangraðan sjúkdóm í dausgörn), og skor fyrir meðaltíðni hægðalosunar á dag sem nam  $\geq 4$  eða meðalskor kviðverkja á dag sem nam  $\geq 2$ .

Í GRAVITI var sjúklingum slembiraðað í hlutfallinu 1:1:1 til að fá innleiðslumeðferð undir húð með 400 mg af guselkumabi í viku 0, 4 og 8 og síðan viðhaldsmeðferð undir húð með 100 mg af guselkumabi á átta vikna fresti; eða innleiðslumeðferð undir húð með 400 mg af guselkumabi í viku 0, 4 og 8 og síðan viðhaldsmeðferð undir húð með 200 mg af guselkumabi á fjögurra vikna fresti; eða lyfleysu. Allir sjúklingarnir í lyfleysuhópnum sem náðu viðmiðum um úrlausnar meðferð fengu innleiðslumeðferð undir húð með 400 mg af guselkumabi í viku 16, 20 og 24 og síðan 100 mg af guselkumabi undir húð á átta vikna fresti.

Alls voru 347 sjúklingar metnir. Miðgildi aldurs sjúklinga var 36 ár (á bilinu 18 til 83 ára); 58,5% voru karlar og 66% töldust vera hvítir, 21,9% asískir og 2,6% svartir

Í GRAVITI hafði fyrri meðferð brugðist hjá 46,4% sjúklinga með a.m.k. einni meðferð með líffræðilegum lyfjum, 46,4% höfðu ekki fengið líffræðileg lyf áður og 7,2% höfðu fengið líffræðileg lyf áður en meðferðin hafði ekki brugðist. Í upphafi voru 29,7% sjúklinga á barksterum til inntöku og 28,5% voru á hefðbundnum ónæmisstyrandi lyfjum.

Niðurstöður samsettu aðalendapunktanna og helstu aukaendapunkta samanborið við lyfleysu í viku 12 er að finna í töflu 11.

**Tafla 11: Hlutfall sjúklinga sem náði sameigilegum aðalendapunktum og helstu aukaendapunktum verkunar með guselkumabi samanborið við lyfleysu í viku 12 í GRAVITI**

|                                                        | Lyfleysa      | Inndæling undir húð með 400 mg af guselkumabi <sup>a</sup> |
|--------------------------------------------------------|---------------|------------------------------------------------------------|
| <b>Samhliða aðalendapunktur verkunar</b>               |               |                                                            |
| <b>Klínískt sjúkdómshlé<sup>b</sup> í viku 12</b>      |               |                                                            |
| Heildarþýði                                            | 21% (N = 117) | 56% <sup>c</sup> (N = 230)                                 |
| Höfðu ekki fengið líffræðileg lyf áður <sup>d</sup>    | 25% (N = 56)  | 50% (N = 105)                                              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi brást <sup>e</sup> | 17% (N = 53)  | 60% (N = 108)                                              |
| <b>Svörun skv. holsjárskoðun<sup>f</sup> í viku 12</b> |               |                                                            |
| Heildarþýði                                            | 21% (N = 117) | 41% <sup>c</sup> (N = 230)                                 |
| Höfðu ekki fengið líffræðileg lyf áður <sup>d</sup>    | 27% (N = 56)  | 49% (N = 105)                                              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi brást <sup>e</sup> | 17% (N = 53)  | 33% (N = 108)                                              |
| <b>Helstu aukaendapunktur verkunar</b>                 |               |                                                            |
| <b>Klínísk svörun<sup>g</sup> í viku 12</b>            |               |                                                            |
| Heildarþýði                                            | 33% (N = 117) | 73% <sup>c</sup> (N = 230)                                 |
| Höfðu ekki fengið líffræðileg lyf áður <sup>d</sup>    | 38% (N = 56)  | 68% (N = 105)                                              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi brást <sup>e</sup> | 28% (N = 53)  | 78% (N = 108)                                              |
| <b>Sjúkdómshlé skv. PRO-2<sup>h</sup> í viku 12</b>    |               |                                                            |
| Heildarþýði                                            | 17% (N = 117) | 49% <sup>c</sup> (N = 230)                                 |
| Höfðu ekki fengið líffræðileg lyf áður <sup>d</sup>    | 18% (N = 56)  | 44% (N = 105)                                              |
| Fyrri meðferð með líffræðilegu lyfi brást <sup>e</sup> | 17% (N = 53)  | 52% (N = 108)                                              |

<sup>a</sup> 400 mg af guselkumabi undir húð í viku 0, viku 4 og viku 8

<sup>b</sup> Klínískt sjúkdómshlé: CDAI-skor < 150

<sup>c</sup> p < 0,001

<sup>d</sup> Til viðbótar höfðu 8 sjúklingar í hópnum sem fékk lyfleysu og 17 sjúklingar í hópnum sem fékk 400 mg af guselkumabi undir húð áður fengið meðferð með líffræðilegum lyfjum án meðferðarbrests.

<sup>e</sup> Felur í sér ófullnægjandi svörun, minnkaða svörun eða meðferð við Crohns-sjúkdómi með líffræðilegu lyfi (TNF-hemlum, vedolizumabi) sem þóldist ekki.

<sup>f</sup> Svörun skv. holsjárskoðun: ≥ 50% framför á SES-CD-skori frá upphafi.

<sup>g</sup> Klínísk svörun: ≥ 100 stiga lækkun frá upphafi á CDAI-skori eða CDAI-skor sem nam < 150.

<sup>h</sup> Sjúkdómshlé skv. PRO-2: Meðalskor kviðverkja á dag 1 eða lægra og skor fyrir meðaltíðni hægðalosunar á dag 3 eða lægra og engin versnun kviðverkja eða tíðni hægðalosunar frá upphafi.

Klínískt sjúkdómshlé í viku 24 kom fram hjá marktækt hærra hlutfalli sjúklinga sem fengu innleiðslumeðferð með 400 mg af guselkumabi undir húð og síðan 100 mg af guselkumabi undir húð á átta vikna fresti eða 200 mg af guselkumabi undir húð á fjögurra vikna fresti samanborið við lyfleysu (60,9% og 58,3% samanborið við 21,4% talið í sömu röð, bæði p-gildi < 0,001). Klínískt sjúkdómshlé í viku 48 náðist hjá 60% og 66,1% sjúklinga sem fengu innleiðslumeðferð með 400 mg af guselkumabi undir húð og síðan 100 mg af guselkumabi undir húð á átta vikna fresti eða 200 mg undir húð á fjögurra vikna fresti, talið í sömu röð (bæði p-gildi < 0,001 samanborið við lyfleysu).

Svörun skv. holsjárskoðun í viku 48 var náð hjá 44,3% og 51,3% sjúklinga sem fengu innleiðslumeðferð með 400 mg af guselkumabi undir húð og síðan 100 mg af guselkumabi undir húð á



átta vikna fresti eða 200 mg undir húð á fjögurra vikna fresti, talið í sömu röð (bæði p-gildi < 0,001 samanborið við lyfleysu).

#### Heilsutengd lífsgæði

Í GRAVITI kom fram meiri klínískt marktækur ávinningur hvað varðar sérstakt mat á lífsgæðum í tengslum við bólgusjúkdóma í meltingarvegi skv. heildar IBDQ-skori í viku 12 og viku 24 samanborið við lyfleysu.

#### Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á guselkumabi hjá einum eða fleiri undirhópum barna við sáraristilbólgu og Crohns-sjúkdómi (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

### **5.2 Lyfjahvörf**

#### Frásög

Eftir staka 100 mg inndælingu undir húð hjá heilbrigðum einstaklingum náði guselkumab meðaltals ( $\pm$  staðalfrávik) hámarksþéttni í sermi ( $C_{max}$ ) sem nam  $8,09 \pm 3,68$  mÍkróg/ml um það bil 5,5 dögum eftir skammt. Nýting guselkumabs eftir staka 100 mg inndælingu undir húð var metin um það bil 49% hjá heilbrigðum einstaklingum.

Jafnvægisþéttni guselkumabs í sermi hjá sjúklingum með skellusóra var náð í viku 20 eftir gjöf 100 mg af guselkumabi undir húð í viku 0 og 4 og á 8 vikna fresti eftir það. Meðaltals ( $\pm$  staðalfrávik) lágbéttni guselkumabs í sermi við jafnvægi í tveimur 3. stigs rannsóknum hjá sjúklingum með skellusóra var  $1,15 \pm 0,73$  mÍkróg/ml og  $1,23 \pm 0,84$  mÍkróg/ml.

Lyfjahvörf guselkumabs hjá sjúklingum með sóraliðagigt voru svipuð og hjá sjúklingum með sóra. Eftir gjöf 100 mg af guselkumabi undir húð í viku 0, 4 og á 8 vikna fresti eftir það var meðaltalslágbéttni guselkumabs í sermi við jafnvægi einnig um það bil 1,2 mÍkróg/ml. Eftir gjöf 100 mg af guselkumabi undir húð á 4 vikna fresti var meðaltalslágbéttni guselkumabs í sermi við jafnvægi um það bil 3,8 mÍkróg/ml.

Lyfjahvörf guselkumabs voru svipuð hjá sjúklingum með sáraristilbólgu og með Crohns-sjúkdóm. Eftir gjöf ráðlags 200 mg innleiðsluskammts af guselkumabi í bláæð í vikum 0, 4 og 8, var meðal hámarksþéttni guselkumabs í sermi í viku 8,  $68,27$  mÍkróg/ml hjá sjúklingum með sáraristilbólgu og  $70,5$  mÍkróg/ml hjá sjúklingum með Crohns-sjúkdóm.

Eftir gjöf ráðlags 400 mg innleiðsluskammts af guselkumabi undir húð í vikum 0, 4 og 8, var meðal hámarksþéttni guselkumabs í sermi í viku 8 metin sem  $28,8$  mÍkróg/ml hjá sjúklingum með sáraristilbólgu og  $27,7$  mÍkróg/ml hjá sjúklingum með Crohns-sjúkdóm. Altæk heildarútsetning (AUC) eftir ráðlagðan innleiðsluskammt var svipuð hvort sem um var að ræða innleiðsluskammt undir húð eða í bláæð.

Hjá sjúklingum með sáraristilbólgu var meðaltalslágbéttni guselkumabs í sermi við jafnvægi u.þ.b.  $1,4$  mÍkróg/ml eftir gjöf 100 mg viðhaldsskammts af guselkumabi undir húð á 8 vikna fresti og  $10,7$  mÍkróg/ml eftir gjöf guselkumabs 200 mg á 4 vikna fresti.

Hjá sjúklingum með Crohns-sjúkdóm var meðaltalslágbéttni guselkumabs í sermi u.þ.b.  $1,2$  mÍkróg/ml eftir gjöf 100 mg viðhaldsskammts af guselkumabi undir húð á 8 vikna fresti og  $10,1$  mÍkróg/ml eftir gjöf guselkumabs 200 mg á 4 vikna fresti.

#### Dreifing

Meðalgildi dreifingarrúmmáls í lokafasa ( $V_z$ ) eftir gjöf staks skammts í bláæð hjá heilbrigðum einstaklingum var um það bil 7 til 10 l í öllum rannsóknum.

## Umbrot

Nákvæmur umbrotsferill guselkumabs er ekki þekktur. Sem IgG einstofna mótefni manna er búist við því að guselkumab verði brotið niður í smærri peptíð og aminosýrur eftir niðurbrotsleiðum á sama hátt og innrænt IgG.

## Brotthvarf

Altæk meðalúthreinsun eftir gjöf staks skammts í bláæð hjá heilbrigðum einstaklingum var á bilinu 0,288 til 0,479 l/sólarhring í öllum rannsóknum. Meðalgildi helmingunartíma ( $t_{1/2}$ ) guselkumabs var um það bil 17 dagar hjá heilbrigðum einstaklingum og um það bil 15 til 18 dagar hjá sjúklingum með skellusóra í öllum rannsóknum og um það bil 17 dagar hjá sjúklingum með sáraristilbólgu eða Crohns-sjúkdóm.

Þýðisgreining lyfjahvarfa gaf til kynna að samhliðanotkun bólgueyðandi verkjalyfja (NSAID), azatíoprín, 6-MP, barkstera til inntöku og hefðbundinna tilbúinna sjúkdómstemprandi gigtarlyfja (csDMARD), svo sem metótrexats, hafði ekki áhrif á úthreinsun guselkumabs.

## Línulegt/ólínulegt samband

Altæk útsetning fyrir guselkumabi ( $C_{\max}$  og AUC) jókst um það bil í réttu hlutfalli við skammta eftir inndælingu undir húð með stökum skömmtum á bilinu 10 mg til 300 mg hjá heilbrigðum einstaklingum eða sjúklingum með skellusóra. Þétni guselkumabs í sermi var um það bil í réttu hlutfalli við skammta eftir gjöf í bláæð hjá sjúklingum með sáraristilbólgu eða Crohns-sjúkdóm.

## Börn

Lyfjahlvörf guselkumabs hjá börnum með sáraristilbólgu og Crohns-sjúkdóm hafa ekki verið ákvörðuð.

## Aldraðir

Engar sérstakar rannsóknir hafa verið gerðar hjá öldruðum. Af 1.384 sjúklingum með skellusóra sem voru útsettir fyrir guselkumabi í 3. stigs klínískum rannsóknum og voru teknir með í lyfjahvarfagreiningu voru 70 sjúklingar 65 ára eða eldri þar af 4 sjúklingar 75 ára eða eldri. Af 746 sjúklingum með soralíðagigt sem voru útsettir fyrir guselkumabi í 3. stigs klínískum rannsóknum voru alls 38 sjúklingar 65 ára eða eldri og engir sjúklingar voru 75 ára eða eldri. Af 859 sjúklingum með sáraristilbólgu sem fengu guselkumab í 2./3. stigs klínískum rannsóknum og voru teknir með í þýðisgreiningu lyfjahvarfa, voru alls 52 sjúklingar 65 ára eða eldri og 9 sjúklingar voru 75 ára eða eldri. Af 1.009 sjúklingum með Crohns-sjúkdóm sem voru útsettir fyrir guselkumabi í 3. stigs klínískum rannsóknum og voru teknir með í þýðisgreiningu lyfjahvarfa, voru alls 39 sjúklingar 65 ára eða eldri og 5 sjúklingar voru 75 ára eða eldri.

Þýðisgreining lyfjahvarfa hjá sjúklingum með skellusóra, soralíðagigt, sáraristilbólgu og Crohns-sjúkdóm gaf ekki til kynna greinilegar breytingar á CL/F sem metið var hjá sjúklingum  $\geq 65$  ára sem bendir til að ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá öldruðum.

## Sjúklingar með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi

Engin sérstök rannsókn hefur verið gerð til að ákvarða áhrif skertrar nýrna- eða lifrarstarfsemi á lyfjahlvörf guselkumabs. Búist er við að brotthvarf guselkumabs, IgG einstofna mótefnis, um nýru sé lítið og hafi hverfandi þýðingu; eins er ekki búist við því að skert lifrarstarfsemi hafi áhrif á úthreinsun guselkumabs þar sem brotthvarf IgG einstofna mótefna er aðallega með niðurbroti innan frumu. Byggt á þýðisgreiningu lyfjahvarfa, höfðu hvorki kreatínínúthreinsun né lifrarstarfsemi marktæk áhrif á úthreinsun guselkumabs.

## Líkamsþyngd

Úthreinsun og dreifingarrúmmál guselkumabs jókst með aukinni líkamsþyngd, samt sem áður benda upplýsingar úr klínískum rannsóknum til að ekki sé þörf á skammtaaðlögun vegna líkamsþyngdar.

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á æxlun og þroska fyrir og eftir fæðingu.

Í rannsóknum á eiturverkun eftir endurtekna skammta hjá cynomolgus öpum þoldist guselkumab vel eftir gjöf í bláæð og undir húð. Vikuleg 50 mg/kg gjöf undir húð hjá öpum leiddi til útsetningar (AUC) sem var að minnsta kosti 23 sinnum hámarks klínísk útsetning eftir gjöf 200 mg skammts í bláæð. Auk þess komu hvorki ónæmiseitrun né lyfjafræðilegar aukaverkanir á hjarta- og æðar fram meðan á rannsóknum á eiturverkun eftir endurtekna skammta stóð eða í marksækinni rannsókn á öryggi á hjarta og æðar hjá cynomolgus öpum.

Engar forstigsbreytingar komu fram í vefjameinafræðilegu mati hjá dýrum sem fengu meðferð í allt að 24 vikur eða að loknu 12 vikna batatímabili þegar virka efnið var mælanlegt í sermi.

Engar rannsóknir á stökkbreytingum eða krabbameinsvaldandi áhrifum hafa verið gerðar með guselkumabi.

Ekki var hægt að greina guselkumab í mjólk cynomolgus apa, mælt á degi 28 eftir fæðingu.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

EDTA dínatríum díhýdrat  
Histidín  
Histidín mónóhýdróklóríð mónóhýdrat  
Metiónín  
Pólýsorbit 80 (E433)  
Súkrósi  
Vatn fyrir stungulyf

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar. Tremfya á eingöngu að þynna með 0,9% natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn. Tremfya á ekki að gefa samhliða öðrum lyfjum í sama æðalegg.

### **6.3 Geymslupól**

2 ár.

Þynnt lausn til innrennslis

Þynnta innrennslislausn má geyma við stofuhita við allt að 25°C í allt að 10 klst. Geymslutími við stofuhita hefst um leið og búið er að útbúa þynntu lausnina. Innrennslinu á að vera lokið innan 10 klst. frá þynningu í innrennslispokanum.

Má ekki frjósa.

Farga skal öllum lyfjaleifum innrennslislausnarinnar.

#### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Órofið hettuglas

Geymið í kæli (2°C – 8°C). Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

#### 6.5 Gerð íláts og innihald

200 mg innrennslisþykkni, lausn í glæru hettuglasi úr gleri af gerð I sem er lokað með bútýl gúmmítappa, álinnsigli og pólýprópýlen smelluloki.

Tremfya er fáanlegt í pakkningu með 1 hettuglasi.

#### 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Tremfya innrennslislyf, lausn til notkunar í bláæð á að þynna, undirbúa og gefa með innrennsli af heilbrigðisstarfsmanni með smitfríu verklagi. Hvert hettuglas er einnota.

Skoðaðu Tremfya með tilliti til agna eða litabreytinga fyrir lyfjagjöf. Tremfya er tær og litlaus til ljósgul lausn sem getur innihaldið litlar hálfgegnsæjar agnir. Ekki má nota lausnina ef hún inniheldur stórar agnir, er upplituð eða skýjuð.

##### Leiðbeiningar fyrir þynningu og lyfjagjöf

Bætið Tremfya í 250 ml innrennslispoka með 0,9% natríumklóríðlausn sem hér segir:

1. Dragið upp og fargið 20 ml af 0,9% natríumklóríðlausninni úr 250 ml innrennslispokanum sem er jafnmikið og það magn af Tremfya sem á að nota.
2. Dragið 20 ml af Tremfya upp úr hettuglasinu og bætið út í 250 ml innrennslispokann með 0,9% natríumklóríðlausninni til að fá lokastyrk sem er 0,8 mg/ml. Blandið þynntu lausnina varlega saman. Fargið hettuglasinu og því sem eftir er af lausninni.
3. Skoðið þynntu lausnina m.t.t. agna og litabreytinga fyrir innrennsli. Gefið þynntu lausnina með innrennsli sem tekur a.m.k. eina klukkustund.
4. Eingöngu skal nota innrennslissett með smitsæfðri slöngusíu með lítilli próteinbindingu sem er laus við sótthitavalda (gatastærð 0,2 míkrómetrar).
5. Ekki gefa Tremfya með innrennsli samhliða öðrum lyfjum í sama æðalegginn.
6. Farga skal öllum lyfjaleifum í samræmi við gildandi reglur.

#### 7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

#### 8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1234/005

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 10. nóvember 2017  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 15. júlí 2022

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG  
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR  
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG  
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG  
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

**A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

Biogen Inc. (BIIB)  
5000 Davis Drive  
Research Triangle Park  
NC27709  
Bandaríkin

Janssen Sciences Ireland UC  
Barnahely  
Ringaskiddy  
Co. Cork  
Írland

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Janssen Biologics B.V.  
Einsteinweg 101  
2333CB Leiden  
Holland

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgía

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

**B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

**C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

**D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.



**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM****ASKJA FYRIR ÁFYLLTAN LYFJAPENNA****1. HEITI LYFS**

Tremfya 45 mg/0,45 ml stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna  
guselkumab  
Fyrir börn 6 ára og eldri sem vega minna en 40 kg

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 45 mg af guselkumabi í 0,45 ml.

**3. HJÁLPAREFNI**

Hjálparefni: histidín, histidín monóhýdróklóríð monóhýdrat, pólýsorbit 80, súkrósi, vatn fyrir stungulyf.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stungulyf, lausn

1 áfylltur lyfjapenni (VarioJect)

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til notkunar undir húð  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Má ekki hrista.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF****8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.

Má ekki frjósa.

Geymið áfyllta lyfjapennann í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgía

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/17/1234/012

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

tremfya 45 mg/0,45 ml

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC

SN

NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**MERKIMÍÐI FYRIR ÁFYLLTAN LYFJAPENNA FYRIR BÖRN**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Tremfya 45 mg/0,45 ml stungulyf  
guselkumab  
s.c.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

0,45 ml

**6. ANNAD**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM****YTRI ASKJA****1. HEITI LYFS**

Tremfya 100 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu  
guselkumab

**2. VIRKT EFNI**

Hver áfyllt sprauta inniheldur 100 mg af guselkumabi í 1 ml.

**3. HJÁLPAREFNI**

Hjálparefni: súkrósi, histidín, histidín monóhýdróklóríð monóhýdrat, pólýsorbit 80, vatn fyrir stungulyf.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stungulyf, lausn

1 áfyllt sprauta

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ**

Til notkunar undir húð  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Má ekki hrista.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF****8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.

Geymið áfylltu sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/17/1234/001

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

tremfya 100 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM****YTRI ASKJA FYRIR FJÖLPAKKNINGU (MEÐ BLUE BOX)****1. HEITI LYFS**

Tremfya 100 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu  
guselkumab

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver áfyllt sprauta inniheldur 100 mg af guselkumabi í 1 ml.

**3. HJÁLPAREFNI**

Hjálparefni: súkrósi, histidín, histidín monóhýdróklóríð monóhýdrat, pólýsorbit 80, vatn fyrir stungulyf.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stungulyf, lausn

Fjölþakking: 2 (2 þakkingar með 1) áfylltar sprautur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ**

Til notkunar undir húð  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Má ekki hrista.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF****8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.



Geymið áfylltu sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/17/1234/004 (2 pakkningar, hvor inniheldur 1 áfyllta sprautu)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

tremfya 100 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM****INNRI ASKJA Í FJÖLPAKKNINGU (ÁN BLUE BOX)****1. HEITI LYFS**

Tremfya 100 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu  
guselkumab

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver áfyllt sprauta inniheldur 100 mg af guselkumabi í 1 ml.

**3. HJÁLPAREFNI**

Hjálparefni: súkrósi, histidín, histidín monóhýdróklóríð monóhýdrat, pólýsorbit 80, vatn fyrir stungulyf.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stungulyf, lausn

1 áfyllt sprauta  
Hluti af fjölpakkningu, má ekki selja sér

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ**

Til notkunar undir húð  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Má ekki hrista.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF****8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.

Geymið áfylltu sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/17/1234/004

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

tremfya 100 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**MERKIMÍÐI FYRIR ÁFYLLTA SPRAUTU**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ**

Tremfya 100 mg stungulyf  
guselkumab  
s.c.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

1 ml

**6. ANNAD**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### YTRI ASKJA

#### 1. HEITI LYFS

Tremfya 100 mg OnePress stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna guselkumab

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 100 mg af guselkumabi í 1 ml.

#### 3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: histidín, histidín monóhýdróklóríð monóhýdrat, pólýsorbit 80, súkrósi, vatn fyrir stungulyf.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

1 áfylltur lyfjapenni

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Til notkunar undir húð  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Má ekki hrista.

Lestu leiðbeiningar um notkun í heild sinni fyrir notkun.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

#### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

Má ekki frjósa.

Geymið áfyllta lyfjapennann í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/17/1234/002

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

tremfya 100 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM****YTRI ASKJA FYRIR FJÖLPAKKNINGU (MEÐ BLUE BOX)****1. HEITI LYFS**

Tremfya 100 mg OnePress stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna guselkumab

**2. VIRKT EFNI**

Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 100 mg af guselkumabi í 1 ml.

**3. HJÁLPAREFNI**

Hjálparefni: histidín, histidín monóhýdróklóríð monóhýdrat, pólýsorbit 80, súkrósi, vatn fyrir stungulyf.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stungulyf, lausn

Fjölpaðning: 2 (2 paðningar með 1) áfylltir lyfjapennar

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ**

Til notkunar undir húð  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Má ekki hrista.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF****8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.

Geymið áfyllta lyfjapennann í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/17/1234/003 (2 pakkningar, hvor inniheldur 1 áfylltan lyfjapenna)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

tremfya 100 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN



## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### INNRI ASKJA Í FJÖLPAKKNINGU (ÁN BLUE BOX)

#### 1. HEITI LYFS

Tremfya 100 mg OnePress stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna guselkumab

#### 2. VIRKT EFNI

Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 100 mg af guselkumabi í 1 ml.

#### 3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: histidín, histidín monóhýdróklóríð monóhýdrat, pólýsorbit 80, súkrósi, vatn fyrir stungulyf.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

1 áfylltur lyfjapenni

Hluti af fjölpakkningu, má ekki selja sér.

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Til notkunar undir húð

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Má ekki hrista.

Lestu leiðbeiningar um notkun í heild sinni fyrir notkun.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.

Geymið áfyllta lyfjapennann í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/17/1234/003

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

tremfya 100 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI****18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**MERKIMÍÐI FYRIR ÁFYLLTAN LYFJAPENNA**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ**

Tremfya 100 mg stungulyf  
guselkumab  
s.c.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

1 ml

**6. ANNAD**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### YTRI ASKJA

#### 1. HEITI LYFS

Tremfya 100 mg PushPen stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna guselkumab

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 100 mg af guselkumabi í 1 ml.

#### 3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: histidín, histidín monóhýdróklóríð monóhýdrat, pólýsorbit 80, súkrósi, vatn fyrir stungulyf.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

1 áfylltur lyfjapenni

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Til notkunar undir húð  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Má ekki hrista.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

#### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.

Geymið áfyllta lyfjapennann í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/17/1234/010

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

tremfya 100 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### YTRI ASKJA FYRIR FJÖLPAKKNINGU (MEÐ BLUE BOX)

#### 1. HEITI LYFS

Tremfya 100 mg PushPen stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna  
guselkumab

#### 2. VIRKT EFNI

Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 100 mg af guselkumabi í 1 ml.

#### 3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: histidín, histidín monóhýdróklóríð monóhýdrat, pólýsorbit 80, súkrósi, vatn fyrir  
stungulyf.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

Fjölpaðning: 2 (2 paðningar með 1) áfylltir lyfjapennar

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Til notkunar undir húð  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Má ekki hrista.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

#### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.

Geymið áfyllta lyfjapennann í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/17/1234/011 (2 pakkningar, hvor inniheldur 1 áfylltan lyfjapenna)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

tremfya 100 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### INNRI ASKJA Í FJÖLPAKKNINGU (ÁN BLUE BOX)

#### 1. HEITI LYFS

Tremfya 100 mg PushPen stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna guselkumab

#### 2. VIRKT EFNI

Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 100 mg af guselkumabi í 1 ml.

#### 3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: histidín, histidín monóhýdróklóríð monóhýdrat, pólýsorbit 80, súkrósi, vatn fyrir stungulyf.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

1 áfylltur lyfjapenni  
Hluti af fjölpakkingu, má ekki selja sér.

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Til notkunar undir húð  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Má ekki hrista.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

#### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.



Geymið áfyllta lyfjapennann í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/17/1234/011

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

tremfya 100 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**MERKIMÍÐI FYRIR ÁFYLLTAN LYFJAPENNA**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ**

Tremfya 100 mg stungulyf  
guselkumab  
s.c.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

1 ml

**6. ANNAD**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### YTRI ASKJA

#### 1. HEITI LYFS

Tremfya 200 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu  
guselkumab

#### 2. VIRKT EFNI

Hver áfyllt sprauta inniheldur 200 mg af guselkumabi í 2 ml.

#### 3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: histidín, histidín monóhýdróklóríð monóhýdrat, pólýsorbit 80, súkrósi, vatn fyrir stungulyf.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

1 áfyllt sprauta

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Til notkunar undir húð  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Má ekki hrista.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

#### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.  
Geymið áfylltu sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/17/1234/006

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

tremfya 200 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM****YTRI ASKJA FYRIR FJÖLPAKKNINGU (MEÐ BLUE BOX)****1. HEITI LYFS**

Tremfya 200 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu  
guselkumab

**2. VIRKT EFNI**

Hver áfyllt sprauta inniheldur 200 mg af guselkumabi í 2 ml.

**3. HJÁLPAREFNI**

Hjálparefni: histidín, histidín monóhýdróklóríð monóhýdrat, pólýsorbit 80, súkrósi, vatn fyrir stungulyf.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stungulyf, lausn

Fjölþakking: 2 (2 þakkingar með 1) áfylltar sprautur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ**

Til notkunar undir húð  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Má ekki hrista.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF****8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.  
Geymið áfylltu sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/17/1234/007 (2 pakkningar, hvor inniheldur 1 áfyllta sprautu)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

tremfya 200 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM****INNRI ASKJA Í FJÖLPAKKNINGU (ÁN BLUE BOX)****1. HEITI LYFS**

Tremfya 200 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu  
guselkumab

**2. VIRK EFNI**

Hver áfyllt sprauta inniheldur 200 mg af guselkumabi í 2 ml.

**3. HJÁLPAREFNI**

Hjálparefni: histidín, histidín monóhýdróklóríð monóhýdrat, pólýsorbit 80, súkrósi, vatn fyrir stungulyf.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stungulyf, lausn

1 áfyllt sprauta  
Hluti af fjölpakkningu, má ekki selja sér

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til notkunar undir húð  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Má ekki hrista.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF****8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.  
Geymið áfylltu sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/17/1234/007

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

tremfya 200 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI****18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**



**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**MERKIMÍÐI FYRIR ÁFYLLTA SPRAUTU**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ**

Tremfya 200 mg stungulyf  
guselkumab  
s.c.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

2 ml

**6. ANNAD**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### YTRI ASKJA

#### 1. HEITI LYFS

Tremfya 200 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna  
guselkumab

#### 2. VIRKT EFNI

Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 200 mg af guselkumabi í 2 ml.

