

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tremfya 100 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.
Tremfya 100 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Tremfya 100 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Elke voorgevulde spuit bevat 100 mg guselkumab in 1 ml oplossing.

Tremfya 100 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

Elke voorgevulde pen bevat 100 mg guselkumab in 1 ml oplossing.

Guselkumab is een geheel humaan immunoglobuline-G1-lambda (IgG1 λ)-monoklonaal antilichaam (mAb) tegen het eiwit interleukine (IL)-23 en wordt met behulp van recombinant-DNA-technologie geproduceerd in ovariumcellen van de Chinese hamster (CHO-cellen).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie)

De oplossing is helder en kleurloos tot lichtgeel.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Tremfya is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen die in aanmerking komen voor systemische therapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Tremfya is bedoeld voor gebruik onder begeleiding en supervisie van een arts met ervaring in het diagnosticeren en behandelen van plaque psoriasis.

Dosering

De aanbevolen dosis van Tremfya is 100 mg via subcutane injectie in week 0 en week 4, gevolgd door een onderhoudsdosis eenmaal per 8 weken.

Bij patiënten bij wie er na 16 weken behandeling geen respons is vastgesteld, dient te worden overwogen om de behandeling te stoppen.

Ouderen (≥ 65 jaar)

De dosis hoeft niet te worden aangepast (zie rubriek 5.2).

Er is beperkte informatie bij personen met een leeftijd van ≥ 65 jaar.

Nier- of leverinsufficiëntie

Tremfya is niet bij deze patiëntengroepen onderzocht. Er kunnen geen aanbevelingen worden gedaan omtrent de dosering. Zie rubriek 5.2 voor verdere informatie over de eliminatie van guselkumab.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Tremfya bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Subcutaan gebruik. Door psoriasis aangetaste huid dient zo mogelijk te worden vermeden als injectieplaats.

Na een adequate training in de techniek van het subcutaan injecteren mogen patiënten Tremfya injecteren als een arts beslist dat dit aangewezen is. De arts dient echter te zorgen voor een adequate medische opvolging van de patiënten.

Patiënten dienen geïnstrueerd te worden de volledige hoeveelheid Tremfya te injecteren, overeenkomstig de in de doos bijgesloten 'Instructies voor gebruik'.

Zie rubriek 6.6 en de 'Instructies voor gebruik' voor verdere instructies voor de bereiding en speciale voorzorgsmaatregelen bij het gebruik.

4.3 Contra-indicaties

Ernstige overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Klinisch relevante actieve infecties (bijv. actieve tuberculose, zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Traceerbaarheid

Teneinde de traceerbaarheid van biologische geneesmiddelen te verbeteren, dienen de naam en het partijnummer van het toegediende product duidelijk te worden vastgelegd.

Infecties

Tremfya kan het risico op infectie verhogen. Bij patiënten met een klinisch relevante actieve infectie mag de behandeling met Tremfya niet worden begonnen voordat de infectie is verdwenen of adequaat is behandeld.

Met Tremfya behandelde patiënten dienen te worden geïnstrueerd om medische hulp in te roepen wanneer er klachten of symptomen van een klinisch relevante chronische of acute infectie optreden. Als er zich bij een patiënt een klinisch relevante of ernstige infectie ontwikkelt of als een patiënt niet reageert op de gebruikelijke behandeling, dient de patiënt nauwlettend te worden gevolgd en dient er met Tremfya te worden gestopt totdat de infectie is verdwenen.

Controle op tuberculose voorafgaand aan de behandeling

Alvorens een behandeling met Tremfya te beginnen, dient te worden nagegaan of de patiënt tuberculose (tbc) heeft. Patiënten die Tremfya krijgen dienen tijdens en na de behandeling te worden gecontroleerd op klachten en symptomen van actieve tbc. Antituberculotherapie dient te worden overwogen alvorens Tremfya te beginnen bij patiënten met een voorgeschiedenis van latente of actieve tbc bij wie een adequate behandelkuur niet kan worden bevestigd.

Overgevoeligheid

Ernstige overgevoeligheidsreacties zijn gemeld in de post-marketingssituatie. Sommige gevallen traden enkele dagen na behandeling met guselkumab op, waaronder gevallen met urticaria en dyspneu. Als er een ernstige overgevoeligheidsreactie optreedt, dient de toediening van Tremfya onmiddellijk te worden stopgezet en de gepaste behandeling te worden gestart.

Immunisaties

Voordat er met de behandeling met Tremfya wordt begonnen, dient te worden overwogen om alle aangewezen immunisaties conform de huidige immunisatierichtlijnen uit te voeren. Levende vaccins mogen niet gelijktijdig worden gebruikt bij patiënten die met Tremfya worden behandeld. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de respons op levende of geïnactiveerde vaccins.

