

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tremfya® 100 mg Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Fertigspritze enthält 100 mg Guselkumab in 1 ml Lösung.

Guselkumab ist ein rein humaner monoklonaler Immunglobulin-G1-Lambda(IgG1 λ)-Antikörper (mAk) gegen das Interleukin(IL)-23-Protein, hergestellt durch rekombinante DNA-Technologie in einer CHO-Zelllinie (Chinese-Hamster-Ovary).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion)

Die Lösung ist klar und farblos bis hellgelb.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Tremfya ist zur Anwendung unter der Leitung und Überwachung eines in der Diagnose und Behandlung der Plaque-Psoriasis erfahrenen Arztes vorgesehen.

Dosierung

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

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

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen zu Patienten ≥ 65 Jahre vor.

Nieren- oder Leberfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

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

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

Für weitere Hinweise zur Anwendung und zu besonderen Vorsichtsmaßnahmen bei der Handhabung, siehe Abschnitt 6.6 sowie die Beilage „Hinweise zur Anwendung“.

4.3 Gegenanzeigen

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

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit bei biologischen Arzneimitteln zu verbessern, sollten Name und Chargenbezeichnung des verabreichten Produkts deutlich protokolliert werden.

Infektionen

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

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

Tuberkulose-Untersuchung vor der Behandlung

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

Überempfindlichkeit

Im Falle des Auftretens einer schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktion sollte die Anwendung von Tremfya unverzüglich

abgebrochen und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Impfungen

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

Vor einer Impfung mit viralen oder bakteriellen Lebendimpfstoffen muss die Behandlung mit Tremfya nach der letzten Gabe für mindestens 12 Wochen ausgesetzt werden und kann frühestens 2 Wochen nach der Impfung wieder aufgenommen werden. Zur weiteren Information und Anleitung zur gleichzeitigen Anwendung von Immunsuppressiva nach der Impfung sollten die verordnenden Ärzte die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) des spezifischen Impfstoffs heranziehen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit CYP450-Substraten

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

Gleichzeitige Immunsuppressiva- oder Phototherapie

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tremfya in Kombination mit Immunsuppressiva, einschließlich Biologika oder Phototherapie wurden nicht untersucht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

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

Schwangerschaft

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

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Guselkumab in die Muttermilch übergeht. Da Immunglobuline in die Muttermilch übergehen, kann ein Risiko für das gestillte Kind nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen während der Behandlung sowie bis zu 12 Wochen nach der letzten Gabe zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Tremfya zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie mit Tremfya für die Frau zu berücksichtigen. Bezüglich Angaben zum Übergang von Guselkumab in die Muttermilch von Tieren (Javaneraffen) siehe Abschnitt 5.3.

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigste Nebenwirkung war eine Infektion der oberen Atemwege.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In einer Phase-II- und drei Phase-III-Studien zur Plaque-Psoriasis wurden insgesamt 1.748 Patienten mit Tremfya behandelt. Von diesen hatten 1.393 Psoriasis-Patienten mindestens 6 Monate lang eine Tremfya-Exposition und 728 Patienten hatten eine Exposition über mindestens 1 Jahr (d.h. Behandlung bis einschließlich Woche 48).

Die Häufigkeiten der spezifizierten Nebenwirkungen wurden mittels einer gepoolten Analyse bestimmt, in die 823 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis einbezogen waren, die Tremfya während des placebokontrollierten Zeitraums in zwei Phase-III-Studien erhielten. Die Nebenwirkungen (Tabelle 1) sind nach MedDRA-Systemorganklassen und Häufigkeitskategorien gemäß folgender Konvention eingestuft: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Gastroenteritis

In zwei klinischen Phase-III-Studien einschließlich des placebokontrollierten Zeitraums trat Gastroenteritis häufiger in der mit Tremfya behandelten Gruppe (1,1%) als in der Placebo-Gruppe (0,7%) auf. Gastroenteritis-Nebenwirkungen waren nicht schwerwiegend und hatten bis einschließ-

Tabelle 1: Auflistung der Nebenwirkungen in klinischen Studien

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Infektion der oberen Atemwege
	Häufig	Gastroenteritis
	Häufig	Herpes-simplex-Infektionen
	Häufig	Tinea-Infektionen
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Diarrhoe
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Häufig	Arthralgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Erythem an der Injektionsstelle
	Gelegentlich	Schmerzen an der Injektionsstelle

lich Woche 48 kein Absetzen von Tremfya zur Folge.