#### 3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: histidín, histidín monóhýdróklóríð monóhýdrat, pólýsorbit 80, súkrósi, vatn fyrir  
stungulyf.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn  
PushPen  
1 áfylltur lyfjapenni

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Til notkunar undir húð  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun  
Má ekki hrista.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

#### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.  
Geymið áfyllta lyfjapennann í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/17/1234/008

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

tremfya 200 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### YTRI ASKJA FYRIR FJÖLPAKKNINGU (MEÐ BLUE BOX)

#### 1. HEITI LYFS

Tremfya 200 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna  
guselkumab

#### 2. VIRKT EFNI

Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 200 mg af guselkumabi í 2 ml.

#### 3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: histidín, histidín monóhýdróklóríð monóhýdrat, pólýsorbit 80, súkrósi, vatn fyrir  
stungulyf.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

PushPen

Fjölpaðning: 2 (2 paðningar með 1) áfylltir lyfjapennar

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Til notkunar undir húð  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Má ekki hrista.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

#### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.  
Geymið áfyllta lyfjapennann í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/17/1234/009 (2 pakkningar, hvor inniheldur 1 áfylltan lyfjapenna)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

tremfya 200 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM****INNRI ASKJA Í FJÖLPAKKNINGU (ÁN BLUE BOX)****1. HEITI LYFS**

Tremfya 200 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna  
guselkumab

**2. VIRKT EFNI**

Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 200 mg af guselkumabi í 2 ml.

**3. HJÁLPAREFNI**

Hjálparefni: histidín, histidín monóhýdróklóríð monóhýdrat, pólýsorbit 80, súkrósi, vatn fyrir  
stungulyf.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stungulyf, lausn

PushPen

1 áfylltur lyfjapenni

Hluti af fjölpakkningu, má ekki selja sér.

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ**

Til notkunar undir húð

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Má ekki hrista.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF****8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.

Má ekki frjósa.

Geymið áfyllta lyfjapennann í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgía

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/17/1234/009

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

tremfya 200 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI****18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**MERKIMÍÐI FYRIR ÁFYLLTAN LYFJAPENNA**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ**

Tremfya 200 mg stungulyf  
guselkumab  
s.c.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

2 ml

**6. ANNAD**



## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### YTRI ASKJA FYRIR HETTUGLAS

#### 1. HEITI LYFS

Tremfya 200 mg innrennslisþykkni, lausn  
guselkumab

#### 2. VIRKT EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 200 mg af guselkumabi í 20 ml.

#### 3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: EDTA dínatríum díhýdrat, histidín, histidín mónóhýdróklóríð mónóhýdrat, metíónín, pólýsorbit 80, súkrósi, vatn fyrir stungulyf.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn

200 mg/20 ml

1 hettuglas

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Til notkunar í bláæð eftir þynningu.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Má ekki hrista.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

#### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.  
Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/17/1234/005

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**MERKIMIÐI FYRIR HETTUGLAS**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ**

Tremfya 200 mg sæft þykkni  
guselkumab

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

Til notkunar i.v. eftir þynningu.  
Má ekki hrista.

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

200 mg/20 ml

**6. ANNAD**

## **B. FYLGISEÐILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Tremfya 45 mg/0,45 ml stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna guselkumab

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar. Þessi fylgiseðill er ætlaður fyrir þann sem tekur lyfið. Ef þú ert foreldri eða umönnunaraðili sem gefur barni Tremfya skaltu lesa þessar upplýsingar vandlega.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um Tremfya og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Tremfya
3. Hvernig nota á Tremfya
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Tremfya
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### **1. Upplýsingar um Tremfya og við hverju það er notað**

Tremfya inniheldur virka efnið guselkumab sem er tegund af próteini sem kallað er einstofna mótefni.

Lyfið hindrar virkni próteins sem kallað er IL-23, sem er í auknu magni hjá einstaklingum með sóra.

#### **Skellusóri hjá börnum**

Tremfya er notað til meðferðar hjá börnum 6 ára og eldri við miðlungsmiklum eða verulegum „skellusóra“, bólgusjúkdómi sem hefur áhrif á húð.

Tremfya getur bætt ástand húðar og dregið úr einkennum, svo sem hreistrun og roða.

#### **2. Áður en byrjað er að nota Tremfya**

##### **Ekki má nota Tremfya**

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir guselkumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6). Leitaðu ráða hjá lækni áður en þú notar Tremfya ef þú heldur að þú gætir verið með ofnæmi.
- ef þú ert með virka sýkingu, virkir berklar meðtaldar.

##### **Varnaðarorð og varúðarreglur**

Leitið ráða hjá lækni, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Tremfya er notað:

- ef þú færð meðferð við sýkingu,
- ef þú ert með sýkingu sem hverfur ekki eða sem kemur endurtekið aftur,
- ef þú ert með berkla eða hefur verið í nánum samskiptum við einhvern með berkla,
- ef þú heldur að þú sért með sýkingu eða ert með einkennum sýkingar (sjá hér fyrir neðan kaflann „Vertu vakandi fyrir sýkingum og ofnæmisviðbrögðum“),
- ef þú hefur nýlega fengið bólusetningu eða ef til stendur að þú fái bólusetningu meðan á meðferð með Tremfya stendur. Börn þurfa að hafa fengið viðeigandi bólusetningar miðað við aldur áður en notkun Tremfya er hafin.

Leitaðu ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en þú notar Tremfya ef þú ert ekki viss hvort eitthvað af ofangreindu eigi við um þig.

### **Vertu vakandi fyrir sýkingum og ofnæmisviðbrögðum**

Tremfya getur valdið alvarlegum aukaverkunum, m.a. ofnæmisviðbrögðum og sýkingum. Þú þarft að vera vakandi fyrir einkennum þessara aukaverkana á meðan þú notar Tremfya.

Einkenni sýkinga geta m.a. verið hiti eða flensulík einkenni, vöðvaverkir, hósti, mæði, sviði við þvaglát eða tíðari þvaglát en venjulega, blóð í öndunarferaslími, þyngdartap, niðurgangur eða kviðverkur, heit, rauð eða aum húð eða sár á líkamanum sem eru öðruvísi en sóraeinkennin.

Alvarleg ofnæmisviðbrögð hafa komið fyrir með Tremfya. Einkenni geta verið þroti í andliti, vörum, munni, tungu eða koki, erfiðleikar við að kyngja eða anda, léttur svimi eða sundl eða ofsakláði (sjá „Alvarlegar aukaverkanir“ í kafla 4).

Hættu að nota Tremfya og talaðu **strax** við læknum eða leitaðu lækni aðstoðar ef þú tekur eftir einhverjum einkennum sem gætu bent til alvarlegra ofnæmisviðbragða eða sýkingar.

### **Börn**

Ekki er mælt með notkun Tremfya fyrir börn yngri en 6 ára þar sem það hefur ekki verið rannsakað hjá þessum aldurshópi.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Tremfya**

Látið læknum eða lyfjafræðing vita:

- um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.
- ef þú hefur nýlega fengið bólusetningu eða ef bólusetning er fyrirhuguð. Sumar gerðir af bóluefni (lifandi bóluefni) má ekki gefa á meðan Tremfya er notað.

### **Meðganga og brjóstagjöf**

- Ekki skal nota Tremfya á meðgöngu þar sem áhrif lyfsins á þungaðar konur eru ekki þekkt. Ef þú ert kona sem getur orðið þunguð er þér ráðið frá því að verða þunguð og þú verður að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Tremfya stendur og í allt að 12 vikur eftir síðasta Tremfya skammt. Ráðfærðu þig við læknum ef þú ert þunguð, grunar að þú sért þunguð eða ef þungun er fyrirhuguð.
- Ráðfærðu þig við læknum ef þú ert með barn á brjósti eða ef brjóstagjöf er fyrirhuguð. Þú ákveður í samráði við læknum hvort þú hafir barn á brjósti eða notir Tremfya.

### **Akstur og notkun véla**

Ólíklegt er að Tremfya hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

### **Tremfya inniheldur pólýsorbit 80**

Lyfið inniheldur 0,3 mg af pólýsorbiti 80 í hverjum áfylltum lyfjapenna sem jafngildir 0,5 mg/ml. Pólýsorbit gætu valdið ofnæmisviðbrögðum. Segið læknum frá því ef þú ert með eitthvert ofnæmi.

## **3. Hvernig nota á Tremfya**

Notið lyfið alltaf eins og læknum hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

### **Hversu mikið Tremfya er gefið og hve lengi**

Læknum ákveður hve lengi þú þarft að nota Tremfya.

### Skellusóri hjá börnum frá 6 ára aldri

#### Börn sem vega minna en 40 kg:

- Ráðlagður skammtur af Tremfya fyrir börn sem vega minna en 40 kg fer eftir líkamsþyngd. Læknirinn gefur þér fyrirmæli um réttan skammt til notkunar.
- Áfylltur lyfjapenni með 45 mg/0,45 ml af Tremfya er notaður til að gefa skammtinn með inndælingu undir húð. Læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn gætu gefið skammtinn.
- Þú færð næsta skammt 4 vikum eftir fyrsta skammtinn og síðan á 8 vikna fresti.

#### Börn sem vega 40 kg eða meira:

- Fyrir börn sem vega 40 kg eða meira er 100 mg áfyllt sprauta fánleg.

Til að byrja með sér læknirinn eða hjúkrunarfræðingur um að sprauta Tremfya. Hugsanlega ákveður læknirinn að umönnunaraðili geti gefið Tremfya eftir að hafa fengið viðeigandi þjálfun í inndælingu Tremfya. Leitaðu ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum ef spurningar vakna varðandi inndælingu.

Lesið vandlega bæklinginn „Leiðbeiningar um notkun“ fyrir notkun, til að fá nákvæmar leiðbeiningar um hvernig nota skal Tremfya, en hann fylgir með í öskjunni.

### **Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Láttu lækninn vita ef þú hefur fengið stærri skammt af Tremfya en mælt var fyrir um eða ef skammturinn var gefinn fyrr en til stóð.

### **Ef gleymist að nota Tremfya**

Láttu lækninn vita ef gleymst hefur að gefa skammt af Tremfya.

### **Ef hætt er að nota Tremfya**

Ekki skal hætta að nota Tremfya nema að ræða það við lækninn fyrst. Ef þú hættir meðferð geta einkennin komið aftur.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

### Alvarlegar aukaverkanir

Hættu notkun Tremfya og talaðu strax við lækninn eða leitaðu lækni aðstoðar ef eitthvert eftirfarandi einkenna kemur fram:

**Ofnæmisviðbrögð sem geta verið alvarleg** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum) – einkenni eru m.a.:

- öndunar- eða kyngingarerfiðleikar
- þroti í andliti, vörum, tungu eða koki
- mikill kláði í húð með rauðum útbrotum eða upphleypum hnúðum
- léttur svimi, lágur blóðþrýstingur eða sundl

### Aðrar aukaverkanir

Eftirtalдар aukaverkanir eru allar vægar til miðlungsmiklar. Láttu lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn tafarlaust vita ef einhverjar aukaverkananna verða alvarlegar.

**Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- sýkingar í öndunarfærum

**Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- höfuðverkur
- liðverkir
- niðurgangur
- hækkuð gildi lifrarensíma í blóði
- húðútbrot
- roði, erting eða verkur á stungustað

**Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- minni fjöldi hvítra blóðfrumna sem kallast daufkyrningar
- herpes simplex-sýkingar
- sveppasýking í húð, til dæmis á milli tanna (t.d. fótisveppur)
- magakveisa (maga- og garnabólga)
- ofsakláði

**Mjög sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- ofnæmisviðbrögð

### Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Tremfya

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiða áfyllta lyfjapennans og á öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið áfyllta lyfjapennann í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymið í kæli (2°C – 8°C). Má ekki frjósa.

Má ekki hrista.

Ekki skal nota lyfið ef það er skýjað eða mislitað, eða inniheldur stórar agnir. Taktu öskjuna úr kæli fyrir notkun og hafðu áfyllta lyfjapennann í öskjunni og láttu hann ná stofuhita, það tekur um það bil 30 mínútur.

Lyfið er eingöngu einnota. Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Tremfya inniheldur

- Virka innihaldsefnið er guselkumab. Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 45 mg af guselkumabi í 0,45 ml lausn.
- Önnur innihaldsefni eru histidín, histidín mónóhýdróklóríð mónóhýdrat, pólýsorbit 80 (E433), súkrósi og vatn fyrir stungulyf (sjá kafla 2, Tremfya inniheldur pólýsorbit 80).



**Lýsing á útliti Tremfya og pakkningastærðir**

Tremfya er tært, litlaust til ljósgult stungulyf, lausn (stungulyf). Það er fánlegt í pakkningum með einum áfylltum lyfjapenna.

**Markaðsleyfishafi**

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

**Framleiðandi**

Janssen Biologics B.V.  
Einsteinweg 101  
2333CB Leiden  
Holland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**België/Belgique/Belgien**

Janssen-Cilag NV  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

**Lietuva**

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Tel: +370 5 278 68 88  
lt@its.jnj.com

**България**

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД  
Тел.: +359 2 489 94 00  
jjsafety@its.jnj.com

**Luxembourg/Luxemburg**

**Janssen-Cilag NV**  
Tél/Tel: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

**Česká republika**

Janssen-Cilag s.r.o.  
Tel: +420 227 012 227

**Magyarország**

**Janssen-Cilag Kft.**  
**Tel.: +36 1 884 2858**  
janssenhu@its.jnj.com

**Danmark**

Janssen-Cilag A/S  
Tlf.: +45 4594 8282  
jacdk@its.jnj.com

**Malta**

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

**Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH  
Tel: 0 800 086 9247 / +49 2137 955 6955  
jancil@its.jnj.com

**Nederland**

Janssen-Cilag B.V.  
Tel: +31 76 711 1111  
janssen@jacnl.jnj.com

**Eesti**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Tel: +372 617 7410  
ee@its.jnj.com

**Norge**

Janssen-Cilag AS  
Tlf: +47 24 12 65 00  
jacno@its.jnj.com

**Ελλάδα**

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη  
Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**Österreich**

Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Tel: +43 1 610 300

**España**

Janssen-Cilag, S.A.  
Tel: +34 91 722 81 00  
contacto@its.jnj.com

**France**

Janssen-Cilag  
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03  
medisource@its.jnj.com

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Tel: +385 1 6610 700  
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

**Ireland**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: 1 800 709 122  
medinfo@its.jnj.com

**Ísland**

Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor ehf.  
Sími: +354 535 7000  
janssen@vistor.is

**Italia**

Janssen-Cilag SpA  
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1  
janssenita@its.jnj.com

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Tel: +371 678 93561  
lv@its.jnj.com

**Polska**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 237 60 00

**Portugal**

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  
Tel: +351 214 368 600

**România**

Johnson & Johnson România SRL  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

**Slovenská republika**

Johnson & Johnson, s.r.o.  
Tel: +421 232 408 400

**Suomi/Finland**

Janssen-Cilag Oy  
Puh/Tel: +358 207 531 300  
jacfi@its.jnj.com

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Tfn: +46 8 626 50 00  
jacse@its.jnj.com

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

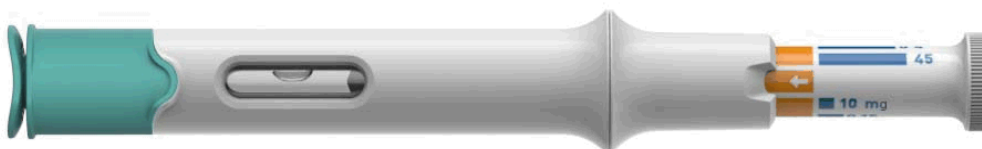
**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

**Leiðbeiningar um notkun**  
**Tremfya 45 mg/0,45 ml stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna**  
Fyrir börn sem vega minna en 40 kg

## EINNOTA TÆKI

Í þessum leiðbeiningum um notkun er að finna upplýsingar um inndælingu Tremfya.



**Nota þarf réttan skammt.**

### Mikilvægar upplýsingar sem hafa ber í huga áður en Tremfya er sprautað

Tremfya er fáanlegt sem einnota áfylltur lyfjapenni sem hægt er að stilla á tiltekinn ávísaðan skammt. **Ef þú ert ekki viss um réttan skammt skaltu hafa samband við lækinn áður en inndælingin er gefin.**

Ef lækinn telur að umönnunaraðili geti sprautað þig með Tremfya heima **á að veita þjálfun í að undirbúa og sprauta Tremfya á réttan hátt áður en áfyllti lyfjapenninn er notaður.** Ef umönnunaraðilinn hefur ekki fengið þjálfun eða hefur einhverjar spurningar skal hafa samband við lækinn.

Lesið þessar „Leiðbeiningar um notkun“ áður en Tremfya áfylltur lyfjapenni er notaður og í hvert sinn sem þú færð nýja áfyllingu af lyfinu. Upplýsingar geta breyst í millitíðinni. Þessar leiðbeiningar koma ekki í staðinn fyrir það að ræða við lækinn um sjúkdóm þinn og meðferð. Lestu einnig fylgiseðilinn vandlega áður en inndælingin er hafin og leitaðu ráða hjá lækni eða hjúkrunarfræðingnum ef eitthvað er óljóst.

Eingöngu má nota hvern áfylltan lyfjapenna einu sinni. Flegja skal notaða áfyllta lyfjapennanum eftir einn skammt, jafnvel þótt eitthvað sé eftir af lyfinu í honum. **Ekki** nota áfyllta lyfjapennann aftur.



### Upplýsingar um geymsluskilyrði

Geymið í kæli við 2° til 8°C.

Áfyllti lyfjapenninn má **ekki** frjósa.

**Ekki** má hrista áfyllta lyfjapennann.

Geymið áfyllta lyfjapennann í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og til að koma í veg fyrir skemmdir.

**Geymið Tremfya áfyllta lyfjapennann og öll lyf þar sem börn ná ekki til.**



### Þarftu aðstoð?

Hafðu samband við lækinn ef þú ert með einhverjar spurningar. Sjá upplýsingar um fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað í fylgiseðlinum ef óskað er eftir frekari aðstoð.

## Áfylltur lyfjapenni



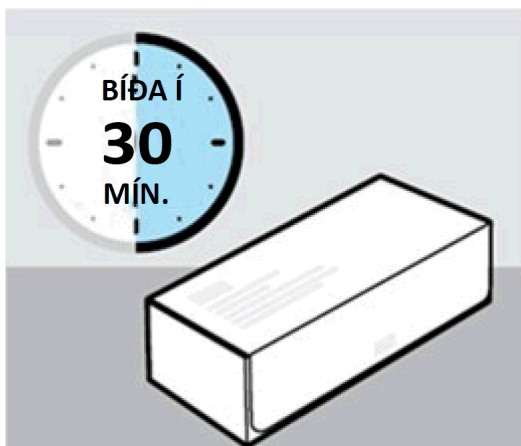
Dú þarft þessa hluti:

- 1 áfylltur lyfjapenni

Fylgir ekki með öskju áfyllta lyfjapennans:

- sprittþurrka
- bómullarhnoðri eða grisja
- plástur
- nálabox

### 1. Fyrir notkun



**Láttu Tremfya ná stofuhita og skoðaðu öskjuna**

Taktu öskjuna úr kæli og láttu öskjuna hvíla á sléttum fleti við stofuhita í u.þ.b. **30 mínútur** fyrir notkun.

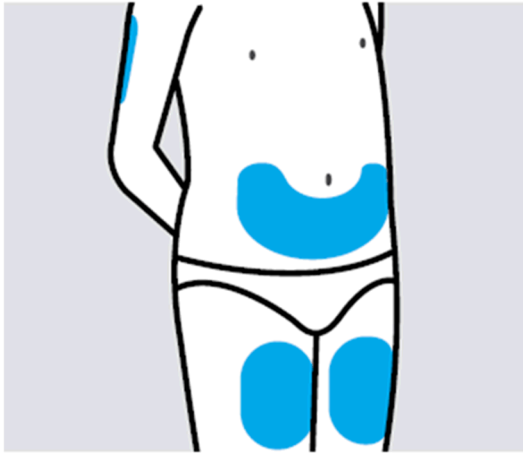
**Ekki** hita áfyllta lyfjapennann á neinn annan hátt.

Athugaðu fyrningardagsetninguna (EXP) á öskjunni.

**Ekki** nota áfyllta lyfjapennann ef fyrningardagsetningin er liðin eða innsiglið á öskjunni er rofið.

Hafðu samband við lækinn eða lyfjafræðing til að fá nýjan áfylltan lyfjapenna.

## 2. Undirbúðu inndælingu Tremfya



### Veldu stungustað

Veldu eitthvert eftirtalinna svæða til inndælingar:

- Framanverð læri
- Neðri hluti kviðar - Ekki velja svæðið sem er 5 cm umhverfis naflann.
- Aftanverðir upphandleggir

**Ekki** sprauta í húð sem er viðkvæm, marin, rauð, flögnuð, hörð, þykk, með örum eða í sórasvæði.

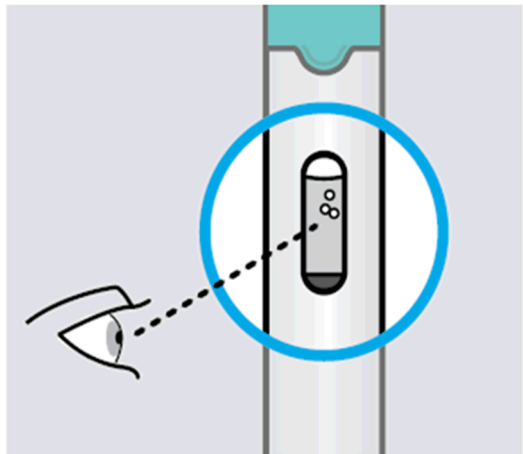


### Þvoðu hendur og hreinsaðu stungustaðinn

Þvoðu hendur vandlega með sápu og volgu vatni.

Strjúktu yfir væntanlegan stungustað með sprittþurrku og láttu þorna.

**Ekki** snerta, veifa neinu yfir eða blása á stungustað eftir að hann hefur verið hreinsaður.



**Skoðaðu lausnina gegnum gluggann**

Taktu áfyllta lyfjapennann úr öskjunni.

Skoðaðu lausnina gegnum gluggann. Lausnin á að vera litlaus eða örlítið gulleit og gæti innihaldið örsmaár hvítar eða gegnsæjar agnir.

Einnig gætu sést loftbólur.

Það er eðlilegt.

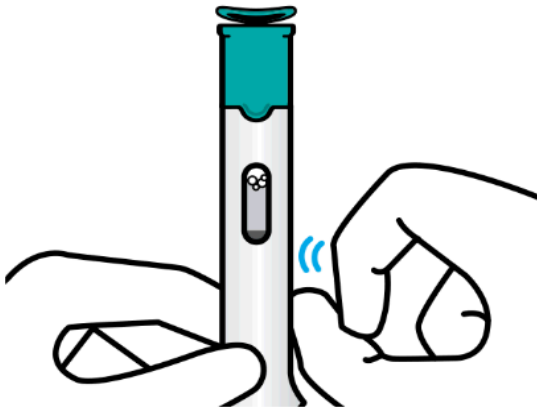
**Ekki** gefa inndælinguna ef lausnin er:

- skýjuð eða
- mislit eða
- með stórum ögnum

Hafðu samband við lækinn eða lyfjafræðing til að fá nýjan áfylltan lyfjapenna.

### 3. Fjarlægðu loftbólur

Láttu áfyllta lyfjapennann vísa upp meðan á þessu skrefi stendur

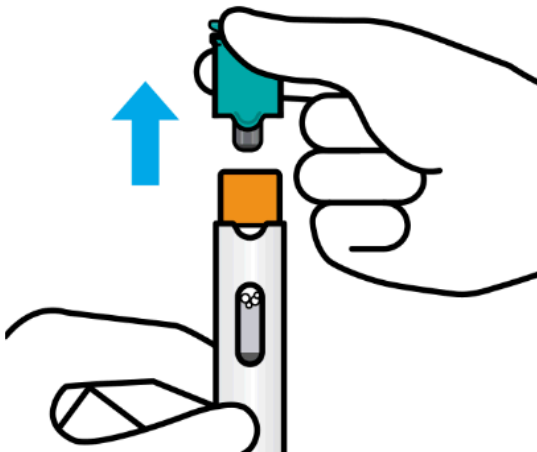


**Bankaðu létt í áfyllta lyfjapennann til að færa loftbólur upp á við, jafnvel þótt engar loftbólur sjáist**

Haltu áfyllta lyfjapennanum þannig að **grænbláa lokið vísi upp**.

Bankaðu létt í pennann nærri glugganum. Þetta verður til þess að loftbólur færast efst upp.

**Ekki** leggja áfyllta lyfjapennann niður fyrr en loftbólurnar hverfa.



**Fjarlægðu lokið**

Haltu áfyllta lyfjapennanum áfram þannig að grænbláa lokið vísi upp og **dragðu** svo lokið af.

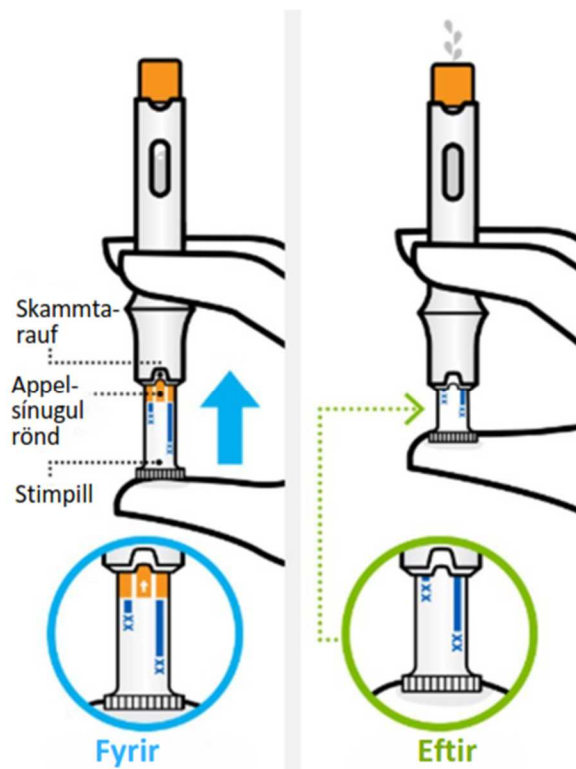
Ekki snerta appelsínugulu nálarvörnina með höndunum eftir að lokið er fjarlægt.

Ef þrýst er of snemma á nálarvörnina getur áfyllti lyfjapenninn læst og ekki er hægt að gefa skammtinn.

**Ekki** setja lokið aftur á þar sem það gæti skemmt nálina.

**Ekki** nota áfyllta lyfjapennann ef hann hefur dottið eftir að lokið er tekið af. Hafðu samband við lækinn eða lyfjafræðing til að fá nýjan áfylltan lyfjapenna.





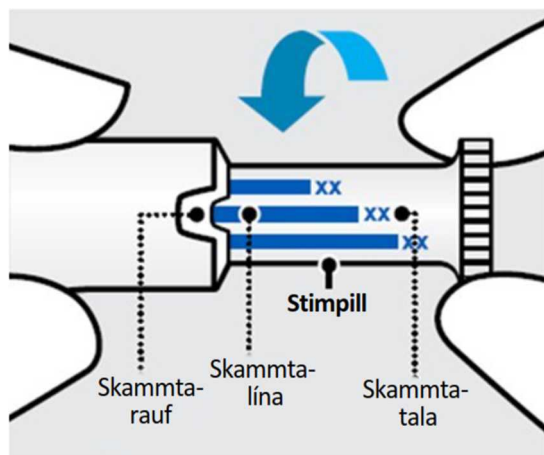
**Þrýstu á stimpilinn þar til loftbólur hætta að berast út**

**Haltu áfyllta lyfjapennanum áfram þannig að appelsínugula nálarvörnin vísi upp.**

Staðfestu að allar loftbólur séu farnar með því að ganga úr skugga um að appelsínugula röndin sjáist ekki lengur í skammtaraufinni.

**Vökvi getur sprautast út.** Það er eðlilegt.

#### 4. Veldu skammtinn



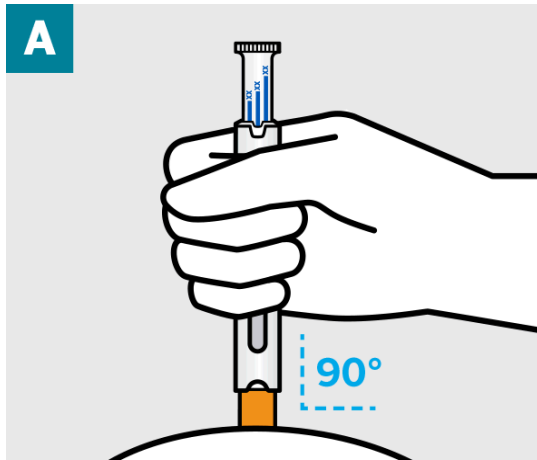
#### Snúðu stimplinum til að velja skammtinn

Snúðu stimplinum þar til skammtalínan og skammtatalan sem samræmist ávísuðum skammti (sjá töfluna hér að neðan) kemur fram í skammtaraufinni eins og sést á myndinni hér að ofan.

| Ávísaður skammtur | Stílltu stimpilinn á: |
|-------------------|-----------------------|
| 20 mg =           | 20 mg                 |
| 25 mg =           | 25                    |
| 30 mg =           | 30                    |
| 35 mg =           | 35                    |
| 40 mg =           | 40                    |
| 45 mg =           | 45                    |

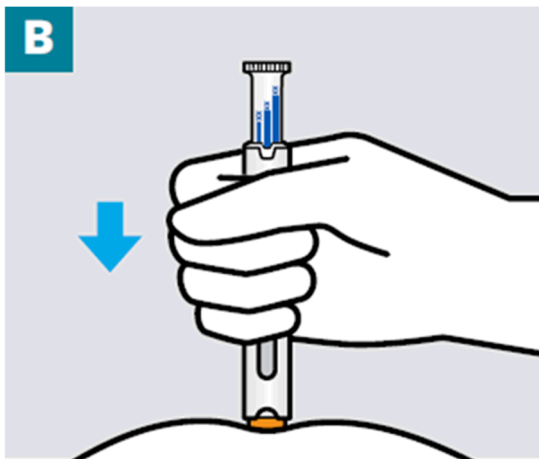
## 5. Sprautaðu Tremfya

Lestu öll viðbótarskrefin frá A til D áður en inndæling er gefin



### Staðsettu áfyllta lyfjapennann beint yfir stungustaðnum

Staðsettu áfyllta lyfjapennann beint yfir stungustaðnum þannig að appelsínugula nálarvörnin sé upp við húðina og glugginn snúi á móti þér. Haltu áfyllta lyfjapennanum áfram að húðinni.