Voor een vaccinatie met levende virussen of levende bacteriën dient de behandeling met Tremfya na de laatste dosis ten minste 12 weken te worden onderbroken en kan deze op zijn vroegst 2 weken na de vaccinatie worden hervat. Artsen dienen de Samenvatting van de productkenmerken voor het specifieke vaccin te raadplegen voor aanvullende informatie en advies over het bijkomend gebruik van immunosuppressiva na de vaccinatie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interacties met substraten van CYP450

In een fase I-studie bij proefpersonen met matige tot ernstige plaque psoriasis waren veranderingen in de systemische blootstelling (C_{max} en AUC_{inf}) van midazolam, S-warfarine, omeprazol, dextromethorfan en cafeïne na een eenmalige dosis guselkumab niet klinisch relevant, wat erop wijst dat geneesmiddelinteracties tussen guselkumab en substraten van diverse CYP-enzymen (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 en CYP1A2) niet waarschijnlijk zijn. Een dosisaanpassing is niet nodig bij gelijktijdige toediening van guselkumab en CYP450-substraten.

Gelijktijdige immunosuppressieve therapie of lichttherapie

De veiligheid en werkzaamheid van Tremfya in combinatie met immunosuppressiva - waaronder biologische geneesmiddelen - of lichttherapie zijn niet onderzocht.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 12 weken na de behandeling.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van guselkumab bij zwangere vrouwen. Experimenteel onderzoek bij dieren wijst geen directe of indirecte schadelijke effecten uit voor de zwangerschap, ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Als voorzorgsmaatregel kan men het beste het gebruik van Tremfya tijdens de zwangerschap vermijden.

Borstvoeding

Het is niet bekend of guselkumab bij de mens in de moedermelk wordt uitgescheiden. Omdat immunoglobulinen in de moedermelk worden uitgescheiden, kan een risico voor baby's die borstvoeding krijgen niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt tijdens de behandeling en tot 12 weken na de laatste dosis of dat behandeling met Tremfya moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen. Zie rubriek 5.3 voor informatie over de uitscheiding van guselkumab in dierlijke melk (cynomolgusapen).

Vruchtbaarheid

Het effect van guselkumab op de vruchtbaarheid bij de mens is niet geëvalueerd. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Tremfya heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerking was infectie van de bovenste luchtwegen.

Bijwerkingen in tabelvorm

In totaal zijn 1748 patiënten met Tremfya behandeld, in één fase II-studie en drie fase III-studies bij plaque psoriasis. Van hen werden 1393 proefpersonen met psoriasis gedurende ten minste 6 maanden aan Tremfya blootgesteld en 728 proefpersonen gedurende ten minste 1 jaar (d.w.z. behandeld t/m week 48).

De frequenties van de specifieke bijwerkingen werden bepaald vanuit de *gepoolde* analyse van 823 patiënten met matige tot ernstige plaque psoriasis die Tremfya kregen tijdens de placebo-gecontroleerde periodes van twee fase III-studies.

Tabel 1 toont een lijst van bijwerkingen uit klinische studies bij psoriasis en uit post-marketingervaring. De bijwerkingen zijn ingedeeld volgens de MedDRA systeem-/orgaanklassen en frequenties, met de volgende definities: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1: Lijst van bijwerkingen

Systeem-/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer vaak Vaak Vaak Vaak	Bovensteluchtweginfecties Gastro-enteritis Herpes simplex infecties Tinea-infecties
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Overgevoeligheid
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Diarree
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak Soms	Urticaria Rash
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak	Artralgie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak Soms	Erytheem op de injectieplaats Pijn op de injectieplaats

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Gastro-enteritis

In twee klinische fase III-studies trad tijdens de placebogecontroleerde periode vaker gastro-enteritis op in de groep die werd behandeld met Tremfya (1,1%) dan in de placebogroep (0,7%). De bijwerkingen van gastro-enteritis waren niet ernstig en leidden t/m week 48 niet tot stopzetting van Tremfya.

Injectieplaatsreacties

In twee klinische fase III-studies kwamen t/m week 48 bij 0,7% van de injecties met Tremfya en bij 0,3% van de injecties met placebo injectieplaatsreacties voor. De bijwerkingen erytheem op de

injectieplaats en pijn op de injectieplaats waren alle licht tot matig in ernst, geen van deze bijwerkingen was ernstig en geen van deze bijwerkingen leidde tot stopzetting van Tremfya.