Reaktionen an der Injektionsstelle

In zwei klinischen Phase-III-Studien bis einschließlich Woche 48 waren 0,7% der Tremfya-Injektionen sowie 0,3% der Placebo-Injektionen mit Reaktionen an der Injektionsstelle assoziiert. Die Nebenwirkungen Erythem an der Injektionsstelle und Schmerzen an der Injektionsstelle waren alle von leichtem bis mäßigem Schweregrad, waren nicht schwerwiegend und hatten kein Absetzen von Tremfya zur Folge.

Immunogenität

Die Immunogenität von Tremfya wurde mit Hilfe eines sensitiven und wirkstofftoleranten Immunoassays untersucht. Bei den gepoolten Phase-II- und Phase-III-Analysen bildeten im Verlauf von bis zu 52 Behandlungswochen weniger als 6% der mit Tremfya behandelten Patienten Anti-Drug-Antikörper. Von den Patienten, die Anti-Drug-Antikörper bildeten, wiesen ca. 7% als neutralisierend klassifizierte Antikörper auf, was 0,4% aller mit Tremfya behandelten Patienten entspricht. Anti-Drug-Antikörper waren nicht mit einer geringeren Wirksamkeit oder dem Auftreten von Reaktionen an der Injektionsstelle assoziiert.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Straße 51–59, 63225 Langen, Telefon + 49 6 10 37 70, Telefax: + 49 61 03 77 12 34, Website: www.pei.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien wurde gesunden Freiwilligen einzelne Guselkumab-Dosen von bis zu 987 mg (10 mg/kg) intravenös und Patienten mit Plaque-Psoriasis einzelne Guselkumab-Dosen von bis zu 300 mg subkutan ohne Auftreten dosislimitierender

Toxizität verabreicht. Im Falle einer Überdosierung ist der Patient auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen und unverzüglich eine geeignete symptomatische Behandlung einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Interleukin-Inhibitoren; ATC-Code: Noch nicht zugewiesen.

Wirkmechanismus

Guselkumab ist ein humaner monoklonaler IgG1 λ -Antikörper (mAk), der mit hoher Spezifität und Affinität selektiv an das Interleukin(IL)-23-Protein bindet. IL-23, ein regulatorisches Zytokin, beeinflusst die Differenzierung, Proliferation und das Überleben bestimmter T-Zellen (z. B. Th17-Zellen und Tc17-Zellen) sowie von unspezifischen lymphoiden Immunzellen (innate lymphoid cells – ILC), die proinflammatorische Effektor-Zytokine (z. B. IL-17A, IL-17F und IL-22) produzieren. Beim Menschen hat sich gezeigt, dass die selektive Blockierung von IL-23 die Produktion dieser Zytokine normalisiert.

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

Pharmakodynamische Wirkungen

In einer Phase-I-Studie führte die Behandlung mit Guselkumab zu einer reduzierten Expression von Genen des IL-23/Th17-Signalwegs und von Psoriasis-assoziierten Genexpressionsprofilen. Das ergaben Analysen der mRNA aus Hautläsionsbiopsien von Patienten mit Plaque-Psoriasis in Woche 12 im Vergleich zu Baseline. In derselben Phase-I-Studie führte die Behandlung mit Guselkumab zu einer Verbesserung his-

tologischer Messgrößen der Psoriasis in Woche 12, u. a. zu einer Reduzierung der Epidermisdicke und der T-Zell-Dichte. Außerdem waren bei mit Guselkumab behandelten Patienten in Phase-II- und Phase-III-Studien reduzierte IL-17A-, IL-17F- und IL-22-Serumspiegel im Vergleich zu Placebo zu beobachten. Diese Ergebnisse decken sich mit dem beobachteten klinischen Nutzen der Guselkumab-Behandlung bei Plaque-Psoriasis.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