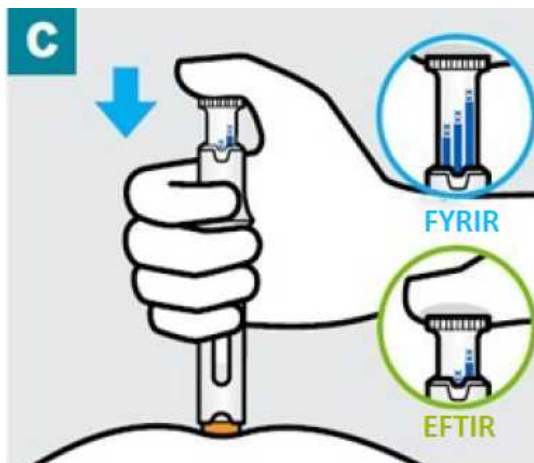


Þrýstu áfyllta lyfjapennanum niður til að stinga nálinni í húðina og haltu honum á sínum stað

**Ekki** þrýsta strax á stimpilinn.

**Ekki** lyfta áfyllta lyfjapennanum af húðinni.

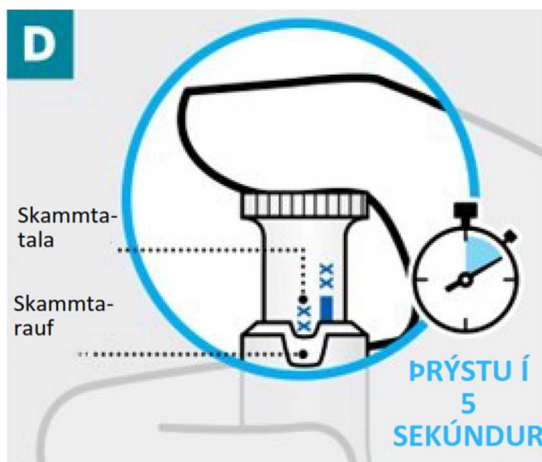
Þrýstu áfyllta lyfjapennanum inn í húðina þar til appelsínugula nálarvörnin stoppar, þá fer nálin inn í húðina. Eitthvað af appelsínugula litnum sést áfram.



**Þrýstu stimplinum hægt alla leið niður þar til inndælingu Tremfya er lokið**

**Ekki** lyfta áfyllta lyfjapennanum af húðinni meðan á inndælingu stendur.  
Annars læsist appelsínugula nálarvörnin og ekki verður hægt að gefa fullan skammt.

Þegar stimplinum er þrýst niður finnst nokkur mótstaða. Það er eðlilegt.  
Ef lítill skammtur er valinn færist stimpillinn aðeins stutta leið.



**Haltu takinu og gakktu úr skugga um að inndælingu sé lokið**

Haltu áfyllta lyfjapennanum á sínum stað og þrýstu honum áfram að húðinni í **5 sekúndur**.

**Staðfestu að inndælingu sé lokið með því að ganga úr skugga um að:**

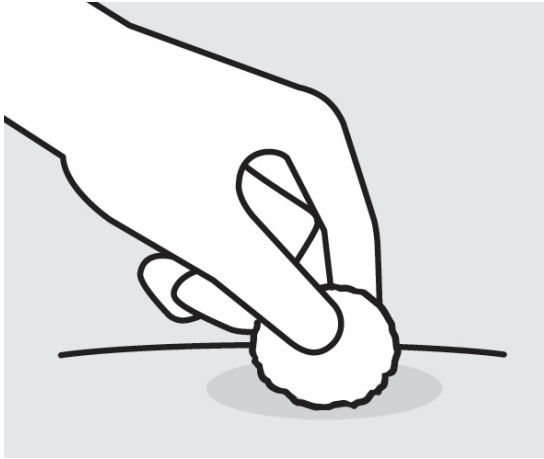
- **ekki sé hægt að þrýsta stimplinum lengra niður**
- **bláa skammtalínan sem var valin sjáist ekki lengur**
- **eingöngu skammtatalan sem var valin sjáist í skammtaraufinni**

Þegar þetta hefur verið staðfest skal lyfta áfyllta lyfjapennanum af húðinni.

Appelsínugula nálarvörnin lengist og læsist.

Eðlilegt er að einhver vökvi sjáist enn í glugganum.

## 6. Eftir inndælingu



### Athugaðu stungustaðinn

Það gæti verið örlítið blóð eða vökvi á stungustaðnum. Þrýstu varlega bómullarhnoðra eða grisju á stungustaðinn þangað til blæðing, ef einhver er, stöðvast.

**Ekki** nudda stungustaðinn.

Ef þörf er á skaltu setja plástur yfir stungustaðinn.



### Fleygðu notaða áfyllta lyfjapennanum

Settu notaða áfyllta lyfjapennann í nálabox strax eftir notkun.

**Ekki** fleygja (farga) áfyllta lyfjapennanum með heimilissorpi.

Gættu þess að losa þig við nálaboxið þegar það er orðið fullt eins og lækknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn hefur gefið fyrirmæli um.

**Ekki** endurnýta nálabox.

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Tremfya 100 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu guselkumab

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um Tremfya og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Tremfya
3. Hvernig nota á Tremfya
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Tremfya
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### **1. Upplýsingar um Tremfya og við hverju það er notað**

Tremfya inniheldur virka efnið guselkumab sem er tegund af próteini sem kallað er einstofna mótefni.

Lyfið hindrar virkni próteins sem kallað er IL-23, sem er í auknu magni hjá einstaklingum með sóra, sóraliðagigt, sáraristilbólgu og Crohns-sjúkdóm.

#### **Skellusóri**

Fullorðnir

Tremfya er notað til meðferðar hjá fullorðnum við miðlungsmiklum eða verulegum „skellusóra“, bólgusjúkdómi sem hefur áhrif á húð og neglur.

Tremfya getur bætt ástand húðar og útlit nagla og dregið úr einkennum, svo sem hreistrun, losun, flögnun, kláða, verk og sviða.

Börn

Tremfya er notað til meðferðar hjá börnum 6 ára og eldri við miðlungsmiklum eða verulegum „skellusóra“, bólgusjúkdómi sem hefur áhrif á húð.

Tremfya getur bætt ástand húðar og dregið úr einkennum, svo sem hreistrun og roða.

#### **Sóraliðagigt**

Tremfya er notað til meðferðar á kvilla sem kallast „sóraliðagigt“, sem er bólgusjúkdómur í liðum, oft með skellusóra samhlíða. Ef þú ert með sóraliðagigt verða þér fyrst gefin önnur lyf. Ef þú svarar þeim lyfjum ekki nægilega vel eða ef þú þolir þau ekki verður þér gefið Tremfya til að draga úr einkennum sjúkdómsins. Tremfya má nota eitt og sér eða með öðru lyfi sem kallast metótrexat.

Notkun Tremfya við sóraliðagigt skilar þér ávinningi með því að draga úr einkennum sjúkdómsins, hægja á skemmdum á brjóska og beinum í liðamótum og bæta getu þína til að stunda venjulegar daglegar athafnir.

## Sáraristilbólga

Tremfya er notað til meðferðar hjá fullorðnum með miðlungsmikla eða verulega sáraristilbólgu sem er bólgusjúkdómur í þörmum. Ef þú ert með sáraristilbólgu verða þér fyrst gefin önnur lyf. Ef þú svarar þeim lyfjum ekki nægilega vel eða þolir þau ekki verður þér gefið Tremfya.

Notkun Tremfya við sáraristilbólgu skilar þér ávinningi með því að draga úr einkennum sjúkdómsins þ.m.t. blóði í hægðum, þörfinni á að flýta sér á klósettið og fjölda klósettferða, kviðverkjum og bólgu í þarmaslímhúð. Þessi áhrif geta bætt getu þína til að stunda hefðbundin dagleg störf og minnkað þreytu.

## Crohns-sjúkdómur

Tremfya er notað til meðferðar hjá fullorðnum með miðlungs eða verulega virkan Crohns-sjúkdóm sem er bólgusjúkdómur í þörmunum. Ef þú ert með Crohns-sjúkdóm verða þér fyrst gefin önnur lyf. Ef þú svarar þeim lyfjum ekki nægilega vel eða þolir þau ekki verður þér gefið Tremfya.

Notkun Tremfya við Crohns-sjúkdómi skilar þér ávinningi með því að draga úr einkennum sjúkdómsins þ.m.t. niðurgangi, kviðverkjum og bólgu í þarmaslímhúð. Þessi áhrif geta bætt getu þína til að stunda hefðbundin dagleg störf og minnkað þreytu.

## 2. Áður en byrjað er að nota Tremfya

### Ekki má nota Tremfya

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir guselkumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6). Leitaðu ráða hjá læknum áður en þú notar Tremfya ef þú heldur að þú gætir verið með ofnæmi.
- ef þú ert með virka sýkingu, virkir berklar meðtaldir.

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitaðu ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Tremfya er notað:

- ef þú færð meðferð við sýkingu,
- ef þú ert með sýkingu sem hverfur ekki eða sem kemur endurtekið aftur,
- ef þú ert með berkla eða hefur verið í nánnum samskiptum við einhvern með berkla,
- ef þú heldur að þú sért með sýkingu eða ert með einkennum sýkingar (sjá hér fyrir neðan kaflann „Vertu vakandi fyrir sýkingum og ofnæmisviðbrögðum“),
- ef þú hefur nýlega fengið bólusetningu eða ef til stendur að þú fái bólusetningu meðan á meðferð með Tremfya stendur. Börn þurfa að hafa fengið viðeigandi bólusetningar miðað við aldur áður en notkun Tremfya er hafin.

Leitaðu ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en þú notar Tremfya ef þú ert ekki viss hvort eitthvað af ofangreindu eigi við um þig.

Samkvæmt ákvörðun læknisins getur þú þurft að fara í blóðprufu áður en notkun Tremfya er hafin og meðan á henni stendur til að athuga hvort þú sért með há gildi lifrarensíma. Hækkun lifrarensíma getur komið oftast fram hjá sjúklingum sem fá Tremfya á 4 vikna fresti en hjá sjúklingum sem fá Tremfya á 8 vikna fresti (sjá „Hvernig nota á Tremfya“ í kafla 3).

### Vertu vakandi fyrir sýkingum og ofnæmisviðbrögðum

Tremfya getur valdið alvarlegum aukaverkunum, m.a. ofnæmisviðbrögðum og sýkingum. Þú þarft að vera vakandi fyrir einkennum þessara aukaverkana á meðan þú notar Tremfya.

Einkenni sýkinga geta m.a. verið hiti eða flensulík einkenni, vöðvaverkir, hósti, mæði, sviði við þvaglát eða tíðari þvaglát en venjulega, blóð í öndunarferaslími, þyngdartap, niðurgangur eða kviðverkur, heit, rauð eða aum húð eða sár á líkamanum sem eru öðruvísi en sóraeinkennin.

Alvarleg ofnæmisviðbrögð hafa komið fyrir með Tremfya. Einkenni geta verið þroti í andliti, vörum, munni, tungu eða koki, erfiðleikar við að kyngja eða anda, léttur svimi eða sundl eða ofsakláði (sjá „Alvarlegar aukaverkanir“ í kafla 4).

Hættu að nota Tremfya og talaðu **strax** við lækinn eða leitaðu lækni aðstoðar ef þú tekur eftir einhverjum einkennum sem gætu bent til alvarlegra ofnæmisviðbragða eða sýkingar.

### **Börn og unglingar**

Ekki má gefa börnum yngri en 6 ára með skellusóra eða börnum yngri en 18 ára með sóraliðagigt, sáraristilbólgu og Crohns-sjúkdóm lyfið þar sem það hefur ekki verið rannsakað hjá þessum aldurshópum.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Tremfya**

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita:

- um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.
- ef þú hefur nýlega fengið bólusetningu eða ef bólusetning er fyrirhuguð. Sumar gerðir af bóluefni (lifandi bóluefni) má ekki gefa á meðan Tremfya er notað.

### **Meðganga og brjóstgjöf**

- Ekki skal nota Tremfya á meðgöngu þar sem áhrif lyfsins á þungaðar konur eru ekki þekkt. Ef þú ert kona sem getur orðið þunguð er þér ráðið frá því að verða þunguð og þú verður að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Tremfya stendur og í allt að 12 vikur eftir síðasta Tremfya skammt. Ráðfærðu þig við lækinn ef þú ert þunguð, grunar að þú sért þunguð eða ef þungun er fyrirhuguð.
- Ráðfærðu þig við lækinn ef þú ert með barn á brjósti eða ef brjóstgjöf er fyrirhuguð. Þú ákveður í samráði við lækinn hvort þú hafir barn á brjósti eða notir Tremfya.

### **Akstur og notkun véla**

Ólíklegt er að Tremfya hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

### **Tremfya inniheldur pólýsorbit 80**

Lyfið inniheldur 0,5 mg af pólýsorbiti 80 í hverri áfylltri sprautu sem jafngildir 0,5 mg/ml. Pólýsorbit getur valdið ofnæmisviðbrögðum. Segið lækni um frá því ef þú ert með eitthvert ofnæmi.

## **3. Hvernig nota á Tremfya**

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækni eða lyfjafræðingi.

### **Hversu mikið Tremfya er gefið og hve lengi**

Lækinn ákveður hve lengi þú þarft að nota Tremfya.

#### Skellusóri

Fullorðnir:

- Skammturinn er 100 mg (innihald 1 áfylltrar sprautu), gefinn með inndælingu undir húð. Lækinn eða hjúkrunarfræðingurinn gætu gefið skammtinn.
- Þú færð næsta skammt 4 vikum eftir fyrsta skammtinn og síðan á 8 vikna fresti.

Börn:

- Fyrir börn sem vega 40 kg eða meira er skammturinn 100 mg (innihald 1 áfylltrar sprautu), gefinn með inndælingu undir húð. Lækinn eða hjúkrunarfræðingurinn gætu gefið skammtinn.
- Fyrir börn sem vega minna en 40 kg er áfylltur lyfjapenni með 45 mg/0,45 ml fáanlegur.
- Þú færð næsta skammt 4 vikum eftir fyrsta skammtinn og síðan á 8 vikna fresti.



### Sóraliðagigt

- Skammturinn er 100 mg (innihald 1 áfylltrar sprautu), gefinn með inndælingu undir húð. Læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn gætu gefið skammtinn.
- Eftir fyrsta skammtinn muntu fá næsta skammt 4 vikum síðar og síðan á 8 vikna fresti. Sumir sjúklingar geta fengið Tremfya á 4 vikna fresti eftir fyrsta skammtinn. Læknirinn ákveður hve oft þú munt fá Tremfya.

### Sáraristilbólga

#### **Upphaf meðferðar:**

Hefja má meðferð annaðhvort með innrennsli í bláæð eða með gjöf undir húð:

- Innrennsli í bláæð: Fyrsti skammturinn af Tremfya er 200 mg og mun verða gefinn af læknum eða hjúkrunarfræðingi með innrennsli í bláæð (dreypi í bláæð í handlegg). Eftir fyrsta skammtinn munt þú fá annan skammt 4 vikum seinna og þriðja skammtinn 4 vikum eftir það.
- Gjöf undir húð: Fyrsti skammturinn af Tremfya er 400 mg og er gefinn undir húð (inndæling undir húð) á mismunandi svæðum á líkamanum. Eftir fyrsta skammtinn munt þú fá annan skammt 4 vikum seinna og þriðja skammtinn 4 vikum eftir það.

#### **Viðhaldsmeðferð:**

Viðhaldsskammtur af Tremfya verður gefinn með inndælingu undir húð annaðhvort með 100 mg eða 200 mg. Læknirinn ákveður hvorn viðhaldsskammtinn þú munt fá:

- 100 mg skammtur verður gefinn 8 vikum eftir þriðja skammtinn í upphafsmeðferðinni og síðan á 8 vikna fresti eftir það.
- 200 mg skammtur verður gefinn 4 vikum eftir þriðja skammtinn í upphafsmeðferðinni og síðan á 4 vikna fresti eftir það.

### Crohns-sjúkdómur

#### **Upphaf meðferðar:**

Hefja má meðferð með innrennsli í bláæð eða með gjöf undir húð:

- Innrennsli í bláæð: Fyrsti skammturinn af Tremfya er 200 mg og mun verða gefinn af læknum eða hjúkrunarfræðingi með innrennsli í bláæð (dreypi í bláæð í handlegg). Eftir fyrsta skammtinn munt þú fá annan skammt 4 vikum seinna og þriðja skammtinn 4 vikum eftir það.
- Gjöf undir húð: Fyrsti skammturinn af Tremfya er 400 mg og er gefinn undir húð (inndæling undir húð) á mismunandi svæðum á líkamanum. Eftir fyrsta skammtinn munt þú fá annan skammt 4 vikum seinna og þriðja skammtinn 4 vikum eftir það.

#### **Viðhaldsmeðferð:**

Viðhaldsskammtur af Tremfya verður gefinn með inndælingu undir húð (inndæling undir húð) annaðhvort með 100 mg eða 200 mg. Læknirinn ákveður hvaða viðhaldsskammt þú munt fá:

- 100 mg skammtur verður gefinn 8 vikum eftir þriðja skammtinn í upphafsmeðferðinni og síðan á 8 vikna fresti eftir það.
- 200 mg skammtur verður gefinn 4 vikum eftir þriðja skammtinn í upphafsmeðferðinni og síðan á 4 vikna fresti eftir það.

Þú getur í samráði við lækinn ákveðið að þú gefir þér Tremfya sjálf/sjálfur og þá færð þú viðeigandi þjálfun í því hvernig á að sprauta Tremfya. Leitaðu ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum ef spurningar vakna um að gefa inndælingu sjálf/sjálfur. Mikilvægt er að reyna ekki að sprauta sig sjálfa/n fyrr en þú hefur fengið þjálfun hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum.

Börn yngri en 18 ára eiga ekki að sjá sjálf um inndælingu Tremfya. Læknirinn getur ákveðið að umönnunaraðili megi gefa Tremfya eftir að hafa fengið viðeigandi þjálfun í inndælingu Tremfya.

Lesið vandlega bæklinginn „Leiðbeiningar um notkun“ fyrir notkun, til að fá nákvæmar leiðbeiningar um hvernig nota skal Tremfya, en hann fylgir með í öskjunni.

#### **Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Láttu lækinn vita ef þú hefur fengið stærri skammt af Tremfya en mælt var fyrir um eða ef skammturinn var gefinn fyrr en til stóð.

### **Ef gleymist að nota Tremfya**

Láttu lækninn vita ef gleymst hefur að gefa skammt af Tremfya.

### **Ef hætt er að nota Tremfya**

Ekki skal hætta að nota Tremfya nema að ræða það við lækninn fyrst. Ef þú hættir meðferð geta einkennin komið aftur.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

### **Alvarlegar aukaverkanir**

Hættu að nota Tremfya og talaðu strax við lækninn eða leitaðu læknisaðstoðar ef eitthvert eftirfarandi einkenna kemur fram:

### **Ofnæmisviðbrögð sem geta verið alvarleg** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum

1.000 einstaklingum) – einkenni eru m.a.:

- öndunar- eða kyngingarerfiðleikar
- þroti í andliti, vörum, tungu eða koki
- mikill kláði í húð með rauðum útbrotum eða upphleypum hnúðum
- léttur svimi, lágur blóðþrýstingur eða sundl

### **Aðrar aukaverkanir**

Eftirtalдар aukaverkanir eru allar vægar til miðlungsmiklar. Láttu lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn tafarlaust vita ef einhverjar aukaverkananna verða alvarlegar.

### **Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- sýkingar í öndunarfærum

### **Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- höfuðverkur
- liðverkir
- niðurgangur
- hækkuð gildi lifrarensíma í blóði
- húðútbrot
- roði, erting eða verkur á stungustað

### **Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- minni fjöldi hvítra blóðfrumna sem kallast daufkyrningar
- herpes simplex-sýkingar
- sveppasýking í húð, til dæmis á milli tanna (t.d. fótisveppur)
- magakveisa (maga- og garnabólga)
- ofsakláði

### **Mjög sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- ofnæmisviðbrögð

### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Tremfya

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiða sprautunnar og á öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið áfylltu sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymið í kæli (2°C – 8°C). Má ekki frjósa.

Má ekki hrista.

Ekki skal nota lyfið ef það er skýjað eða mislitað, eða inniheldur stórar agnir. Taktu öskjuna úr kæli fyrir notkun og hafðu áfylltu sprautuna í öskjunni og láttu hana ná stofuhita, það tekur um það bil 30 mínútur.

Lyfið er eingöngu einnota. Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Tremfya inniheldur

- Virka innihaldsefnið er guselkumab. Hver áfyllt sprauta inniheldur 100 mg af guselkumabi í 1 ml lausn.
- Önnur innihaldsefni eru histidín, histidín mónóhýdróklóríð mónóhýdrat, pólýsorbat 80 (E433), súkrósi og vatn fyrir stungulyf (sjá kafla 2, Tremfya inniheldur pólýsorbat 80).

### Lýsing á útliti Tremfya og pakkningastærðir

Tremfya er tært, litlaust til ljósgult stungulyf, lausn (stungulyf). Það er fáanlegt í pakkningum með einni áfylltri sprautu og í fjölpakkningum með 2 öskjum, sem hvor inniheldur 1 áfyllta sprautu. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi

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

### Framleiðandi

Janssen Biologics B.V.  
Einsteinweg 101  
2333CB Leiden  
Holland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

#### België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

#### Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Tel: +370 5 278 68 88  
lt@its.jnj.com

**България**

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД  
Тел.: +359 2 489 94 00  
jjsafety@its.jnj.com

**Česká republika**

Janssen-Cilag s.r.o.  
Tel: +420 227 012 227

**Danmark**

Janssen-Cilag A/S  
Tlf.: +45 4594 8282  
jacdk@its.jnj.com

**Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH  
Tel: 0 800 086 9247 / +49 2137 955 6955  
jancil@its.jnj.com

**Eesti**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Tel: +372 617 7410  
ee@its.jnj.com

**Ελλάδα**

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη  
Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**España**

Janssen-Cilag, S.A.  
Tel: +34 91 722 81 00  
contacto@its.jnj.com

**France**

Janssen-Cilag  
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03  
medisource@its.jnj.com

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Tel: +385 1 6610 700  
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

**Ireland**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: 1 800 709 122  
medinfo@its.jnj.com

**Ísland**

Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor ehf.  
Sími: +354 535 7000  
janssen@vistor.is

**Luxembourg/Luxemburg**

Janssen-Cilag NV  
Tél/Tel: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

**Magyarország**

Janssen-Cilag Kft.  
Tel.: +36 1 884 2858  
janssenhu@its.jnj.com

**Malta**

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

**Nederland**

Janssen-Cilag B.V.  
Tel: +31 76 711 1111  
janssen@jacnl.jnj.com

**Norge**

Janssen-Cilag AS  
Tlf: +47 24 12 65 00  
jacno@its.jnj.com

**Österreich**

Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Tel: +43 1 610 300

**Polska**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 237 60 00

**Portugal**

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  
Tel: +351 214 368 600

**România**

Johnson & Johnson România SRL  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

**Slovenská republika**

Johnson & Johnson, s.r.o.  
Tel: +421 232 408 400

**Italia**

Janssen-Cilag SpA  
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1  
janssenita@its.jnj.com

**Suomi/Finland**

Janssen-Cilag Oy  
Puh/Tel: +358 207 531 300  
jacfi@its.jnj.com

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Tfn: +46 8 626 50 00  
jacse@its.jnj.com

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Tel: +371 678 93561  
lv@its.jnj.com

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

**Leiðbeiningar um notkun  
Tremfya  
100 mg áfyllt sprauta**



**EINNOTA TÆKI**

**Mikilvægt**

Ef læknirinn telur að þú eða umönnunaraðili þinn geti sprautað þig með Tremfya heima á að veita þjálfun í að undirbúa og gefa Tremfya með áfylltu sprautunni áður en reynt er að sprauta. Ekki reyna að sprauta þig sjálf/-ur fyrr en læknirinn hefur sýnt þér hvernig á að gefa inndælingu. Gjöf Tremfya hjá börnum skal vera í höndum læknis eða hjúkrunarfræðings, eða umönnunaraðila sem hefur fengið leiðbeiningar um gjöf inndælingar hjá læknum.

Lesið þessar „Leiðbeiningar um notkun“ áður en Tremfya áfyllt sprauta er notuð og í hvert sinn sem nýjum skammti er ávísað. Upplýsingar geta hafa breyst í millitíðinni. Þessar leiðbeiningar koma ekki í staðinn fyrir það að ræða við læknum um sjúkdóm þinn og meðferð. Lestu einnig fylgiseðilinn vandlega áður en inndælingin er hafin og leitaðu ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum ef eitthvað er óljóst.

Tremfya áfyllt sprauta er ætluð til inndælingar undir húð, ekki í vöðva eða bláæð. Eftir inndælingu dregst nálin til baka í bol tækisins og læsist þar í ákveðinni stöðu.



**Upplýsingar um geymsluskilyrði**

Geymið í kæli við 2° til 8°C. Má **ekki** frjóska.

**Geymið áfylltu sprautuna í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og til að koma í veg fyrir skemmdir á henni.**

**Geymið Tremfya og öll lyf þar sem börn hvorki ná til né sjá.**

**Ekki má á neinum tímapunkti hrista áfylltu sprautuna.**

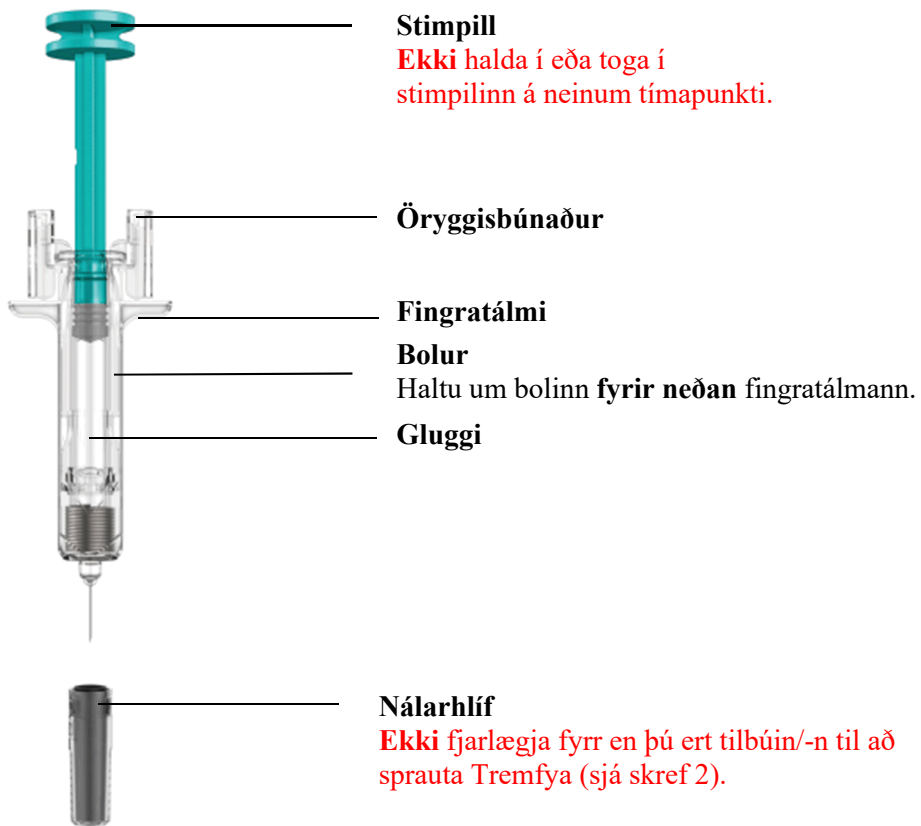


**Þarftu aðstoð?**

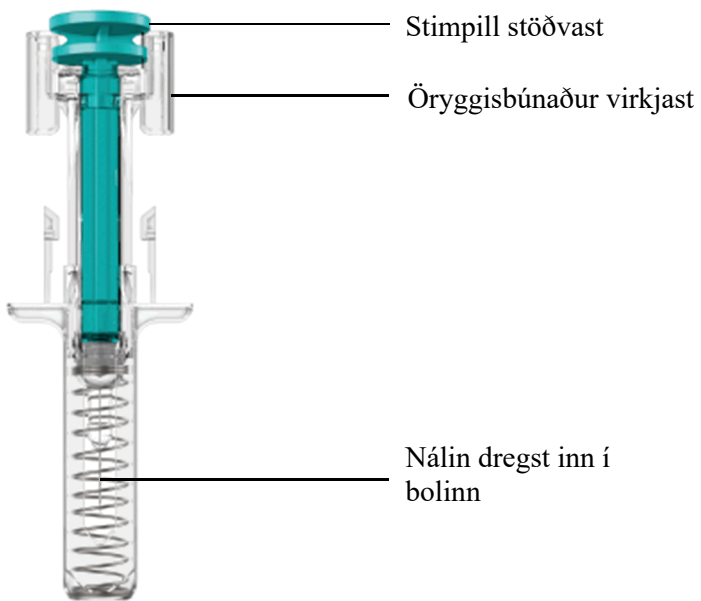
Hafðu samband við læknum ef þú ert með einhverjar spurningar. Sjá upplýsingar um fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað í fylgiseðlinum ef óskað er eftir frekari aðstoð eða ef þú hefur einhverjar athugasemdir.