Immunogeniciteit

De immunogeniciteit van Tremfya werd geëvalueerd met behulp van een gevoelige, voor het geneesmiddel tolerante, immunoassay. In samengevoegde analyses van fase II en fase III ontwikkelden zich in een periode van maximaal 52 weken behandeling bij minder dan 6% van de met Tremfya behandelde proefpersonen antilichamen tegen het geneesmiddel. Van de proefpersonen bij wie zich antilichamen tegen het geneesmiddel ontwikkelden, had ongeveer 7% antilichamen die als neutraliserend werden geclassificeerd, wat gelijkstaat aan 0,4% van alle proefpersonen die met Tremfya werden behandeld. Er was geen verband tussen de vorming van antilichamen tegen het geneesmiddel en een lagere werkzaamheid of de ontwikkeling van injectieplaatsreacties.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via :

België

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten (www.fagg.be)

Nederland

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

In klinische studies is aan gezonde vrijwilligers een eenmalige intraveneuze dosis guselkumab van maximaal 987 mg (10 mg/kg) toegediend en aan patiënten met plaque psoriasis een eenmalige subcutane dosis guselkumab van maximaal 300 mg, zonder dosisbeperkende toxiciteit. In geval van overdosering dient de patiënt op klachten en symptomen van bijwerkingen te worden gecontroleerd en dient er onmiddellijk een geëigende symptomatische behandeling te worden ingesteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunosuppressiva, interleukineremmers, ATC-code: L04AC16.

Werkingsmechanisme

Guselkumab is een humaan IgG1 λ -monoklonaal antilichaam (mAb) dat zich selectief met hoge specificiteit en affiniteit aan het eiwit interleukine 23 (IL-23) bindt. IL-23, een regulerende cytokine, heeft invloed op de differentiatie, vermeerdering en overleving van T-celsubsets (bijv. Th17-cellen en Tc17-cellen) en van subsets van aangeboren immuuncellen. Deze celsubsets zijn bronnen van effectorcytokinen, waaronder IL-17A, IL-17F en IL-22, die belangrijk zijn voor inflammatoire ziekten. Bij de mens bleek selectieve blokkade van IL-23 de vorming van deze cytokinen te normaliseren.

De concentratie van IL-23 is verhoogd in de huid van patiënten met plaque psoriasis. In *in vitro*-modellen is aangetoond dat guselkumab de biologische activiteit van IL-23 remt door de interactie van IL-23 met de IL-23-receptor op het celoppervlak te blokkeren, waardoor de via IL-23 gemedieerde signaaltransductie, activering en cytokinecascades worden verstoord. Guselkumab oefent zijn klinische effecten bij plaque psoriasis uit door blokkering van de cytokine IL-23-route.

Farmacodynamische effecten

In een fase I-studie resulteerde behandeling met guselkumab in week 12, ten opzichte van *baseline*, in een verminderde expressie van genen betrokken bij de IL-23/Th17-route en van bij psoriasis voorkomende genexpressieprofielen. Dit bleek uit analyse van mRNA van huidlaesiebiopten van patiënten met plaque psoriasis. In dezelfde fase I-studie resulteerde behandeling met guselkumab in week 12 in verbetering van histologische parameters van psoriasis, waaronder afname van de dikte van de epidermis en van de T-celdichtheid. Bovendien werden in fase II- en fase III-studies bij patiënten die met guselkumab werden behandeld lagere serumconcentraties van IL-17A, IL-17F en IL-22 waargenomen dan bij patiënten behandeld met placebo. Deze resultaten komen overeen met het klinisch voordeel dat bij de behandeling van plaque psoriasis met guselkumab werd waargenomen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van guselkumab werden beoordeeld in drie gerandomiseerde, dubbelblinde, fase III-studies met actieve controle bij volwassen patiënten met matige tot ernstige plaque psoriasis die in aanmerking kwamen voor lichttherapie of systemische therapie.

VOYAGE 1 en VOYAGE 2

In twee studies (VOYAGE 1 en VOYAGE 2) zijn bij 1829 volwassen patiënten de werkzaamheid en veiligheid van guselkumab ten opzichte van placebo en adalimumab onderzocht. Patiënten die naar guselkumab werden gerandomiseerd (N=825), kregen 100 mg in week 0 en week 4, en daarna eenmaal per 8 weken (q8w) t/m week 48 (VOYAGE 1) en week 20 (VOYAGE 2). Patiënten die naar adalimumab werden gerandomiseerd (N=582) kregen 80 mg in week 0 en 40 mg in week 1, gevolgd door 40 mg eenmaal per twee weken (q2w) t/m week 48 (VOYAGE 1) en t/m week 23 (VOYAGE 2). In beide studies kregen patiënten die naar placebo waren gerandomiseerd (N=422) 100 mg guselkumab in week 16, in week 20 en daarna q8w. In VOYAGE 2 werden de in week 0 naar guselkumab gerandomiseerde patiënten die in week 28 een PASI-90-respons (*Psoriasis Area and Severity Index-90-respons*) bereikten, opnieuw gerandomiseerd naar voortzetting van de behandeling met guselkumab q8w (onderhoudsbehandeling) of naar behandeling met placebo (staken van de behandeling). De patiënten uit de adalimumabgroep die geen PASI-90 respons bereikten, begonnen aan een behandeling met guselkumab in week 28, week 32 en daarna q8w. Alle patiënten werden gedurende maximaal 48 weken na de eerste toediening van de studiebehandeling opgevolgd.