VOYAGE 1 und VOYAGE 2

In zwei Studien (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Guselkumab vs. Placebo und Adalimumab an 1.829 erwachsenen Patienten untersucht. Patienten, die bei der Randomisierung dem Guselkumabarm zugewiesen wurden (N = 825), erhielten 100 mg in den Wochen 0 und 4 sowie anschließend alle 8 Wochen (q8w) bis einschließlich Woche 48 (VOYAGE 1) bzw. Woche 20 (VOYAGE 2). Patienten, die bei der Randomisierung dem Adalimumab-Arm zugewiesen wurden (N = 582), erhielten 80 mg in Woche 0 und 40 mg in Woche 1, gefolgt von 40 mg alle 2 Wochen (q2w) bis einschließlich Woche 48 (VOYAGE 1) bzw. Woche 23 (VOYAGE 2). In beiden Studien erhielten Patienten, die bei der Randomisierung dem Placebo-Arm zugewiesen worden waren (N = 422), 100 mg Guselkumab in den Wochen 16 und 20 sowie anschließend alle 8 Wochen. In VOYAGE 2 wurden Patienten, die bei der Randomisierung in Woche 0 Guselkumab zugewiesen wurden und in Woche 28 eine 90%ige Verbesserung im Psoriasis Area and Severity Index (PASI) im Vergleich zur Baseline aufwiesen (PASI-90-Responder), rerandomisiert und setzten entweder die Therapie mit Guselkumab q8w fort (Erhaltungstherapie) oder erhielten Placebo (Auslassversuch). PASI-90-Non-Responder aus der Adalimumab-Gruppe erhielten Guselkumab in Woche 28 und 32 sowie anschließend alle 8 Wochen. Alle Patienten wurden bis zu 48 Wochen nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation beobachtet.

Die Baseline-Krankheitsmerkmale stimmten bei den Studienpopulationen in VOYAGE 1 und 2 überein, mit einem medianen Anteil von 22 % bzw. 24 % der betroffenen Körperoberfläche (Body Surface Area = BSA), einem medianen Baseline-PASI von 19 bei beiden Studien, einem medianen Baseline-Dermatology Life Quality Index (DLQI) von 14 bzw. 14,5, einem Baseline-Investigator Global Assessment (IGA) Score von „schwer“ bei 25 % bzw. 23 % der Patienten sowie Psoriasis-Arthritis in der Vorgeschichte bei 19 % bzw. 18 % der Patienten.

Von allen Patienten in VOYAGE 1 und 2 hatten 32 % bzw. 29 % zuvor weder eine konventionelle systemische noch eine Biologika-Therapie erhalten, 54 % bzw. 57 %

hatten zuvor eine Phototherapie erhalten, und 62 % bzw. 64 % hatten zuvor eine konventionelle systemische Therapie erhalten. In beiden Studien hatten 21 % zuvor Biologika erhalten, darunter 11 % mindestens ein Anti-Tumornekrosefaktor- α (TNF α)-Biologikum und ca. 10 % ein Anti-IL-12/IL-23-Biologikum.

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

Gesamte Hautbeteiligung

Die Behandlung mit Guselkumab führte zu signifikanten Verbesserungen der Krankheitsaktivität im Vergleich zu Placebo und Adalimumab in Woche 16 sowie im Vergleich zu Adalimumab in Woche 24 und in Woche 48. Die wichtigsten Wirksamkeitsergebnisse für die primären und die wesentlichen sekundären Endpunkte der Studien sind Tabelle 2 zu entnehmen.

Ansprechen im Zeitverlauf

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

bei Guselkumab numerisch höher als bei Adalimumab. Der Unterschied erreichte um Woche 20 ein Maximum (VOYAGE 1 und 2) und hielt bis einschließlich Woche 48 an (VOYAGE 1).

Siehe Abbildung 1 auf Seite 4

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

In VOYAGE 2 waren 88,6 % der Patienten, die eine Guselkumab-Erhaltungstherapie erhielten, in Woche 48 PASI-90-Responder, im Vergleich zu 36,8 % der Patienten mit Aussetzen der Therapie in Woche 28 ($p < 0,001$). Der Verlust des PASI-90-Ansprechens war teilweise bereits 4 Wochen nach dem Aussetzen der Guselkumab-Behandlung bemerkbar, wobei die mediane Zeitdauer bis zum Verlust des PASI-90-Ansprechens ca. 15 Wochen betrug.