## Skýringamynd af áfylltu sprautunni

Fyrir inndælingu



Eftir inndælingu

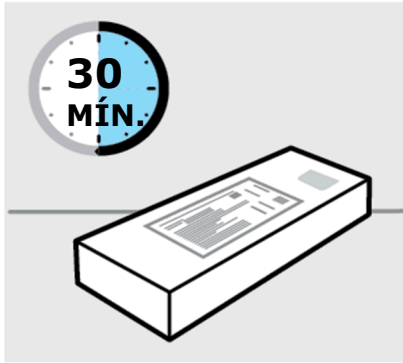


**Þú þarft þessa hluti:**

- **1 sprittþurrku**
- **1 bómullarhnoðra eða grisju**
- **1 plástur**
- **1 nálabox (sjá skref 3)**



## 1. Undirbúningur inndælingar



### Skoðaðu öskjuna

Taktu öskjuna með áfylltu sprautunni úr kæli.

Hafðu áfylltu sprautuna í öskjunni og láttu hvíla á sléttum fleti við stofuhita í **að minnsta kosti 30 mínútur** fyrir notkun.

**Ekki** hita á neinn annan hátt.

**Athugaðu fyrningardagsetninguna (EXP)** á bakhlið öskjunnar.

**Ekki** nota lyfið eftir fyrningardagsetninguna.

**Ekki** gefa lyfið ef bilin á milli rifgatanna á öskjunni hafa verið rofin.

Hafðu samband við lækinn eða lyfjafræðing til að fá nýjan skammt.



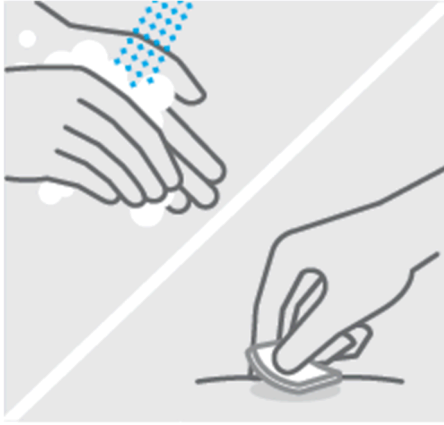
### Veldu stungustað

Veldu eitthvert eftirtalinna svæða til inndælingar:

- **Framanverð læri** (ráðlagt)
- Neðri hluti kviðar  
**Ekki** velja svæðið sem er 5 cm umhverfis naflann.
- Aftanverðir upphandleggir (ef umönnunaraðili gefur þér lyfið)

**Ekki** sprauta í húð sem er viðkvæm, marín, rauð, flögnuð eða hörð.

**Ekki** sprauta á svæði með örum eða húðrákum.

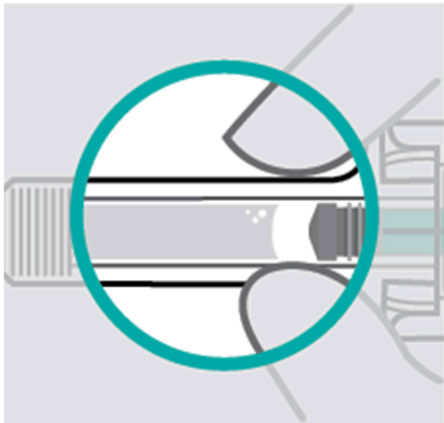


### **Þrífðu stungustaðinn**

Þvoðu hendur vandlega með sápu og volgu vatni.

Þrífðu væntanlegan stungustað með sprittþurrku og láttu þorna.

**Ekki** snerta, veifa neinu yfir eða blása á stungustað eftir að hann hefur verið þrífinn.



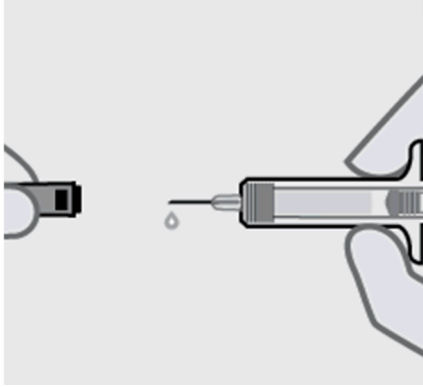
### **Skoðaðu lausnina**

Taktu áfylltu sprautuna úr öskjunni.

Skoðaðu lausnina gegnum gluggann. Hún á að vera litlaus eða örlítið gulleit og gæti innihaldið örsmáar hvítar eða gegnsæjar agnir. Einnig gætu sést ein eða fleiri loftbólur. Það er eðlilegt.

**Ekki** gefa lyfið ef lausnin er skýjuð, mislit eða er með stórum ögnum. Ef þú ert ekki viss skaltu hafa samband við lækinn eða lyfjafræðing til að fá nýjan skammt.

## 2. Inndæling Tremfya með áfylltri sprautu



### Fjarlægðu nálarhlífina

Haltu um bol sprautunnar og dragðu nálarhlífina beint af.

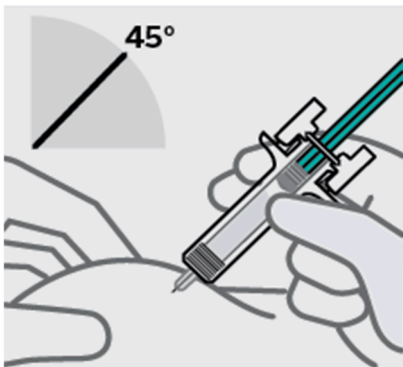
Það er eðlilegt að sjá dropa af lausn.

**Gefðu lyfið innan 5 mínútna frá því að nálarhlífin hefur verið fjarlægð.**

**Ekki** setja nálarhlífina aftur á þar sem það gæti skemmt nálina.

**Ekki** snerta nálina eða láta hana komast í snertingu við neitt.

**Ekki** nota Tremfya áfyllta sprautu ef þú hefur misst hana. Hafðu samband við lækinn eða lyfjafræðing til að fá nýjan skammt.



### Staðsettu fingurna og stingdu nálinni inn

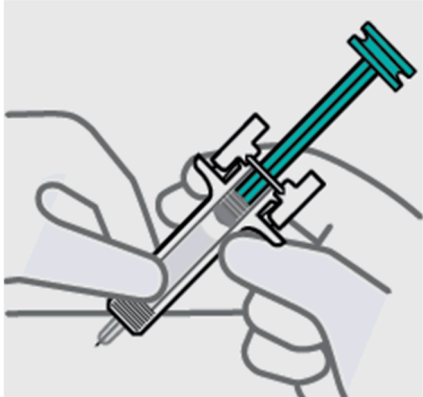
Settu þumalfingur, vísifingur og löngutöng **beint undir fingratálmann** eins og sýnt er.

**Ekki** snerta stimpilinn eða svæðið fyrir ofan fingratálmann þar sem það getur virkjað öryggisbúnað nálarinnar.

Notaðu hina höndina til að klemma húðina á stungustaðnum. Beindu sprautunni þannig að nálin myndi um það bil 45 gráðu horn við húðina.

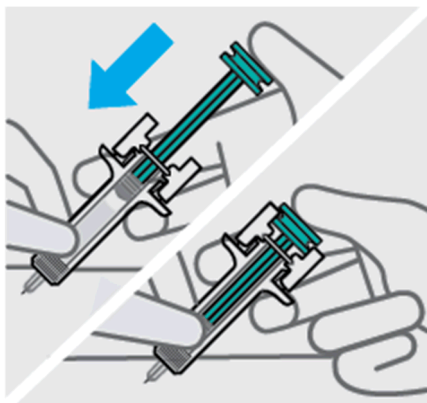
Það er mikilvægt að klemma nægilega stóran hluta húðarinnar til þess að **sprauta undir húðina** en ekki í vöðva.

Stingdu nálinni inn með snöggri hreyfingu, svipað og í pílukasti.



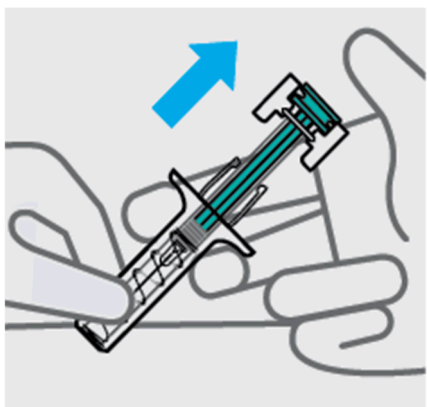
### Slepptu húðinni og endurstaðsettu hendina

Notaðu lausu höndina til að grípa um bol sprautunnar.



### Ýttu stimplinum inn

Settu þumalfingur hinnar handarinnar á stimpilinn og þrýstu á stimpilinn og þrýstu honum **alveg niður í botn þangað til hann stöðvast**.



### Slepptu þrýstingnum af stimplinum

Öryggisbúnaðurinn mun nú hylja nálina og læsa henni á sínum stað og fjarlægja þannig nálina úr húðinni.

### 3. Eftir inndælingu

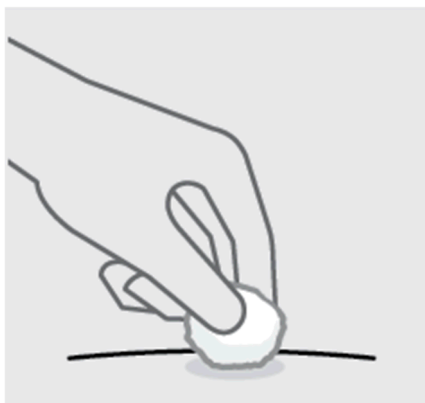


#### **Fleygðu notuðu áfylltu sprautunni**

Settu notuðu sprautuna í nálabox strax eftir notkun.

**Ekki** fleygja (farga) áfylltu sprautunni með heimilissorpi.

Gættu þess að losa þig við ílátið þegar það er orðið fullt eins og læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn hefur gefið fyrirmæli um.



#### **Athugaðu stungustaðinn**

Það gæti verið örlítið blóð eða vökvi á stungustaðnum. Haltu þrýstingi á húðinni með bómullarhnoðra eða grisju þangað til blæðingin stöðvast.

**Ekki** nudda stungustaðinn.

Ef þörf er á skaltu setja plástur yfir stungustaðinn.

Inndælingunni er nú lokið!

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Tremfya 100 mg OnePress stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna guselkumab

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um Tremfya og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Tremfya
3. Hvernig nota á Tremfya
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Tremfya
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### **1. Upplýsingar um Tremfya og við hverju það er notað**

Tremfya inniheldur virka efnið guselkumab sem er tegund af próteini sem kallað er einstofna mótefni.

Lyfið hindrar virkni próteins sem kallað er IL-23, sem er í auknu magni hjá einstaklingum með sóra, sóraliðagigt, sáraristilbólgu og Crohns-sjúkdóm.

#### **Skellusóri**

Tremfya er notað til meðferðar hjá fullorðnum við miðlungsmiklum eða verulegum „skellusóra“, bólgusjúkdómi sem hefur áhrif á húð og neglur.

Tremfya getur bætt ástand húðar og útlit nagla og dregið úr einkennum, svo sem hreistrun, losun, flögnun, kláða, verk og sviða.

#### **Sóraliðagigt**

Tremfya er notað til meðferðar á kvilla sem kallast „sóraliðagigt“, sem er bólgusjúkdómur í liðum, oft með skellusóra samhliða. Ef þú ert með sóraliðagigt verða þér fyrst gefin önnur lyf. Ef þú svarar þeim lyfjum ekki nægilega vel eða ef þú þolir þau ekki verður þér gefið Tremfya til að draga úr einkennum sjúkdómsins. Tremfya má nota eitt og sér eða með öðru lyfi sem kallast metótrexat.

Notkun Tremfya við sóraliðagigt skilar þér ávinningi með því að draga úr einkennum sjúkdómsins, hægja á skemmdum á brjóska og beinum í liðamótum og bæta getu þína til að stunda venjulegar daglegar athafnir.

#### **Sáraristilbólga**

Tremfya er notað til meðferðar hjá fullorðnum með miðlungsmikla eða verulega sáraristilbólgu sem er bólgusjúkdómur í þörmum. Ef þú ert með sáraristilbólgu verða þér fyrst gefin önnur lyf. Ef þú svarar þeim lyfjum ekki nægilega vel eða þolir þau ekki verður þér gefið Tremfya.

Notkun Tremfya við sáraristilbólgu skilar þér ávinningi með því að draga úr einkennum sjúkdómsins þ.m.t. blóði í hægðum, þörfinni á að flýta sér á klósettið og fjölda klósettferða, kviðverkjum og bólgu í þarmaslímhúð. Þessi áhrif geta bætt getu þína til að stunda hefðbundin dagleg störf og minnkað þreytu.

## Crohns-sjúkdómur

Tremfya er notað til meðferðar hjá fullorðnum með miðlungs eða verulega virkan Crohns-sjúkdóm sem er bólgusjúkdómur í þörmunum. Ef þú ert með Crohns-sjúkdóm verða þér fyrst gefin önnur lyf. Ef þú svarar þeim lyfjum ekki nægilega vel eða þolir þau ekki verður þér gefið Tremfya.

Notkun Tremfya við Crohns-sjúkdómi skilar þér ávinningi með því að draga úr einkennum sjúkdómsins þ.m.t. niðurgangi, kviðverkjum og bólgu í þarmaslímhúð. Þessi áhrif geta bætt getu þína til að stunda hefðbundin dagleg störf og minnkað þreytu.

## 2. Áður en byrjað er að nota Tremfya

### Ekki má nota Tremfya

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir guselkumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6). Leitaðu ráða hjá læknum áður en þú notar Tremfya ef þú heldur að þú gætir verið með ofnæmi.
- ef þú ert með virka sýkingu, virkir berklar meðtaldir.

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitaðu ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Tremfya er notað:

- ef þú færð meðferð við sýkingu,
- ef þú ert með sýkingu sem hverfur ekki eða sem kemur endurtekið aftur,
- ef þú ert með berkla eða hefur verið í nánnum samskiptum við einhvern með berkla,
- ef þú heldur að þú sért með sýkingu eða ert með einkenni sýkingar (sjá hér fyrir neðan kaflann „Vertu vakandi fyrir sýkingum og ofnæmisviðbrögðum“),
- ef þú hefur nýlega fengið bólusetningu eða ef til stendur að þú fái bólusetningu meðan á meðferð með Tremfya stendur.

Leitaðu ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en þú notar Tremfya ef þú ert ekki viss hvort eitthvað af ofangreindu eigi við um þig.

Samkvæmt ákvörðun læknisins getur þú þurft að fara í blóðprufu áður en notkun Tremfya er hafin og meðan á henni stendur til að athuga hvort þú sért með há gildi lifrarensíma. Hækkun lifrarensíma getur komið oftar fram hjá sjúklingum sem fá Tremfya á 4 vikna fresti en hjá sjúklingum sem fá Tremfya á 8 vikna fresti (sjá „Hvernig nota á Tremfya“ í kafla 3).

### Vertu vakandi fyrir sýkingum og ofnæmisviðbrögðum

Tremfya getur valdið alvarlegum aukaverkunum, m.a. ofnæmisviðbrögðum og sýkingum. Þú þarft að vera vakandi fyrir einkennum þessara aukaverkana á meðan þú notar Tremfya.

Einkenni sýkinga geta m.a. verið hiti eða flensulík einkenni, vöðvaverkir, hósti, mæði, sviði við þvaglát eða tíðari þvaglát en venjulega, blóð í öndunarferaslími, þyngdartap, niðurgangur eða kviðverkur, heit, rauð eða aum húð eða sár á líkamanum sem eru öðruvísi en sóraeinkennin.

Alvarleg ofnæmisviðbrögð hafa komið fyrir með Tremfya. Einkenni geta verið þroti í andliti, vörum, munni, tungu eða koki, erfiðleikar við að kyngja eða anda, léttur svimi eða sundl eða ofsakláði (sjá „Alvarlegar aukaverkanir“ í kafla 4).

Hættu að nota Tremfya og talaðu **strax** við lækinn eða leitaðu lækni aðstoðar ef þú tekur eftir einhverjum einkennum sem gætu bent til alvarlegra ofnæmisviðbragða eða sýkingar.

### Börn og unglingar

Ekki má gefa börnum og unglingum yngri en 18 ára lyfið þar sem það hefur ekki verið rannsakað hjá þessum aldurshópi.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Tremfya**

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita:

- um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.
- ef þú hefur nýlega fengið bólusetningu eða ef bólusetning er fyrirhuguð. Sumar gerðir af bóluefni (lifandi bóluefni) má ekki gefa á meðan Tremfya er notað.

### **Meðganga og brjóstagið**

- Ekki skal nota Tremfya á meðgöngu þar sem áhrif lyfsins á þungaðar konur eru ekki þekkt. Ef þú ert kona sem getur orðið þunguð er þér ráðið frá því að verða þunguð og þú verður að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Tremfya stendur og í allt að 12 vikur eftir síðasta Tremfya skammt. Ráðfærðu þig við lækinn ef þú ert þunguð, grunar að þú sért þunguð eða ef þungun er fyrirhuguð.
- Ráðfærðu þig við lækinn ef þú ert með barn á brjósti eða ef brjóstagið er fyrirhuguð. Þú ákveður í samráði við lækinn hvort þú hafir barn á brjósti eða notir Tremfya.

### **Akstur og notkun véla**

Ólíklegt er að Tremfya hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

### **Tremfya inniheldur pólýsorbit 80**

Lyfið inniheldur 0,5 mg af pólýsorbiti 80 í hverjum áfylltum lyfjapenna sem jafngildir 0,5 mg/ml. Pólýsorbit getur valdið ofnæmisviðbrögðum. Segið læknum frá því ef þú ert með eitthvert ofnæmi.

## **3. Hvernig nota á Tremfya**

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

### **Hversu mikið Tremfya er gefið og hve lengi**

Lækinn ákveður hve lengi þú þarft að nota Tremfya.

#### Skellusóri

- Skammturinn er 100 mg (innihald 1 áfyllts lyfjapenna), gefinn með inndælingu undir húð. Lækinn eða hjúkrunarfræðingurinn getur gefið skammtinn.
- Þú færð næsta skammt 4 vikum eftir fyrsta skammtinn og síðan á 8 vikna fresti.

#### Sóraliðagigt

- Skammturinn er 100 mg (innihald 1 áfyllts lyfjapenna), gefinn með inndælingu undir húð. Lækinn eða hjúkrunarfræðingurinn getur gefið skammtinn.
- Eftir fyrsta skammtinn muntu fá næsta skammt 4 vikum síðar og síðan á 8 vikna fresti. Sumir sjúklingar geta fengið Tremfya á 4 vikna fresti eftir fyrsta skammtinn. Lækinn ákveður hve oft þú munt fá Tremfya.

#### Sáristilbólga

##### **Upphaf meðferðar:**

Hefja má meðferð annaðhvort með innrennsli í bláæð eða með gjöf undir húð:

- Innrennsli í bláæð: Fyrsti skammturinn af Tremfya er 200 mg og mun verða gefinn af læknum eða hjúkrunarfræðingi með innrennsli í bláæð (dreypi í bláæð í handlegg). Eftir fyrsta skammtinn munt þú fá annan skammt 4 vikum seinna og þriðja skammtinn 4 vikum eftir það.
- Gjöf undir húð: Fyrsti skammturinn af Tremfya er 400 mg og er gefinn undir húð (inndæling undir húð) á mismunandi svæðum á líkamanum. Eftir fyrsta skammtinn munt þú fá annan skammt 4 vikum seinna og þriðja skammtinn 4 vikum eftir það.

##### **Viðhaldsmeðferð:**

Viðhaldsskammtur af Tremfya verður gefinn með inndælingu undir húð annaðhvort með 100 mg eða 200 mg. Lækinn ákveður hvorn viðhaldsskammtinn þú munt fá:



- 100 mg skammtur verður gefinn 8 vikum eftir þriðja skammtinn í upphafsmeðferðinni og síðan á 8 vikna fresti eftir það.
- 200 mg skammtur verður gefinn 4 vikum eftir þriðja skammtinn í upphafsmeðferðinni og síðan á 4 vikna fresti eftir það.

#### Crohns-sjúkdómur

##### **Upphaf meðferðar:**

Hefja má meðferð með innrennsli í bláæð eða með gjöf undir húð:

- Innrennsli í bláæð: Fyrsti skammturinn af Tremfya er 200 mg og mun verða gefinn af læknum eða hjúkrunarfræðingi með innrennsli í bláæð (dreypi í bláæð í handlegg). Eftir fyrsta skammtinn munt þú fá annan skammt 4 vikum seinna og þriðja skammtinn 4 vikum eftir það.
- Gjöf undir húð: Fyrsti skammturinn af Tremfya er 400 mg og er gefinn undir húð (inndæling undir húð) á mismunandi svæðum á líkamanum. Eftir fyrsta skammtinn munt þú fá annan skammt 4 vikum seinna og þriðja skammtinn 4 vikum eftir það.

##### **Viðhaldsmeðferð:**

Viðhaldsskammtur af Tremfya verður gefinn með inndælingu undir húð (inndæling undir húð) annaðhvort með 100 mg eða 200 mg. Læknirinn ákveður hvaða viðhaldsskammt þú munt fá:

- 100 mg skammtur verður gefinn 8 vikum eftir þriðja skammtinn í upphafsmeðferðinni og síðan á 8 vikna fresti eftir það.
- 200 mg skammtur verður gefinn 4 vikum eftir þriðja skammtinn í upphafsmeðferðinni og síðan á 4 vikna fresti eftir það.

Þú getur í samráði við lækinn ákveðið að þú gefir þér Tremfya sjálf/sjálfur og þá færð þú viðeigandi þjálfun í því hvernig á að sprauta Tremfya. Leitaðu ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum ef spurningar vakna um að gefa inndælingu sjálf/sjálfur. Mikilvægt er að reyna ekki að sprauta sig sjálfa/n fyrir en þú hefur fengið þjálfun hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum.

Lesið vandlega bæklinginn „Leiðbeiningar um notkun“ fyrir notkun, til að fá nákvæmar leiðbeiningar um hvernig nota skal Tremfya, en hann fylgir með í öskjunni.

##### **Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Láttu lækinn vita ef þú hefur fengið stærri skammt af Tremfya en mælt var fyrir um eða ef skammturinn var gefinn fyrir en til stóð.

##### **Ef gleymist að nota Tremfya**

Láttu lækinn vita ef gleymst hefur að gefa skammt af Tremfya.

##### **Ef hætt er að nota Tremfya**

Ekki skal hætta að nota Tremfya nema að ræða það við lækinn fyrst. Ef þú hættir meðferð geta einkennin komið aftur.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

#### **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

##### **Alvarlegar aukaverkanir**

Hættu að nota Tremfya og talaðu strax við lækinn eða leitaðu lækniáðstoðar ef eitthvert eftirfarandi einkenna kemur fram:

##### **Ofnæmisviðbrögð sem geta verið alvarleg** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum

1.000 einstaklingum) – einkenni eru m.a.:

- öndunar- eða kyngingarerfiðleikar
- þroti í andliti, vörum, tungu eða koki

- mikill kláði í húð með rauðum útbrotum eða upphleypum hnúðum
- léttur svimi, lágur blóðþrýstingur eða sundl

### **Aðrar aukaverkanir**

Eftirtaldir aukaverkanir eru allar vægar til miðlungsmiklar. Láttu lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn tafarlaust vita ef einhverjar aukaverkananna verða alvarlegar.

**Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- sýkingar í öndunarfærum

**Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- höfuðverkur
- liðverkir
- niðurgangur
- hækkuð gildi lifrarensíma í blóði
- húðútbrot
- roði, erting eða verkur á stungustað

**Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- minni fjöldi hvítra blóðfrumna sem kallast daufkýrningar
- herpes simplex-sýkingar
- sveppasýking í húð, til dæmis á milli tanna (t.d. fótisveppur)
- magakveisa (maga- og garnabólga)
- ofsakláði

**Mjög sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- ofnæmisviðbrögð

### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## **5. Hvernig geyma á Tremfya**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiða lyfjapennans og á öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið áfyllta lyfjapennann í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymið í kæli (2°C – 8°C). Má ekki frjósa.

Má ekki hrista.

Ekki skal nota lyfið ef það er skýjað eða mislitað, eða inniheldur stórar agnir. Taktu öskjuna úr kæli fyrir notkun og hafðu áfyllta lyfjapennann í öskjunni og láttu hann ná stofuhita, það tekur um það bil 30 mínútur.

Lyfið er eingöngu einnota. Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Tremfya inniheldur

- Virka innihaldsefnið er guselkumab. Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 100 mg af guselkumabi í 1 ml lausn.
- Önnur innihaldsefni eru histidín, histidín mónóhýdróklóríð mónóhýdrat, pólýsorbit 80 (E433), súkrósi og vatn fyrir stungulyf (sjá kafla 2, Tremfya inniheldur pólýsorbit 80).

### Lýsing á útliti Tremfya og pakkningastærðir

Tremfya er tært, litlaust til ljósgult stungulyf, lausn (stungulyf). Það er fáanlegt í pakkningum með einum áfylltum lyfjapenna og í fjölpakkningum með 2 öskjum, sem hvor inniheldur 1 áfylltan lyfjapenna. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi

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

### Framleiðandi

Janssen Biologics B.V.  
Einsteinweg 101  
2333CB Leiden  
Holland

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

#### België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

#### Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Tel: +370 5 278 68 88  
lt@its.jnj.com

#### България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД  
Тел.: +359 2 489 94 00  
jjsafety@its.jnj.com

#### Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV  
Tél/Tel: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

#### Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.  
Tel: +420 227 012 227

#### Magyarország

Janssen-Cilag Kft.  
Tel.: +36 1 884 2858  
janssenhu@its.jnj.com

#### Danmark

Janssen-Cilag A/S  
Tlf.: +45 4594 8282  
jacdk@its.jnj.com

#### Malta

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

#### Deutschland

Janssen-Cilag GmbH  
Tel: 0 800 086 9247 / +49 2137 955 6955  
jancil@its.jnj.com

#### Nederland

Janssen-Cilag B.V.  
Tel: +31 76 711 1111  
janssen@jacnl.jnj.com

**Eesti**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Tel: +372 617 7410  
ee@its.jnj.com

**Ελλάδα**

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη  
Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**España**

Janssen-Cilag, S.A.  
Tel: +34 91 722 81 00  
contacto@its.jnj.com

**France**

Janssen-Cilag  
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03  
medisource@its.jnj.com

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Tel: +385 1 6610 700  
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

**Ireland**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: 1 800 709 122  
medinfo@its.jnj.com

**Ísland**

Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor ehf.  
Sími: +354 535 7000  
janssen@vistor.is

**Italia**

Janssen-Cilag SpA  
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1  
janssenita@its.jnj.com

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Tel: +371 678 93561  
lv@its.jnj.com

**Norge**

Janssen-Cilag AS  
Tlf: +47 24 12 65 00  
jacno@its.jnj.com

**Österreich**

Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Tel: +43 1 610 300

**Polska**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 237 60 00

**Portugal**

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  
Tel: +351 214 368 600

**România**

Johnson & Johnson România SRL  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

**Slovenská republika**

Johnson & Johnson, s.r.o.  
Tel: +421 232 408 400

**Suomi/Finland**

Janssen-Cilag Oy  
Puh/Tel: +358 207 531 300  
jacfi@its.jnj.com

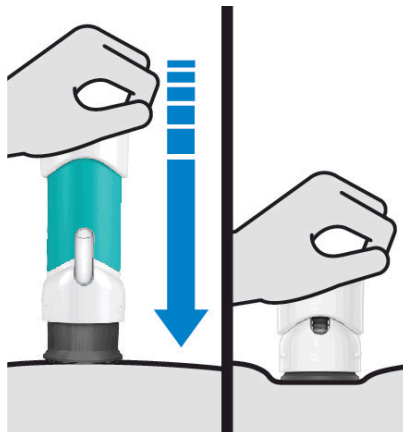
**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Tfn: +46 8 626 50 00  
jacse@its.jnj.com

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

**Leiðbeiningar um notkun  
Tremfya  
100 mg OnePress áfylltur lyfjapenni**



**EINNOTA TÆKI**

**Mikilvægt**

Ef læknirinn telur að þú eða umönnunaraðili þinn geti sprautað þig með Tremfya heima á að veita þjálfun í að undirbúa og gefa Tremfya með áfyllta lyfjapennanum.

Lesið þessar „Leiðbeiningar um notkun“ áður en Tremfya áfylltur lyfjapenni er notaður og í hvert sinn sem þú færð nýjan áfylltan lyfjapenna. Upplýsingar geta hafa breyst í millitíðinni. Þessar leiðbeiningar koma ekki í staðinn fyrir það að ræða við lækninn um sjúkdóm þinn og meðferð.

Lestu einnig fylgiseðilinn vandlega áður en inndælingin er hafin og leitaðu ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum ef eitthvað er óljóst.

**Meðan á inndælingu stendur skaltu þrýsta handfanginu alla leið niður þar til grænn bolur sést ekki lengur til að sprauta öllum skammtinum.**

**EKKI LYFTA ÁFYLLTA LYFJAPENNANUM MEÐAN Á INNDÆLINGUNNI STENDUR. Ef þú gerir það mun áfyllti lyfjapenninn læsast og þú færð ekki fullan skammt.**



**Upplýsingar um geymsluskilyrði**

Geymið í kæli við 2° til 8°C.

Má **ekki** frjósa.

**Ekki** má á neinum tímapunkti hrista áfyllta lyfjapennann.

**Geymið áfyllta lyfjapennann í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og til að koma í veg fyrir skemmdir á honum.**

**Geymið Tremfya og öll lyf þar sem börn hvorki ná til né sjá.**



**Þarftu aðstoð?**

Hafðu samband við lækninn ef þú ert með einhverjar spurningar. Sjá upplýsingar um fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað í fylgiseðlinum ef óskað er eftir frekari aðstoð eða ef þú hefur einhverjar athugasemdir.

## Skýringamynd af áfylltum lyfjapenna

### Fyrir notkun

Handfang

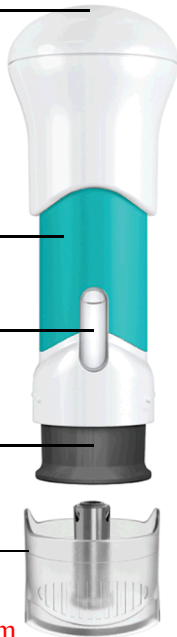
Grænn bolur

Gluggi

Nálarvörn

**Pennalok á botni**

Taktu pennalokið af botninum þegar þú ert tilbúin(n) að sprauta (sjá skref 2)



### Eftir notkun

Handfangi er þrýst alla leið niður.

Græni bolurinn sést ekki.

Eftir að lyft er læsist nálarvörnin og gula röndin birtist.