De *baseline*-ziektekenmerken waren consistent voor de studiepopulaties van VOYAGE 1 en 2, met een mediaan lichaamsoppervlak (*body surface area* - BSA) van respectievelijk 22% en 24%, een mediane PASI-*baselinescore* van 19 voor beide studies, een mediane DLQI-*baselinescore* van 14 en 14,5, een IGA-*baselinescore* van ernstig voor 25% en 23% van de patiënten en een voorgeschiedenis van arthritis psoriatica voor 19% en 18% van de patiënten.

Van alle in VOYAGE 1 en 2 opgenomen patiënten waren respectievelijk 32% en 29% naïef voor zowel conventionele systemische als biologische therapie, waren 54% en 57% eerder met lichttherapie behandeld en waren 62% en 64% eerder met conventionele systemische therapie behandeld. In beide studies was 21% eerder met een biologische therapie behandeld, waarvan 11% met ten minste één tumornecrosefactor-alfa (TNF α)-remmer was behandeld en ongeveer 10% met een middel tegen IL-12/IL-23.

De werkzaamheid van guselkumab werd geëvalueerd met betrekking tot de aantasting van de gehele huid, aantasting van de huidregio's (hoofdhuid, hand en voet en nagels), kwaliteit van leven en door de patiënt gerapporteerde uitkomsten. De co-primaire eindpunten in VOYAGE 1 en 2 waren het deel van de patiënten dat, in vergelijking met placebo, in week 16 een IGA-score 'verdwenen' of 'minimaal' (IGA-0/1) bereikte en het deel van de patiënten dat, in vergelijking met placebo, in week 16 een PASI-90-respons bereikte (zie tabel 2).

Aantasting van de gehele huid

Behandeling met guselkumab resulteerde in significante verbeteringen van de eindpunten voor ziekteactiviteit, in vergelijking met placebo en adalimumab in week 16 en in vergelijking met adalimumab in week 24 en week 48. De belangrijkste werkzaamheidsresultaten voor de primaire en de voornaamste secundaire eindpunten van het onderzoek worden hieronder weergegeven in tabel 2.

Tabel 2: Overzicht van klinische responsen in VOYAGE 1 en VOYAGE 2

	Aantal patiënten (%)					
	Placebo (N=174)	VOYAGE 1		Placebo (N=248)	VOYAGE 2	
		Guselkumab (N=329)	Adalimumab (N=334)		Guselkumab (N=496)	Adalimumab (N=248)
Week 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
Week 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
Week 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 voor vergelijking van guselkumab met placebo.

^b p < 0,001 voor vergelijking van guselkumab met adalimumab voor de voornaamste secundaire eindpunten.

^c p < 0,001 voor vergelijking van guselkumab met placebo met betrekking tot de co-primaire eindpunten.

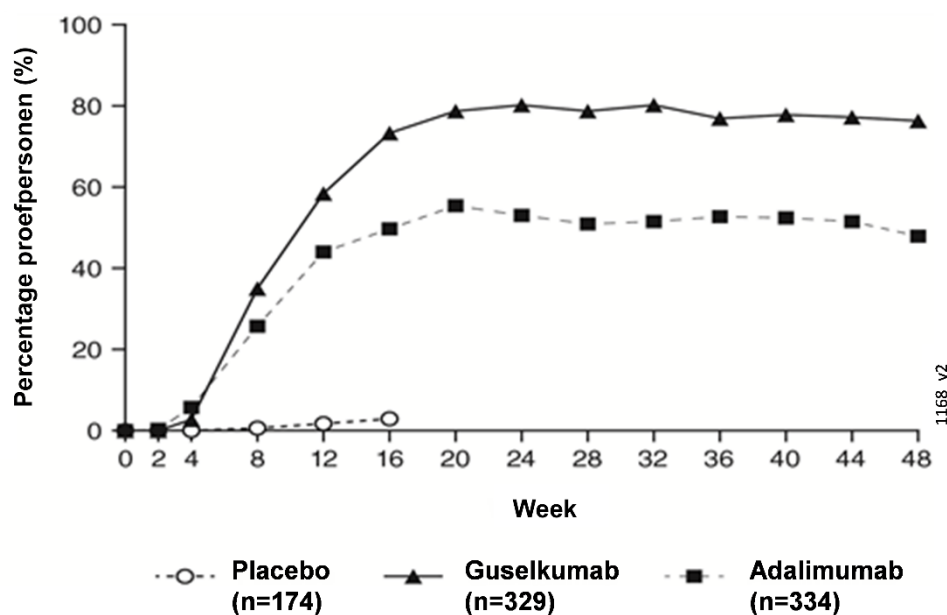
^d vergelijking van guselkumab met adalimumab is niet uitgevoerd.