In VOYAGE 2 erreichten von 112 Adalimumab-Patienten, die zu Woche 28 kein PASI-90-Ansprechen erreicht hatten, 66 % ein PASI-90-Ansprechen nach 20 Behandlungswochen mit Guselkumab. Bei Patienten, die von Adalimumab zu Guselkumab

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

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

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

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

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

^d Vergleiche von Guselkumab mit Adalimumab wurden nicht durchgeführt.

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

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

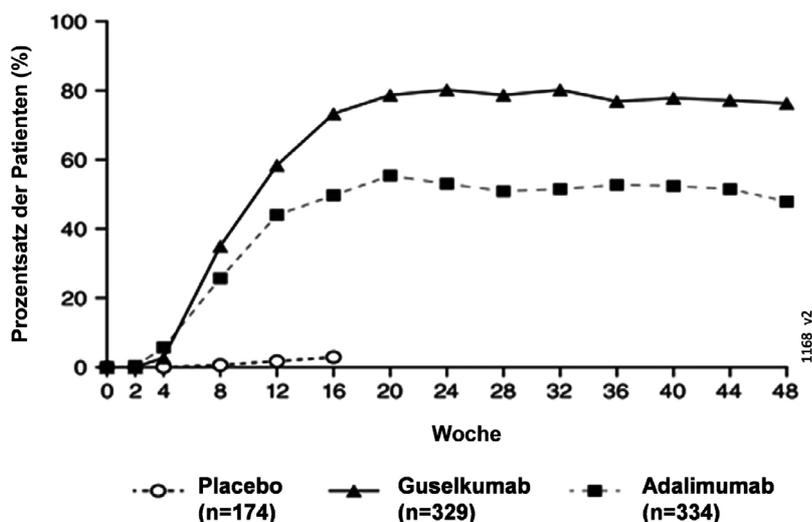


Tabelle 3: Zusammenfassung des Ansprechens bei regionaler Hautbeteiligung in VOYAGE 1 und VOYAGE 2

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

^a Umfasst nur Patienten mit ss-IGA-, f-PGA-, hf-PGA-Score von ≥ 2 zu Baseline oder Baseline-NAPSI-Score von > 0 .

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

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

^d Vergleiche von Guselkumab mit Adalimumab wurden nicht durchgeführt.

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

wechselten, waren keine neuen Sicherheitskenntnisse zu verzeichnen.

Regionale Hautbeteiligung

In VOYAGE 1 und 2 wurden in Woche 16 bei Patienten, die mit Guselkumab behandelt wurden im Vergleich zu denen, die Placebo erhielten, signifikante Verbesserungen der Psoriasis der Kopfhaut, Hände und Füße sowie der Nägel, gemessen anhand des kopfhautspezifischen ss-IGA-Scores (Scalp-specific Investigator Global Assessment), des Hand- und/oder Fuß-Scores hf-PGA (Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet), des Fingernägel-Scores f-PGA (Fingernail Physician's Global Assessment) bzw. des Nagel-Psoriasis-Scores NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index) ($p < 0,001$, Tabelle 3) beobachtet. Guselkumab zeigte im Hinblick auf die Psoriasis der Kopfhaut

sowie der Hände und Füße Überlegenheit im Vergleich zu Adalimumab in Woche 24 (VOYAGE 1 und 2) sowie in Woche 48 (VOYAGE 1) ($p \leq 0,001$; mit Ausnahme der Psoriasis an Händen und Füßen in Woche 24 (VOYAGE 2) und Woche 48 (VOYAGE 1), $p < 0,05$).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität/ Patientenberichtete Endpunkte (Patient Reported Outcomes PRO)

Über VOYAGE 1 und 2 hinweg wurden bei Guselkumab-Patienten im Vergleich zu Placebo-Patienten in Woche 16 signifikant größere Verbesserungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf der Basis des Dermatologischen Lebensqualitäts-Index DLQI (Dermatology Life Quality Index) und der von Patienten berichteten Psoriasis-Symptome (Juckreiz, Schmerzen, Brennen,