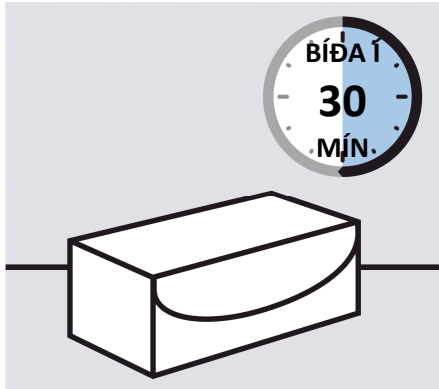
**Ekki** lyfta á meðan á inndælingu stendur.



**Þú þarft þessa hluti:**

- 1 sprittþurrku
- 1 bómullarhnoðra eða grisju
- 1 plástur
- 1 nálabox (sjá skref 3)

## 1. Undirbúningur inndælingar

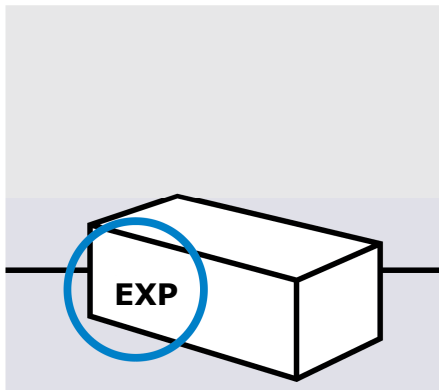


### Skoðaðu öskjuna og leyfðu Tremfya að ná stofuhita

Taktu öskjuna með áfyllta lyfjapennanum úr kæli.

Hafðu áfyllta lyfjapennann í öskjunni og láttu hvíla á sléttum fleti við stofuhita í **u.þ.b. 30 mínútur** fyrir notkun.

**Ekki** hita á neinn annan hátt.



**Athugaðu fyrningardagsetninguna (EXP)** á öskjunni.

**Ekki** nota lyfið eftir fyrningardagsetninguna.

**Ekki** gefa lyfið ef innsiglið á öskjunni hefur verið rofið.

Hafðu samband við lækinn eða lyfjafræðing til að fá nýjan áfylltan lyfjapenna.

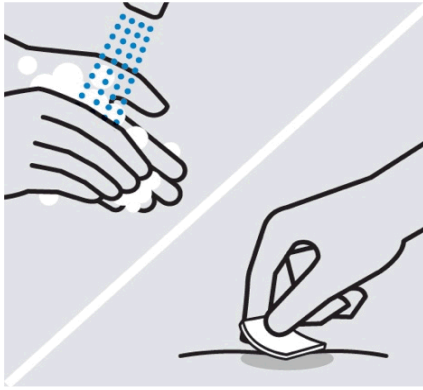


### Veldu stungustað

Veldu eitthvert eftirtalinna svæða til inndælingar:

- **Framanverð læri** (ráðlagt)
- Neðri hluti kviðar  
**Ekki** velja svæðið sem er 5 cm umhverfis naflann.
- Aftanverðir upphandleggir (ef umönnunaraðili gefur þér lyfið)

**Ekki** sprauta í húð sem er viðkvæm, marin, rauð, flögnuð, hörð eða er með örum eða húðrákum.



### **Þvoðu hendurnar**

Þvoðu hendurnar vandlega með sápu og volgu vatni.

### **Þrífðu stungustaðinn**

Þrífðu væntanlegan stungustað með sprittþurrku og láttu þorna.

**Ekki** snerta, veifa neinu yfir eða blása á stungustað eftir að hann hefur verið þrífinn.



### **Skoðaðu lausnina í glugganum**

Taktu áfyllta lyfjapennann úr öskjunni.

Skoðaðu lausnina gegnum gluggann. Hún á að vera litlaus eða örlítið gulleit og gæti innihaldið örsmaár hvítar eða gegnsæjar agnir. Einnig gætu sést ein eða fleiri loftbólur.

Það er eðlilegt.

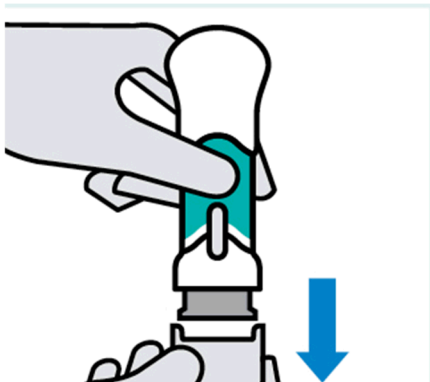
**Ekki** gefa lyfið ef lausnin er:

- skýjuð eða
- mislit eða
- er með stórum ögnum.

Ef þú ert ekki viss skaltu hafa samband við lækinn eða lyfjafræðing til að fá nýjan áfylltan lyfjapenna.



## 2. Inndæling Tremfya með áfyllta lyfjapennanum



**Taktu pennalokið af botninum þegar þú ert tilbúin(n) að sprauta**

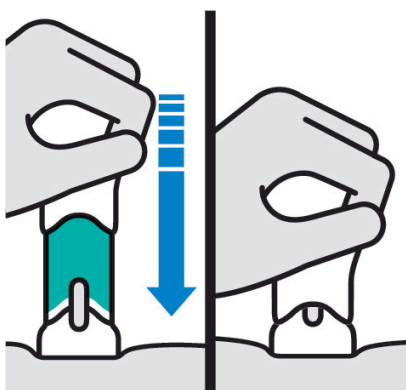
Haltu höndunum frá nálarhlífinni eftir að lokið hefur verið fjarlægt. Það er eðlilegt að sjá nokkra dropa af vökva.

**Gefðu lyfið innan 5 mínútna frá því að lokið var fjarlægt.**

**Ekki** setja lokið aftur á. Það gæti skemmt nálina.

**Ekki nota** áfyllta lyfjapennann ef hann hefur dottið eftir að lokið var fjarlægt.

Hafðu samband við lækinn eða lyfjafræðing til að fá nýjan áfylltan lyfjapenna.



**Settu lyfjapennann beint á húðina**

**Þrýstu handfanginu alla leið niður þar til græni bolurinn sést ekki**

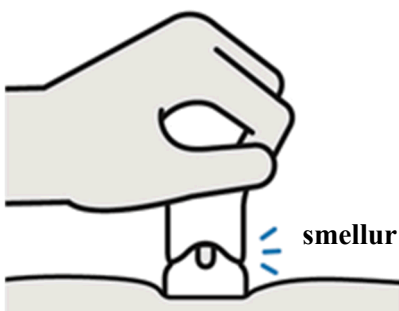
**EKKI LYFTA ÁFYLLTA LYFJAPENNANUM MEÐAN Á INNDÆLINGUNNI STENDUR!**

Ef þú gerir það mun nálarvörnin læsast, gul rönd birtast og þú færð ekki fullan skammt.

Þú gætir heyrt smell þegar inndæling hefst. Haltu áfram að þrýsta.

**Ef þú finnur mótstöðu, haltu áfram að þrýsta. Þetta er eðlilegt.**

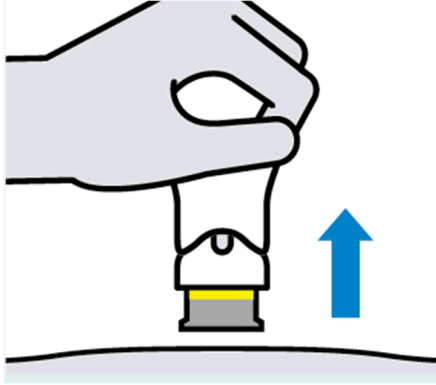
Lyfið sprautast inn þegar þú þrýstir. Gerðu þetta á þeim hraða sem þér finnst þægilegastur.



### Staðfestu að inndælingu sé lokið

Inndælingu er lokið þegar:

- **Græni bolurinn sést ekki lengur**
- Ekki er hægt að þrýsta handfanginu lengra niður
- Þú gætir heyrt smell



### Lyftu lyfjapennanum beint upp

Gula röndin sýnir að nálarvörnin sé læst.

### 3. Eftir inndælingu



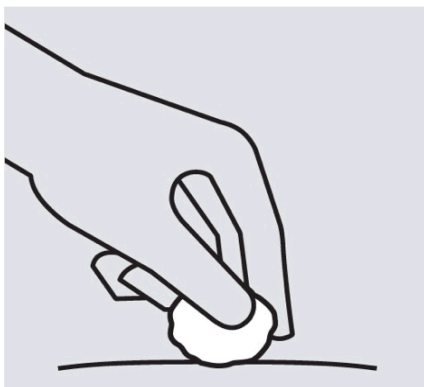
### Fleygðu notaða áfyllta lyfjapennanum

Settu notaða áfyllta lyfjapennann í nálabox strax eftir notkun.

Gættu þess að losa þig við ílátið þegar það er orðið fullt eins og lækinn eða hjúkrunarfræðingurinn hefur gefið fyrirmæli um.

**Ekki** henda áfyllta lyfjapennanum í heimilissorpið.

**Ekki** endurvinnna nálaboxið.

**Athugaðu stungustaðinn**

Það gæti verið örlítið blóð eða vökvi á stungustaðnum. Haltu þrýstingi á húðinni með bómullarhnoðra eða grisju þangað til blæðingin stöðvast.

**Ekki** nudda stungustaðinn.

Ef þörf er á skaltu setja plástur yfir stungustaðinn.

Inndælingunni er nú lokið!

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Tremfya 100 mg PushPen stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna guselkumab

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um Tremfya og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Tremfya
3. Hvernig nota á Tremfya
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Tremfya
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### **1. Upplýsingar um Tremfya og við hverju það er notað**

Tremfya inniheldur virka efnið guselkumab sem er tegund af próteini sem kallað er einstofna mótefni.

Lyfið hindrar virkni próteins sem kallað er IL-23, sem er í auknu magni hjá einstaklingum með sóra, sóraliðagigt, sáraristilbólgu og Crohns-sjúkdóm.

#### **Skellusóri**

Tremfya er notað til meðferðar hjá fullorðnum við miðlungsmiklum eða verulegum „skellusóra“, bólgusjúkdómi sem hefur áhrif á húð og neglur.

Tremfya getur bætt ástand húðar og útlit nagla og dregið úr einkennum, svo sem hreistrun, losun, flögnun, kláða, verk og sviða.

#### **Sóraliðagigt**

Tremfya er notað til meðferðar á kvilla sem kallast „sóraliðagigt“, sem er bólgusjúkdómur í liðum, oft með skellusóra samhliða. Ef þú ert með sóraliðagigt verða þér fyrst gefin önnur lyf. Ef þú svarar þeim lyfjum ekki nægilega vel eða ef þú þolir þau ekki verður þér gefið Tremfya til að draga úr einkennum sjúkdómsins. Tremfya má nota eitt og sér eða með öðru lyfi sem kallast metótrexat.

Notkun Tremfya við sóraliðagigt skilar þér ávinningi með því að draga úr einkennum sjúkdómsins, hægja á skemmdum á brjóski og beinum í liðamótum og bæta getu þína til að stunda venjulegar daglegar athafnir.

#### **Sáraristilbólga**

Tremfya er notað til meðferðar hjá fullorðnum með miðlungsmikla eða verulega sáraristilbólgu sem er bólgusjúkdómur í þörmum. Ef þú ert með sáraristilbólgu verða þér fyrst gefin önnur lyf. Ef þú svarar þeim lyfjum ekki nægilega vel eða þolir þau ekki verður þér gefið Tremfya.

Notkun Tremfya við sáraristilbólgu skilar þér ávinningi með því að draga úr einkennum sjúkdómsins þ.m.t. blóði í hægðum, þörfinni á að flýta sér á klósettið og fjölda klósettferða, kviðverkjum og bólgu í þarmaslímhúð. Þessi áhrif geta bætt getu þína til að stunda hefðbundin dagleg störf og minnkað þreytu.

## Crohns-sjúkdómur

Tremfya er notað til meðferðar hjá fullorðnum með miðlungs eða verulega virkan Crohns-sjúkdóm sem er bólgusjúkdómur í þörmunum. Ef þú ert með Crohns-sjúkdóm verða þér fyrst gefin önnur lyf. Ef þú svarar þeim lyfjum ekki nægilega vel eða þolir þau ekki verður þér gefið Tremfya.

Notkun Tremfya við Crohns-sjúkdómi skilar þér ávinningi með því að draga úr einkennum sjúkdómsins þ.m.t. niðurgangi, kviðverkjum og bólgu í þarmaslímhúð. Þessi áhrif geta bætt getu þína til að stunda hefðbundin dagleg störf og minnkað þreytu.

## 2. Áður en byrjað er að nota Tremfya

### Ekki má nota Tremfya

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir guselkumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6). Leitaðu ráða hjá læknum áður en þú notar Tremfya ef þú heldur að þú gætir verið með ofnæmi.
- ef þú ert með virka sýkingu, virkir berklar meðtaldir.

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitaðu ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Tremfya er notað:

- ef þú færð meðferð við sýkingu,
- ef þú ert með sýkingu sem hverfur ekki eða sem kemur endurtekið aftur,
- ef þú ert með berkla eða hefur verið í nánnum samskiptum við einhvern með berkla,
- ef þú heldur að þú sért með sýkingu eða ert með einkenni sýkingar (sjá hér fyrir neðan kaflann „Vertu vakandi fyrir sýkingum og ofnæmisviðbrögðum“),
- ef þú hefur nýlega fengið bólusetningu eða ef til stendur að þú fái bólusetningu meðan á meðferð með Tremfya stendur.

Leitaðu ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en þú notar Tremfya ef þú ert ekki viss hvort eitthvað af ofangreindu eigi við um þig.

Samkvæmt ákvörðun læknisins getur þú þurft að fara í blóðprufu áður en notkun Tremfya er hafin og meðan á henni stendur til að athuga hvort þú sért með há gildi lifrarensíma. Hækkun lifrarensíma getur komið oftast fram hjá sjúklingum sem fá Tremfya á 4 vikna fresti en hjá sjúklingum sem fá Tremfya á 8 vikna fresti (sjá „Hvernig nota á Tremfya“ í kafla 3).

### Vertu vakandi fyrir sýkingum og ofnæmisviðbrögðum

Tremfya getur valdið alvarlegum aukaverkunum, m.a. ofnæmisviðbrögðum og sýkingum. Þú þarft að vera vakandi fyrir einkennum þessara aukaverkana á meðan þú notar Tremfya.

Einkenni sýkinga geta m.a. verið hiti eða flensulík einkenni, vöðvaverkir, hósti, mæði, sviði við þvaglát eða tíðari þvaglát en venjulega, blóð í öndunarfæraslími, þyngdartap, niðurgangur eða kviðverkur, heit, rauð eða aum húð eða sár á líkamanum sem eru öðruvísi en sóraeinkennin.

Alvarleg ofnæmisviðbrögð hafa komið fyrir með Tremfya. Einkenni geta verið þroti í andliti, vörum, munni, tungu eða koki, erfiðleikar við að kyngja eða anda, léttur svimi eða sundl eða ofsakláði (sjá „Alvarlegar aukaverkanir“ í kafla 4).

Hættu að nota Tremfya og talaðu **strax** við lækinn eða leitaðu lækni aðstoðar ef þú tekur eftir einhverjum einkennum sem gætu bent til alvarlegra ofnæmisviðbragða eða sýkingar.

### Börn og unglingar

Ekki má gefa börnum og unglingum yngri en 18 ára lyfið þar sem það hefur ekki verið rannsakað hjá þessum aldurshópi.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Tremfya**

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita:

- um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.
- ef þú hefur nýlega fengið bólusetningu eða ef bólusetning er fyrirhuguð. Sumar gerðir af bóluefni (lifandi bóluefni) má ekki gefa á meðan Tremfya er notað.

### **Meðganga og brjóstagið**

- Ekki skal nota Tremfya á meðgöngu þar sem áhrif lyfsins á þungaðar konur eru ekki þekkt. Ef þú ert kona sem getur orðið þunguð er þér ráðið frá því að verða þunguð og þú verður að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Tremfya stendur og í allt að 12 vikur eftir síðasta Tremfya skammt. Ráðfærðu þig við lækinn ef þú ert þunguð, grunar að þú sért þunguð eða ef þungun er fyrirhuguð.
- Ráðfærðu þig við lækinn ef þú ert með barn á brjósti eða ef brjóstagið er fyrirhuguð. Þú ákveður í samráði við lækinn hvort þú hafir barn á brjósti eða notir Tremfya.

### **Akstur og notkun véla**

Ólíklegt er að Tremfya hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

### **Tremfya inniheldur pólýsorbát 80**

Lyfið inniheldur 0,5 mg af pólýsorbati 80 í hverjum áfylltum lyfjapenna sem jafngildir 0,5 mg/ml. Pólýsorböt getu valdið ofnæmisviðbrögðum. Segið læknum frá því ef þú ert með eitthvert ofnæmi.

## **3. Hvernig nota á Tremfya**

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

### **Hversu mikið Tremfya er gefið og hve lengi**

Lækinn ákveður hve lengi þú þarft að nota Tremfya.

#### Skellusóri

- Skammturinn er 100 mg (innihald 1 áfyllts lyfjapenna), gefinn með inndælingu undir húð. Lækinn eða hjúkrunarfræðingurinn getu gefið skammtinn.
- Þú færð næsta skammt 4 vikum eftir fyrsta skammtinn og síðan á 8 vikna fresti.

#### Sóraliðagigt

- Skammturinn er 100 mg (innihald 1 áfyllts lyfjapenna), gefinn með inndælingu undir húð. Lækinn eða hjúkrunarfræðingurinn getu gefið skammtinn.
- Eftir fyrsta skammtinn muntu fá næsta skammt 4 vikum síðar og síðan á 8 vikna fresti. Sumir sjúklingar geta fengið Tremfya á 4 vikna fresti eftir fyrsta skammtinn. Lækinn ákveður hve oft þú munt fá Tremfya.

#### Sáraristilbólga

##### **Upphaf meðferðar:**

Hefja má meðferð annaðhvort með innrennsli í bláæð eða með gjöf undir húð:

- Innrennsli í bláæð: Fyrsti skammturinn af Tremfya er 200 mg og mun verða gefinn af læknum eða hjúkrunarfræðingi með innrennsli í bláæð (dreypi í bláæð í handlegg). Eftir fyrsta skammtinn munt þú fá annan skammt 4 vikum seinna og þriðja skammtinn 4 vikum eftir það.
- Gjöf undir húð: Fyrsti skammturinn af Tremfya er 400 mg og er gefinn undir húð (inndæling undir húð) á mismunandi svæðum á líkamanum. Eftir fyrsta skammtinn munt þú fá annan skammt 4 vikum seinna og þriðja skammtinn 4 vikum eftir það.

##### **Viðhaldsmeðferð:**

Viðhaldsskammtur af Tremfya verður gefinn með inndælingu undir húð annaðhvort með 100 mg eða 200 mg. Lækinn ákveður hvorn viðhaldsskammtinn þú munt fá:

- 100 mg skammtur verður gefinn 8 vikum eftir þriðja skammtinn í upphafsmeðferðinni og síðan á 8 vikna fresti eftir það.
- 200 mg skammtur verður gefinn 4 vikum eftir þriðja skammtinn í upphafsmeðferðinni og síðan á 4 vikna fresti eftir það.

#### Crohns-sjúkdómur

##### **Upphaf meðferðar:**

Hefja má meðferð með innrennsli í bláæð eða með gjöf undir húð:

- Innrennsli í bláæð: Fyrsti skammturinn af Tremfya er 200 mg og mun verða gefinn af læknum eða hjúkrunarfræðingi með innrennsli í bláæð (dreypi í bláæð í handlegg). Eftir fyrsta skammtinn munt þú fá annan skammt 4 vikum seinna og þriðja skammtinn 4 vikum eftir það.
- Gjóf undir húð: Fyrsti skammturinn af Tremfya er 400 mg og er gefinn undir húð (inndæling undir húð) á mismunandi svæðum á líkamanum. Eftir fyrsta skammtinn munt þú fá annan skammt 4 vikum seinna og þriðja skammtinn 4 vikum eftir það.

##### **Viðhaldsmeðferð:**

Viðhaldsskammtur af Tremfya verður gefinn með inndælingu undir húð (inndæling undir húð) annaðhvort með 100 mg eða 200 mg. Læknirinn ákveður hvaða viðhaldsskammt þú munt fá:

- 100 mg skammtur verður gefinn 8 vikum eftir þriðja skammtinn í upphafsmeðferðinni og síðan á 8 vikna fresti eftir það.
- 200 mg skammtur verður gefinn 4 vikum eftir þriðja skammtinn í upphafsmeðferðinni og síðan á 4 vikna fresti eftir það.

Þú getur í samráði við lækinn ákveðið að þú gefir þér Tremfya sjálf/sjálfur og þá færð þú viðeigandi þjálfun í því hvernig á að sprauta Tremfya. Leitaðu ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum ef spurningar vakna um að gefa inndælingu sjálf/sjálfur. Mikilvægt er að reyna ekki að sprauta sig sjálfa/n fyrir en þú hefur fengið þjálfun hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum.

Lesið vandlega bæklinginn „Leiðbeiningar um notkun“ fyrir notkun, til að fá nákvæmar leiðbeiningar um hvernig nota skal Tremfya, en hann fylgir með í öskjunni.

##### **Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Láttu lækinn vita ef þú hefur fengið stærri skammt af Tremfya en mælt var fyrir um eða ef skammturinn var gefinn fyrir en til stóð.

##### **Ef gleymist að nota Tremfya**

Láttu lækinn vita ef gleymst hefur að gefa skammt af Tremfya.

##### **Ef hætt er að nota Tremfya**

Ekki skal hætta að nota Tremfya nema að ræða það við lækinn fyrst. Ef þú hættir meðferð geta einkennin komið aftur.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

#### **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

##### **Alvarlegar aukaverkanir**

Hættu að nota Tremfya og talaðu strax við lækinn eða leitaðu lækniáðstoðar ef eitthvert eftirfarandi einkenna kemur fram:

##### **Ofnæmisviðbrögð sem geta verið alvarleg** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum

1.000 einstaklingum) – einkenni eru m.a.:

- öndunar- eða kyngingarerfiðleikar
- þroti í andliti, vörum, tungu eða koki

- mikill kláði í húð með rauðum útbrotum eða upphleypum hnúðum
- léttur svimi, lágur blóðþrýstingur eða sundl

### **Aðrar aukaverkanir**

Eftirtaldir aukaverkanir eru allar vægar til miðlungsmiklar. Láttu lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn tafarlaust vita ef einhverjar aukaverkananna verða alvarlegar.

**Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- sýkingar í öndunarfærum

**Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- höfuðverkur
- liðverkir
- niðurgangur
- hækkuð gildi lifrarensíma í blóði
- húðútbrot
- roði, erting eða verkur á stungustað

**Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- minni fjöldi hvítra blóðfrumna sem kallast dauðkyrningar
- herpes simplex-sýkingar
- sveppasýking í húð, til dæmis á milli tanna (t.d. fótisveppur)
- magakveisa (maga- og garnabólga)
- ofsakláði

**Mjög sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- ofnæmisviðbrögð

### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## **5. Hvernig geyma á Tremfya**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiða lyfjapennans og á öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið áfyllta lyfjapennann í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymið í kæli (2°C – 8°C). Má ekki frjósa.

Má ekki hrista.

Ekki skal nota lyfið ef það er skýjað eða mislitað, eða inniheldur stórar agnir. Taktu öskjuna úr kæli fyrir notkun og hafðu áfyllta lyfjapennann í öskjunni og láttu hann ná stofuhita, það tekur um það bil 30 mínútur.

Lyfið er eingöngu einnota. Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.



## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Tremfya inniheldur

- Virka innihaldsefnið er guselkumab. Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 100 mg af guselkumabi í 1 ml lausn.
- Önnur innihaldsefni eru histidín, histidín mónóhýdróklóríð mónóhýdrat, pólýsorbit 80 (E433), súkrósi og vatn fyrir stungulyf (sjá kafla 2, Tremfya inniheldur pólýsorbit 80).

### Lýsing á útliti Tremfya og pakkningastærðir

Tremfya er tært, litlaust til ljósgult stungulyf, lausn (stungulyf). Það er fáanlegt í pakkningum með einum áfylltum lyfjapenna og í fjölpakkningum með 2 öskjum, sem hvor inniheldur 1 áfylltan lyfjapenna. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi

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

### Framleiðandi

Janssen Biologics B.V.  
Einsteinweg 101  
2333CB Leiden  
Holland

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

#### België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

#### Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Tel: +370 5 278 68 88  
lt@its.jnj.com

#### България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД  
Тел.: +359 2 489 94 00  
jjsafety@its.jnj.com

#### Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV  
Tél/Tel: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

#### Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.  
Tel: +420 227 012 227

#### Magyarország

Janssen-Cilag Kft.  
Tel.: +36 1 884 2858  
janssenhu@its.jnj.com

#### Danmark

Janssen-Cilag A/S  
Tlf.: +45 4594 8282  
jacdk@its.jnj.com

#### Malta

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

#### Deutschland

Janssen-Cilag GmbH  
Tel: 0 800 086 9247 / +49 2137 955 6955  
jancil@its.jnj.com

#### Nederland

Janssen-Cilag B.V.  
Tel: +31 76 711 1111  
janssen@jacnl.jnj.com

**Eesti**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Tel: +372 617 7410  
ee@its.jnj.com

**Ελλάδα**

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη  
Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**España**

Janssen-Cilag, S.A.  
Tel: +34 91 722 81 00  
contacto@its.jnj.com

**France**

Janssen-Cilag  
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03  
medisource@its.jnj.com

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Tel: +385 1 6610 700  
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

**Ireland**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: 1 800 709 122  
medinfo@its.jnj.com

**Ísland**

Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor ehf.  
Sími: +354 535 7000  
janssen@vistor.is

**Italia**

Janssen-Cilag SpA  
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1  
janssenita@its.jnj.com

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Tel: +371 678 93561  
lv@its.jnj.com

**Norge**

Janssen-Cilag AS  
Tlf: +47 24 12 65 00  
jacno@its.jnj.com

**Österreich**

Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Tel: +43 1 610 300

**Polska**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 237 60 00

**Portugal**

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  
Tel: +351 214 368 600

**România**

Johnson & Johnson România SRL  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

**Slovenská republika**

Johnson & Johnson, s.r.o.  
Tel: +421 232 408 400

**Suomi/Finland**

Janssen-Cilag Oy  
Puh/Tel: +358 207 531 300  
jacfi@its.jnj.com

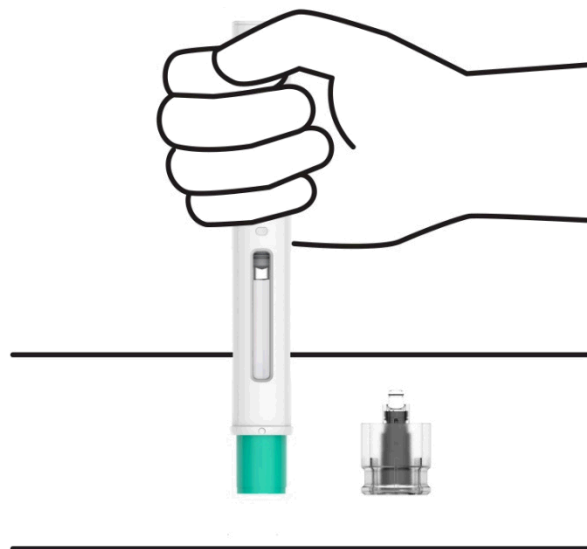
**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Tfn: +46 8 626 50 00  
jacse@its.jnj.com

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

**Leiðbeiningar um notkun  
Tremfya  
100 mg PushPen áfylltur lyfjapenni**



**EINNOTA TÆKI**

### **Mikilvægt**

Tremfya er fáanlegt í einnota áfylltum lyfjapenna sem inniheldur einn 100 mg skammt.

Ef lækinn telur að þú eða umönnunaraðili þinn geti sprautað þig með Tremfya heima á að veita þjálfun í að undirbúa og gefa Tremfya með áfyllta lyfjapennanum.

Lesið þessar „Leiðbeiningar um notkun“ áður en Tremfya áfyllti lyfjapenninn er notaður og í hvert sinn sem þú færð nýjan áfylltan lyfjapenna. Upplýsingar geta hafa breyst í millitíðinni. Þessar leiðbeiningar koma ekki í staðinn fyrir það að ræða við lækinn um sjúkdóm þinn og meðferð. Lestu einnig fylgiseðilinn vandlega áður en inndælingin er hafin og leitaðu ráða hjá lækni eða hjúkrunarfræðingnum ef eitthvað er óljóst.

Hvern Tremfya áfylltan lyfjapenna er eingöngu hægt að nota einu sinni. Fleygið notuðum áfylltum lyfjapenna (sjá skref 4) eftir einn skammt, jafnvel þó enn sé lyf eftir í honum. Ekki má nota áfyllta lyfjapennann aftur.



#### **Upplýsingar um geymsluskilyrði**

Geymið í kæli við 2° til 8°C.

Má **ekki** frjósa.

**Ekki má** hrista áfyllta lyfjapennann.

**Geymið áfyllta lyfjapennann í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og til að koma í veg fyrir skemmdir á honum.**

**Geymið Tremfya og öll lyf þar sem börn hvorki ná til né sjá.**



#### **Þarftu aðstoð?**

Hafðu samband við lækinn ef þú ert með einhverjar spurningar. Sjá upplýsingar um fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað í fylgiseðlinum ef óskað er eftir frekari aðstoð eða ef þú hefur einhverjar athugasemdir.

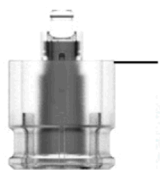
## Skýringarmynd af áfylltum lyfjapenna

### Fyrir notkun



### Eftir notkun

Gul stimpilstöng  
fyllir út í gluggann



**Lok**  
**Ekki fjarlægja**  
**fyrir en þú ert**  
**tilbúin(n) að**  
**sprauta**  
**(sjá skref 3)**

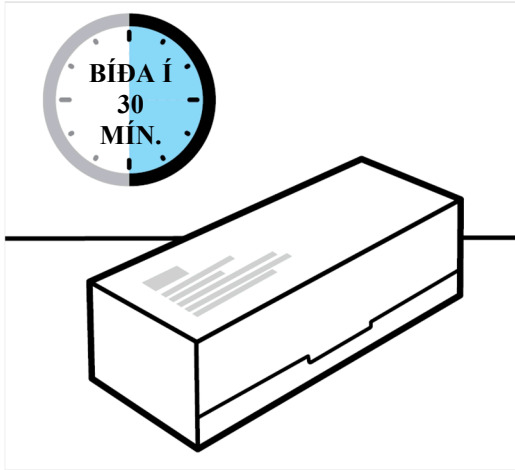
**Þú þarft þessa hluti:**

- 1 áfylltan lyfjapenna

**Fylgir ekki með í pakkingunni:**

- sprittþurrka
- bómullarhnoðri eða grisja
- plástur
- nálabox (sjá skref 4)

## 1. Fyrir notkun



### Láttu Tremfya ná stofuhita

Taktu öskjuna úr kæli og láttu öskjuna hvíla á sléttum fleti við stofuhita í u.þ.b. **30 mínútur** fyrir notkun.