^e p < 0,001 voor vergelijking van guselkumab met adalimumab.

Respons in de tijd

De werkzaamheid van guselkumab nam snel een aanvang, met reeds in week 2 een significant hogere procentuele verbetering van de PASI-respons ten opzichte van placebo (p < 0,001). Het percentage proefpersonen dat een PASI-90-respons bereikte, was vanaf week 8 numeriek hoger voor guselkumab dan voor adalimumab, waarbij het verschil een maximum bereikte rond week 20 (VOYAGE 1 en 2) en gehandhaafd bleef t/m week 48 (VOYAGE 1).

Figuur 1: Percentage proefpersonen dat een PASI-90-respons bereikte t/m week 48, per bezoek (proefpersonen gerandomiseerd in week 0) in VOYAGE 1



De werkzaamheid en de veiligheid van guselkumab werden aangetoond, ongeacht leeftijd, geslacht, ras, lichaamsgewicht, locatie van de plaques, ernst volgens PASI bij *baseline*, gelijktijdige arthritis psoriatica en eerdere behandeling met een biologisch middel. Guselkumab was werkzaam bij patiënten die naïef waren voor conventionele systemische therapie, bij patiënten die naïef waren voor biologische middelen en bij patiënten die eerder blootgesteld waren geweest aan biologische middelen.

In VOYAGE 2 had 88,6% van de patiënten die een onderhoudsbehandeling met guselkumab kregen in week 48 een PASI-90-respons, tegenover 36,8% van de patiënten bij wie de behandeling in week 28 gestaakt werd ($p < 0,001$). Verlies van een PASI-90-respons werd reeds 4 weken na de stopzetting van de behandeling met guselkumab geconstateerd, met een mediane tijd tot verlies van een PASI-90-respons van ongeveer 15 weken.

In VOYAGE 2 bereikte van de 112 met adalimumab behandelde proefpersonen die in week 28 geen PASI-90-respons hadden bereikt, 66% een PASI-90-respons na 20 weken behandeling met guselkumab. Er werden geen nieuwe veiligheidsbevindingen geconstateerd bij patiënten die overgingen van adalimumab op guselkumab.

Aantasting van huidregio's

In VOYAGE 1 en 2 werden in week 16 bij met guselkumab behandelde patiënten ten opzichte van met placebo behandelde patiënten significante verbeteringen gezien betreffende hoofdhuid-, hand- en voet- en nagelpsoriasis (zoals gemeten met respectievelijk de *Scalp-specific Investigator Global Assessment* [ss-IGA], de *Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet* [hf-PGA], de *Fingernail Physician's Global Assessment* [f-PGA] en de *Nail Psoriasis Severity Index* [NAPSI]) ($p < 0,001$, tabel 3). Guselkumab vertoonde superioriteit ten opzichte van adalimumab voor hoofdhuid- en hand- en voetsoriasis in week 24 (VOYAGE 1 en 2) en in week 48 (VOYAGE 1) ($p \leq 0,001$, met uitzondering van hand- en voetsoriasis in week 24 [VOYAGE 2] en week 48 [VOYAGE 1], $p < 0,05$).

Tabel 3: Overzicht van responsen betreffende de aantasting van huidregio's in VOYAGE 1 en 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 (%)						
Week 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 (%)						
Week 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 (%)						
Week 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
Procentuele verbetering, gemiddelde (SD)						
Week 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 Betreft uitsluitend proefpersonen met een ss-IGA-, f-PGA-, hf-PGA-*baselinescore* ≥ 2 of NAPSI-*baselinescore* > 0 .

^b Betreft uitsluitend proefpersonen die ten opzichte van *baseline* een verbetering van ≥ 2 punten bereikten volgens de ss-IGA en/of hf-PGA.

^c $p < 0,001$ voor vergelijking van guselkumab met placebo met betrekking tot het voornaamste secundaire eindpunt.

^d vergelijking van guselkumab met adalimumab is niet uitgevoerd.

^e $p < 0,001$ voor vergelijking van guselkumab met placebo.

Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven / Door de patiënt gerapporteerde uitkomsten

Binnen VOYAGE 1 en 2 werden in week 16 bij met guselkumab behandelde patiënten significant grotere verbeteringen gezien dan bij met placebo behandelde patiënten in de kwaliteit van leven, zoals gemeten met de *Dermatology Life Quality Index* (DLQI), en door de patiënt gerapporteerde psoriasis-symptomen (jeuk, pijn, brandend gevoel, prikkend gevoel en strak gespannen huid) en

psoriasis klachten (droge huid, gebarsten huid, schilfervorming, schilfering of vervelling, roodheid en bloedingen), zoals bepaald met de *Psoriasis Symptoms and Signs Diary* (PSSD) (tabel 4). Tekenen van verbetering van door de patiënt gerapporteerde uitkomsten bleven gehandhaafd t/m week 24 (VOYAGE 1 en 2) en week 48 (VOYAGE 1).