Stechen und Spannen der Haut) und -Anzeichen (Trockenheit, Rissbildung, Schuppenbildung, Abschuppung oder Abschälung der Haut, Rötung und Bluten der Haut) auf der Basis des Psoriasis-Symptom- und -Anzeichen-Tagebuchs PSSD (Psoriasis Symptoms and Signs Diary) beobachtet (Tabelle 4 auf Seite 5). Anzeichen von Verbesserungen bei den von Patienten berichteten Ergebnissen (PRO) hielten bis einschließlich Woche 24 (VOYAGE 1 und 2) und Woche 48 (VOYAGE 1) an.

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

NAVIGATE

Die NAVIGATE-Studie untersuchte die Wirksamkeit von Guselkumab bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf Ustekinumab in Woche 16 (d. h. diejenigen, die kein „erscheinungsfrei“ oder „nahezu erscheinungsfrei“ erreichten, definiert als IGA ≥ 2). Alle Patienten (N = 871) erhielten unverblindet Ustekinumab (45 mg ≤ 100 kg und 90 mg > 100 kg) in Woche 0 und Woche 4. In Woche 16 wurden 268 Patienten mit einem IGA-Score von ≥ 2 mittels Randomisierung entweder der Fortsetzung der Behandlung mit Ustekinumab (N = 133) alle 12 Wochen oder der Einleitung der Behandlung mit Guselkumab (N = 135) in Woche 16, Woche 20 sowie anschließend alle 8 Wochen zugewiesen. Die Baseline-Merkmale der randomisierten Patienten ähnelten den in VOYAGE 1 und 2 beobachteten.

Nach der Randomisierung war der primäre Endpunkt die Anzahl der Post-Randomisierungs-Visiten zwischen Woche 12 und 24, bei denen Patienten einen IGA-Score von 0/1 erreichten und eine Verbesserung um ≥ 2 Punkte aufwiesen. Die Patienten wurden in Abständen von vier Wochen untersucht, woraus sich insgesamt vier Visiten ergaben. Unter den Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf Ustekinumab zum Randomisierungszeitpunkt war bei den Patienten, die zur Guselkumab-Behandlung wechselten, im Vergleich zu Patienten, welche die Ustekinumab-Behandlung fortsetzten, eine signifikant größere Verbesserung der Wirksamkeit zu beobachten. Zwischen 12 und 24 Wochen nach Randomisierung erreichten Guselkumab-Patienten zweimal so häufig wie Ustekinumab-Patienten einen IGA-Score von 0/1 mit einer Verbesserung um ≥ 2 Punkte (Mittelwerte 1,5 bzw. 0,7 Besuche, $p < 0,001$). Außerdem erreichte 12 Wochen nach Randomisierung ein höherer Anteil der Guselkumab-Patienten im Vergleich zu Ustekinumab-Patienten einen IGA-Score von 0/1 mit einer Verbesserung um ≥ 2 Punkte (31,1 %

Tabelle 4: Zusammenfassung der Patientenberichteten Endpunkte (PRO) in VOYAGE 1 und VOYAGE 2

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Placebo	Guselkumab	Adalimumab	Placebo	Guselkumab	Adalimumab
DLQI , Patienten mit Baseline-Score	170	322	328	248	495	247
Veränderung gegenüber Baseline, Mittelwert (Standardabweichung)						
Woche 16	-0,6 (6,4)	-11,2 (7,2) ^c	-9,3 (7,8) ^b	-2,6 (6,9)	-11,3 (6,8) ^c	-9,7 (6,8) ^b
PSSD Symptom-Score , Patienten mit Baseline-Score > 0	129	248	273	198	410	200
Symptom-Score = 0, n (%)						
Woche 16	1 (0,8)	67 (27,0) ^a	45 (16,5) ^b	0	112 (27,3) ^a	30 (15,0) ^b
PSSD Anzeichen-Score , Patienten mit Baseline-Score > 0	129	248	274	198	411	201
Anzeichen-Score = 0, n (%)						
Woche 16	0	50 (20,2) ^a	32 (11,7) ^b	0	86 (20,9) ^a	21 (10,4) ^b

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

^b Vergleiche von Guselkumab mit Adalimumab wurden nicht durchgeführt.