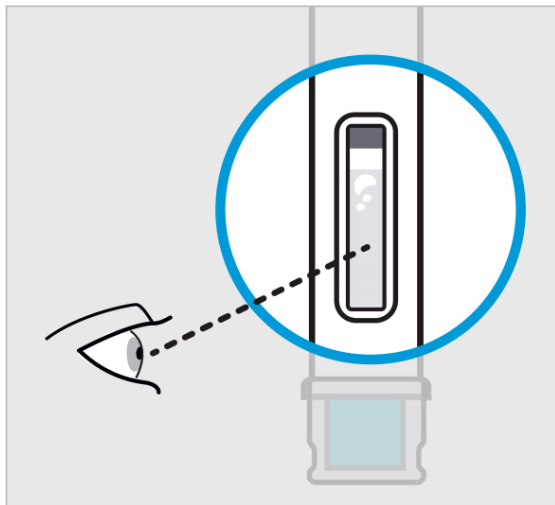
**Ekki** hita áfyllta lyfjapennann á neinn annan hátt.

**Athugaðu fyrningardagsetninguna (EXP)** á öskjunni.

**Ekki** nota áfyllta lyfjapennann ef komið er fram yfir fyrningardagsetninguna eða ef innsiglið á öskjunni er rofið.

Hafðu samband við lækinn eða lyfjafræðing til að fá nýjan áfylltan lyfjapenna.

## 2. Undirbúningur inndælingar



### Skoðaðu lausnina í glugganum til að ganga úr skugga um að hún sé tær eða örlítið gulleit

Taktu áfyllta lyfjapennann úr öskjunni.

Skoðaðu lausnina gegnum gluggann. Hún á að vera litlaus eða örlítið gulleit og gæti innihaldið örsmáar hvítar eða gegnsæjar agnir. Einnig gætu sést loftbólur.

Það er eðlilegt.

**Ekki** gefa lyfið ef lausnin er:

- skýjuð eða
- upplituð eða
- með stórum ögnum

Ef þú ert ekki viss skaltu hafa samband við lækinn eða lyfjafræðing til að fá nýja áfylltan lyfjapenna.

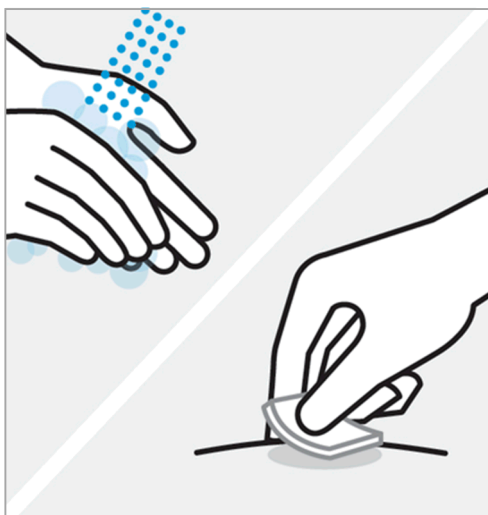


### Veldu stungustað

Veldu eitthvert eftirtalinna svæða til inndælingar:

- Framanverð læri
- Neðri hluti magasvæðis (neðarlega á kvið)  
**Ekki** velja svæðið sem er 5 cm umhverfis naflann.
- Aftanverðir upphandleggir (ef umönnunaraðili gefur þér lyfið)

**Ekki** sprauta í húð sem er viðkvæm, marín, rauð, flögnuð, þykk eða hörð. Forðist svæði með örum eða húðrákum.



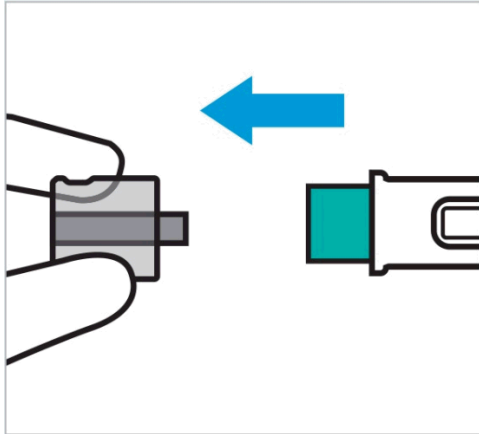
### Þvoðu hendur og þrífðu stungustaðinn

Þvoðu hendur vandlega með sápu og volgu vatni.

Þrífðu væntanlegan stungustað með sprittþurrku og láttu þorna.

**Ekki** snerta, veifa neinu yfir eða blása á stungustað eftir að hann hefur verið þrífinn.

### 3. Inndæling Tremfya með áfylltum lyfjapenna



Fjarlægðu lokið þegar þú ert tilbúin/-n fyrir inndælingu

**Ekki snerta grænu nálarvörnina!**

Það getur komið inndælingunni af stað og þá færð þú ekki skammtinn.

Togið lokið beint af. Það er eðlilegt að sjá nokkra dropa af lausn.

**Gefðu Tremfya innan 5 mínútna frá því að lokið var fjarlægt.**

**Ekki** setja lokið aftur á þar sem það gæti skemmt nálina.

**Ekki** nota áfyllta lyfjapennann ef hann hefur dottið eftir að lokið var fjarlægt.

Hafðu samband við lækinn eða lyfjafræðing til að fá nýjan áfylltan lyfjapenna.



Settu áfyllta lyfjapennann beint á stungustaðinn og þrýstu síðan og haltu áfyllta lyfjapennanum

**Ekki lyfta áfyllta lyfjapennanum meðan á inndælingunni stendur!**

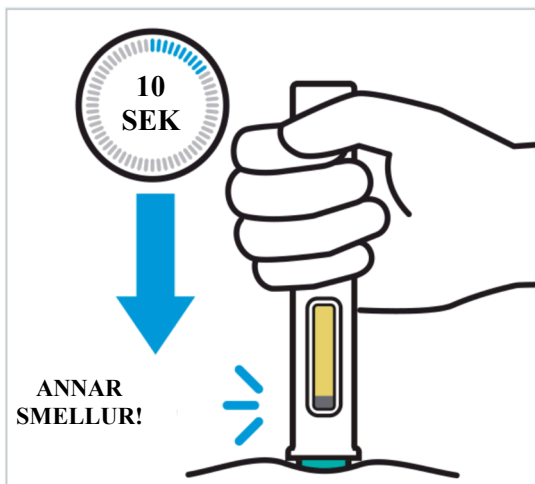
Ef þú gerir það mun græna nálarvörnin læsast og þú færð ekki fullan skammt.

Settu áfyllta lyfjapennann beint á stungustaðinn með grænu nálarvörnina við húðina og láttu gluggann snúa að þér.

Þrýstu áfyllta lyfjapennanum niður og haltu honum áfram við húðina.

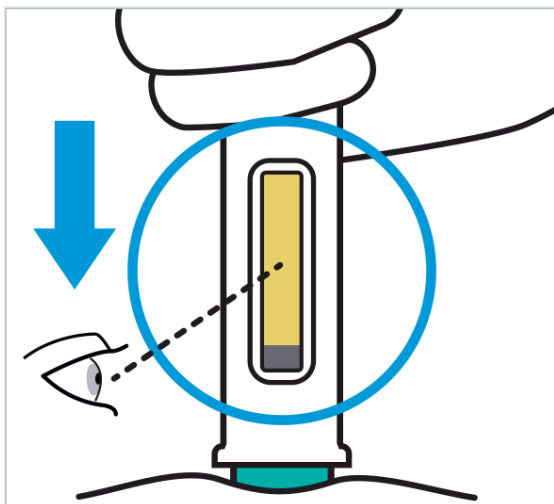


**Þú munt heyra fyrsta smellinn.**



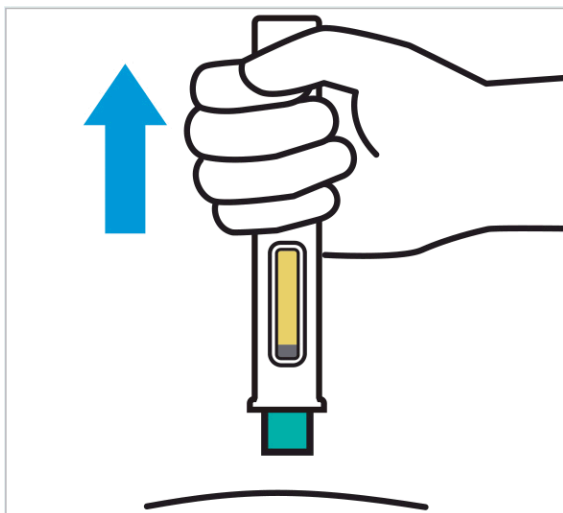
**Haltu áfyllta lyfjapennanum áfram þétt við húðina í u.þ.b. 10 sekúndur þar til annar smellur heyrir**

Þú ert nánast búin/-n.



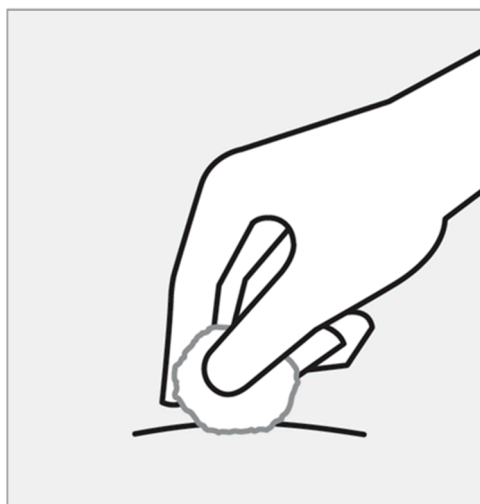
**Haltu lyfjapennanum áfram þétt upp við húðina og staðfestu að inndælingunni sé lokið**

Inndælingunni er lokið þegar gula stimpilstöngin er hætt að hreyfast og fyllir út í allan gluggann.



**Lyftu lyfjapennanum beint upp**

#### **4. Eftir inndælingu**



#### **Athugaðu stungustaðinn**

Það gæti verið örlítið blóð eða vökvi á stungustaðnum. Haltu bómullarhnoðra eða grisju á stungusvæðinu með léttum þrýstingi þar til blæðingin stöðvast.

**Ekki** nudda stungustaðinn. Ef þörf er á skaltu setja plástur yfir stungustaðinn. Inndælingunni er nú lokið!



**Fleygðu notaða áfyllta lyfjapennanum og lokinu**

Settu notaða áfyllta lyfjapennann og lokið í nálabox strax eftir notkun.

Gættu þess að losa þig við ílátið þegar það er orðið fullt eins og lækurinn eða hjúkrunarfræðingurinn hefur gefið fyrirmæli um.

**Ekki** fleygja (farga) áfyllta lyfjapennanum með heimilissorpi.

**Ekki** endurvinnna nálaboxið.

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Tremfya 200 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu guselkumab

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um Tremfya og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Tremfya
3. Hvernig nota á Tremfya
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Tremfya
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### **1. Upplýsingar um Tremfya og við hverju það er notað**

Tremfya inniheldur virka efnið guselkumab sem er tegund af próteini sem kallað er einstofna mótefni.

Lyfið hindrar virkni próteins sem kallað er IL-23, sem er í auknu magni hjá einstaklingum með sáraristilbólgu og Crohns-sjúkdóm.

#### **Sáraristilbólga**

Tremfya er notað til meðferðar hjá fullorðnum með miðlungsmikla eða verulega sáraristilbólgu sem er bólgusjúkdómur í þörmum. Ef þú ert með sáraristilbólgu verða þér fyrst gefin önnur lyf. Ef þú svarar þeim lyfjum ekki nægilega vel eða þolir þau ekki verður þér gefið Tremfya.

Notkun Tremfya við sáraristilbólgu skilar þér ávinningi með því að draga úr einkennum sjúkdómsins þ.m.t. blóði í hægðum, þörfinni á að flýta sér á klósettið og fjölda klósettferða, kviðverkjum og bólgu í þarmaslímhúð. Þessi áhrif geta bætt getu þína til að stunda hefðbundin dagleg störf og minnkað þreytu.

#### **Crohns-sjúkdómur**

Tremfya er notað til meðferðar hjá fullorðnum með miðlungs eða verulega virkan Crohns-sjúkdóm sem er bólgusjúkdómur í þörmunum. Ef þú ert með Crohns-sjúkdóm verða þér fyrst gefin önnur lyf. Ef þú svarar þeim lyfjum ekki nægilega vel eða þolir þau ekki verður þér gefið Tremfya.

Notkun Tremfya við Crohns-sjúkdómi skilar þér ávinningi með því að draga úr einkennum sjúkdómsins þ.m.t. niðurgangi, kviðverkjum og bólgu í þarmaslímhúð. Þessi áhrif geta bætt getu þína til að stunda hefðbundin dagleg störf og minnkað þreytu.

## 2. Áður en byrjað er að nota Tremfya

### Ekki má nota Tremfya

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir guselkumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6). Leitaðu ráða hjá læknum áður en þú notar Tremfya ef þú heldur að þú gætir verið með ofnæmi.
- ef þú ert með virka sýkingu, virkir berklar meðtaldir.

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Tremfya er notað:

- ef þú færð meðferð við sýkingu,
- ef þú ert með sýkingu sem hverfur ekki eða sem kemur endurtekið aftur,
- ef þú ert með berkla eða hefur verið í nánnum samskiptum við einhvern með berkla,
- ef þú heldur að þú sért með sýkingu eða ert með einkenni sýkingar (sjá hér fyrir neðan kaflann „Vertu vakandi fyrir sýkingum og ofnæmisviðbrögðum“),
- ef þú hefur nýlega fengið bólusetningu eða ef til stendur að þú fáir bólusetningu meðan á meðferð með Tremfya stendur.

Leitaðu ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en þú notar Tremfya ef þú ert ekki viss hvort eitthvað af ofangreindu eigi við um þig.

Samkvæmt ákvörðun læknisins getur þú þurft að fara í blóðprufu áður en notkun Tremfya er hafin og meðan á henni stendur til að athuga hvort þú sért með há gildi lifrarensíma. Hækkun lifrarensíma getur komið oftast fram hjá sjúklingum sem fá Tremfya á 4 vikna fresti en hjá sjúklingum sem fá Tremfya á 8 vikna fresti (sjá „Hvernig nota á Tremfya“ í kafla 3).

### Vertu vakandi fyrir sýkingum og ofnæmisviðbrögðum

Tremfya getur valdið alvarlegum aukaverkunum, m.a. ofnæmisviðbrögðum og sýkingum. Þú þarft að vera vakandi fyrir einkennum þessara aukaverkana á meðan þú notar Tremfya.

Einkenni sýkinga geta m.a. verið hiti eða flensulík einkenni, vöðvaverkir, hósti, mæði, sviði við þvaglát eða tíðari þvaglát en venjulega, blóð í öndunarferaslími, þyngdartap, niðurgangur eða kviðverkur, heit, rauð eða aum húð eða sár á líkamanum.

Alvarleg ofnæmisviðbrögð hafa komið fyrir með Tremfya. Einkenni geta verið þroti í andliti, vörum, munni, tungu eða koki, erfiðleikar við að kyngja eða anda, léttur svimi eða sundl eða ofsakláði (sjá „Alvarlegar aukaverkanir“ í kafla 4).

Hættu að nota Tremfya og talaðu **strax** við læknum eða leitaðu lækni aðstoðar ef þú tekur eftir einhverjum einkennum sem gætu bent til alvarlegra ofnæmisviðbragða eða sýkingar.

### Börn og unglingar

Ekki má gefa börnum og unglingum yngri en 18 ára lyfið þar sem það hefur ekki verið rannsakað hjá þessum aldurshópi.

### Notkun annarra lyfja samhliða Tremfya

Látið læknum eða lyfjafræðing vita:

- um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.
- ef þú hefur nýlega fengið bólusetningu eða ef bólusetning er fyrirhuguð. Sumar gerðir af bóluefni (lifandi bóluefni) má ekki gefa á meðan Tremfya er notað.

### Meðganga og brjóstgjöf

- Ekki skal nota Tremfya á meðgöngu þar sem áhrif lyfsins á þungaðar konur eru ekki þekkt. Ef þú ert kona sem getur orðið þunguð er þér ráðið frá því að verða þunguð og þú verður að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Tremfya stendur og í allt að 12 vikur eftir síðasta

Tremfya skammt. Ráðfærðu þig við lækinn ef þú ert þunguð, grunar að þú sért þunguð eða ef þungun er fyrirhuguð.

- Ráðfærðu þig við lækinn ef þú ert með barn á brjósti eða ef brjóstagið er fyrirhuguð. Þú ákveður í samráði við lækinn hvort þú hafir barn á brjósti eða notir Tremfya.

### **Akstur og notkun véla**

Ólíklegt er að Tremfya hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

### **Tremfya inniheldur pólýsorbát 80**

Lyfið inniheldur 1 mg af pólýsorbati 80 í hverri áfylltri sprautu sem jafngildir 0,5 mg/ml. Pólýsorböt gætu valdið ofnæmisviðbrögðum. Segið læknið frá því ef þú ert með eitthvert ofnæmi.

## **3. Hvernig nota á Tremfya**

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknið eða lyfjafræðingi.

### **Hversu mikið Tremfya er gefið og hve lengi**

Lækinn ákveður hve lengi þú þarft að nota Tremfya.

#### Sáraristilbólga

##### **Upphaf meðferðar:**

Hefja má meðferð annaðhvort með innrennsli í bláæð eða með gjöf undir húð:

- Innrennsli í bláæð: Fyrsti skammturinn af Tremfya er 200 mg og mun verða gefinn af læknið eða hjúkrunarfræðingi með innrennsli í bláæð (dreypi í bláæð í handlegg). Eftir fyrsta skammtinn munt þú fá annan skammt 4 vikum seinna og þriðja skammtinn 4 vikum eftir það.
- Gjöf undir húð: Fyrsti skammturinn af Tremfya er 400 mg og er gefinn undir húð (innþæling undir húð) á mismunandi svæðum á líkamanum. Eftir fyrsta skammtinn munt þú fá annan skammt 4 vikum seinna og þriðja skammtinn 4 vikum eftir það.

##### **Viðhaldsmeðferð:**

Viðhaldsskammtur af Tremfya verður gefinn með innþælingu undir húð annaðhvort með 100 mg eða 200 mg. Lækinn ákveður hvorn viðhaldsskammtinn þú munt fá:

- 100 mg skammtur verður gefinn 8 vikum eftir þriðja skammtinn í upphafsmeðferðinni og síðan á 8 vikna fresti eftir það.
- 200 mg skammtur verður gefinn 4 vikum eftir þriðja skammtinn í upphafsmeðferðinni og síðan á 4 vikna fresti eftir það.

#### Crohns-sjúkdómur

##### **Upphaf meðferðar:**

Hefja má meðferð með innrennsli í bláæð eða með gjöf undir húð:

- Innrennsli í bláæð: Fyrsti skammturinn af Tremfya er 200 mg og mun verða gefinn af læknið eða hjúkrunarfræðingi með innrennsli í bláæð (dreypi í bláæð í handlegg). Eftir fyrsta skammtinn munt þú fá annan skammt 4 vikum seinna og þriðja skammtinn 4 vikum eftir það.
- Gjöf undir húð: Fyrsti skammturinn af Tremfya er 400 mg og er gefinn undir húð (innþæling undir húð) á mismunandi svæðum á líkamanum. Eftir fyrsta skammtinn munt þú fá annan skammt 4 vikum seinna og þriðja skammtinn 4 vikum eftir það.

##### **Viðhaldsmeðferð:**

Viðhaldsskammtur af Tremfya verður gefinn með innþælingu undir húð (innþæling undir húð) annaðhvort með 100 mg eða 200 mg. Lækinn ákveður hvaða viðhaldsskammt þú munt fá:

- 100 mg skammtur verður gefinn 8 vikum eftir þriðja skammtinn í upphafsmeðferðinni og síðan á 8 vikna fresti eftir það.
- 200 mg skammtur verður gefinn 4 vikum eftir þriðja skammtinn í upphafsmeðferðinni og síðan á 4 vikna fresti eftir það.

Þú getur í samráði við lækinn ákveðið að þú gefir þér Tremfya sjálf/sjálfur og þá færð þú viðeigandi þjálfun í því hvernig á að sprauta Tremfya. Leitaðu ráða hjá læknið eða hjúkrunarfræðingnum ef

spurningar vakna um að gefa inndælingu sjálf/sjálfur. Mikilvægt er að reyna ekki að sprauta sig sjálfa/n fyrir en þú hefur fengið þjálfun hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum.

Lesið vandlega bæklinginn „Leiðbeiningar um notkun“ fyrir notkun, til að fá nákvæmar leiðbeiningar um hvernig nota skal Tremfya, en hann fylgir með í öskjunni.

#### **Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Láttu lækinn vita ef þú hefur fengið stærri skammt af Tremfya en mælt var fyrir um eða ef skammturinn var gefinn fyrir en til stóð.

#### **Ef gleymist að nota Tremfya**

Láttu lækinn vita ef gleymst hefur að gefa skammt af Tremfya.

#### **Ef hætt er að nota Tremfya**

Ekki skal hætta að nota Tremfya nema að ræða það við lækinn fyrst. Ef þú hættir meðferð geta einkennin komið aftur.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

### **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

#### **Alvarlegar aukaverkanir**

Hættu að nota Tremfya og talaðu strax við lækinn eða leitaðu læknisaðstoðar ef eitthvert eftirfarandi einkenna kemur fram:

**Ofnæmisviðbrögð sem geta verið alvarleg** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum) – einkenni eru m.a.:

- öndunar- eða kyngingarerfiðleikar
- þroti í andliti, vörum, tungu eða koki
- mikill kláði í húð með rauðum útbrotum eða upphleypum hnúðum
- léttur svimi, lágur blóðþrýstingur eða sundl

#### **Aðrar aukaverkanir**

Eftirtaldar aukaverkanir eru allar vægar til miðlungsmiklar. Láttu lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn tafarlaust vita ef einhverjar aukaverkananna verða alvarlegar.

**Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- sýkingar í öndunarfærum

**Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- höfuðverkur
- liðverkir
- niðurgangur
- hækkuð gildi lifrarensíma í blóði
- húðútbrot
- roði, erting eða verkur á stungustað

**Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- minni fjöldi hvítra blóðfrumna sem kallast daufkyrningar
- herpes simplex-sýkingar
- sveppasýking í húð, til dæmis á milli tanna (t.d. fótisveppur)
- magakveisa (maga- og garnabólga)
- ofsakláði

**Mjög sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)  
- ofnæmisviðbrögð

### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## **5. Hvernig geyma á Tremfya**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiða sprautunnar og á öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið áfylltu sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymið í kæli (2°C – 8°C). Má ekki frjósa.

Má ekki hrista.

Ekki skal nota lyfið ef það er skýjað eða mislitað, eða inniheldur stórar agnir. Taktu öskjuna úr kæli fyrir notkun og hafðu áfylltu sprautuna í öskjunni og láttu hana ná stofuhita, það tekur um það bil 30 mínútur.

Lyfið er eingöngu einnota. Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## **6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**

### **Tremfya inniheldur**

- Virka innihaldsefnið er guselkumab. Hver áfyllt sprauta inniheldur 200 mg af guselkumabi í 2 ml lausn.
- Önnur innihaldsefni eru histidín, histidín mónóhýdróklóríð mónóhýdrat, pólýsorbit 80 (E433), súkrósi og vatn fyrir stungulyf (sjá kafla 2, Tremfya inniheldur pólýsorbit 80).

### **Lýsing á útliti Tremfya og pakkningastærðir**

Tremfya er tært, litlaust til ljósgult stungulyf, lausn (stungulyf). Það er fáanlegt í pakkningum með einni áfylltri sprautu og í fjölpakkningum með 2 öskjum, sem hvor inniheldur 1 áfyllta sprautu. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **Markaðsleyfishafi**

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

### **Framleiðandi**

Janssen Biologics B.V.  
Einsteinweg 101  
2333CB Leiden  
Holland



Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**België/Belgique/Belgien**

Janssen-Cilag NV  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

**България**

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД  
Тел.: +359 2 489 94 00  
jjsafety@its.jnj.com

**Česká republika**

Janssen-Cilag s.r.o.  
Tel: +420 227 012 227

**Danmark**

Janssen-Cilag A/S  
Tlf.: +45 4594 8282  
jacdk@its.jnj.com

**Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH  
Tel: 0 800 086 9247 / +49 2137 955 6955  
jancil@its.jnj.com

**Eesti**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Tel: +372 617 7410  
ee@its.jnj.com

**Ελλάδα**

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη  
Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**España**

Janssen-Cilag, S.A.  
Tel: +34 91 722 81 00  
contacto@its.jnj.com

**France**

Janssen-Cilag  
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03  
medisource@its.jnj.com

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Tel: +385 1 6610 700  
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

**Lietuva**

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Tel: +370 5 278 68 88  
lt@its.jnj.com

**Luxembourg/Luxemburg**

**Janssen-Cilag NV**  
Tél/Tel: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

**Magyarország**

**Janssen-Cilag Kft.**  
**Tel.: +36 1 884 2858**  
janssenhu@its.jnj.com

**Malta**

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

**Nederland**

Janssen-Cilag B.V.  
Tel: +31 76 711 1111  
janssen@jacnl.jnj.com

**Norge**

Janssen-Cilag AS  
Tlf: +47 24 12 65 00  
jacno@its.jnj.com

**Österreich**

Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Tel: +43 1 610 300

**Polska**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 237 60 00

**Portugal**

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  
Tel: +351 214 368 600

**România**

Johnson & Johnson România SRL  
Tel: +40 21 207 1800

**Ireland**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: 1 800 709 122  
medinfo@its.jnj.com

**Ísland**

Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor ehf.  
Sími: +354 535 7000  
janssen@vistor.is

**Italia**

Janssen-Cilag SpA  
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1  
janssenita@its.jnj.com

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Tel: +371 678 93561  
lv@its.jnj.com

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

**Slovenská republika**

Johnson & Johnson, s.r.o.  
Tel: +421 232 408 400

**Suomi/Finland**

Janssen-Cilag Oy  
Puh/Tel: +358 207 531 300  
jacfi@its.jnj.com

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Tfn: +46 8 626 50 00  
jacse@its.jnj.com

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

**Leiðbeiningar um notkun  
Tremfya  
200 mg áfyllt sprauta**



**EINNOTA TÆKI**

## Mikilvægt

Tremfya er fáanlegt í einnota áfylltri sprautu sem inniheldur einn 200 mg skammt.

**Læknirinn lætur þig vita ef nauðsynlegt er að nota 1 eða 2 áfylltar sprautur.**

Ef læknirinn telur að þú eða umönnunaraðili þinn geti sprautað þig með Tremfya heima á að veita þjálfun í að undirbúa og gefa Tremfya með áfylltu sprautunni.

Lesið þessar „Leiðbeiningar um notkun“ áður en Tremfya áfyllt sprauta er notuð og í hvert sinn sem nýjum skammti er ávísað. Upplýsingar geta hafa breyst í millitíðinni. Þessar leiðbeiningar koma ekki í staðinn fyrir það að ræða við lækinn um sjúkdóm þinn og meðferð. Lestu einnig fylgiseðilinn vandlega áður en inndælingin er hafin og leitaðu ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum ef eitthvað er óljóst.

Hverja áfyllta sprautu með Tremfya er eingöngu hægt að nota einu sinni. Fleygið notuðu áfylltu sprautunni (sjá skref 4) eftir einn skammt, jafnvel þó enn sé lyf eftir í henni. Ekki má nota Tremfya áfylltu sprautuna aftur.

Tremfya áfyllt sprauta er ætluð til inndælingar undir húð, ekki í vöðva eða bláæð. Eftir inndælingu dregst nálin til baka í tækið og læsist þar í ákveðinni stöðu.



### Upplýsingar um geymsluskilyrði

Geymið í kæli við 2° til 8°C.

Má ekki frjósa.

**Ekki má hrista áfylltu sprautuna**

**Geymið áfylltu sprautuna í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og til að koma í veg fyrir skemmdir á henni.**

**Geymið Tremfya og öll lyf þar sem börn hvorki ná til né sjá.**

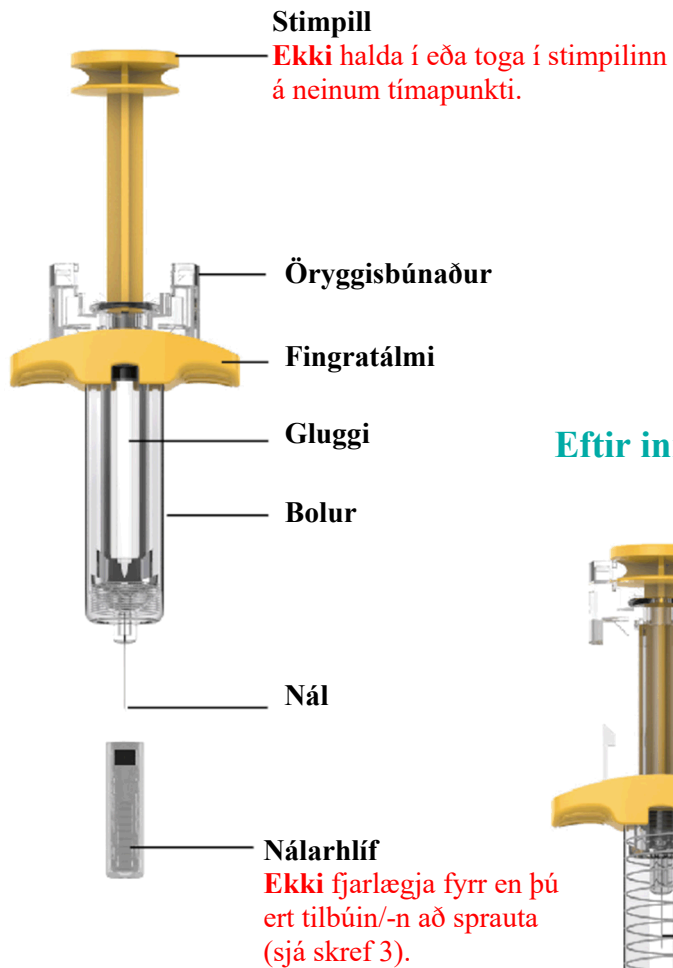


### Þarftu aðstoð?

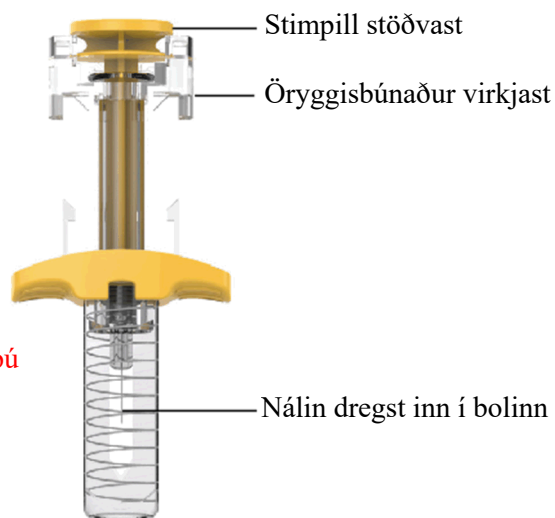
Hafðu samband við lækinn ef þú ert með einhverjar spurningar. Sjá upplýsingar um fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað í fylgiseðlinum ef óskað er eftir frekari aðstoð eða ef þú hefur einhverjar athugasemdir.

## Skýringamynd af áfylltu sprautunni

### Fyrir inndælingu



### Eftir inndælingu



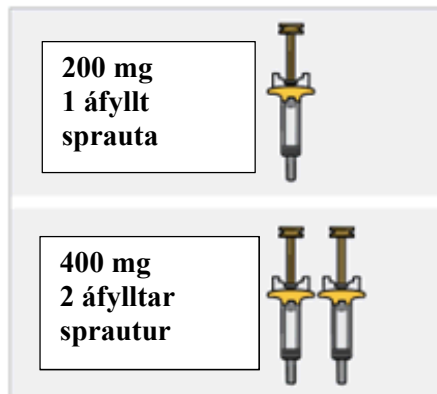
Þú þarft þessa hluti:

- 1 eða 2 áfylltar sprautur, byggt á skammtinum sem læknirinn hefur ávísað

Fylgir ekki með í pakkingunni:

- sprittþurrka
- bómullarhnoðri eða grisja
- plástur
- nálabox (sjá skref 4)

## 1. Fyrir notkun



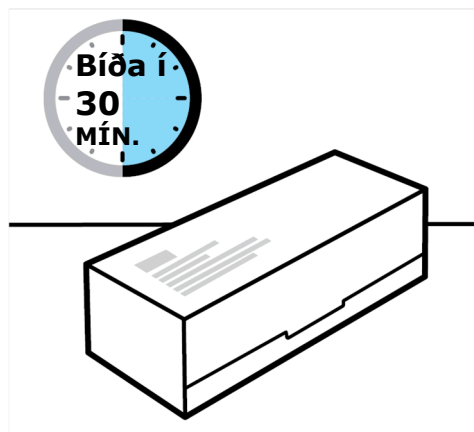
Athugaðu skammtinn til að sjá hvort nota þarf 1 eða 2 áfylltar sprautur og skoðaðu öskjuna/öskjurnar vel

Taktu öskjuna með áfylltu sprautunni úr kæli.

**Athugaðu fyrningardagsetninguna (EXP).**

**Ekki** nota áfylltu sprautuna ef komið er fram yfir fyrningardagsetninguna eða ef innsiglið á öskjunni er rofið.

Hafðu samband við lækinn eða lyfjafræðing til að fá nýja áfyllta sprautu.

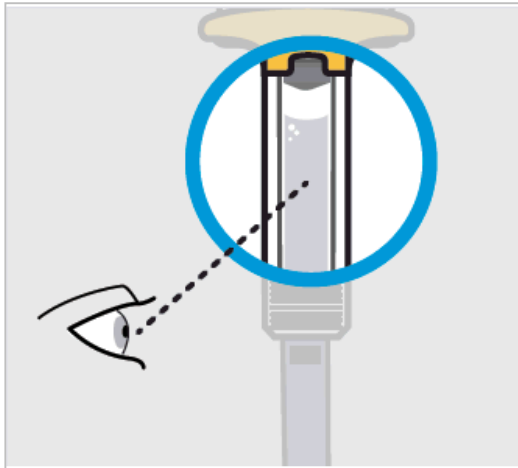


### Látið Tremfya ná stofuhita

Láttu öskjuna hvíla á sléttum fleti við stofuhita í u.þ.b. **30 mínútur** fyrir notkun.

**Ekki** hita áfylltu sprautuna á neinn annan hátt.

## 2. Undirbúningur inndælingar



**Skoðaðu lausnina til að ganga úr skugga um að hún sé tær eða örlítið gulleit**

Taktu áfylltu sprautuna úr öskjunni.

Skoðaðu lausnina í gegnum gluggann. Hún á að vera litlaus eða örlítið gulleit og gæti innihaldið örsmáar hvítar eða gegnsæjar agnir. Einnig gætu sést loftbólur. Það er eðlilegt.

**Ekki** gefa lyfið ef lausnin er:

- skýjuð eða
- upplituð eða
- með stórum ögnum

**Ekki** nota áfylltu sprautuna ef hún hefur dottið.

Ef þú ert ekki viss skaltu hafa samband við lækinn eða lyfjafræðing til að fá nýja áfyllta sprautu.



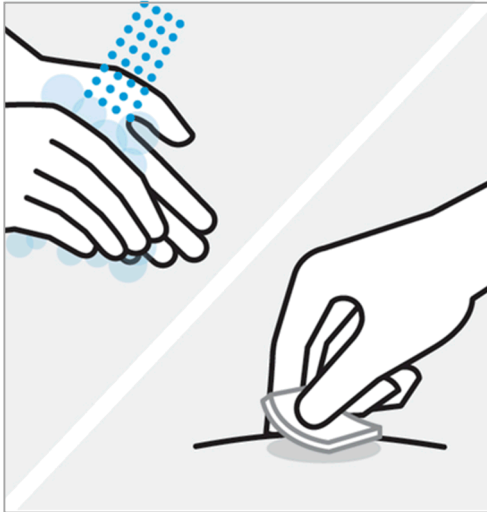
### **Veldu stungustað**

Veldu eitthvert eftirtalinna svæða til inndælingar:

- Framanverð læri
- Neðri hluti magasvæðis (neðarlega á kvið)
- Aftanverðir upphandleggir (ef umönnunaraðili gefur þér lyfið)

**Ef þú þarft að gefa tvær inndælingar til að ljúka skammtinum skaltu velja mismunandi svæði eða hafa a.m.k. 5 cm á milli stungustaða.**

**Ekki** sprauta í húð sem er viðkvæm, marin, rauð, flögnuð, þykk eða hörð. Forðist svæði með örum eða húðrákum.



**Þvoðu hendur og þrífðu stungustaðinn**

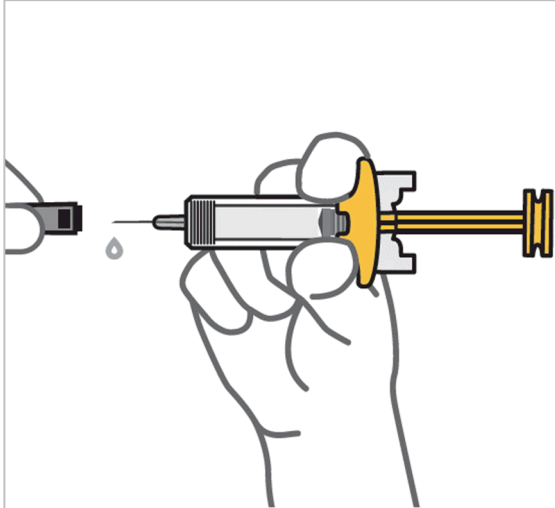
Þvoðu hendur vandlega með sápu og volgu vatni.

Þrífðu væntanlegan stungustað með sprittþurrku og láttu þorna.

**Ekki** snerta, veifa neinu yfir eða blása á stungustað eftir að hann hefur verið þrífinn.



### 3. Inndæling Tremfya með áfylltri sprautu



#### **Fjarlægðu nálarhlífina þegar þú ert tilbúin/-n fyrir inndælingu**

Haltu um bol áfylltu sprautunnar og dragðu nálarhlífina beint af.

Það er eðlilegt að sjá nokkra dropa af lausn.

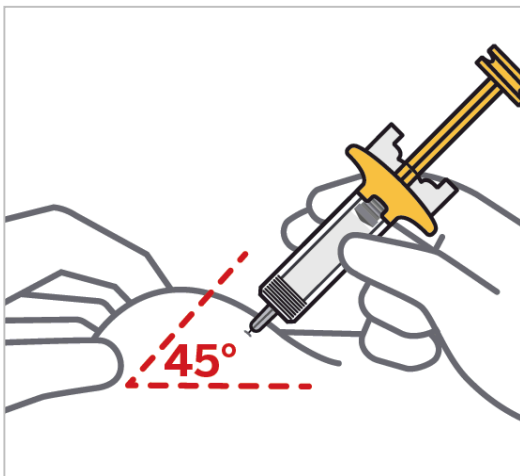
#### **Sprautaðu Tremfya innan 5 mínútna frá því að nálarhlífin hefur verið fjarlægð.**

**Ekki** setja nálarhlífina aftur á þar sem það gæti skemmt nálina eða valdið nálarstungu fyrir slysn.

**Ekki** snerta nálina eða láta hana komast í snertingu við neitt.

**Ekki** nota áfylltu sprautuna ef þú hefur misst hana. Hafðu samband við lækinn eða lyfjafræðing til að fá nýja áfyllta sprautu.

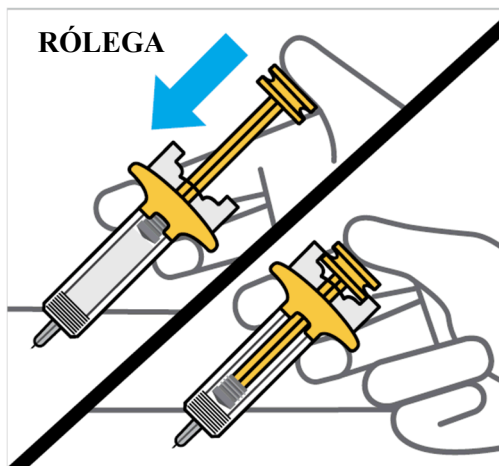
**Aldrei má halda eða toga í stimpilinn.**



#### **Klíptu um stungusvæðið og stingdu nálinni með u.þ.b. 45° horni**

Það er mikilvægt að klemma nægilega stóran hluta húðarinnar til þess að sprauta undir húðina en ekki í vöðva.

Stingdu nálinni inn með snöggri hreyfingu, svipað og í pílukasti.



**Þrýstu stimplinum rólega alveg niður í botn þar til vökvinn er búinn**

Þú munt finna fyrir mótstöðu þegar þú þrýstir stimplinum niður, það er eðlilegt.



**Sleptu þrýstingnum af stimplinum þegar þú fjarlægir nálina úr húðinni**

Nálin mun dragast inn í tækið og læsast á réttum stað.

**Ef ávísaður skammtur krefst tveggja inndælinga skaltu endurtaka skref 2 til 4 með seinni áfylltu sprautunni.**

#### 4. Eftir inndælingu



##### **Athugaðu stungustaðinn**

Það gæti verið örlítið blóð eða vökvi á stungustaðnum. Haltu bómullarhnoðra eða grisju á stungusvæðinu með léttum þrýstingi þar til blæðingin stöðvast.

**Ekki** nudda stungustaðinn. Ef þörf er á skaltu setja plástur yfir stungustaðinn.

Inndælingunni er nú lokið!



##### **Fleygðu notuðu áfylltu sprautunni**

Settu notuðu áfylltu sprautuna í nálabox strax eftir notkun.

Gættu þess að losa þig við ílátið þegar það er orðið fullt eins og lækurinn eða hjúkrunarfræðingurinn hefur gefið fyrirmæli um.

**Ekki** fleygja (farga) áfylltu sprautunni með heimilissorpi.

**Ekki** endurvinnna nálaboxið.

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Tremfya 200 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna guselkumab

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um Tremfya og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Tremfya
3. Hvernig nota á Tremfya
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Tremfya
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um Tremfya og við hverju það er notað

Tremfya inniheldur virka efnið guselkumab sem er tegund af próteini sem kallað er einstofna mótefni.

Lyfið hindrar virkni próteins sem kallað er IL-23, sem er í auknu magni hjá einstaklingum með sáraristilbólgu og Crohns-sjúkdóm.

##### Sáraristilbólga

Tremfya er notað til meðferðar hjá fullorðnum með miðlungsmikla eða verulega sáraristilbólgu sem er bólgusjúkdómur í þörmum. Ef þú ert með sáraristilbólgu verða þér fyrst gefin önnur lyf. Ef þú svarar þeim lyfjum ekki nægilega vel eða þolir þau ekki verður þér gefið Tremfya.

Notkun Tremfya við sáraristilbólgu skilar þér ávinningi með því að draga úr einkennum sjúkdómsins þ.m.t. blóði í hægðum, þörfinni á að flýta sér á klósettið og fjölda klósettferða, kviðverkjum og bólgu í þarmaslímhúð. Þessi áhrif geta bætt getu þína til að stunda hefðbundin dagleg störf og minnkað þreytu.

##### Crohns-sjúkdómur

Tremfya er notað til meðferðar hjá fullorðnum með miðlungs eða verulega virkan Crohns-sjúkdóm sem er bólgusjúkdómur í þörmunum. Ef þú ert með Crohns-sjúkdóm verða þér fyrst gefin önnur lyf. Ef þú svarar þeim lyfjum ekki nægilega vel eða þolir þau ekki verður þér gefið Tremfya.

Notkun Tremfya við Crohns-sjúkdómi skilar þér ávinningi með því að draga úr einkennum sjúkdómsins þ.m.t. niðurgangi, kviðverkjum og bólgu í þarmaslímhúð. Þessi áhrif geta bætt getu þína til að stunda hefðbundin dagleg störf og minnkað þreytu.

#### 2. Áður en byrjað er að nota Tremfya

##### Ekki má nota Tremfya

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir guselkumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6). Leitaðu ráða hjá lækni áður en þú notar Tremfya ef þú heldur að þú gætir verið með ofnæmi.

- ef þú ert með virka sýkingu, virkir berklar meðtaldir.

### **Varnaðarorð og varúðarreglur**

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Tremfya er notað:

- ef þú færð meðferð við sýkingu,
- ef þú ert með sýkingu sem hverfur ekki eða sem kemur endurtekið aftur,
- ef þú ert með berkla eða hefur verið í nánnum samskiptum við einhvern með berkla,
- ef þú heldur að þú sért með sýkingu eða ert með einkenni sýkingar (sjá hér fyrir neðan kaflann „Vertu vakandi fyrir sýkingum og ofnæmisviðbrögðum“),
- ef þú hefur nýlega fengið bólusetningu eða ef til stendur að þú fái bólusetningu meðan á meðferð með Tremfya stendur.

Leitaðu ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en þú notar Tremfya ef þú ert ekki viss hvort eitthvað af ofangreindu eigi við um þig.

Samkvæmt ákvörðun læknisins getur þú þurft að fara í blóðprufu áður en notkun Tremfya er hafin og meðan á henni stendur til að athuga hvort þú sért með há gildi lifrarensíma. Hækkun lifrarensíma getur komið oftast fram hjá sjúklingum sem fá Tremfya á 4 vikna fresti en hjá sjúklingum sem fá Tremfya á 8 vikna fresti (sjá „Hvernig nota á Tremfya“ í kafla 3).

### **Vertu vakandi fyrir sýkingum og ofnæmisviðbrögðum**

Tremfya getur valdið alvarlegum aukaverkunum, m.a. ofnæmisviðbrögðum og sýkingum. Þú þarft að vera vakandi fyrir einkennum þessara aukaverkana á meðan þú notar Tremfya.

Einkenni sýkinga geta m.a. verið hiti eða flensulík einkenni, vöðvaverkir, hósti, mæði, sviði við þvaglát eða tíðari þvaglát en venjulega, blóð í öndunarferaslími, þyngdartap, niðurgangur eða kviðverkur, heit, rauð eða aum húð eða sár á líkamanum.

Alvarleg ofnæmisviðbrögð hafa komið fyrir með Tremfya. Einkenni geta verið þroti í andliti, vörum, munni, tungu eða koki, erfiðleikar við að kyngja eða anda, léttur svimi eða sundl eða ofsakláði (sjá „Alvarlegar aukaverkanir“ í kafla 4).

Hættu að nota Tremfya og talaðu **strax** við læknum eða leitaðu lækni aðstoðar ef þú tekur eftir einhverjum einkennum sem gætu bent til alvarlegra ofnæmisviðbragða eða sýkingar.

### **Börn og unglingar**

Ekki má gefa börnum og unglingum yngri en 18 ára lyfið þar sem það hefur ekki verið rannsakað hjá þessum aldurshópi.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Tremfya**

Látið læknum eða lyfjafræðing vita:

- um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.
- ef þú hefur nýlega fengið bólusetningu eða ef bólusetning er fyrirhuguð. Sumar gerðir af bóluefni (lifandi bóluefni) má ekki gefa á meðan Tremfya er notað.

### **Meðganga og brjóstagið**

- Ekki skal nota Tremfya á meðgöngu þar sem áhrif lyfsins á þungaðar konur eru ekki þekkt. Ef þú ert kona sem getur orðið þunguð er þér ráðið frá því að verða þunguð og þú verður að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Tremfya stendur og í allt að 12 vikur eftir síðasta Tremfya skammt. Ráðfærðu þig við læknum ef þú ert þunguð, grunar að þú sért þunguð eða ef þungun er fyrirhuguð.
- Ráðfærðu þig við læknum ef þú ert með barn á brjósti eða ef brjóstagið er fyrirhuguð. Þú ákveður í samráði við læknum hvort þú hafir barn á brjósti eða notir Tremfya.

### **Akstur og notkun véla**

Ólíklegt er að Tremfya hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

### **Tremfya inniheldur pólýsorbit 80**

Lyfið inniheldur 1 mg af pólýsorbiti 80 í hverjum áfylltum lyfjapenna sem jafngildir 0,5 mg/ml.

Pólýsorbit getur valdið ofnæmisviðbrögðum. Segið læknum frá því ef þú ert með eitthvert ofnæmi.

### **3. Hvernig nota á Tremfya**

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

#### **Hversu mikið Tremfya er gefið og hve lengi**

Lækinn ákveður hve lengi þú þarft að nota Tremfya.

#### Sáraristilbólga

##### **Upphaf meðferðar:**

Hefja má meðferð annaðhvort með innrennsli í bláæð eða með gjöf undir húð:

- Innrennsli í bláæð: Fyrsti skammturinn af Tremfya er 200 mg og mun verða gefinn af læknum eða hjúkrunarfræðingi með innrennsli í bláæð (dreypi í bláæð í handlegg). Eftir fyrsta skammtinn munt þú fá annan skammt 4 vikum seinna og þriðja skammtinn 4 vikum eftir það.
- Gjöf undir húð: Fyrsti skammturinn af Tremfya er 400 mg og er gefinn undir húð (inndæling undir húð) á mismunandi svæðum á líkamanum. Eftir fyrsta skammtinn munt þú fá annan skammt 4 vikum seinna og þriðja skammtinn 4 vikum eftir það.

##### **Viðhaldsmeðferð:**

Viðhaldsskammtur af Tremfya verður gefinn með inndælingu undir húð annaðhvort með 100 mg eða 200 mg. Lækinn ákveður hvorn viðhaldsskammtinn þú munt fá:

- 100 mg skammtur verður gefinn 8 vikum eftir þriðja skammtinn í upphafsmeðferðinni og síðan á 8 vikna fresti eftir það.
- 200 mg skammtur verður gefinn 4 vikum eftir þriðja skammtinn í upphafsmeðferðinni og síðan á 4 vikna fresti eftir það.

#### Crohns-sjúkdómur

##### **Upphaf meðferðar:**

Hefja má meðferð með innrennsli í bláæð eða með gjöf undir húð:

- Innrennsli í bláæð: Fyrsti skammturinn af Tremfya er 200 mg og mun verða gefinn af læknum eða hjúkrunarfræðingi með innrennsli í bláæð (dreypi í bláæð í handlegg). Eftir fyrsta skammtinn munt þú fá annan skammt 4 vikum seinna og þriðja skammtinn 4 vikum eftir það.
- Gjöf undir húð: Fyrsti skammturinn af Tremfya er 400 mg og er gefinn undir húð (inndæling undir húð) á mismunandi svæðum á líkamanum. Eftir fyrsta skammtinn munt þú fá annan skammt 4 vikum seinna og þriðja skammtinn 4 vikum eftir það.

##### **Viðhaldsmeðferð:**

Viðhaldsskammtur af Tremfya verður gefinn með inndælingu undir húð (inndæling undir húð) annaðhvort með 100 mg eða 200 mg. Lækinn ákveður hvaða viðhaldsskammt þú munt fá:

- 100 mg skammtur verður gefinn 8 vikum eftir þriðja skammtinn í upphafsmeðferðinni og síðan á 8 vikna fresti eftir það.
- 200 mg skammtur verður gefinn 4 vikum eftir þriðja skammtinn í upphafsmeðferðinni og síðan á 4 vikna fresti eftir það.

Þú getur í samráði við lækinn ákveðið að þú gefir þér Tremfya sjálf/sjálfur og þá færð þú viðeigandi þjálfun í því hvernig á að sprauta Tremfya. Leitaðu ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum ef spurningar vakna um að gefa inndælingu sjálf/sjálfur. Mikilvægt er að reyna ekki að sprauta sig sjálfa/n fyrr en þú hefur fengið þjálfun hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum.

Lesið vandlega bæklinginn „Leiðbeiningar um notkun“ fyrir notkun, til að fá nákvæmar leiðbeiningar um hvernig nota skal Tremfya, en hann fylgir með í öskjunni.

**Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Láttu lækninn vita ef þú hefur fengið stærri skammt af Tremfya en mælt var fyrir um eða ef skammturinn var gefinn fyrir en til stóð.

**Ef gleymist að nota Tremfya**

Láttu lækninn vita ef gleymst hefur að gefa skammt af Tremfya.

**Ef hætt er að nota Tremfya**

Ekki skal hætta að nota Tremfya nema að ræða það við lækninn fyrst. Ef þú hættir meðferð geta einkennin komið aftur.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

**4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

**Alvarlegar aukaverkanir**

Hættu að nota Tremfya og talaðu strax við lækninn eða leitaðu læknisaðstoðar ef eitthvert eftirfarandi einkenna kemur fram:

**Ofnæmisviðbrögð sem geta verið alvarleg** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum

1.000 einstaklingum) – einkenni eru m.a.:

- öndunar- eða kyngingarerfiðleikar
- þroti í andliti, vörum, tungu eða koki
- mikill kláði í húð með rauðum útbrotum eða upphleypum hnúðum
- léttur svimi, lágur blóðþrýstingur eða sundl

**Aðrar aukaverkanir**

Eftirtalдар aukaverkanir eru allar vægar til miðlungsmiklar. Láttu lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn tafarlaust vita ef einhverjar aukaverkananna verða alvarlegar.

**Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- sýkingar í öndunarfærum

**Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- höfuðverkur
- liðverkir
- niðurgangur
- hækkuð gildi lifrarensíma í blóði
- húðútbrot
- roði, erting eða verkur á stungustað

**Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- minni fjöldi hvítra blóðfrumna sem kallast daufkyrningar
- herpes simplex-sýkingar
- sveppasýking í húð, til dæmis á milli tanna (t.d. fótisveppur)
- magakveisa (maga- og garnabólga)
- ofsakláði

**Mjög sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- ofnæmisviðbrögð

### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## **5. Hvernig geyma á Tremfya**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiða lyfjapennans og á öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið áfyllta lyfjapennann í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymið í kæli (2°C – 8°C). Má ekki frjósa.

Má ekki hrista.

Ekki skal nota lyfið ef það er skýjað eða mislitað, eða inniheldur stórar agnir. Taktu öskjuna úr kæli fyrir notkun og hafðu áfyllta lyfjapennann í öskjunni og láttu hann ná stofuhita, það tekur um það bil 30 mínútur.

Lyfið er eingöngu einnota. Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## **6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**

### **Tremfya inniheldur**

- Virka innihaldsefnið er guselkumab. Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 200 mg af guselkumabi í 2 ml lausn.
- Önnur innihaldsefni eru histidín, histidín monóhýdróklóríð monóhýdrat, pólýsorbit 80 (E433), súkrósi og vatn fyrir stungulyf (sjá kafla 2, Tremfya inniheldur pólýsorbit 80).

### **Lýsing á útliti Tremfya og pakkningastærðir**

Tremfya er tært, litlaust til ljósgult stungulyf, lausn (stungulyf). Það er fáanlegt í pakkningum með einum áfylltum lyfjapenna og í fjölpakkningum með 2 öskjum, sem hvor inniheldur 1 áfylltan lyfjapenna. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **Markaðsleyfishafi**

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

### **Framleiðandi**

Janssen Biologics B.V.  
Einsteinweg 101  
2333CB Leiden  
Holland



Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**België/Belgique/Belgien**

Janssen-Cilag NV  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

**България**

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД  
Тел.: +359 2 489 94 00  
jjsafety@its.jnj.com

**Česká republika**

Janssen-Cilag s.r.o.  
Tel: +420 227 012 227

**Danmark**

Janssen-Cilag A/S  
Tlf.: +45 4594 8282  
jacdk@its.jnj.com

**Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH  
Tel: 0 800 086 9247 / +49 2137 955 6955  
jancil@its.jnj.com

**Eesti**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Tel: +372 617 7410  
ee@its.jnj.com

**Ελλάδα**

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη  
Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**España**

Janssen-Cilag, S.A.  
Tel: +34 91 722 81 00  
contacto@its.jnj.com

**France**

Janssen-Cilag  
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03  
medisource@its.jnj.com

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Tel: +385 1 6610 700  
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

**Lietuva**

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Tel: +370 5 278 68 88  
lt@its.jnj.com

**Luxembourg/Luxemburg**

Janssen-Cilag NV  
Tél/Tel: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

**Magyarország**

Janssen-Cilag Kft.  
Tel.: +36 1 884 2858  
janssenhu@its.jnj.com

**Malta**

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

**Nederland**

Janssen-Cilag B.V.  
Tel: +31 76 711 1111  
janssen@jacnl.jnj.com

**Norge**

Janssen-Cilag AS  
Tlf: +47 24 12 65 00  
jacno@its.jnj.com

**Österreich**

Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Tel: +43 1 610 300

**Polska**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 237 60 00

**Portugal**

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  
Tel: +351 214 368 600

**România**

Johnson & Johnson România SRL  
Tel: +40 21 207 1800

**Ireland**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: 1 800 709 122  
medinfo@its.jnj.com

**Ísland**

Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor ehf.  
Sími: +354 535 7000  
janssen@vistor.is

**Italia**

Janssen-Cilag SpA  
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1  
janssenita@its.jnj.com

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Tel: +371 678 93561  
lv@its.jnj.com

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

**Slovenská republika**

Johnson & Johnson, s.r.o.  
Tel: +421 232 408 400

**Suomi/Finland**

Janssen-Cilag Oy  
Puh/Tel: +358 207 531 300  
jacfi@its.jnj.com

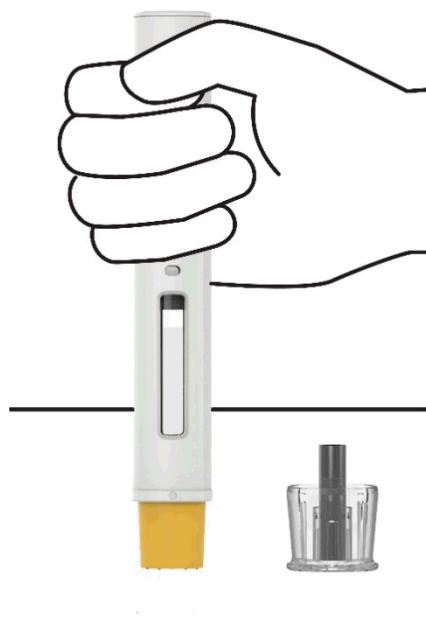
**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Tfn: +46 8 626 50 00  
jacse@its.jnj.com

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

**Leiðbeiningar um notkun  
Tremfya  
200 mg áfylltur lyfjapenni**



**EINNOTA TÆKI**

### Mikilvægt

Tremfya er fáanlegt í einnota áfylltum lyfjapenna sem inniheldur einn 200 mg skammt.

**Læknirinn lætur þig vita ef nauðsynlegt er að nota 1 eða 2 áfyllta lyfjapenna.**

Ef læknirinn telur að þú eða umönnunaraðili þinn geti sprautað þig með Tremfya heima á að veita þjálfun í að undirbúa og gefa Tremfya með áfyllta lyfjapennanum.

Lesið þessar „Leiðbeiningar um notkun“ áður en Tremfya áfyllti lyfjapenninn er notaður og í hvert sinn sem þú færð nýjan áfylltan lyfjapenna. Upplýsingar geta hafa breyst í millitiðinni. Þessar leiðbeiningar koma ekki í staðinn fyrir það að ræða við lækinn um sjúkdóm þinn og meðferð. Lestu einnig fylgiseðilinn vandlega áður en inndælingin er hafin og leitaðu ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum ef eitthvað er óljóst.

Hvern Tremfya áfylltan lyfjapenna er eingöngu hægt að nota einu sinni. Fleygið notuðum áfylltum lyfjapenna (sjá skref 4) eftir einn skammt, jafnvel þó enn sé lyf eftir í honum. Ekki má nota áfyllta lyfjapennann aftur.



#### **Upplýsingar um geymsluskilyrði**

Geymið í kæli við 2° til 8°C.

Má ekki frjósa.

**Ekki má hrista áfyllta lyfjapennann.**

**Geymið áfyllta lyfjapennann í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og til að koma í veg fyrir skemmdir á honum.**

**Geymið Tremfya og öll lyf þar sem börn hvorki ná til né sjá.**



#### **Þarftu aðstoð?**

Hafðu samband við lækinn ef þú ert með einhverjar spurningar. Sjá upplýsingar um fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað í fylgiseðlinum ef óskað er eftir frekari aðstoð eða ef þú hefur einhverjar athugasemdir.

## Skýringarmynd af áfylltum lyfjapenna

### Fyrir notkun



### Eftir notkun

Stimpilstöng  
fyllir út í gluggann



Gluggi

Gul nálarvörn

Fíngerð falin nál



Lok

**Ekki fjarlægja  
fyrir en þú ert  
tilbúin(n) að  
sprauta  
(sjá skref 3)**

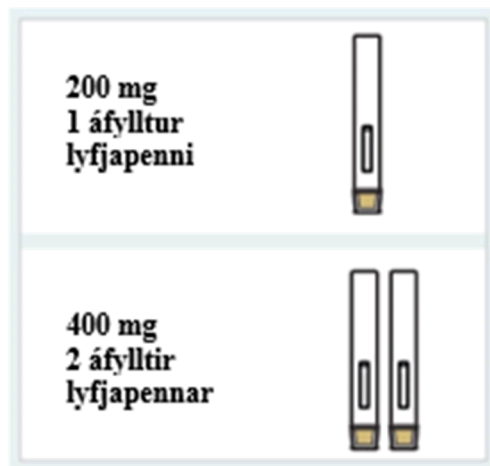
**Þú þarft þessa hluti:**

- 1 eða 2 áfyllta lyfjapenna, byggt á skammtinum sem læknirinn hefur ávísað

**Fylgir ekki með í pakkningunni:**

- sprittþurrka
- bómullarhnoðri eða grisja
- plástur
- nálabox (sjá skref 4)

## 1. Fyrir notkun



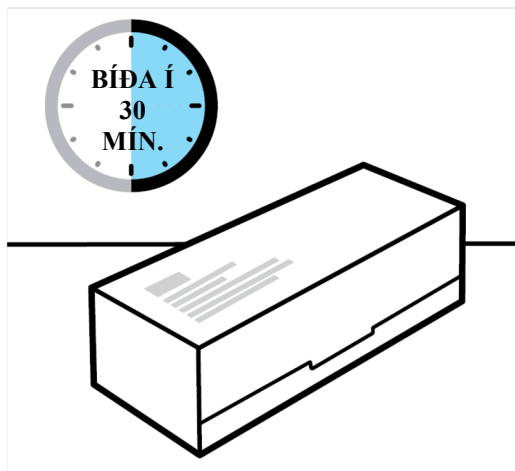
**Athugaðu ávísaða skammtinn til að sjá hvort nota þarf 1 eða 2 áfyllta lyfjapenna og skoðaðu öskjuna/öskjurnar vel**

Taktu öskjuna með áfyllta lyfjapennanum úr kæli.

**Athugaðu fyrningardagsetninguna (EXP) á öskjunni.**

**Ekki** nota áfyllta lyfjapennann ef komið er fram yfir fyrningardagsetninguna eða ef innsiglið á öskjunni er rofið.

Hafðu samband við lækinn eða lyfjafræðing til að fá nýjan áfylltan lyfjapenna.

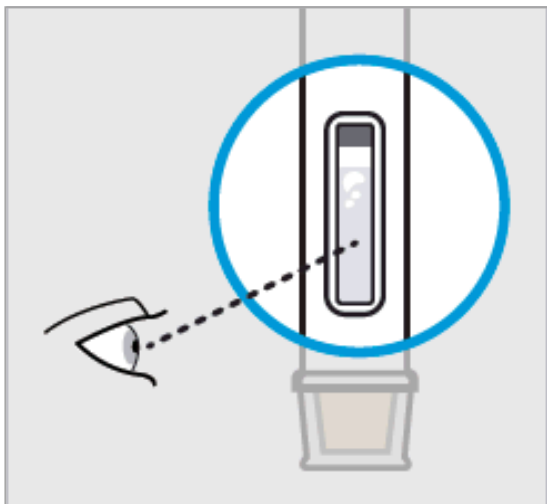


### **Látið Tremfya ná stofuhita**

Láttu öskjuna hvíla á sléttum fleti við stofuhita í u.þ.b. **30 mínútur** fyrir notkun.

**Ekki** hita áfyllta lyfjapennann á neinn annan hátt.

## 2. Undirbúningur inndælingar



**Skoðaðu lausnina í glugganum til að ganga úr skugga um að hún sé tær eða örlítið gulleit**  
Taktu áfyllta lyfjapennann úr öskjunni.

Skoðaðu lausnina gegnum gluggann. Hún á að vera litlaus eða örlítið gulleit og gæti innihaldið örsníðar hvítar eða gegnsæjar agnir. Einnig gætu sést loftbólur.

Það er eðlilegt.

**Ekki** gefa lyfið ef lausnin er:

- skýjuð eða
- upplituð eða
- með stórum ögnum

Ef þú ert ekki viss skaltu hafa samband við lækinn eða lyfjafræðing til að fá nýjan áfylltan lyfjapenna.



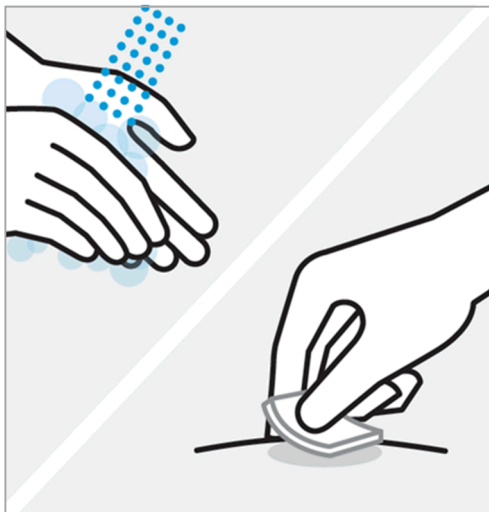
### **Veldu stungustað**

Veldu eitthvert eftirtalinna svæða til inndælingar:

- Framanverð læri
- Neðri hluti magasvæðis (neðarlega á kvið)
- Ekki velja svæðið sem er 5 cm umhverfis naflann.
- Aftanverðir upphandleggir (ef umönnunaraðili gefur þér lyfið)

**Ef þú þarft að gefa tvær inndælingar til að ljúka skammtinum skaltu velja mismunandi svæði eða hafa a.m.k. 5 cm á milli stungustaða.**

**Ekki** sprauta í húð sem er viðkvæm, marin, rauð, flögnuð, þykk eða hörð. Forðist svæði með örum eða húðrákum.



**Þvoðu hendur og þrífðu stungustaðinn**

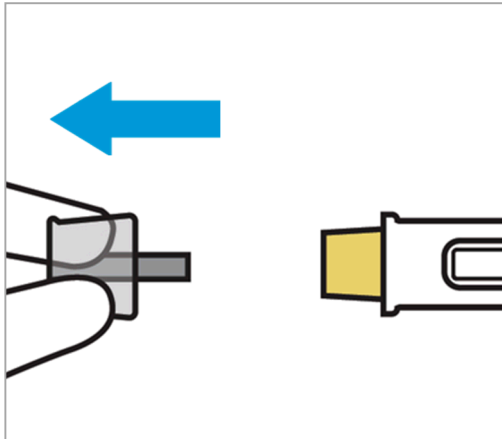
Þvoðu hendur vandlega með sápu og volgu vatni.

Þrífðu væntanlegan stungustað með sprittþurrku og láttu þorna.

**Ekki** snerta, veifa neinu yfir eða blása á stungustað eftir að hann hefur verið þrífinn.



### 3. Inndæling Tremfya með áfylltum lyfjapenna



Fjarlægðu lokið þegar þú ert tilbúin/-n fyrir inndælingu

**Ekki snerta gulu nálarvörnina!**

Það getur komið inndælingunni af stað og þá færð þú ekki skammtinn.

Togið lokið beint af. Það er eðlilegt að sjá nokkra dropa af lausn.

**Gefðu Tremfya innan 5 mínútna frá því að lokið var fjarlægt.**

Ekki setja lokið aftur á þar sem það gæti skemmt nálina.

Ekki nota áfyllta lyfjapennann ef hann hefur dottið eftir að lokið var fjarlægt.

Hafðu samband við lækinn eða lyfjafræðing til að fá nýjan áfylltan lyfjapenna.



Settu áfyllta lyfjapennann beint á stungustaðinn og þrýstu síðan og haltu áfyllta lyfjapennanum

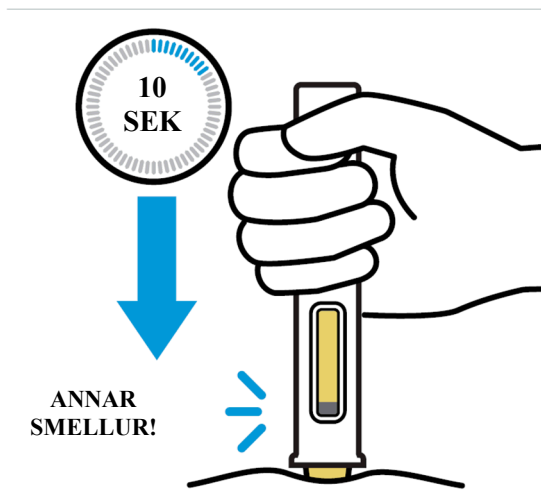
**Ekki lyfta áfyllta lyfjapennanum meðan á inndælingunni stendur!**

Ef þú gerir það mun gula nálarvörnin læsast og þú færð ekki fullan skammt.

Settu áfyllta lyfjapennann beint á stungustaðinn með gulu nálarvörnina við húðina og láttu gluggann snúa að þér.

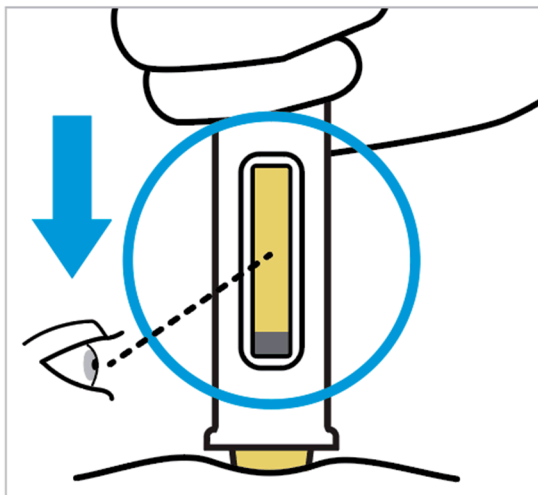
Þrýstu áfyllta lyfjapennanum niður og haltu honum áfram við húðina.

**Þú munt heyra fyrsta smellinn.**

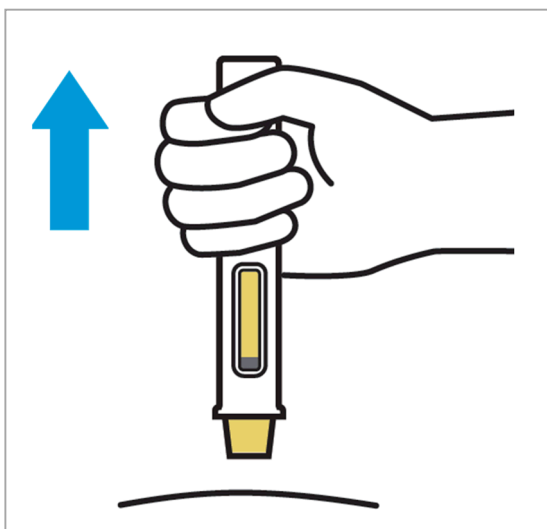


**Haltu áfyllta lyfjapennanum áfram þétt við húðina í u.þ.b. 10 sekúndur þar til annar smellur heyrir**

Þú ert nánast búin/-n.



**Haltu lyfjapennanum áfram þétt upp við húðina og staðfestu að inndælingunni sé lokið**  
Inndælingunni er lokið þegar stimpilstöngin er hætt að hreyfast og fyllir út í allan gluggann.



**Lyftu lyfjapennanum beint upp**

**Ef ávísaður skammtur krefst tveggja inndælinga skaltu endurtaka skref 2 til 4 með seinni áfyllta lyfjapennanum.**

#### **4. Eftir inndælingu**



#### **Athugaðu stungustaðinn**

Það gæti verið örlítið blóð eða vökvi á stungustaðnum. Haltu bómullarhnoðra eða grisju á stungusvæðinu með léttum þrýstingi þar til blæðingin stöðvast.

**Ekki** nudda stungustaðinn. Ef þörf er á skaltu setja plástur yfir stungustaðinn.

Inndælingunni er nú lokið!



**Fleygðu notaða áfyllta lyfjapennanum og lokinu**

Settu notaða áfyllta lyfjapennann og lokið í nálabox strax eftir notkun.

Gættu þess að losa þig við ílátið þegar það er orðið fullt eins og læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn hefur gefið fyrirmæli um.

**Ekki** fleygja (farga) áfyllta lyfjapennanum með heimilissorpi.

**Ekki** endurvinna nálaboxið.

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Tremfya 200 mg innrennslispykkni, lausn guselkumab

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um Tremfya og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Tremfya
3. Hvernig nota á Tremfya
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Tremfya
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

## 1. Upplýsingar um Tremfya og við hverju það er notað

Tremfya inniheldur virka efnið guselkumab sem er tegund af próteini sem kallað er einstofna mótefni.

Lyfið hindrar virkni próteins sem kallað er IL-23, sem er í auknu magni hjá einstaklingum með sáraristilbólgu og Crohns-sjúkdóm.

### Sáraristilbólga

Tremfya er notað til meðferðar hjá fullorðnum með miðlungsmikla eða verulega sáraristilbólgu sem er bólgusjúkdómur í þörmum. Ef þú ert með sáraristilbólgu verða þér fyrst gefin önnur lyf. Ef þú svarar þeim lyfjum ekki nægilega vel eða þolir þau ekki verður þér gefið Tremfya.

Notkun Tremfya við sáraristilbólgu skilar þér ávinningi með því að draga úr einkennum sjúkdómsins þ.m.t. blóði í hægðum, þörfinni á að flýta sér á klósettið og fjölda klósettferða, kviðverkjum og bólgu í þarmaslímhúð. Þessi áhrif geta bætt getu þína til að stunda hefðbundin dagleg störf og minnkað þreytu.

### Crohns-sjúkdómur

Tremfya er notað til meðferðar hjá fullorðnum með miðlungs eða verulega virkan Crohns-sjúkdóm sem er bólgusjúkdómur í þörmunum. Ef þú ert með Crohns-sjúkdóm verða þér fyrst gefin önnur lyf. Ef þú svarar þeim lyfjum ekki nægilega vel eða þolir þau ekki verður þér gefið Tremfya.

Notkun Tremfya við Crohns-sjúkdómi skilar þér ávinningi með því að draga úr einkennum sjúkdómsins þ.m.t. niðurgangi, kviðverkjum og bólgu í þarmaslímhúð. Þessi áhrif geta bætt getu þína til að stunda hefðbundin dagleg störf og minnkað þreytu.

## 2. Áður en byrjað er að nota Tremfya

### Ekki má nota Tremfya

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir guselkumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6). Leitaðu ráða hjá lækni áður en þú notar Tremfya ef þú heldur að þú gætir verið með ofnæmi.

- ef þú ert með virka sýkingu, virkir berklar meðtaldir.

### **Varnaðarorð og varúðarreglur**

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Tremfya er notað:

- ef þú færð meðferð við sýkingu,
- ef þú ert með sýkingu sem hverfur ekki eða sem kemur endurtekið aftur,
- ef þú ert með berkla eða hefur verið í nánnum samskiptum við einhvern með berkla,
- ef þú heldur að þú sért með sýkingu eða ert með einkenni sýkingar (sjá hér fyrir neðan kaflann „Vertu vakandi fyrir sýkingum og ofnæmisviðbrögðum“),
- ef þú hefur nýlega fengið bólusetningu eða ef til stendur að þú fái bólusetningu meðan á meðferð með Tremfya stendur.

Leitaðu ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en þú notar Tremfya ef þú ert ekki viss hvort eitthvað af ofangreindu eigi við um þig.

Samkvæmt ákvörðun læknisins getur þú þurft að fara í blóðprufu áður en notkun Tremfya er hafin og meðan á henni stendur til að athuga hvort þú sért með há gildi lifrarensíma. Hækkun lifrarensíma getur komið oftast fram hjá sjúklingum sem fá Tremfya á 4 vikna fresti en hjá sjúklingum sem fá Tremfya á 8 vikna fresti (sjá „Hvernig nota á Tremfya“ í kafla 3).

### **Vertu vakandi fyrir sýkingum og ofnæmisviðbrögðum**

Tremfya getur valdið alvarlegum aukaverkunum, m.a. ofnæmisviðbrögðum og sýkingum. Þú þarft að vera vakandi fyrir einkennum þessara aukaverkana á meðan þú notar Tremfya.

Einkenni sýkinga geta m.a. verið hiti eða flensulík einkenni, vöðvaverkir, hósti, mæði, sviði við þvaglát eða tíðari þvaglát en venjulega, blóð í öndunarfaraslími, þyngdartap, niðurgangur eða kviðverkur, heit, rauð eða aum húð eða sár á líkamanum.

Alvarleg ofnæmisviðbrögð hafa komið fyrir með Tremfya. Einkenni geta verið þroti í andliti, vörum, munni, tungu eða koki, erfiðleikar við að kyngja eða anda, léttur svimi eða sundl eða ofsakláði (sjá „Alvarlegar aukaverkanir“ í kafla 4).

Hættu að nota Tremfya og talaðu **strax** við læknum eða leitaðu lækni aðstoðar ef þú tekur eftir einhverjum einkennum sem gætu bent til alvarlegra ofnæmisviðbragða eða sýkingar.

### **Börn og unglingar**

Ekki má gefa börnum og unglingum yngri en 18 ára lyfið þar sem það hefur ekki verið rannsakað hjá þessum aldurshópi.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Tremfya**

Látið læknum eða lyfjafræðing vita:

- um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.
- ef þú hefur nýlega fengið bólusetningu eða ef bólusetning er fyrirhuguð. Sumar gerðir af bóluefni (lifandi bóluefni) má ekki gefa á meðan Tremfya er notað.

### **Meðganga og brjóstagið**

- Ekki skal nota Tremfya á meðgöngu þar sem áhrif lyfsins á þungaðar konur eru ekki þekkt. Ef þú ert kona sem getur orðið þunguð er þér ráðið frá því að verða þunguð og þú verður að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Tremfya stendur og í allt að 12 vikur eftir síðasta Tremfya skammt. Ráðfærðu þig við læknum ef þú ert þunguð, grunar að þú sért þunguð eða ef þungun er fyrirhuguð.
- Ráðfærðu þig við læknum ef þú ert með barn á brjósti eða ef brjóstagið er fyrirhuguð. Þú ákveður í samráði við læknum hvort þú hafir barn á brjósti eða notir Tremfya.

### **Akstur og notkun véla**

Ólíklegt er að Tremfya hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

### **Tremfya inniheldur pólýsorbit 80**

Lyfið inniheldur 10 mg af pólýsorbiti 80 í hverju hettuglasi sem jafngildir 0,5 mg/ml. Pólýsorböt gætu valdið ofnæmisviðbrögðum. Segið læknum frá því ef þú ert með eitthvert ofnæmi.

### **Tremfya inniheldur natríum**

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Samt sem áður er Tremfya blandað við leysi sem inniheldur natríum áður en það er gefið þér. Láttu læknum vita ef þú ert á natríumskertu fæði.

## **3. Hvernig nota á Tremfya**

Tremfya er ætlað til notkunar undir leiðsögn og eftirliti læknis sem hefur reynslu í greiningu og meðferð á sáraristilbólgu og Crohns-sjúkdómi.

### **Hversu mikið Tremfya er gefið og hve lengi**

Læknirinn ákveður hve lengi þú þarft að nota Tremfya.

#### Sáraristilbólga

##### **Upphaf meðferðar:**

Hefja má meðferð annaðhvort með innrennsli í bláæð eða með gjöf undir húð:

- Innrennsli í bláæð: Fyrsti skammturinn af Tremfya er 200 mg og mun verða gefinn af læknum eða hjúkrunarfræðingi með innrennsli í bláæð (dreypi í bláæð í handlegg). Eftir fyrsta skammtinn munt þú fá annan skammt 4 vikum seinna og þriðja skammtinn 4 vikum eftir það.
- Gjöf undir húð: Fyrsti skammturinn af Tremfya er 400 mg og er gefinn undir húð (inndæling undir húð) á mismunandi svæðum á líkamanum. Eftir fyrsta skammtinn munt þú fá annan skammt 4 vikum seinna og þriðja skammtinn 4 vikum eftir það.

##### **Viðhaldsmeðferð:**

Viðhaldsskammtur af Tremfya verður gefinn með inndælingu undir húð annaðhvort með 100 mg eða 200 mg. Læknirinn ákveður hvorn viðhaldsskammtinn þú munt fá:

- 100 mg skammtur verður gefinn 8 vikum eftir þriðja skammtinn í upphafsmeðferðinni og síðan á 8 vikna fresti eftir það.
- 200 mg skammtur verður gefinn 4 vikum eftir þriðja skammtinn í upphafsmeðferðinni og síðan á 4 vikna fresti eftir það.

#### Crohns-sjúkdómur

##### **Upphaf meðferðar:**

Hefja má meðferð með innrennsli í bláæð eða með gjöf undir húð:

- Innrennsli í bláæð: Fyrsti skammturinn af Tremfya er 200 mg og mun verða gefinn af læknum eða hjúkrunarfræðingi með innrennsli í bláæð (dreypi í bláæð í handlegg). Eftir fyrsta skammtinn munt þú fá annan skammt 4 vikum seinna og þriðja skammtinn 4 vikum eftir það.
- Gjöf undir húð: Fyrsti skammturinn af Tremfya er 400 mg og er gefinn undir húð (inndæling undir húð) á mismunandi svæðum á líkamanum. Eftir fyrsta skammtinn munt þú fá annan skammt 4 vikum seinna og þriðja skammtinn 4 vikum eftir það.

##### **Viðhaldsmeðferð:**

Viðhaldsskammtur af Tremfya verður gefinn með inndælingu undir húð (inndæling undir húð) annaðhvort með 100 mg eða 200 mg. Læknirinn ákveður hvaða viðhaldsskammt þú munt fá:

- 100 mg skammtur verður gefinn 8 vikum eftir þriðja skammtinn í upphafsmeðferðinni og síðan á 8 vikna fresti eftir það.
- 200 mg skammtur verður gefinn 4 vikum eftir þriðja skammtinn í upphafsmeðferðinni og síðan á 4 vikna fresti eftir það.

**Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Láttu lækinn vita ef þú hefur fengið stærri skammt af Tremfya en mælt var fyrir um eða ef skammturinn var gefinn fyrir en til stóð.

**Ef gleymist að nota Tremfya**

Láttu lækinn vita ef gleymst hefur að gefa skammt af Tremfya.

**Ef hætt er að nota Tremfya**

Ekki skal hætta að nota Tremfya nema að ræða það við lækinn fyrst. Ef þú hættir meðferð geta einkennin komið aftur.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

**4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

**Alvarlegar aukaverkanir**

Hættu að nota Tremfya og talaðu strax við lækinn eða leitaðu læknisaðstoðar ef eitthvert eftirfarandi einkenna kemur fram:

**Ofnæmisviðbrögð sem geta verið alvarleg** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum

1.000 einstaklingum) – einkenni eru m.a.:

- öndunar- eða kyngingarerfiðleikar
- þroti í andliti, vörum, tungu eða koki
- mikill kláði í húð með rauðum útbrotum eða upphleypum hnúðum
- léttur svimi, lágur blóðþrýstingur eða sundl

**Aðrar aukaverkanir**

Eftirtaldar aukaverkanir eru allar vægar til miðlungsmiklar. Láttu lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn tafarlaust vita ef einhverjar aukaverkananna verða alvarlegar.

**Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- sýkingar í öndunarfærum

**Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- höfuðverkur
- liðverkir
- niðurgangur
- hækkuð gildi lifrarensíma í blóði
- húðútbrot
- roði, erting eða verkur á stungustað

**Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- minni fjöldi hvítra blóðfrumna sem kallast daufkyrningar
- herpes simplex-sýkingar
- sveppasýking í húð, til dæmis á milli tanna (t.d. fótisveppur)
- magakveisa (maga- og garnabólga)
- ofsakláði

**Mjög sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- ofnæmisviðbrögð



### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## **5. Hvernig geyma á Tremfya**

Tremfya 200 mg innrennslisþykkni, lausn er gefið á sjúkrahúsi eða á heilbrigðisstofnun og sjúklingar eiga ekki að þurfa að geyma eða handleika lyfið.

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiða hettuglassins og á öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymið í kæli (2°C – 8°C). Má ekki frjósa.

Má ekki hrista.

Ekki skal nota lyfið ef það er skýjað eða mislitað, eða inniheldur stórar agnir.

Lyfið er eingöngu einnota.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## **6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**

### **Tremfya inniheldur**

- Virka innihaldsefnið er guselkumab. Hvert hettuglas inniheldur 200 mg af guselkumabi í 20 ml lausn.
- Önnur innihaldsefni eru EDTA dínatríum díhýdrat, histidín, histidín mónóhýdróklóríð mónóhýdrat, metíónín, pólýsorbit 80 (E433), súkrósi og vatn fyrir stungulyf (sjá kafla 2, Tremfya inniheldur pólýsorbit 80).

### **Lýsing á útliti Tremfya og pakkningastærðir**

Tremfya er tært, litlaust til ljósgult innrennslisþykkni, lausn.

Hver pakkning inniheldur 1 hettuglas.

### **Markaðsleyfishafi**

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

### **Framleiðandi**

Janssen Biologics B.V.  
Einsteinweg 101  
2333CB Leiden  
Holland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**België/Belgique/Belgien**

Janssen-Cilag NV  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

**България**

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД  
Тел.: +359 2 489 94 00  
jjsafety@its.jnj.com

**Česká republika**

Janssen-Cilag s.r.o.  
Tel: +420 227 012 227

**Danmark**

Janssen-Cilag A/S  
Tlf.: +45 4594 8282  
jacdk@its.jnj.com

**Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH  
Tel: 0 800 086 9247 / +49 2137 955 6955  
jancil@its.jnj.com

**Eesti**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Tel: +372 617 7410  
ee@its.jnj.com

**Ελλάδα**

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη  
Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**España**

Janssen-Cilag, S.A.  
Tel: +34 91 722 81 00  
contacto@its.jnj.com

**France**

Janssen-Cilag  
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03  
medisource@its.jnj.com

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Tel: +385 1 6610 700  
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

**Lietuva**

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Tel: +370 5 278 68 88  
lt@its.jnj.com

**Luxembourg/Luxemburg**

Janssen-Cilag NV  
Tél/Tel: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

**Magyarország**

Janssen-Cilag Kft.  
Tel.: +36 1 884 2858  
janssenhu@its.jnj.com

**Malta**

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

**Nederland**

Janssen-Cilag B.V.  
Tel: +31 76 711 1111  
janssen@jacnl.jnj.com

**Norge**

Janssen-Cilag AS  
Tlf: +47 24 12 65 00  
jacno@its.jnj.com

**Österreich**

Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Tel: +43 1 610 300

**Polska**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 237 60 00

**Portugal**

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  
Tel: +351 214 368 600

**România**

Johnson & Johnson România SRL  
Tel: +40 21 207 1800

**Ireland**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: 1 800 709 122  
medinfo@its.jnj.com

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

**Ísland**

Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor ehf.  
Sími: +354 535 7000  
janssen@vistor.is

**Slovenská republika**

Johnson & Johnson, s.r.o.  
Tel: +421 232 408 400

**Italia**

Janssen-Cilag SpA  
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1  
janssenita@its.jnj.com

**Suomi/Finland**

Janssen-Cilag Oy  
Puh/Tel: +358 207 531 300  
jacfi@its.jnj.com

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Tfn: +46 8 626 50 00  
jacse@its.jnj.com

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Tel: +371 678 93561  
lv@its.jnj.com

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

-----><-----

**Tremfya 200 mg innrennsliþykki, lausn**  
guselkumab

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum.

**Rekjanleiki**

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

**Tremfya 200 mg/20 ml (10 mg/ml) hettuglas fyrir innrennsli í bláæð**

Tremfya innrennsliþykki, lausn til notkunar í bláæð á að þynna, undirbúa og gefa með innrennsli af heilbrigðisstarfsmanni með smitfríu verklagi. Hvert hettuglas er einnota.

Skoðaðu Tremfya með tilliti til agna eða litabreytinga fyrir lyfjagjöf. Tremfya er tær og litlaus til ljósgul lausn sem getur innihaldið litlar hálfgegnisþæjar agnir. Ekki má nota lausnina ef hún inniheldur stórar agnir, er upplituð eða skýjuð.

Leiðbeiningar fyrir þynningu og lyfjagjöf

Bætið Tremfya í 250 ml innrennslispoka með 0,9% natríumklóríðlausn sem hér segir:

1. Dragið upp og fargið 20 ml af 0,9% natríumklóríðlausninni úr 250 ml innrennslispokanum sem er jafnmikið og það magn af Tremfya sem á að nota.
2. Dragið 20 ml af Tremfya upp úr hettuglasinu og bætið út í 250 ml innrennslispokann með 0,9% natríumklóríðlausninni til að fá lokastyrk sem er 0,8 mg/ml. Blandið þynntu lausnina varlega saman. Fargið hettuglasinu og því sem eftir er af lausninni.
3. Skoðið þynntu lausnina m.t.t. agna og litabreytinga fyrir innrennsli. Gefið þynntu lausnina með innrennsli sem tekur a.m.k. eina klukkustund.
4. Eingöngu skal nota innrennslissett með smitsæfðri slöngusíu með lítilli próteinbindingu sem er laus við sótthitavalda (gatastærð 0,2 míkrometrar).
5. Ekki gefa Tremfya með innrennsli samhliða öðrum lyfjum í sama æðalegginn.
6. Farga skal öllum lyfjaleifum í samræmi við gildandi reglur.