Tabel 4: Overzicht van door de patiënt gerapporteerde uitkomsten in VOYAGE 1 en VOYAGE 2

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Placebo	Guselkumab	Adalimumab	Placebo	Guselkumab	Adalimumab
DLQI , proefpersonen met <i>baselinescore</i>	170	322	328	248	495	247
Verandering t.o.v. <i>baselinescore</i> , gemiddelde (standaarddeviatie)						
Week 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						
symptoomscore , proefpersonen met <i>baselinescore</i> > 0	129	248	273	198	410	200
Klachtenscore = 0, n (%)						
Week 16	1 (0,8)	67 (27,0) ^a	45 (16,5) ^b	0	112 (27,3) ^a	30 (15,0) ^b
PSSD klachtenscore , proefpersonen met <i>baselinescore</i> > 0	129	248	274	198	411	201
Symptoomscore = 0, n (%)						
Week 16	0	50 (20,2) ^a	32 (11,7) ^b	0	86 (20,9) ^a	21 (10,4) ^b

^a p < 0,001 voor vergelijking van guselkumab met placebo.

^b vergelijking van guselkumab met adalimumab is niet uitgevoerd.

^c p < 0,001 voor vergelijking van guselkumab met placebo met betrekking tot de voornaamste secundaire eindpunten.

In VOYAGE 2 werd in week 16 bij met guselkumab behandelde patiënten een significant grotere verbetering ten opzichte van *baseline* gezien dan bij met placebo behandelde patiënten, met betrekking tot eindpunten voor gezondheidgerelateerde kwaliteit van leven, angst en depressie, en werkbeperkingen, zoals gemeten met respectievelijk de gezondheidsvragenlijst *36-item Short Form* (SF-36), de *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) en de *Work Limitations Questionnaire* (WLQ). Alle verbeteringen volgens de SF-36, HADS en WLQ bleven t/m week 48 gehandhaafd bij de proefpersonen die in week 28 naar onderhoudstherapie waren gerandomiseerd.

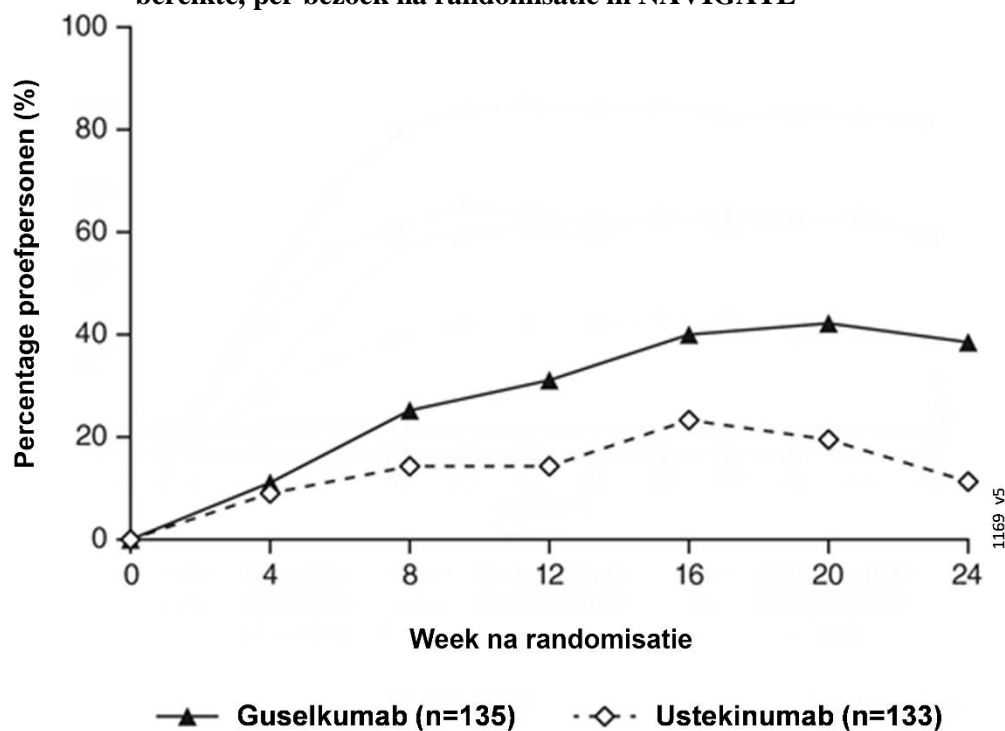
NAVIGATE

In de NAVIGATE-studie werd de werkzaamheid van guselkumab onderzocht bij patiënten bij wie in week 16 bij behandeling met ustekinumab een inadequate respons was vastgesteld (d.w.z. patiënten die niet de respons 'verdwenen' of 'minimaal' hadden bereikt, gedefinieerd als IGA-score ≥ 2). Alle patiënten (N=871) kregen open-label ustekinumab (45 mg ≤ 100 kg en 90 mg > 100 kg) in week 0 en week 4. In week 16 werden 268 patiënten met een IGA-score ≥ 2 gerandomiseerd naar voortzetting van de behandeling met ustekinumab (N=133) q12w of naar starten van een behandeling met guselkumab (N=135), in week 16, week 20 en daarna q8w. De kenmerken van de gerandomiseerde proefpersonen bij *baseline* kwamen overeen met de kenmerken die werden waargenomen in VOYAGE 1 en 2.

Het primaire eindpunt was het aantal bezoeken tussen week 12 en 24 na de randomisatie, waarbij de patiënten een IGA-score van 0/1 hadden bereikt en een verbetering van ≥ 2 punten vertoonden. De patiënten werden met tussenpozen van vier weken tijdens in totaal vier bezoeken onderzocht. Bij de patiënten bij wie op het moment van randomisatie een inadequate respons op ustekinumab was vastgesteld en die naar guselkumab werden overgeschakeld, werd een significant grotere verbetering in werkzaamheid waargenomen dan bij patiënten die doorgingen met de ustekinumab-behandeling. Tussen 12 en 24 weken na de randomisatie bereikten de met guselkumab behandelde patiënten tweemaal zo vaak een IGA-0/1-score met een verbetering van ≥ 2 punten als de met ustekinumab behandelde patiënten (gemiddeld respectievelijk 1,5 versus 0,7 bezoeken, p < 0,001). Daarnaast bereikte een hoger percentage met guselkumab behandelde patiënten dan met ustekinumab behandelde patiënten 12 weken na de randomisatie een IGA-0/1-score en een verbetering van ≥ 2 punten

(respectievelijk 31,1% versus 14,3%; $p = 0,001$) en een PASI-90-respons (respectievelijk 48% versus 23%, $p < 0,001$). De verschillen in de responspercentages tussen de met guselkumab behandelde patiënten en de met ustekinumab behandelde patiënten werden al 4 weken na randomisatie waargenomen (respectievelijk 11,1% en 9,0%) en bereikten op 24 weken na randomisatie een maximum (zie Figuur 2). Er werden geen nieuwe veiligheidsbevindingen geconstateerd bij patiënten die overgingen van ustekinumab op guselkumab.

Figuur 2: Percentage proefpersonen dat vanaf week 0 t/m week 24 een IGA-score van ‘verdwenen’ (0) of ‘minimaal’ (1) en een IGA-verbetering van minstens 2 punten bereikte, per bezoek na randomisatie in NAVIGATE



Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Tremfya in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met plaque psoriasis (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na een eenmalige subcutane injectie van 100 mg bij gezonde proefpersonen bereikte guselkumab ongeveer 5,5 dagen na de toediening een gemiddelde (\pm SD) maximale serumconcentratie (C_{max}) van $8,09 \pm 3,68$ mcg/ml.

Na subcutane toediening van 100 mg guselkumab in week 0 en week 4 en daarna eenmaal per 8 weken werd in week 20 de steady-state-serumconcentratie van guselkumab bereikt. In twee fase III-studies bedroeg de gemiddelde (\pm SD) steady-state-serumdalconcentratie van guselkumab $1,15 \pm 0,73$ mcg/ml en $1,23 \pm 0,84$ mcg/ml.

De absolute biologische beschikbaarheid van guselkumab na een eenmalige subcutane injectie van 100 mg bij gezonde proefpersonen werd geschat op ongeveer 49%.

Distributie

Het mediane verdelingsvolume tijdens de laatste fase (V_z) na een eenmalige intraveneuze toediening aan gezonde proefpersonen varieerde van ongeveer 7 tot 10 l.

Biotransformatie

De kenmerken van de metaboliseringsroute van guselkumab zijn niet exact bepaald. Aangezien guselkumab een humaan IgG-mAb is, wordt verwacht dat het op dezelfde manier als endogeen IgG via katabole routes tot kleine peptiden en aminozuren wordt afgebroken.

Eliminatie

In de studies varieerde de gemiddelde systemische klaring (CL) na een eenmalige intraveneuze toediening aan gezonde proefpersonen van 0,288 tot 0,479 l/dag. In de studies bedroeg de gemiddelde halfwaardetijd ($T_{1/2}$) van guselkumab ongeveer 17 dagen bij gezonde proefpersonen en ongeveer 15 tot 18 dagen bij patiënten met plaque psoriasis.

Lineariteit/non-lineariteit

Na eenmalige subcutane injectie van doses variërend van 10 mg tot 300 mg bij gezonde proefpersonen of patiënten met plaque psoriasis nam de systemische blootstelling van guselkumab (C_{max} en AUC) toe in een verband dat bij benadering proportioneel was aan de dosis.

Oudere patiënten

Er is bij oudere patiënten geen specifiek onderzoek verricht. Van de 1384 patiënten met plaque psoriasis die werden blootgesteld aan guselkumab en opgenomen in de farmacokinetische populatie-analyse, waren 70 patiënten 65 jaar of ouder, van wie 4 patiënten 75 jaar of ouder waren. De farmacokinetische populatie-analyses gaven aan dat de geschatte CL/F bij patiënten ≥ 65 jaar niet duidelijk verschilde van die bij patiënten < 65 jaar, hetgeen erop duidt dat er voor oudere patiënten geen dosisaanpassing nodig is.

Patiënten met nier- of leverinsufficiëntie

Er is geen specifiek onderzoek verricht om het effect van nier- of leverinsufficiëntie op de farmacokinetiek van guselkumab vast te stellen. De eliminatie via de nieren van intact guselkumab, een IgG-mAb, is naar verwachting laag en van gering belang; evenzo heeft leverinsufficiëntie naar verwachting geen invloed op de klaring van guselkumab, aangezien IgG-mAb's hoofdzakelijk via intracellulaire afbraak worden geëlimineerd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, reproductie- en pre- en postnatale ontwikkelingstoxiciteit.

In onderzoek bij cynomolgusapen naar toxiciteit bij herhaalde dosering langs de intraveneuze en subcutane toedieningsweg werd guselkumab goed verdragen. Een wekelijkse subcutane toediening van 50 mg/kg aan apen resulteerde in een blootstellingswaarde (AUC) en C_{max} -waarde die respectievelijk minstens 49 maal en >200 maal hoger waren dan de AUC en C_{max} die zijn gemeten in het klinisch farmacokinetisch onderzoek bij mensen. Tijdens de uitvoering van de studies naar toxiciteit bij herhaalde dosering werden er ook geen nadelige effecten op het gebied van immunotoxiciteit of cardiovasculaire veiligheidsfarmacologie geconstateerd, noch in een onderzoek gericht op cardiovasculaire veiligheidsfarmacologie bij cynomolgusapen.

In histopathologisch onderzoek bij dieren werden er na een behandeling van maximaal 24 weken of volgend op de herstelperiode van 12 weken waarin het geneesmiddel nog in het serum aanwezig was geen pre-neoplastische veranderingen waargenomen.

Er is met guselkumab geen mutageniteits- of carcinogeniteitsonderzoek verricht.

Guselkumab kon niet worden vastgesteld in de melk van cynomolgusapen bij meting op dag 28 postnataal.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Histidine
Histidinemonohydrochloridemonohydraat
Polysorbaat 80
Sucrose
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.
De voorgevulde spuit of de voorgevulde pen in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Tremfya 100 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

1 ml oplossing in een voorgevulde glazen spuit met een vaste naald en een beschermdop over de naald, uitgerust met een automatische naaldbeschermer.
Tremfya is verkrijgbaar in een verpakking met één voorgevulde spuit.

Tremfya 100 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

1 ml oplossing in een voorgevulde glazen spuit, geassembleerd in een voorgevulde pen met een automatische naaldbeschermer.
Tremfya is verkrijgbaar in een verpakking met één voorgevulde pen en in een multiverpakking met 2 voorgevulde pennen (2 verpakkingen met 1 pen).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Nadat men de voorgevulde spuit of de voorgevulde pen uit de koelkast heeft genomen, moet men de voorgevulde spuit of de voorgevulde pen in de doos laten zitten en op kamertemperatuur laten komen door 30 minuten te wachten alvorens Tremfya te injecteren. De voorgevulde spuit of de voorgevulde pen mag niet worden geschud.

Het is aan te bevelen om de voorgevulde spuit of de voorgevulde pen voorafgaand aan het gebruik visueel te inspecteren. De oplossing moet helder en kleurloos tot lichtgeel zijn en kan enkele kleine witte of doorzichtige deeltjes bevatten. Tremfya dient niet te worden gebruikt als de oplossing troebel of verkleurd is of grote deeltjes bevat.

Bij elke Tremfya-verpakking wordt een brochure 'Instructies voor gebruik' meegeleverd. Daarin worden de voorbereidingen voor een injectie en de toediening met de voorgevulde spuit of de voorgevulde pen uitvoerig beschreven.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1234/001 1 voorgevulde spuit
EU/1/17/1234/002 1 voorgevulde pen
EU/1/17/1234/003 2 voorgevulde pennen

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 november 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

14/02/2019

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.