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

gegenüber 14,3%; p = 0,001) und ein PASI-90-Ansprechen (48% gegenüber 23%, p < 0,001. Unterschiede hinsichtlich der Ansprechraten zwischen mit Guselkumab und Ustekinumab behandelten Patienten waren bereits 4 Wochen nach Randomisierung bemerkbar (11,1% bzw. 9,0%) und erreichten 24 Wochen nach Randomisierung ein Maximum (siehe Abbildung 2). Bei Patienten, die von Ustekinumab zu Guselkumab wechselten, waren keine neuen Sicherheitskenntnisse zu verzeichnen.

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

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

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

Verteilung

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

Biotransformation

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

Elimination

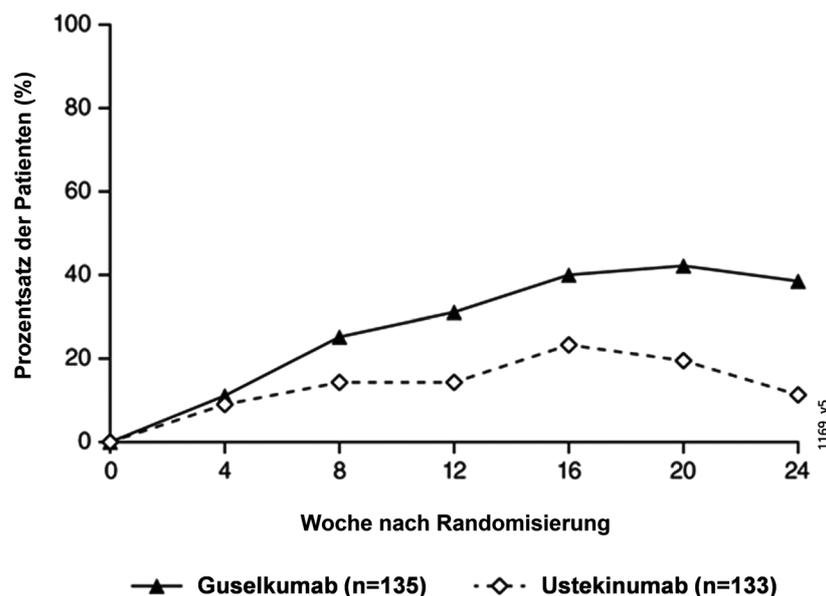
Die mittlere systemische Clearance (CL) nach einer einzelnen intravenösen Anwendung bei gesunden Probanden lag über die Studien hinweg im Bereich von 0,288 bis 0,479 l/Tag. Die mittlere Halbwertszeit ($T_{1/2}$) von Guselkumab betrug über die Studien hinweg bei gesunden Probanden ca. 17 Tage und bei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

Linearität/Nicht-Linearität

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

Ältere Patienten

Es wurden keine spezifischen Studien mit älteren Patienten durchgeführt. Von den 1.384 Plaque-Psororiasis-Patienten mit Guselkumab-Exposition, die in die populationspezifische Analyse der Pharmakokinetik eingingen, waren 70 Patienten im Alter von mindestens 65 Jahren, darunter 4 Patienten im Alter von mindestens 75 Jahren. Populationsspezifische Analysen der Pharmakokinetik zeigten, dass es bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren im Vergleich zu Patienten im Alter von < 65 Jahren keine offensichtlichen Veränderungen des CL/F-Schätzwerts gab, was darauf hindeutet, dass keine Dosisanpassung für ältere Patienten erforderlich ist.

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


Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Histidin
Histidinmonohydrochlorid-Monohydrat
Polysorbat 80
Sucrose
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.

Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 ml Lösung in einer Fertigspritze aus Glas mit einer daran befestigten Nadel und einer Nadelhülle, versehen mit einem automatischem Nadelschutz.

Guselkumab ist in einer Packung mit 1 Fertigspritze erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

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

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

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1234/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
10. November 2017

10. STAND DER INFORMATION

November 2017

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt