

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Tremfya®

Solução para Diluição para Infusão

guselcumabe

APRESENTAÇÕES

Solução para diluição para infusão que contém 200 mg de guselcumabe em 20 mL (10 mg/mL) em 1 frasco-ampola.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada 20 mL de TREMFYA® contém 200 mg de guselcumabe.

Excipientes: histidina, cloridrato de histidina monoidratado, sacarose, polissorbato 80, levometionina, edetato dissódico dihidratado e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Doença de Crohn

TREMFYA® é indicado para o tratamento de pacientes adultos com doença de Crohn ativa moderada a grave que tiveram uma resposta inadequada, perderam a resposta ou foram intolerantes à terapia convencional ou ao tratamento biológico.

Colite Ulcerativa

TREMFYA® é indicado para o tratamento de pacientes adultos com retocolite ulcerativa ativa moderada a grave que tiveram resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância às terapias convencionais, terapias biológicas ou inibidores da janus-quinase (JAK).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia clínica - Doença de Crohn

A eficácia e a segurança do **TREMFYA**[®] foram avaliadas em três estudos clínicos em pacientes adultos com doença de Crohn ativa moderada a grave que apresentaram resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a corticosteroides orais, imunomoduladores convencionais (AZA, 6-MP, MTX) e/ou terapia biológica (bloqueador de TNF ou vedolizumabe): dois estudos multicêntricos de 48 semanas, randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo e controlados ativamente com biológico, com design idênticos e grupos paralelos (indução intravenosa e manutenção subcutânea (SC): (GALAXI 2 e GALAXI 3) e um estudo multicêntrico de 48 semanas, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com grupos paralelos (indução SC e manutenção SC: GRAVITI). Todos os três estudos tiveram um desenho de estudo de tratamento contínuo: os pacientes randomizados para **TREMFYA**[®] mantiveram essa atribuição de tratamento durante todo o estudo.

Estudos GALAXI 2 e GALAXI 3

Nos estudos de Fase 3 GALAXI 2 e GALAXI 3, a doença de Crohn ativa moderada a grave foi definida como um índice de atividade da doença de Crohn (CDAI) de ≥ 220 e ≤ 450 e um escore endoscópico simples para DC (SES-CD) de ≥ 6 (ou ≥ 4 para pacientes com doença ileal isolada).

Critérios adicionais para GALAXI 2/3 incluíram uma frequência média diária de evacuações (SF) > 3 ou uma pontuação média diária de dor abdominal (AP) > 1 .

Nos estudos GALAXI 2 e GALAXI 3, os pacientes foram randomizados na proporção 2:2:2:1 para receber **TREMFYA**[®] 200 mg por indução intravenosa nas Semanas 0, 4 e 8, seguido por manutenção subcutânea de 200 mg a cada 4 semanas; ou **TREMFYA**[®] 200 mg por indução intravenosa nas Semanas 0, 4 e 8, seguido por manutenção subcutânea de 100 mg a cada 8 semanas; ou um controle biológico ativo; ou placebo. Os não respondedores ao placebo receberam o controle biológico ativo a partir da Semana 12.

Um total de 1021 pacientes foram avaliados no GALAXI 2 (N=508) e GALAXI 3 (N=513). A idade mediana foi de 34 anos (variando de 18 a 83 anos); 42,4% eram mulheres; e 74,3% se identificaram como brancos, 21,3% como asiáticos e 1,5% como negros ou afro-americanos.

No GALAXI 2, 52,8% dos pacientes já haviam falhado em pelo menos uma terapia biológica, 41,9% eram virgens de tratamento com biológicos e 5,3% já haviam recebido, mas não falhado, à terapia com biológicos. No período basal, 37,4% dos pacientes estavam recebendo corticosteroides orais e 29,9% estavam recebendo imunomoduladores convencionais.

No GALAXI 3, 51,9% dos pacientes já haviam falhado em pelo menos uma terapia biológica, 41,5% eram virgens de tratamento com biológicos e 6,6% já haviam recebido, mas não falhado, à terapia com biológicos. No período basal, 36,1% dos pacientes estavam recebendo corticosteroides orais e 30,2% estavam recebendo imunomoduladores convencionais.

Nos estudos GALAXI 2 e GALAXI 3, os desfechos coprimários compostos foram (1) resposta clínica na Semana 12 e remissão clínica na Semana 48 e (2) resposta clínica na Semana 12 e resposta endoscópica na Semana 48 comparados ao placebo (Tabela 1). Os desfechos secundários incluíram desfechos clínicos e endoscópicos com comparações de curto prazo (Semana 12) e longo prazo (até a Semana 48) com o placebo (Tabelas 2 e 3). Para os desfechos compostos nos ensaios GALAXI 2 e GALAXI 3, o mesmo paciente tinha que atingir ambos os componentes do desfecho.

Tabela 1: Proporção de Pacientes que Atingiram os Desfechos Co-primários de Eficácia no GALAXI 2 e GALAXI 3

GALAXI 2					
Desfecho	Placebo (N=76)	TREMFYA [®] Indução IV → 100 mg 1x/8sem Injeção Subcutânea ^a (N=143)	TREMFYA [®] Indução IV → 200 mg 1x/4sem Injeção Subcutânea ^b (N=146)	Diferença de Tratamento vs Placebo (IC 95%) ^c	
				TREMFYA [®] 100 mg	TREMFYA [®] 200 mg

Resposta clínica^d na Semana 12 e remissão clínica^e na Semana 48					
População total	9 (12%)	70 (49%)	80 (55%)	38% (27%, 49%) ^f	43% (32%, 54%) ^f
Virgens de tratamento com biológicos ^g	3/34 (9%)	35/58 (60%)	37/63 (59%)		
Falha anterior com biológicos ^h	5/39 (13%)	30/77 (39%)	38/73 (52%)		
Resposta clínica^d na Semana 12 e resposta endoscópicaⁱ na Semana 48					
População total	4 (5%)	56 (39%)	56 (38%)	34% (24%, 43%) ^f	33% (24%, 42%) ^f
Virgens de tratamento com biológicos ^g	2/34 (6%)	26/58 (45%)	31/63 (49%)		
Falha anterior com biológicos ^h	2/39 (5%)	28/77 (36%)	19/73 (26%)		
GALAXI 3					
Desfecho	Placebo (N=72)	TREMIFYA [®] Indução IV → 100 mg 1x/8sem Injeção Subcutânea ^a (N=143)	TREMIFYA [®] Indução IV → 200 mg 1x/4sem Injeção Subcutânea ^b (N=150)	Diferença de Tratamento vs Placebo (IC 95%) ^c	
				TREMIFYA [®] 100 mg	TREMIFYA [®] 200 mg
Resposta clínica^d na Semana 12 e remissão clínica^e na Semana 48					
População total	9 (13%)	67 (47%)	72 (48%)	34% (23%, 45%) ^f	35% (24%, 46%) ^f
Virgens de tratamento com biológicos ^g	4/27 (15%)	25/58 (43%)	33/65 (51%)		
Falha anterior com biológicos ^h	5/39 (13%)	40/76 (53%)	35/74 (47%)		

Resposta clínica^d na Semana 12 e resposta endoscópicaⁱ na Semana 48					
População total	4 (6%)	48 (34%)	54 (36%)	28% (19%, 37%) ^f	31% (21%, 40%) ^f
Virgens de tratamento com biológicos ^g	2/27 (7%)	21/58 (36%)	25/65 (38%)		
Falha anterior com biológicos ^h	2/39 (5%)	27/76 (36%)	27/74 (36%)		

a **TREMFYA**[®] 200 mg como infusão intravenosa na Semana 0, Semana 4 e Semana 8, seguido por **TREMFYA**[®] 100 mg como injeção subcutânea a cada 8 semanas posteriormente, por até 48 semanas.

b **TREMFYA**[®] 200 mg como infusão intravenosa na Semana 0, Semana 4 e Semana 8, seguido por **TREMFYA**[®] 200 mg como injeção subcutânea a cada 4 semanas posteriormente, por até 48 semanas.

c A diferença de tratamento ajustada e os ICs foram baseados no teste de diferença de risco comum usando o método de Mantel-Haenszel e o estimador de variância de Sato. As variáveis de estratificação utilizadas foram o escore CDAI basal (≤ 300 ou > 300), escore SES-CD basal (≤ 12 ou > 12), status de falha biológica (Sim ou Não) e uso de corticosteroide basal (Sim ou Não). IC = intervalo de confiança

d Resposta clínica é definida como redução de ≥ 100 pontos em relação ao basal no escore CDAI ou escore CDAI < 150 .

e Remissão clínica é definida como escore CDAI < 150 .

f $p < 0,001$

g Um adicional de 9 pacientes no grupo placebo e 17 pacientes no grupo **TREMFYA**[®] 100 mg SC 1x/8sem, e 21 pacientes no grupo **TREMFYA**[®] 200 mg SC 1x/4sem foram previamente expostos, mas não falharam, a uma terapia biológica.

h Inclui resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância à terapia biológica (bloqueadores de TNF, vedolizumabe) para doença de Crohn.

i Resposta endoscópica é definida como melhora de $\geq 50\%$ em relação ao basal no escore SES-CD ou escore SES-CD ≤ 2 .

Tabela 2: Proporção de Pacientes que Atingiram os Desfechos de Eficácia em Curto Prazo no GALAXI 2 e GALAXI 3

GALAXI 2			
Desfecho	Placebo (N=76)	TREMFYA [®] Indução IV ^a (N=289)	Diferença de Tratamento vs Placebo (IC 95%) ^b
Remissão clínica ^c na Semana 12			
População total	17 (22%)	136 (47%)	25% (14%, 36%) ^d
Virgens de tratamento com biológicos ^c	6/34 (18%)	60/121 (50%)	
Falha anterior com biológicos ^f	9/39 (23%)	67/150 (45%)	
Resposta endoscópica ^g na Semana 12			
População total	8 (11%)	109 (38%)	28% (19%, 36%) ^d

Virgens de tratamento com biológicos ^e	5/34 (15%)	62/121 (51%)	
Falha anterior com biológicos ^f	2/39 (5%)	40/150 (27%)	
Resposta à fadiga ^h na Semana 12			
População total	22 (29%)	131 (45%)	16% (5%, 28%) ⁱ
Virgens de tratamento com biológicos ^e	11/34 (32%)	58/121 (48%)	
Falha anterior com biológicos ^f	10/39 (26%)	62/150 (41%)	
Remissão clínica ^c na Semana 12 e resposta endoscópica ^g na Semana 12			
População total	3 (4%)	62 (21%)	18% (11%, 24%) ^d
Virgens de tratamento com biológicos ^e	0/34	36/121 (30%)	
Falha anterior com biológicos ^f	2/39 (5%)	22/150 (15%)	

GALAXI 3				
Desfecho	Placebo (N=72)	TREMFYA[®] Indução IV ^a (N=293)	Diferença de Tratamento vs Placebo (IC 95%) ^b	
Remissão clínica ^c na Semana 12				
População total	11 (15%)	138 (47%)	31% (21%, 41%) ^d	
Virgens de tratamento com biológicos ^e	4/27 (15%)	61/123 (50%)		
Falha anterior com biológicos ^f	6/39 (15%)	71/150 (47%)		
Resposta endoscópica ^g na Semana 12				
População total	10 (14%)	106 (36%)	22% (12%, 32%) ^d	
Virgens de tratamento com biológicos ^e	6/27 (22%)	51/123 (41%)		
Falha anterior com biológicos ^f	3/39 (8%)	47/150 (31%)		

Resposta à fadiga^h na Semana 12			
População total	13 (18%)	127 (43%)	26% (15%, 36%) ^d
Virgens de tratamento com biológicos ^c	5/27 (19%)	56/123 (46%)	
Falha anterior com biológicos ^f	7/39 (18%)	64/150 (43%)	
Remissão clínica^c na Semana 12 e resposta endoscópica^g na Semana 12			
População total	2 (3%)	64 (22%)	19% (12%, 25%) ^d
Virgens de tratamento com biológicos ^c	1/27 (4%)	33/123 (27%)	
Falha anterior com biológicos ^f	1/39 (3%)	29/150 (19%)	

a TREMFYA® 200 mg como infusão intravenosa na Semana 0, Semana 4 e Semana 8. Os dois grupos de tratamento TREMFYA® foram combinados nesta coluna, pois receberam tratamento idêntico.

b A diferença de tratamento ajustada e os ICs foram baseados no teste de diferença de risco comum usando o método de Mantel-Haenszel e o estimador de variância de Sato. As variáveis de estratificação utilizadas foram o escore CDAI basal (≤ 300 ou > 300), escore SES-CD basal (≤ 12 ou > 12), status de falha biológica (Sim ou Não) e uso de corticosteroide basal (Sim ou Não). IC = intervalo de confiança.

c Remissão clínica é definida como escore CDAI < 150 .

d $p < 0,001$.

e Um adicional de 9 pacientes no grupo placebo e 38 pacientes no grupo TREMFYA® 200 mg intravenoso foram previamente expostos, mas não falharam, a uma terapia biológica.

f Inclui resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância à terapia biológica (bloqueadores de TNF, vedolizumabe) para doença de Crohn.

g Resposta endoscópica é definida como melhora de $\geq 50\%$ em relação ao basal no escore SES-CD ou escore SES-CD ≤ 2 .

h Resposta à fadiga é definida como melhora de ≥ 7 pontos no Formulário Curto de Fadiga 7a (PROMIS-Fatigue SF 7a).

i $p < 0,05$.

No GALAXI 2 e GALAXI 3, uma proporção maior de pacientes alcançou resposta clínica (avaliada por CDAI) na Semana 4, bem como remissão endoscópica na Semana 12 em pacientes tratados com TREMFYA® 200 mg de indução intravenosa em comparação com placebo.

Tabela 3: Proporção de Pacientes que Atingiram os Desfechos de Eficácia em Longo Prazo no GALAXI 2 e GALAXI 3

GALAXI 2					
Desfecho	Placebo (N=76)	TREMFYA® Indução IV → 100 mg 1x/8sem Injeção Subcutânea^a (N=143)	TREMFYA® Indução IV → 200 mg 1x/4sem Injeção Subcutânea^b (N=146)	Diferença de Tratamento vs Placebo (IC 95%)^c	
				TREMFYA® 100 mg	TREMFYA® 200 mg
Resposta clínica^d na Semana 12 e remissão clínica^c sem corticosteroides na Semana 48					

População total	7 (9%)	67 (47%)	74 (51%)	39% (28%, 49%) ^f	41% (31%, 52%) ^f
Virgens de tratamento com biológicos ^g	2/34 (6%)	34/58 (59%)	33/63 (52%)		
Falha anterior com biológicos ^h	4/39 (10%)	28/77 (36%)	36/73 (49%)		
Resposta clínica^d na Semana 12 e remissão endoscópicaⁱ na Semana 48					
População total	2 (3%)	38 (27%)	48 (33%)	24% (16%, 32%) ^f	30% (21%, 39%) ^f
Virgens de tratamento com biológicos ^g	1/34 (3%)	19/58 (33%)	27/63 (43%)		
Falha anterior com biológicos ^h	1/39 (3%)	19/77 (25%)	15/73 (21%)		

GALAXI 3					
Desfecho	Placebo (N=72)	TREMFYA® Indução IV → 100 mg 1x/8sem Injeção Subcutânea^a (N=143)	TREMFYA® Indução IV → 200 mg 1x/4sem Injeção Subcutânea^b (N=150)	Diferença de Tratamento vs Placebo (IC 95%)^c	
				TREMFYA® 100 mg	TREMFYA® 200 mg
Resposta clínica^d na Semana 12 e remissão clínica^e sem corticosteroides na Semana 48					
População total	9 (13%)	65 (45%)	67 (45%)	33% (22%, 44%) ^f	31% (20%, 43%) ^f
Virgens de tratamento com biológicos ^g	4/27 (15%)	23/58 (40%)	30/65 (46%)		
Falha anterior com biológicos ^h	5/39 (13%)	40/76 (53%)	33/74 (45%)		
Resposta clínica^d na Semana 12 e remissão endoscópicaⁱ na Semana 48					

População total	4 (6%)	34 (24%)	34 (23%)	18% (10%, 27%) ^f	17% (8%, 25%) ^f
Virgens de tratamento com biológicos ^e	2/27 (7%)	15/58 (26%)	19/65 (29%)		
Falha anterior com biológicos ^h	2/39 (5%)	19/76 (25%)	14/74 (19%)		

a **TREMFYA**[®] 200 mg como infusão intravenosa na Semana 0, Semana 4 e Semana 8, seguida por **TREMFYA**[®] 100 mg como injeção subcutânea a cada 8 semanas até 48 semanas.

b **TREMFYA**[®] 200 mg como infusão intravenosa na Semana 0, Semana 4 e Semana 8, seguida por **TREMFYA**[®] 200 mg como injeção subcutânea a cada 4 semanas até 48 semanas.

c A diferença de tratamento ajustada e os ICs foram baseados no teste de diferença de risco comum usando o método de Mantel-Haenszel e o estimador de variância de Sato. As variáveis de estratificação utilizadas foram o escore CDAI basal (≤ 300 ou > 300), escore SES-CD basal (≤ 12 ou > 12), status de falha biológica (Sim ou Não) e uso de corticosteroides basal (Sim ou Não). IC = intervalo de confiança.

d Resposta clínica é definida como redução de ≥ 100 pontos no escore CDAI em relação ao basal ou escore CDAI < 150 .

e Remissão clínica sem corticosteroides por 90 dias é definida como escore CDAI < 150 e não recebendo corticosteroides por pelo menos 90 dias antes da visita associada.

f $p < 0,001$.

g Um adicional de 9 pacientes no grupo placebo e 21 pacientes no grupo **TREMFYA**[®] 200 mg SC a cada 4 semanas, e 17 pacientes no grupo **TREMFYA**[®] 100 mg SC a cada 8 semanas foram previamente expostos, mas não falharam, a uma terapia biológica.

h Inclui resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância à terapia biológica (bloqueadores de TNF, vedolizumabe) para doença de Crohn.

i Remissão endoscópica (definição global) é definida como escore SES-CD ≤ 4 e pelo menos uma redução de 2 pontos em relação ao basal, e nenhum subscore maior que 1 em qualquer componente individual.

Tabela 4: Proporção de Pacientes que atingem os parâmetros de eficácia a longo prazo no GALAXI 2 e GALAXI 3 agrupados

Desfecho	TREMFYA [®] Indução IV → 100 mg 1x/8sem Injeção Subcutânea ^a (N=286)	TREMFYA [®] Indução IV → 200 mg 1x/4sem Injeção Subcutânea ^b (N=296)	Ustequinumabe-6 mg/kg IV → 90 mg 1x/8sem Injeção Subcutânea (N=291)	Diferença de Tratamento vs Ustequinumabe (95% IC) ^c	
				TREMFYA [®] 100 mg	TREMFYA [®] 200 mg
Remissão clínica na Semana ^f 48					
População Total	187 (65%)	208 (70%)	183 (63%)	3% (-5%; 10%)	7% (-0,2%; 15%)
Virgens de tratamento com biológicos ^d	85/116 (73%)	98/128 (77%)	91/121 (75%)		
Falha anterior com biológicos ^e	93/153 (61%)	94/147 (64%)	82/156 (53%)		
Resposta endoscópica na Semana 48 ^g					
População Total	137 (48%)	156 (53%)	108 (37%)	11% (3%, 19%) ^k	16% (8%, 23%) ^j
Virgens de tratamento com biológicos ^d	68/116 (59%)	76/128 (59%)	52/121 (43%)		
Falha anterior com biológicos ^e	66/153 (43%)	69/147 (47%)	49/156 (31%)		
Remissão endoscópica na Semana 48 ^h					
População Total	95 (33%)	110 (37%)	72 (25%)	9% (1%; 16%) ^k	12% (5%; 20%) ^k
Virgens de tratamento com biológicos ^d	51/116 (44%)	59/128 (46%)	36/121 (30%)		
Falha anterior com biológicos ^e	43/153 (28%)	42/147 (29%)	32/156 (21%)		
Remissão clínica ^f na Semana 48 e resposta endoscópica na Semana 48 ^g					

População Total	119 (42%)	140 (47%)	98 (34%)	8% (0,1%; 16%) ^k	14% (6%; 21%) ⁱ
Virgens de tratamento com biológicos ^d	59/116 (51%)	70/128 (55%)	52/121 (43%)		
Falha anterior com biológicos ^e	57/153 (37%)	60/147 (41%)	40/156 (26%)		
Remissão profunda na semana 48 ^f					
População Total	85 (30%)	100 (34%)	65 (22%)	7% (0,3%; 15%) ^k	11% (4%; 19%) ^k
Virgens de tratamento com biológicos ^d	45/116 (39%)	56/128 (44%)	35/121 (29%)		
Falha anterior com biológicos ^e	39/153 (26%)	36/147 (25%)	27/156 (17%)		

a **TREMFYA**[®] 200 mg como infusão intravenosa na Semana 0, Semana 4 e Semana 8, seguida por **TREMFYA**[®] 100 mg como injeção subcutânea a cada 8 semanas até 48 semanas.

b **TREMFYA**[®] 200 mg como infusão intravenosa na Semana 0, Semana 4 e Semana 8, seguida por **TREMFYA**[®] 200 mg como injeção subcutânea a cada 4 semanas até 48 semanas.

c A diferença de tratamento ajustada e os ICs foram baseados no teste de diferença de risco comum usando o método de Mantel-Haenszele o estimador de variância de Sato. As variáveis de estratificação utilizadas foram o escore CDAI basal (≤ 300 ou > 300), escore SES-CD basal (≤ 12 ou > 12), status de falha biológica (Sim ou Não) e uso de corticosteroides basal (Sim ou Não). IC = intervalo de confiança.

d Um grupo adicional de 14 pacientes de ustekinumabe e 21 pacientes no grupo de **TREMFYA**[®] 200 mg por via subcutânea a cada 4 semanas, e 17 pacientes no grupo de **TREMFYA**[®] 100 mg por via subcutânea a cada 8 semanas foram previamente expostos mas não falharam à terapia biológica.

e Inclui resposta inadequada, perda de resposta, ou intolerância à terapia biológica (bloqueadores de TNF, vedolizumabe) para doença de Crohn.

f Remissão clínica: escore CDAI < 150 .

g Resposta endoscópica: $\geq 50\%$ de melhora a partir da linha de base no escore SES-CD ou no escore SES-CE ≤ 2 .

h Remissão endoscópica: SES-CD ≤ 4 e uma redução de pelo menos 2 pontos a partir da linha de base e nenhum subescore maior do que 1 em qualquer componente individual.

i Remissão Profunda: atingir ambas remissão clínica e endoscópica.

j $p < 0,001$

k $p < 0,05$

Na análise agrupada da subpopulação dos estudos GALAXI Fase 3, pacientes com carga inflamatória elevada após a conclusão da dosagem de indução obtiveram benefício adicional com **TREMFYA**[®] 200 mg subcutâneo a cada 4 semanas em comparação com **TREMFYA**[®] 100 mg subcutâneo a cada 8 semanas. Uma diferença clinicamente significativa de 14 a 17 pontos percentuais foi observada entre os dois grupos de dose de **TREMFYA**[®] entre os pacientes com nível de PCR > 5 mg/L após a conclusão da indução, nos desfechos de remissão clínica na Semana 48 (100 mg subcutâneo 1x/8sem: 54% vs 200 mg subcutâneo 1x/4sem: 71%); e resposta endoscópica na Semana 48 (100 mg subcutâneo 1x/8sem: 36% vs 200 mg subcutâneo 1x/4sem: 50%).

Na análise agrupada da subpopulação dos estudos GALAXI Fase 3, pacientes com gravidade da doença elevada no início (Semana 0) obtiveram benefício adicional com **TREMFYA**[®] 200 mg subcutâneo a cada 4 semanas em comparação com **TREMFYA**[®] 100 mg subcutâneo a cada 8 semanas. Uma diferença clinicamente significativa de 8 a 13 pontos percentuais foi observada entre os dois grupos de dose de **TREMFYA**[®] em pacientes com CDAI > 300 ou SES-CD > 12 no início, nos desfechos de remissão clínica na Semana 48; resposta endoscópica na Semana 48; e composto de remissão clínica na Semana 48 e resposta endoscópica na Semana 48.

Frequência de Evacuações e Dor Abdominal

Reduções nos escores de frequência de evacuações e dor abdominal foram observadas já na Semana 4 em uma proporção maior de pacientes tratados com **TREMFYA**[®] 200 mg intravenoso em comparação com o placebo, e a melhora continuou até a Semana 48 com ambos os regimes de dose de manutenção de **TREMFYA**[®].

Outros Resultados Relacionados à Saúde

A fadiga foi avaliada nos estudos GALAXI 2 e GALAXI 3 com o Sistema de Medição de Resultados Relatados pelo Paciente (PROMIS) - Formulário Curto de Fadiga 7a (PROMIS-Fatigue SF 7a). O tratamento com **TREMFYA**[®] 200 mg intravenoso resultou em maior mudança média em relação ao basal e melhora clinicamente significativa (≥ 7 pontos) na fadiga medida pelo PROMIS-Fatigue SF 7a

na Semana 12 nos ensaios GALAXI 2 e GALAXI 3 em comparação com pacientes no grupo placebo (45% vs. 29%, $p < 0,05$ (GALAXI 2) e 43% vs. 18% $p < 0,001$ (GALAXI 3)). A melhora na resposta à fadiga foi mantida até a Semana 48.

Estudo GRAVITI

No estudo GRAVITI, doença de Crohn ativa moderada a grave foi definida como um índice de atividade de doença de Crohn (CDAI) ≥ 220 e ≤ 450 e um escore endoscópico simples para CD (SES-CD) ≥ 6 (ou ≥ 4 para pacientes com doença ileal isolada).

No GRAVITI, os pacientes foram randomizados na proporção de 1:1:1 para receber indução subcutânea de TREMFYA® 400 mg nas Semanas 0, 4 e 8 seguida de manutenção subcutânea de TREMFYA® 200 mg a cada 4 semanas; ou indução subcutânea de TREMFYA® 400 mg nas Semanas 0, 4 e 8, seguida de manutenção subcutânea de TREMFYA® 100 mg a cada 8 semanas; ou placebo. Todos os pacientes no grupo placebo que atenderam aos critérios de resgate receberam tratamento com indução subcutânea de TREMFYA® 400 mg seguida de manutenção subcutânea de TREMFYA® 100 mg a cada 8 semanas.

Um total de 347 pacientes foram avaliados. A idade média dos pacientes foi de 36 anos (variando de 18 a 83 anos); 41,5% eram do sexo feminino; e 66% se identificaram como brancos, 21,9% como asiáticos e 2,6% como negros ou afro-americanos.

No GRAVITI, 46,4% dos pacientes haviam falhado anteriormente no tratamento com pelo menos uma terapia biológica, 46,4% eram biologicamente ingênuos e 7,2% haviam recebido anteriormente, mas não haviam falhado em uma terapia biológica. No período basal, 29,7% dos pacientes estavam recebendo corticosteroides orais e 28,5% estavam recebendo imunomoduladores convencionais.

No GRAVITI, os desfechos co-primários foram remissão clínica na Semana 12 e resposta endoscópica na Semana 12 em comparação com o placebo (Tabela 4). Outros desfechos controlados por multiplicidade nas Semanas 12, 24 ou 48 estão incluídos na Tabela 4 e Tabela 5.

Tabela 5: Proporção de Pacientes que Alcançaram os Desfechos de Eficácia na Semana 12 no Estudo GRAVITI

Desfecho	Placebo (N=117)	TREMFYA® 400 mg Injeção Subcutânea ^a (N=230)	Diferença de Tratamento vs Placebo (IC 95%) ^b
Remissão Clínica^c na Semana 12			
- População Total	25 (21%)	129 (56%)	35% (25%, 45%) ^d
- Virgens de tratamento com biológicos ^c	14/56 (25%)	52/105 (50%)	
- Falha anterior com biológicos ^f	9/53 (17%)	65/108 (60%)	
Resposta Endoscópica^e na Semana 12			
- População Total	25 (21%)	95 (41%)	20% (10%, 30%) ^d
- Virgens de tratamento com biológicos ^c	15/56 (27%)	51/105 (49%)	

- Falha anterior com biológicos ^f	9/53 (17%)	36/108 (33%)	
Resposta Clínica^h na Semana 12			
- População Total	39 (33%)	169 (73%)	40% (30%, 51%) ^d
- Virgens de tratamento com biológicos ^e	21/56 (38%)	71/105 (68%)	
- Falha anterior com biológicos ^f	15/53 (28%)	84/108 (78%)	

a **TREMFYA**[®] 400 mg indução subcutânea nas Semanas 0, 4 e 8

b A diferença de tratamento ajustada e os ICs foram baseados no teste de diferença de risco comum usando o método de Mantel-Haenszel e o estimador de variância de Sato. As variáveis de estratificação utilizadas foram escore CDAI basal (≤ 300 ou > 300), escore SES-CD basal (≤ 12 ou > 12), status de falha biológica (Sim ou Não). CI = intervalo de confiança.

c Remissão clínica é definida como escore CDAI < 150 .

d $p < 0,001$

e Um adicional de 8 pacientes no grupo placebo e 17 pacientes no grupo **TREMFYA**[®] 400 mg SC foram previamente expostos, mas não falharam à uma terapia biológica.

f Inclui resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância à terapia biológica (bloqueadores de TNF, vedolizumabe) para doença de Crohn.

g Resposta endoscópica: melhoria $\geq 50\%$ em relação ao escore SES-CD basal.

h Resposta clínica: redução ≥ 100 pontos em relação ao escore CDAI basal ou escore CDAI < 150

O início da resposta clínica e da remissão clínica com base no CDAI ocorreu já na semana 4 em uma proporção maior de pacientes tratados com o esquema de indução do **TREMFYA**[®] em comparação com o placebo.

Tabela 6: Proporção de Pacientes que Alcançaram os Desfechos Finais de Eficácia na Semana 24 ou Semana 48 no GRAVITI

Desfecho	Placebo (N=117)	TREMFYA [®] 400 mg Indução SC → 100 mg Injeção Subcutânea 1x/8sema (N=115)	TREMFYA [®] 400 mg Indução SC → 200 mg Injeção Subcutânea 1x/4semb (N=115)	Diferença de Tratamento vs Placebo (IC 95%) ^c	
				TREMFYA [®] 100 mg	TREMFYA [®] 200 mg
Remissão Clínica na Semana 24					
População total	25 (21%)	70 (61%)	67 (58%)	39% (28%, 51%) ^e	37% (26%, 48%) ^e
Virgens de tratamento com biológicos ^f	14/56 (25%)	32/53 (60%)	33/52 (63%)		
Falha de biológico prévia	10/53 (19%)	35/55 (64%)	28/53 (53%)		
Remissão Clínica na Semana 48					

População total	20 (17%)	69 (60%)	76 (66%)	43% (32%, 54%) ^e	49% (38%, 60%) ^e
Virgens de tratamento com biológicos ^f	13/56 (23%)	33/53 (62%)	35/52 (67%)		
Falha de biológico prévia	5/53 (9%)	32/55 (58%)	33/53 (62%)		
Resposta Endoscópica na Semana 48					
População total	8 (7%)	51 (44%)	59 (51%)	37% (27%, 48%) ^e	45% (34%, 55%) ^e
Virgens de tratamento com biológicos ^f	7/56 (13%)	28/53 (53%)	26/52 (50%)		
Falha de biológico prévia	0/53 (0%)	20/55 (36%)	29/53 (55%)		

a **TREMFYA**[®] 400 mg indução subcutânea nas Semanas 0, 4 e 8, seguida por **TREMFYA**[®] 100 mg como injeção subcutânea a cada 8 semanas.

b **TREMFYA**[®] 400 mg indução subcutânea nas Semanas 0, 4 e 8, seguida de manutenção subcutânea de **TREMFYA**[®] 200 mg a cada 4 semanas.

c A diferença de tratamento ajustada e os ICs basearam-se no teste de diferença de risco comum usando o método de Mantel-Haenszel e o estimador de variância de Sato. As variáveis de estratificação utilizadas foram escore CDAI basal (≤ 300 ou > 300), escore SES-CD basal (≤ 12 ou > 12), status de falha biológica (Sim ou Não). IC = intervalo de confiança.

d A remissão clínica é definida como pontuação CDAI < 150 .

e $p < 0,001$.

f Um adicional de 8 pacientes no grupo placebo e 7 pacientes no grupo **TREMFYA**[®] 100mg SC a cada 8 semanas, e 10 pacientes no grupo **TREMFYA**[®] 200mg SC a cada 4 semanas foram previamente expostos, mas não falharam, a uma terapia biológica.

g Inclui resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância à terapia biológica (bloqueadores de TNF, vedolizumab) para a doença de Crohn.

h Resposta endoscópica: melhoria $\geq 50\%$ em relação ao valor basal na pontuação SES-CD.

Remissão Endoscópica na Semana 48

A remissão endoscópica foi observada na Semana 48 em 30,4% (35/115) dos pacientes tratados com **TREMFYA**[®] 400 mg por indução subcutânea seguida de regime de manutenção com **TREMFYA**[®] 100 mg subcutâneo a cada 8 semanas e em 38,3% (44/115) dos pacientes tratados com **TREMFYA**[®] 400 mg por indução subcutânea seguida de regime de manutenção com **TREMFYA**[®] 200 mg subcutâneo a cada 4 semanas, comparado a 6,0% (7/117) dos pacientes tratados com placebo.

Remissão Clínica na Semana 48 e Remissão Endoscópica na Semana 48

A remissão clínica na Semana 48 e a remissão endoscópica na Semana 48 foram observadas em 26,1% (30/115) dos pacientes tratados com **TREMFYA**[®] 400 mg por indução subcutânea seguida de regime de manutenção com **TREMFYA**[®] 100 mg subcutâneo a cada 8

semanas e em 33,9% (39/115) dos pacientes tratados com **TREMFYA**[®] 400 mg por indução subcutânea seguida de regime de manutenção com **TREMFYA**[®] 200 mg subcutâneo a cada 4 semanas, comparado a 4,3% (5/117) dos pacientes tratados com placebo.

Frequência de Evacuações e Dor Abdominal

Reduções nas subpontuações de frequência de evacuações e dor abdominal foram observadas já na Semana 4 em uma proporção maior de pacientes tratados com **TREMFYA**[®] 400 mg subcutâneo em comparação com placebo, e essas melhorias durante a indução foram mantidas até a Semana 48.

Colite Ulcerativa (UC)

A eficácia e a segurança de **TREMFYA**[®] foram avaliadas em dois estudos de Fase 3 multicêntricos, randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo (estudo de indução QUASAR e estudo de manutenção QUASAR) em pacientes adultos com colite ulcerativa moderada a grave que tiveram resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a corticosteroides, imunomoduladores convencionais, terapia biológica (bloqueadores de TNF, vedolizumabe) e/ou inibidores de Janus quinase (JAK). Além disso, a eficácia e a segurança de **TREMFYA**[®] foram avaliadas em um estudo de determinação de dose de indução de Fase 2b randomizado, duplo-cego e controlado por placebo (estudo de determinação de dose de indução QUASAR).

A atividade da doença foi avaliada pela Escore de Mayo modificado (mMS), um Escore de Mayo de 3 componentes (0-9) que consiste na soma dos seguintes subescores (0 a 3 para cada subescore): frequência de evacuações (SFS), sangramento retal (RBS) e achados na endoscopia revisada centralmente (ES). Colite ulcerativa moderada a grave foi definida como mMS entre 5 e 9, RBS > 1 e ES de 2 (definido por eritema acentuado, padrão vascular ausente, friabilidade e/ou erosões) ou ES de 3 (definido por sangramento espontâneo e ulceração).

Estudo de indução QUASAR: QUASAR IS

No estudo de indução QUASAR IS, os pacientes foram randomizados na proporção de 3:2 para receber 200 mg de **TREMFYA**[®] ou placebo por infusão intravenosa nas semanas 0, 4 e 8. No total, 701 pacientes foram avaliados. No período basal, a mMS mediana foi de 7, com 35,5% dos pacientes tendo uma mMS basal de 5 a 6, 64,5% tendo uma mMS de 7 a 9 e 67,9% tendo ES basal de 3. A idade mediana foi 39 anos (variando de 18 a 79 anos); 43,1% eram do sexo feminino; 72,5% eram identificados como brancos, 21,4% como asiáticos, 1% como negros, 0,1% como ameríndios ou nativos do Alasca e 0,1% como múltiplos grupos raciais.

Foi permitido que os pacientes incluídos usassem doses estáveis de aminossalicilatos orais, metotrexato, mercaptopurina [6-MP], azatioprina [AZA] e/ou corticosteroides orais. No período basal, 72,5% dos pacientes estavam recebendo aminossalicilatos, 20,8% estavam recebendo imunomoduladores (MTX, 6-MP ou AZA) e 43,1% estavam recebendo corticosteroides. Terapias biológicas concomitantes ou inibidores de JAK não foram permitidos.

No total, 49,1% dos pacientes haviam apresentado falha previamente a pelo menos uma terapia biológica e/ou inibidor de JAK. Desses pacientes, 88%, 54% e 18% haviam apresentado falha previamente com bloqueador de TNF, vedolizumabe ou inibidor de JAK, respectivamente, e 47% haviam apresentado falha no tratamento com 2 ou mais dessas terapias. No total, 48,4% dos pacientes eram virgens de terapia biológica ou inibidor de JAK e 2,6% haviam recebido tratamento previamente, mas não apresentaram falha com terapia biológica ou inibidor de JAK.

O desfecho primário foi a remissão clínica, definida pela mMS na Semana 12. Os desfechos secundários na Semana 12 incluíram remissão sintomática, cicatrização endoscópica (melhora endoscópica), resposta clínica, cicatrização histológica-endoscópica da mucosa e resposta da fadiga (ver Tabela 7).

Proporções significativamente maiores de pacientes estavam em remissão clínica no grupo tratado com TREMFYA® em comparação ao grupo placebo na Semana 12.

Tabela 7: Proporção de Pacientes que Alcançaram Desfechos de Eficácia na Semana 12 no QUASAR IS

Desfecho	Placebo (N=280)	200 mg de TREMFYA® em Infusão Intravenosa ^a (N=421)	Diferença do Tratamento (IC de 95%)
Remissão clínica^b			
População Total	22 (8%)	95 (23%)	15% (10%, 20%)^c
Virgens de terapia biológica e inibidor de JAK ^d	16/137 (12%)	64/202 (32%)	
Falha com terapia biológica e/ou inibidor de JAK prévio ^e	5/136 (4%)	26/208 (13%)	
Remissão sintomática^f			
População Total	58 (21%)	210 (50%)	29% (23%, 36%)^c
Virgens de terapia biológica e inibidor de JAK ^d	36/137 (26%)	122/202 (60%)	
Falha com terapia biológica e/ou inibidor de JAK prévio ^e	19/136 (14%)	80/208 (39%)	
Cicatrização endoscópica (Melhora endoscópica)^g			
População Total	31 (11%)	113 (27%)	16% (10%, 21%)^c
Virgens de terapia biológica e inibidor de JAK ^d	23/137 (17%)	77/202 (38%)	
Falha com terapia biológica e/ou inibidor de JAK prévio ^e	7/136 (5%)	31/208 (15%)	
Resposta clínica^h			
População Total	78 (28%)	259 (62%)	34% (27%, 41%)^c
Virgens de terapia biológica e inibidor de JAK ^d	48/137 (35%)	144/202 (71%)	
Falha com terapia biológica e/ou inibidor de JAK prévio ^e	27/136 (20%)	107/208 (51%)	
Cicatrização histológica-endoscópica da mucosaⁱ			
População Total	21 (8%)	99 (24%)	16% (11%, 21%)^c
Virgens de terapia biológica e inibidor de JAK ^d	15/137 (11%)	66/202 (33%)	
Falha com terapia biológica e/ou inibidor de JAK prévio ^e	6/136 (4%)	28/208 (13%)	
Resposta da fadiga^j			
População Total	60 (21%)	173 (41%)	20% (13%, 26%)^c
Virgens de terapia biológica e inibidor de JAK ^d	40/137 (29%)	84/202 (42%)	
Falha com terapia biológica e/ou inibidor de JAK prévio ^e	18/136 (13%)	80/208 (38%)	

^a 200 mg de TREMFYA® na forma de infusão intravenosa nas Semanas 0, 4 e 8.

^b Subscore de frequência de evacuações de 0 ou 1 sem aumento desde o período basal, subscore de sangramento retal de 0 e subscore de endoscopia de 0 ou 1 sem friabilidade presente na endoscopia.

^c $p < 0,001$, diferença de tratamento ajustada (IC de 95%) com base no método de Cochran-Mantel-Haenszel (ajustado para fatores de estratificação: falha com terapia biológica e/ou JAK e uso concomitante de corticosteroides no período basal).

^d Mais 7 pacientes no grupo placebo e 11 pacientes no grupo de TREMFYA[®] foram expostos previamente, mas não apresentaram falha com terapia biológica ou inibidor de JAK.

^e Inclui resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a terapia biológica (bloqueadores de TNF, vedolizumabe) e/ou inibidor de Janus quinase (JAK) para colite ulcerativa.

^f Subscore de frequência de evacuações de 0 ou 1 sem aumento desde o período basal e subscore de sangramento retal de 0.

^g Subscore de endoscopia de 0 ou 1 sem friabilidade presente na endoscopia.

^h Diminuição desde o período basal de indução na Pontuação Mayo modificada de $\geq 30\%$ e ≥ 2 pontos, com uma redução de ≥ 1 ponto desde o período basal na subscore de sangramento retal ou subscore de sangramento retal de 0 ou 1.

ⁱ Combinação de cicatrização histológica [infiltração de neutrófilos em $< 5\%$ das criptas, sem destruição de criptas e sem erosões, ulcerações ou tecido de granulação de acordo com o sistema de classificação Geboes] e cicatrização endoscópica (melhora endoscópica) conforme definido acima

^j A fadiga foi avaliada usando o Formulário resumido PROMIS-Fadiga 7a. A resposta da fadiga foi definida como uma melhora de ≥ 7 pontos desde o período basal, o que é considerado clinicamente relevante.

Os estudos de determinação de dose de indução QUASAR IS e QUASAR também incluíram pacientes com mMS basal de 4, incluindo ES de 2 ou 3 e RBS ≥ 1 .

Nesses pacientes, a eficácia de TREMFYA[®] em relação ao placebo, medida por remissão clínica, resposta clínica e cicatrização endoscópica (melhora endoscópica) na Semana 12, foi consistente com a população geral com colite ulcerativa moderada a grave.

Subscore de Sangramento Retal e Subscore de Frequência de Evacuações

Diminuições nos subscores de frequência de evacuações e sangramento retal foram observadas na Semana 2 em pacientes tratados com TREMFYA[®] e continuaram diminuindo até a Semana 12.

Estudo de Manutenção: QUASAR MS

O estudo de manutenção (QUASAR MS) avaliou 568 pacientes que alcançaram resposta clínica na Semana 12, após a administração intravenosa de TREMFYA[®] no QUASAR IS ou após estudo de determinação de dose de indução QUASAR. Esses pacientes foram randomizados para receber um regime de manutenção por via subcutânea com 100 mg de TREMFYA[®] a cada 8 semanas, 200 mg de TREMFYA[®] a cada 4 semanas ou placebo durante 44 semanas.

O desfecho primário foi a remissão clínica, definida pela mMS na Semana 44. Os desfechos secundários na Semana 44 incluíram, entre outros, remissão sintomática, cicatrização endoscópica (melhora endoscópica), remissão clínica livre de corticosteroides, cicatrização histológica-endoscópica da mucosa e resposta da fadiga (ver Tabela 8). Proporções significativamente maiores de pacientes tiveram remissão clínica em ambos os grupos tratados com TREMFYA[®] em comparação ao grupo placebo na Semana 44.

Tabela 8: Proporção de Pacientes que Alcançaram Desfechos de Eficácia na Semana 44 no QUASAR MS					
Desfecho	Placebo N=190	100 mg de TRMFYA [®] 1x/8sem	200 mg de TRMFYA [®] 1x/4sem	Diferença do Tratamento vs. Placebo (IC de 95%)	
		Injeção Subcutânea ^a N=188	Injeção Subcutânea ^b N=190	100 mg de TRMFYA [®]	200 mg de TRMFYA [®]
Remissão clínica^c					
População Total ^d	36 (19%)	85 (45%)	95 (50%)	25% (16%, 34%) ^e	30% (21%, 38%) ^e
Virgens de terapia biológica e inibidor de JAK ^f	28/108 (26%)	53/105 (50%)	56/96 (58%)		
Falha com terapia biológica e/ou inibidor de JAK prévio ^g	6/75 (8%)	31/77 (40%)	35/88 (40%)		

Remissão sintomática^h					
População Total ^d	71 (37%)	132 (70%)	131 (69%)	40% (23%, 42%) ^e	31% (21%, 40%) ^e
Virgens de terapia biológica e inibidor de JAK ^f	50/108 (46%)	78/105 (74%)	73/96 (76%)		
Falha com terapia biológica e/ou inibidor de JAK prévio ^g	18/75 (24%)	50/77 (65%)	53/88 (60%)		
Remissão clínica livre de corticosteroidesⁱ					
População Total ^d	35 (18%)	85 (45%)	93 (49%)	26% (17%, 34%) ^e	29% (20%, 38%) ^e
Virgens de terapia biológica e inibidor de JAK ^f	28/108 (26%)	53/105 (50%)	54/96 (56%)		
Falha com terapia biológica e/ou inibidor de JAK prévio ^g	5/75 (7%)	31/77 (40%)	35/88 (40%)		
Cicatrização endoscópica (Melhora endoscópica)^j					
População Total ^d	36 (19%)	93 (49%)	98 (52%)	30% (21%, 38%) ^e	31% (22%, 40%) ^e
Virgens de terapia biológica e inibidor de JAK ^f	28/108 (26%)	56/105 (53%)	57/96 (59%)		
Falha com terapia biológica e/ou inibidor de JAK prévio ^g	6/75 (8%)	35/77 (45%)	37/88 (42%)		
Cicatrização histológica-endoscópica da mucosa (Melhora histológica endoscópica da mucosa)^k					
População Total ^d	32 (17%)	82 (44%)	91 (48%)	26% (17%, 34%) ^e	30% (21%, 38%) ^e
Virgens de terapia biológica e inibidor de JAK ^f	25/108 (23%)	52/105 (50%)	54/96 (56%)		
Falha com terapia biológica e/ou inibidor de JAK prévio ^g	6/75 (8%)	29/77 (38%)	34/88 (39%)		
Resposta clínica^l					
População Total ^d	82 (43%)	146 (78%)	142 (75%)	34% (25%, 43%) ^e	31% (21%, 40%) ^e
Virgens de terapia biológica e inibidor de JAK ^f	58/108 (54%)	87/105 (83%)	78/96 (81%)		
Falha com terapia biológica e/ou inibidor de JAK prévio ^g	21/75 (28%)	54/77 (70%)	59/88 (67%)		
Manutenção da Remissão Clínica na Semana 44 em pacientes que alcançaram remissão clínica 12 semanas após a indução					
População Total ^d	20/59 (34%)	40/66 (61%)	50/69 (72%)	26% (9%, 43%) ^e	38% (23%, 54%) ^e
Virgens de terapia biológica e inibidor de JAK ^f	14/41 (34%)	28/43 (65%)	38/48 (79%)		
Falha com terapia biológica e/ou inibidor de JAK prévio ^g	4/15 (27%)	12/20 (60%)	10/18 (56%)		
Normalização endoscópica^m					
População Total ^d	29 (15%)	65 (35%)	64 (34%)	18% (10%, 27%) ^e	17% (9%, 25%) ^e

Virgens de terapia biológica e inibidor de JAK ^f	22/108 (20%)	40/105 (38%)	40/96 (42%)		
Falha com terapia biológica e/ou inibidor de JAK prévio ^g	6/75 (8%)	24/77 (31%)	21/88 (24%)		
Resposta da fadiga^a					
População Total ^d	56 (29%)	95 (51%)	82 (43%)	20% (11%, 29%) ^c	13% (3%, 22%) ^c
Virgens de terapia biológica e inibidor de JAK ^f	39/108 (36%)	54/105 (51%)	51/96 (53%)		
Falha com terapia biológica e/ou inibidor de JAK prévio ^g	14/75 (19%)	36/77 (47%)	28/88 (32%)		

^a 100 mg de TREMFYA® na forma de injeção subcutânea a cada 8 semanas após o regime de indução.

^b 200 mg de TREMFYA® na forma de injeção subcutânea a cada 4 semanas após o regime de indução.

^c Subscore de frequência de evacuações de 0 ou 1 sem aumento desde o período basal, subscore de sangramento retal de 0 e subscore de endoscopia de 0 ou 1 sem friabilidade presente na endoscopia.

^d Pacientes que alcançaram resposta clínica 12 semanas após a administração intravenosa de TREMFYA® no estudo de indução QUASAR ou no estudo de determinação de dose de indução QUASAR.

^e $p < 0,001$, diferença de tratamento ajustada (IC de 95%) com base no método de Cochran-Mantel-Haenszel ajustado para fatores de estratificação de randomização.

^f Mais 7 pacientes no grupo placebo, 6 pacientes no grupo de 100 mg de TREMFYA® e 6 pacientes no grupo de 200 mg de TREMFYA® foram expostos previamente, mas não apresentaram falha com terapia biológica ou inibidor de JAK.

^g Inclui resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a terapia biológica (bloqueadores de TNF, vedolizumabe) e/ou inibidor de Janus quinase (JAK) para colite ulcerativa.

^h Subscore de frequência de evacuações de 0 ou 1 sem aumento desde o período basal e subscore de sangramento retal de 0.

ⁱ Não requer nenhum tratamento com corticosteroides por pelo menos 8 semanas antes da semana 44 e também atende os critérios de remissão clínica na Semana 44.

^j Subscore de endoscopia de 0 ou 1 sem friabilidade presente na endoscopia.

^k Combinação de cicatrização histológica [infiltração de neutrófilos em $< 5\%$ das criptas, sem destruição de criptas e sem erosões, ulcerações ou tecido de granulação de acordo com o sistema de classificação Geboes] e cicatrização endoscópica (melhora endoscópica) conforme definido acima.

^l Diminuição desde o período basal de indução na Pontuação Mayo modificada de $\geq 30\%$ e ≥ 2 pontos, com uma redução de ≥ 1 ponto desde o período basal no subscore de sangramento retal ou subscore de sangramento retal de 0 ou 1.

^m Subscore de endoscopia de 0.

ⁿ A fadiga foi avaliada usando o Formulário resumido PROMIS-Fadiga 7a. A resposta da fadiga foi definida como uma melhora de ≥ 7 pontos desde o período basal de indução, o que é considerado clinicamente relevante.

No QUASAR IS e no QUASAR MS, a eficácia e segurança do TREMFYA® foram demonstradas independentemente da dose testada (TREMFYA® 100 mg a cada 8 semanas ou TREMFYA® 200 mg a cada 4 semanas), idade, sexo, raça, peso corporal e tratamento prévio com terapia biológica ou inibidor de JAK. TREMFYA® foi eficaz em pacientes sem tratamento prévio com terapia biológica e inibidor de JAK e em pacientes que falharam anteriormente com terapia biológica e/ou inibidor de JAK.

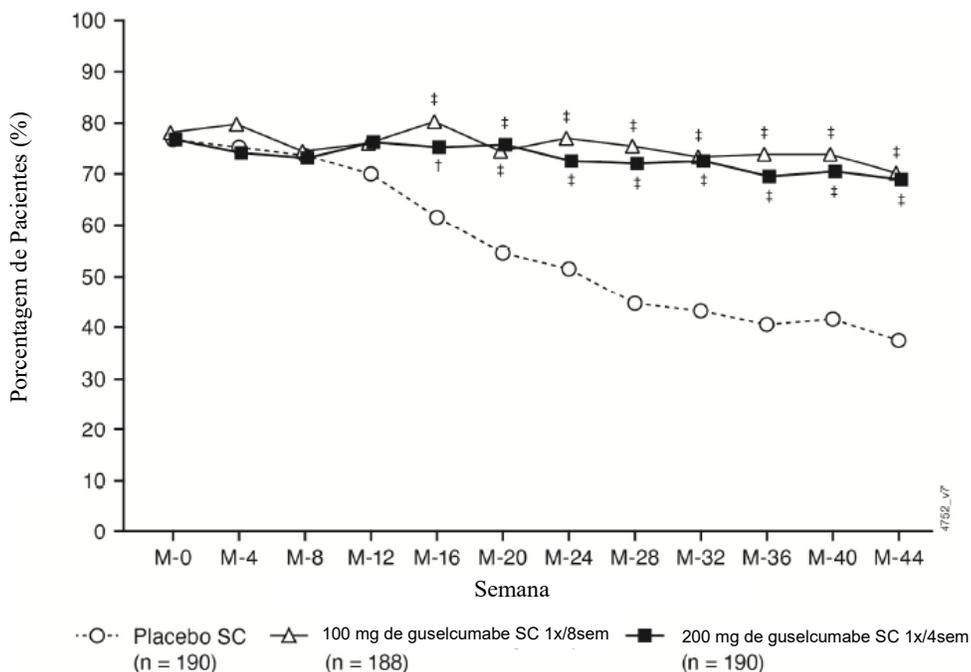
No QUASAR MS, pacientes com alta carga inflamatória após a conclusão da administração de indução tiveram benefício adicional com 200 mg de de TREMFYA® SC 1x/4sem em comparação com 100 mg SC 1x/8sem. Diferenças numéricas clinicamente significativas de $> 15\%$ foram observadas entre os dois grupos de dose de TREMFYA® entre pacientes com nível de proteína C reativa (PCR) de > 3 mg/L após a conclusão da administração de indução para os seguintes desfechos na Semana 44: remissão clínica (48% 200 mg 1x/4sem vs. 30% 100 mg 1x/8sem), manutenção de remissão clínica (88% 200 mg 1x/4sem vs. 50% 100 mg 1x/8sem), remissão clínica livre de corticosteroides (46% 200 mg 1x/4sem vs. 30% 100 mg 1x/8sem), cicatrização endoscópica (melhora endoscópica) (52% 200 mg 1x/4sem vs. 35% 100 mg 1x/8sem) e cicatrização histológica-endoscópica da mucosa (46% 200 mg 1x/4sem vs. 29% 100 mg 1x/8sem).

O QUASAR MS também incluiu pacientes com mMS basal de 4, incluindo ES de 2 ou 3 e RBS ≥ 1 que alcançaram resposta clínica 12 semanas após a administração intravenosa de TREMFYA® no QUASAR IS ou no estudo de determinação de dose de indução QUASAR. Nesses pacientes, a eficácia de TREMFYA® em relação ao placebo, medida por remissão clínica, resposta clínica e cicatrização endoscópica (melhora endoscópica) na Semana 44, foi consistente com a população total.

Remissão ao longo do tempo

No QUASAR MS, remissão sintomática definida como um subescore de frequência de evacuações de 0 ou 1 e não aumentado em relação ao período basal de indução e um subescore de sangramento retal de 0, foi sustentada até a Semana 44 em ambos os grupos de tratamento com TREMFYA[®], embora um declínio tenha sido observado no grupo placebo (Figura 1):

Figura 1: Proporção de Pacientes em Remissão Sintomática Até a Semana 44 no QUASAR MS



† p < 0,01 ‡ p < 0,001. Todos os valores-p, exceto Semana M-44, são nominais.

Respondedores a TREMFYA[®] na Semana 24

Os pacientes tratados com TREMFYA[®] que não tiveram resposta clínica na Semana 12 de indução receberam 200 mg de TREMFYA[®] SC nas Semanas 12, 16 e 20 de indução. No QUASAR IS, 66/120 (55%) dos pacientes tratados com TREMFYA[®] que não tiveram resposta clínica na Semana 12 de indução alcançaram resposta clínica na Semana 24 de indução. Os respondedores a TREMFYA[®] na Semana 24 entraram no QUASAR MS e receberam 200 mg de TREMFYA[®] SC a cada 4 semanas. Na Semana 44 do QUASAR MS, 83/123 (68%) desses pacientes mantiveram resposta clínica e 37/123 (30%) alcançaram remissão clínica.

Recaptura da eficácia após perda de resposta a TREMFYA[®]

Dezenove pacientes que receberam 100 mg de TREMFYA[®] SC a cada 8 semanas e que apresentaram uma primeira perda de resposta (10%) entre as Semanas 8 e 32 do QUASAR MS receberam TREMFYA[®] em caráter cego com 200 mg de TREMFYA[®] SC a cada 4 semanas, e 11 desses pacientes (58%) alcançaram resposta sintomática e 5 pacientes (26%) alcançaram remissão sintomática depois de 12 semanas.

Avaliação Histológica e Endoscópica

Remissão histológica foi definida como uma pontuação histológica Geboes ≤ 2 B.0 (ausência de neutrófilos da mucosa [tanto da lâmina própria quanto do epitélio], sem destruição de criptas e sem erosões, ulcerações ou tecido de granulação de acordo com o sistema de classificação Geboes). Na Semana 12 do QUASAR IS, remissão histológica foi alcançada em 40% dos pacientes tratados com **TREMFYA**[®] e 19% dos pacientes no grupo placebo. Na Semana 44 do QUASAR MS, a remissão histológica foi alcançada em 59% e 61% dos pacientes tratados com 100 mg de **TREMFYA**[®] SC a cada 8 semanas e 200 mg de **TREMFYA**[®] SC a cada 4 semanas e 27% dos pacientes no grupo placebo.

Normalização do aspecto endoscópico da mucosa foi definida como ES de 0. Na Semana 12 do QUASAR IS, normalização endoscópica foi alcançada em 15% dos pacientes tratados com **TREMFYA**[®] e 5% dos pacientes no grupo placebo. Na Semana 44 do QUASAR MS, a normalização endoscópica foi alcançada em 35% e 34% dos pacientes tratados com 100 mg de **TREMFYA**[®] SC a cada 8 semanas e 200 mg de **TREMFYA**[®] SC a cada 4 semanas em comparação com 15% dos pacientes no grupo placebo.

Resultados combinados histo-endoscópicos

Remissão combinada histo-endoscópica foi alcançada por uma proporção maior de pacientes tratados com 100 mg de **TREMFYA**[®] SC a cada 8 semanas ou 200 mg SC a cada 4 semanas em comparação com placebo na Semana 44 (31% e 33% vs. 14%, respectivamente). A combinação de remissão sintomática, cicatrização endoscópica (melhora endoscópica), cicatrização histológica e calprotectina fecal ≤ 250 mg/kg foi alcançada por uma proporção maior de pacientes tratados com 100 mg de **TREMFYA**[®] SC a cada 8 semanas ou 200 mg SC a cada semanas em comparação com placebo na Semana 44 (31% e 35% vs. 11%, respectivamente).

Remissão sintomática combinada, normalização endoscópica, remissão histológica e calprotectina fecal ≤ 250 mg/kg foram alcançadas por uma proporção maior de pacientes tratados com 100 mg de **TREMFYA**[®] SC a cada 8 semanas ou 200 mg SC a cada 4 semanas em comparação com placebo na Semana 44 (22% e 28% vs. 9%, respectivamente).

Qualidade de Vida Relacionada à Saúde

Na Semana 12 do QUASAR IS, os pacientes que receberam **TREMFYA**[®] mostraram melhoras clinicamente significativas e maiores desde o período basal em comparação com placebo na qualidade de vida específica do IBDQ (questionário para doenças inflamatórias intestinais) avaliada pela pontuação total de IBDQ, todas as pontuações de domínio do IBDQ (sintomas intestinais, incluindo dor abdominal e urgência evacuatória, função sistêmica, função emocional e função social) e na fadiga pelo Formulário Curto PROMIS-Fadiga 7a. Melhoras clinicamente significativas na qualidade de vida relacionada à saúde geral foram observadas nos 7 domínios do PROMIS-29 (ou seja, depressão, ansiedade, função física, interferência da dor, fadiga, distúrbio do sono e capacidade de participar em atividades e papéis sociais), assim como nas pontuações resumidas de saúde mental e saúde física geral.

Melhoras no estado de saúde geral também foram observadas nas 5 dimensões do EQ-5D (questionário EuroQol para qualidade de vida) e do EQ-5D-VAS (questionário EuroQol para qualidade de vida com escala visual analógica). Essas melhoras nas medições da saúde de vida relacionada à saúde (IBDQ, Formulário Curto PROMIS1109-Fadiga 7a, PROMIS-29, EQ-5D e EQ-5D VAS) foram mantidas em pacientes tratados com **TREMFYA**[®] no QUASAR MS até a Semana 44.

Os pacientes que receberam **TREMFYA**[®] apresentaram melhoras maiores na produtividade geral do trabalho e atividades diárias conforme avaliado pelo questionário WPAI-GH (Work Productivity and Activity Impairment: General Health) em comparação aos pacientes que receberam placebo. Essas melhoras na produtividade no trabalho foram mantidas em pacientes tratados com **TREMFYA**[®] no QUASAR MS até a Semana 44.

Cirurgias e hospitalizações relacionadas a colite ulcerativa (UC)

Até a Semana 12 do QUASAR IS, baixas proporções de pacientes no grupo de **TREMFYA**[®] em comparação com o grupo placebo tiveram hospitalizações relacionadas a colite ulcerativa (1,9%, 8/421 vs. 5,4%, 15/280). As proporções de pacientes submetidos a cirurgias relacionadas a colite ulcerativa foram de 0,5% (2/421) no grupo **TREMFYA**[®] e 0,7% (2/280) no grupo placebo.

Até a Semana 44, a proporção de pacientes com hospitalizações relacionadas a colite ulcerativa foi de 1,6% (3/188) em pacientes tratados com 100 mg de **TREMFYA**[®] SC a cada 8 semanas e 1,1% (2/190) em pacientes tratados com 200 mg SC a cada 4 semanas em comparação com 0,5% em pacientes tratados com placebo (1/190). Não foram relatadas cirurgias relacionadas a colite ulcerativa entre os grupos de **TREMFYA**[®] e placebo.

Referências bibliográficas

1. Janssen Research & Development, LLC. (s/f). A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab Subcutaneous Induction Therapy in Participants With Moderately to Severely Active Crohn's Disease. Clinicaltrials.gov. Retrieved on July 04, 2024, from: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05197049?term=GRAVITI&intr=guselkumab&rank=1>.
2. Janssen Research & Development, LLC. (s/f). A Phase 2/3, Randomized, Double-blind, Placebo- and Active-controlled, Parallel-group, Multicenter Protocol to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab in Participants With Moderately to Severely Active Crohn's Disease. Clinicaltrials.gov. Retrieved on July 04, 2024, from: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03466411?term=GALAXI%201&intr=guselkumab&rank=1>
3. A Phase 2b/3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Protocol to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab in Participants with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis QUASAR.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunossuppressores, inibidores da interleucina, código ATC: L04AC16.

Mecanismo de ação

O guselcumabe é um anticorpo monoclonal (mAb) humano de IgG1 λ que se liga de forma seletiva à proteína interleucina 23 (IL-23) com alta especificidade e afinidade através do sítio de ligação ao antígeno. IL-23, uma citocina reguladora, afeta a diferenciação, expansão e sobrevivência dos subgrupos de células T (por exemplo, células Th17 e células Tc17) e subgrupos de células imunes inatas, que representam fontes de citocinas efetoras, incluindo IL-17A, IL-17F e IL-22 que causam doença inflamatória. Em humanos, o bloqueio seletivo de IL-23 demonstrou normalizar a produção destas citocinas.

Os níveis de IL-23 são elevados na pele de pacientes com psoríase em placa. Em pacientes com doença de Crohn e colite ulcerativa, os níveis de IL-23 estão elevados no tecido do cólon. Em modelos in vitro, guselcumabe demonstrou inibir a bioatividade de IL-23 por meio do bloqueio de sua interação com o receptor de IL-23 da superfície celular, interrompendo a sinalização, ativação e cascatas de citocina mediadas por IL-23. O guselcumabe exerce efeitos clínicos na psoríase em placa, artrite psoriásica, doença de Crohn e colite ulcerativa por meio do bloqueio da via da citocina IL-23.

Células mielóides expressando o receptor Fc-gama 1 (CD64) mostraram ser uma fonte predominante de IL-23 em tecidos inflamados na psoríase, doença de Crohn e colite ulcerativa. O guselcumabe demonstrou in vitro: bloqueio de IL-23 e ligação ao CD64. Esses resultados indicam que o guselcumabe é capaz de neutralizar o IL-23 na fonte celular da inflamação.

Efeitos farmacodinâmicos

Em um estudo de Fase 1, o tratamento com guselcumabe resultou na expressão reduzida dos genes da via IL-23/Th17 e dos perfis de expressão de gene associado à psoríase, conforme demonstrado por meio das análises de mRNA obtidas a partir de biópsias de pele lesionada de indivíduos com psoríase na Semana 12 em comparação com o basal. No mesmo estudo de Fase 1, o tratamento com guselcumabe resultou na melhora de medidas histológicas de psoríase na Semana 12, incluindo reduções na espessura da epiderme e densidade das células T. Além disso, em estudos de Fase 2 e Fase 3, de psoríase em placa, foram observados níveis séricos reduzidos de IL-17A, IL-17F e IL-22 em pacientes tratados com guselcumabe em comparação com placebo. Estes resultados são compatíveis com o benefício clínico observado com o tratamento com guselcumabe na psoríase em placa.

Em pacientes com artrite psoriásica nos estudos de Fase 3, os níveis séricos de proteínas C reativas da fase aguda, amilóide A sérica e IL-6 e citocinas efetoras Th17 IL-17A, IL-17F e IL-22 foram elevadas no período basal. Guselcumabe diminuiu os níveis dessas proteínas dentro de 4 semanas após o início do tratamento. O guselcumabe reduziu ainda mais os níveis dessas proteínas na Semana 24 em comparação à linha de base e também ao placebo.

Em pacientes com doença de Crohn e colite ulcerativa, o tratamento com guselcumabe levou à diminuição dos marcadores inflamatórios, incluindo proteína C reativa (PCR) e calprotectina fecal, durante a Semana 12 de indução, que foram mantidas durante um ano de tratamento de manutenção. Os níveis de proteína sérica de IL-17A, IL-22 e IFN γ foram reduzidos já na Semana 4 e continuaram a diminuir até a Semana 12 de indução. Guselcumabe também reduziu os níveis de RNA de biópsia da mucosa do cólon de IL-17A, IL-22 e IFN γ na Semana 12.

Propriedades Farmacocinéticas

- Absorção

Após uma injeção subcutânea única de 100 mg em indivíduos saudáveis, guselcumabe atingiu uma média (\pm DP) concentração sérica máxima (C_{\max}) de $8,09 \pm 3,68$ mcg/mL em aproximadamente 5,5 dias após a dose. A biodisponibilidade absoluta de guselcumabe após uma única administração subcutânea de 100 mg foi estimada como sendo de aproximadamente 49% em indivíduos saudáveis.

Em pacientes com psoríase em placas, após a administração subcutânea de 100 mg de guselcumabe nas Semanas 0 e 4, e a cada 8 semanas posteriormente, concentrações séricas de guselcumabe no estado de equilíbrio foram atingidas na Semana 20. A média (\pm DP) das concentrações séricas mínimas de guselcumabe no estado de equilíbrio obtidas em dois estudos de Fase 3 foi de $1,15 \pm 0,73$ mcg/mL e $1,23 \pm 0,84$ mcg/mL.

A farmacocinética do guselcumabe em pacientes com artrite psoriásica foi semelhante à dos pacientes com psoríase. Após a administração subcutânea de 100 mg de guselcumabe nas Semanas 0, 4 e posteriormente a cada 8 semanas, a concentração média de guselcumabe no estado de equilíbrio estável foi também de aproximadamente 1,2 mcg/mL. Após a administração subcutânea de 100 mg de guselcumabe a cada 4 semanas, a concentração média sérica mínima de guselcumabe no estado de equilíbrio estável foi de aproximadamente 3,8 mcg/mL.

Após o regime de dose de indução intravenosa recomendado de TREMFYA[®] 200 mg nas Semanas 0, 4 e 8, o pico médio da concentração sérica de guselcumabe na Semana 8 foi de 68,27 mcg/mL em pacientes com colite ulcerativa.

Após a dose de manutenção subcutânea de 100 mg de TREMFYA[®] a cada 8 semanas ou 200 mg de TREMFYA[®] a cada 4 semanas em pacientes com colite ulcerativa, as concentrações séricas médias no estado de equilíbrio de TREMFYA[®] foram de aproximadamente 1,4

mcg/mL e 10,7 mcg/mL, respectivamente.

Após seguir o esquema de dose de indução subcutânea recomendado de guselcumabe 400 mg nas Semanas 0, 4 e 8, a concentração média máxima no soro foi estimada em 27,7 mcg/mL em pacientes com doença de Crohn.

Após a administração subcutânea de manutenção de guselcumabe 100 mg a cada 8 semanas ou guselcumabe 200 mg a cada 4 semanas em pacientes com doença de Crohn, as concentrações médias de guselcumabe no soro no estado de equilíbrio foram aproximadamente 1,2 mcg/mL e 10,1 mcg/mL, respectivamente.

- Distribuição

O volume médio de distribuição durante a fase terminal (V_z) após uma administração intravenosa única em indivíduos saudáveis variou entre aproximadamente 7 a 10 L entre os estudos.

- Metabolismo

A via exata por meio da qual o guselcumabe é metabolizado não foi caracterizada. Como um anticorpo monoclonal humano de IgG, espera-se que guselcumabe seja degradado em pequenos peptídeos e aminoácidos por meio das vias catabólicas da mesma forma que as IgG endógenas.

- Eliminação

A depuração (CL) sistêmica média após uma administração intravenosa única em indivíduos saudáveis variou de 0,288 a 0,479 L/dia (3,6 a 6,0 mL/dia/kg) entre os estudos.

A meia-vida média ($T_{1/2}$) de guselcumabe foi de aproximadamente 17 dias em indivíduos saudáveis e aproximadamente 15 a 18 dias em indivíduos com psoríase em placas entre os estudos, e aproximadamente 17 dias em pacientes com doença de Crohn e colite ulcerativa.

As análises farmacocinéticas da população indicaram que o uso concomitante de AINEs, AZA, 6-MP, corticosteróides orais e MMCDs sintéticos convencionais, como o metotrexato, não afetou a depuração do guselcumabe.

- Linearidade da dose

A exposição sistêmica de guselcumabe ($C_{\text{máx}}$ e AUC) aumentou de forma aproximadamente proporcional à dose após uma única injeção subcutânea em doses que variam de 10 mg a 300 mg em indivíduos saudáveis ou indivíduos com psoríase em placa. As concentrações séricas de guselcumabe foram aproximadamente dose proporcionais após administração intravenosa em pacientes com colite ulcerativa e doença de Crohn.

- Pacientes Pediátricos

A farmacocinética de guselcumabe em pacientes pediátricos não foi estabelecida.

Populações especiais

- Pacientes pediátricos

A segurança e eficácia de guselcumabe em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade ainda não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis.

- Idosos

Nenhum estudo específico foi conduzido com pacientes idosos. Dos 1384 indivíduos com psoríase em placa expostos ao **TREMFYA**[®] nos estudos clínicos de Fase 3 e incluídos na análise farmacocinética populacional, 70 indivíduos tinham 65 anos de idade ou mais, incluindo 4 pacientes de 75 anos de idade ou mais. Dos 746 pacientes com artrite psoriásica expostos ao guselcumabe em estudos clínicos de Fase 3, um total de 38 pacientes tinha 65 anos ou mais e nenhum paciente tinha 75 anos ou mais. Dos 859 pacientes com colite ulcerativa expostos à guselcumabe nos estudos clínicos de Fase 2/3 e incluídos na análise populacional farmacocinética, um total de 52 pacientes tinham 65 anos ou mais, e 9 pacientes tinham 75 anos ou mais de idade. Dos 1009 pacientes com doença de Crohn expostos ao guselcumabe nos estudos de Fase 3 e incluídos na análise populacional farmacocinética, um total de 39 pacientes tinham 65 anos ou mais, e 5 pacientes tinham 75 anos ou mais.

As análises farmacocinéticas da população em pacientes com psoríase em placa, artrite psoriásica, colite ulcerativa e doença de Crohn não indicaram alterações aparentes na CL/F estimada em indivíduos ≥ 65 anos de idade em comparação com indivíduos < 65 anos de idade, sugerindo que nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes idosos.

- Insuficiência renal e hepática

Nenhum estudo específico foi conduzido para determinar o efeito da insuficiência renal ou hepática na farmacocinética do guselcumabe. É esperado que a eliminação renal de guselcumabe na forma inalterada, sendo um mAb IgG, seja baixa e de importância menor; do mesmo modo, não é esperado que a insuficiência hepática influencie a eliminação de guselcumabe, dado que os mAbs IgG são eliminados principalmente por catabolismo intracelular. Com base na análise populacional farmacocinética, o clearance de creatinina ou função hepática não tiveram um impacto significativo na depuração de guselcumabe.

Peso Corporal

A depuração e o volume de distribuição de guselcumab aumentam à medida que o peso corporal aumenta, no entanto, os dados observados dos ensaios clínicos indicam que não se justifica o ajuste da dose em função do peso corporal.

Dados de segurança pré-clínicos

Os dados não clínicos não revelaram riscos especiais para os humanos, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, toxicidade reprodutiva e desenvolvimento pré e pós-natal.

Nos estudos de toxicidade de dose repetida realizados em macacos *cynomolgus*, guselcumabe foi bem tolerado através das vias de administração intravenosa e subcutânea. Uma dose subcutânea semanal de 50 mg/kg administrada em macacos deu origem a valores de exposição (AUC) que foram, pelo menos 23 vezes as exposições clínicas máximas após a dose de 200 mg administrada por via intravenosa e pelo menos 22 vezes as exposições clínicas máximas após a dose de 400 mg administrada por via subcutânea. Adicionalmente, não foi observada imunotoxicidade adversa nem efeitos cardiovasculares de farmacologia de segurança durante a realização dos estudos de toxicidade de dose repetida ou dos estudos de farmacologia de segurança cardiovascular direcionados para macacos *cynomolgus*.

Não foram observadas alterações pré-neoplásicas nas avaliações histopatológicas de animais tratados durante um período de até 24 semanas, ou após o período de recuperação de 12 semanas durante o qual o fármaco era detectável no soro.

Carcinogenicidade e Mutagenicidade

Não foram realizados estudos de mutagenicidade e carcinogenicidade com guselcumabe.

Lactação

Não foi possível detectar o guselcumabe no leite materno de macacos *cynomolgus*, numa medição pós-natal ao dia 28.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes e por pacientes com infecções ativas clinicamente importantes (por exemplo, tuberculose ativa, vide “Advertências e Precauções”).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Rastreabilidade

A fim de melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e número de lote do medicamento administrado devem ser rigorosamente registrados.

Infecções

Guselcumabe pode aumentar o risco de infecção. O tratamento com guselcumabe não deve ser iniciado em pacientes com qualquer infecção ativa clinicamente importante até que a infecção se resolva ou seja adequadamente tratada.

Pacientes tratados com **TREMFYA**[®] devem ser instruídos a buscarem aconselhamento médico caso ocorram sinais ou sintomas de infecção crônica ou aguda clinicamente importante. Se um paciente desenvolver uma infecção clinicamente importante ou grave ou não estiver respondendo ao tratamento padrão, monitorar o paciente atentamente e descontinuar guselcumabe até que a infecção se resolva.

Avaliação pré-tratamento para tuberculose

Antes de iniciar o tratamento, os pacientes devem ser avaliados para infecção por tuberculose (TB). Os pacientes que receberem guselcumabe devem ser monitorados para sinais e sintomas de TB ativa durante e depois do tratamento. O tratamento anti-TB deve ser considerado antes de iniciar o tratamento em pacientes com histórico de TB latente ou ativa nos quais não seja possível confirmar um ciclo de tratamento adequado.

Hipersensibilidade

Reações graves de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, foram relatadas no cenário de pós-comercialização (vide seção “9. REAÇÕES ADVERSAS”). Alguns casos de hipersensibilidade sérios ocorreram vários dias após o tratamento com guselcumabe, incluindo casos com urticária e dispnéia. Caso ocorra uma reação de hipersensibilidade grave, a administração de **TREMFYA**[®] deve ser descontinuada imediatamente e deve ser iniciada terapia apropriada.

Elevações da transaminase hepática

Nos estudos clínicos de artrite psoriásica, foi observado um aumento na incidência de elevações das enzimas hepáticas em pacientes tratados com guselcumabe a cada 4 semanas comparado com pacientes tratados com guselcumabe a cada 8 semanas ou placebo (vide seção “9. REAÇÕES ADVERSAS”).

Ao prescrever **TREMFYA**[®] a cada 4 semanas para artrite psoriásica, é recomendado avaliar as enzimas hepáticas no início do tratamento e, posteriormente, de acordo com o manejo de rotina do paciente. Se forem observados aumentos na alanino-aminotransferase [ALT] ou aspartato-aminotransferase [AST] e houver suspeita de lesão hepática induzida por medicamento, o tratamento deve ser temporariamente interrompido até que este diagnóstico seja excluído.

Imunizações

Antes de iniciar o tratamento com **TREMFYA**[®], a conclusão de todas as imunizações apropriadas deve ser considerada de acordo com as atuais diretrizes de imunização. Vacinas vivas não devem ser usadas concomitantemente em pacientes tratados com guselcumabe. Não há dados disponíveis quanto à resposta a vacinas vivas ou inativas.

Antes da administração de vacinas virais vivas ou bacterianas vivas, o tratamento deve ser interrompido durante, pelo menos, 12 semanas após a última dose, podendo ser retomado, no mínimo, 2 semanas após a vacinação. Os prescritores devem consultar a bula da vacina específica para obter informações adicionais e orientação acerca da utilização concomitante com agentes imunossuppressores pós-vacinação.

Informe a seu paciente que, durante tratamento, o uso de vacinas exige avaliação do profissional de saúde.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

TREMFYA[®] não tem nenhuma ou desprezível influência na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

Gravidez, Lactação e Fertilidade

- Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e durante, pelo menos, 12 semanas após o tratamento.

- Gravidez (Categoria B)

Não há dados sobre a utilização de guselcumabe em mulheres grávidas. Os estudos em animais não indicam efeitos prejudiciais diretos ou indiretos no que diz respeito à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou ao desenvolvimento pós-natal (vide “Dados de segurança pré-clínicos”). Como medida de precaução, deve-se evitar a utilização de **TREMFYA**[®] durante a gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

- Lactação

Não é conhecido se o guselcumabe é excretado no leite humano. Uma vez que as imunoglobulinas são excretadas no leite humano, o

risco para o lactente não pode ser excluído. Deve ser tomada uma decisão para a descontinuação da amamentação ou a descontinuação da terapia com **TREMFYA**[®], levando em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia com **TREMFYA**[®] para a mulher. Ver seção Dados de segurança pré-clínicos para obter informações sobre a excreção de guselcumabe no leite animal (macaco *cynomolgus*).

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano: O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

- Fertilidade

O efeito de **TREMFYA**[®] na fertilidade humana não foi avaliado. Estudos em animais não indicaram efeitos prejudiciais diretos ou indiretos na fertilidade (vide “Dados de segurança pré-clínicos”).

Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Esteja alerta quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações com substratos CYP450

Em um estudo de Fase 1 em indivíduos com psoríase em placas moderada a grave, as alterações nas exposições sistêmicas ($C_{\text{máx}}$ e AUC_{inf}) de midazolam, S-varfarina, omeprazol, dextrometorfano e cafeína após uma única dose de guselcumabe não foram clinicamente relevantes, indicando que as interações medicamentosas entre guselcumabe e substratos de várias enzimas CYP (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP1A2) são improváveis. Não há necessidade de ajuste de dose ao coadministrar guselcumabe e substratos da CYP450.

Terapia imunossupressora ou fototerapia concomitante

Nos estudos de psoríase, a eficácia e segurança de guselcumabe em combinação com imunossupressores, incluindo biológicos ou fototerapia não foram avaliadas.

Em estudos de artrite psoriásica, o uso concomitante de MTX não pareceu influenciar a segurança nem a eficácia de **TREMFYA**[®].

Em estudos de doença de Crohn e colite ulcerativa, o uso concomitante de imunomoduladores (por exemplo, azatioprina [AZA]) ou os corticosteroides não parecem influenciar a segurança ou eficácia do guselcumabe..

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em geladeira (temperatura de 2 °C a 8 °C). Não congelar. Não agitar. Manter na embalagem original até o final do uso para proteger da luz.

Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto Físico

TREMFYA® é uma solução transparente, incolor a amarelo-clara, essencialmente livre de material particulado visível com um pH de aproximadamente 5,8.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

TREMFYA® é indicado para uso sob a orientação e supervisão de um médico especializado no diagnóstico e tratamento das condições nas quais TREMFYA® é indicado.

Dose – Adultos (18 anos ou mais)

TREMFYA® é administrado por infusão intravenosa ou injeção subcutânea.

Doença de Crohn

Indução:

A dose de indução recomendada de TREMFYA® é:

200 mg administrados por infusão intravenosa ao longo de pelo menos uma hora nas Semanas 0, 4 e 8,

ou

400 mg administrados por injeção subcutânea nas Semanas 0, 4 e 8.

Manutenção:

Após completar o tratamento de indução, a dose de manutenção recomendada é de 100 mg, administrada por injeção subcutânea a cada 8 semanas, a partir da 16ª semana de início da terapia de indução com guselcumabe. Para pacientes que não apresentaram resposta satisfatória ao tratamento de indução ou que apresentem uma doença mais grave (CDAI > 300 ou SES-CD > 12) ou com alta carga inflamatória (CRP > 5 mg/L), pode ser considerada, com base na avaliação clínica, uma dose de manutenção de 200 mg, administrada por injeção subcutânea a partir da 12ª semana de início da terapia de indução com guselcumabe e, depois disso, a cada 4 semanas (vide "Resultados de Eficácia")

Imunomoduladores e/ou corticosteroides podem ser mantidos durante o tratamento com TREMFYA®. Em pacientes que responderam ao tratamento com TREMFYA®, os corticosteroides podem ser reduzidos ou descontinuados de acordo com o padrão de cuidados.

Para a posologia e modo de usar da injeção subcutânea, vide bula de TREMFYA® solução injetável em seringa preenchida e caneta preenchida.

Colite Ulcerativa

Indução:

A dose de indução recomendada de TREMFYA® é de 200 mg administrado por infusão intravenosa durante um período de pelo menos uma hora na Semana 0, Semana 4 e Semana 8.

Manutenção:

A dose de manutenção recomendada de TREMFYA® é de 100 mg administrada por injeção subcutânea na Semana 16 e posteriormente a cada 8 semanas.

Uma dose de 200 mg administrada por injeção subcutânea na Semana 12 e posteriormente a cada 4 semanas pode ser considerada para alguns pacientes, de acordo com o julgamento clínico.

Deve-se considerar a interrupção do tratamento em pacientes que não mostraram evidências de benefício terapêutico após 24 semanas de tratamento.

Imunomoduladores e/ou corticosteróides podem ser continuados durante o tratamento com TREMFYA®. Em pacientes que responderam ao tratamento com TREMFYA®, os corticosteróides podem ser reduzidos ou descontinuados de acordo com o tratamento padrão.

Para a posologia e modo de usar da injeção subcutânea, vide bula de TREMFYA® solução injetável em seringa preenchida e caneta preenchida.

Modo de Administração

Doença de Crohn

Indução:

Uso intravenoso ou Uso subcutâneo.

TREMFYA® 200 mg em frasco-ampola é destinado para administração por via infusão intravenosa somente. A infusão intravenosa de TREMFYA® deve ser administrada por profissionais de saúde qualificados. Para posologia e modo de usar por via subcutânea, vide bulas das apresentações em caneta preenchida e seringa preenchida.

Para a indução subcutânea, serão necessárias 2 unidades da caneta preenchida de 200 mg/2mL ou da seringa preenchida 200 mg/2mL.

Manutenção:

Uso subcutâneo.

A caneta preenchida de TREMFYA® 200 mg/mL e a seringa preenchida destinam-se apenas a administração subcutânea. Para posologia e modo de uso por via subcutânea, consulte a bula do medicamento com apresentação subcutânea. Após treinamento apropriado sobre a técnica de injeção subcutânea, os pacientes podem injetar TREMFYA® se o médico considerar adequado. No entanto, o médico deve assegurar um acompanhamento clínico adequado dos pacientes. Os pacientes devem ser instruídos a injetar a quantidade total de TREMFYA® de acordo com as Instruções de Uso incluídas nesta seção.

Colite Ulcerativa

Indução:

TREMFYA[®] 200 mg em frasco-ampola é destinado somente para administração por via infusão intravenosa. A infusão intravenosa de **TREMFYA**[®] deve ser administrada por profissionais de saúde qualificados. Para preparação, veja “Instruções de Uso”.

Manutenção:

A caneta preenchida de **TREMFYA**[®] 200 mg/mL e a seringa preenchida destinam-se apenas a administração subcutânea. Para posologia e modo de uso por via subcutânea, consulte a bula do medicamento com apresentação subcutânea. Após treinamento apropriado sobre a técnica de injeção subcutânea, os pacientes podem injetar **TREMFYA**[®] se o médico considerar adequado. No entanto, o médico deve assegurar um acompanhamento clínico adequado dos pacientes. Os pacientes devem ser instruídos a injetar a quantidade total de **TREMFYA**[®] de acordo com as Instruções de Uso incluídas nesta seção.

Precauções especiais para descarte e outras manutenções

Após remover o frasco-ampola da geladeira, mantenha-o dentro do cartucho e deixe atingir a temperatura ambiente, aguardando 30 minutos antes de injetar **TREMFYA**[®]. O frasco-ampola não deve ser agitado.

Antes de usar, recomenda-se uma inspeção visual do frasco-ampola. A solução deve ser clara, incolor a amarelo claro, e pode conter algumas pequenas partículas brancas ou claras. **TREMFYA**[®] não deve ser utilizado se a solução estiver turva ou descolorida, ou contiver partículas grandes.

Qualquer produto medicinal não utilizado ou material residual deve ser descartado de acordo com os requisitos locais.

Populações especiais

- Pacientes pediátricos

A segurança e eficácia de **TREMFYA**[®] em crianças e adolescentes menores de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis.

- Idosos

Nenhum ajuste de dose é requerido (vide “Propriedades Farmacocinéticas”).

Há informações limitadas em indivíduos com mais de 65 anos de idade e informações muito limitadas em indivíduos com mais de 75 anos de idade (vide “Propriedades Farmacocinéticas”).

- Insuficiência renal ou hepática

TREMFYA[®] não foi estudado nessa população de pacientes. Nenhuma recomendação de dose pode ser feita. Para maiores informações na eliminação de guselcumabe, vide “Propriedades Farmacocinéticas”.

INSTRUÇÕES DE USO

Frasco-ampola

Instruções para diluição de **TREMFYA[®] 200 mg para infusão endovenosa**

A solução de **TREMFYA**[®] para infusão intravenosa deve ser diluída, preparada e administrada por um profissional de saúde utilizando técnica asséptica. **TREMFYA**[®] não contém conservantes. Cada frasco é de uso único.

Antes da administração, inspecione visualmente **TREMFYA**[®] quanto a presença de material particulado e descoloração. **TREMFYA**[®] é uma solução límpida e incolor a amarelo claro que pode conter pequenas partículas translúcidas. Não utilize se o líquido apresentar partículas grandes, estiver descolorido ou turvo.

Adicione **TREMFYA**[®] a uma bolsa de infusão intravenosa de 250 mL de solução de cloreto de sódio a 0,9%, da seguinte forma:

1. Retire e descarte 20 mL da solução de cloreto de sódio a 0,9% da bolsa de infusão de 250 mL, equivalente ao volume de **TREMFYA**[®] a ser adicionado.
2. Retire 20 mL de **TREMFYA**[®] do frasco-ampola e adicione à bolsa de infusão intravenosa de 250 mL de solução de cloreto de sódio a 0,9%, para uma concentração final de 0,8 mg/mL. Misture suavemente a solução diluída. Descarte o frasco com qualquer solução restante.
3. Inspecione visualmente a solução diluída quanto a presença de material particulado e descoloração antes da infusão. Infunda a solução diluída ao longo de pelo menos uma hora.
4. Use apenas um conjunto de infusão com um filtro estéril, não pirogênico, de baixa ligação proteica (tamanho de poro 0,2 micrômetros).
5. Não infunda o **TREMFYA**[®] concomitantemente a outros agentes pelo mesmo equipo de infusão intravenosa.
6. Descarte qualquer porção não utilizada da infusão de acordo com os requisitos locais.

Armazenamento da solução de infusão diluída:

A solução de infusão diluída pode ser mantida em temperatura ambiente até 25°C por até 10 horas. O prazo de armazenamento em temperatura ambiente começa assim que a solução diluída for preparada. A infusão deve ser concluída dentro de 10 horas após a diluição na bolsa de infusão.

Não congele.

Descarte qualquer porção não utilizada da solução de infusão.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

A reação adversa medicamentosa mais comum foi infecção do trato respiratório superior (a partir aproximadamente 8% dos pacientes nos estudos de colite ulcerativa, até 14% dos pacientes nos estudos clínicos de psoríase e artrite psoriásica e aproximadamente 11% em pacientes nos estudos de doença de Crohn).

O perfil geral de segurança em pacientes tratados com **TREMFYA**[®] foi similar para pacientes com psoríase, artrite psoriásica, doença de Crohn e colite ulcerativa.

Tabela de reações adversas

Experiência dos estudos clínicos em pacientes adultos

O perfil de segurança de **TREMFYA**[®] é baseado nos dados dos estudos Fase 2 (PSO2001, PSA2001, estudo de ajuste de dose de indução QUASAR e GALAXI 1) e Fase 3 (VOYAGE 1, VOYAGE 2, NAVIGATE, ORION, ECLIPSE, DISCOVER 1, DISCOVER 2, estudo de indução QUASAR (IS), estudo de manutenção QUASAR (MS), GALAXI 2 e 3 e GRAVITI) em 5.926 pacientes, incluindo 2.711 com psoríase em placas, 1.229 pacientes com artrite psoriásica, 897 indivíduos com colite ulcerativa e 1.089 pacientes com doença de Crohn. A duração da exposição à **TREMFYA**[®] é apresentada na Tabela 9.

Tabela 9: Exposição a longo prazo de TREMFYA® em estudos de Fase 2 e Fase 3	
Duração da exposição	Número de pacientes
≥ 1 ano	4632 ^a
≥ 2 anos	1953 ^b
≥ 3 anos	1482 ^c
≥ 4 anos	1393 ^c
≥ 5 anos	950 ^c
^a estudos de psoríase em placas, artrite psoriásica e colite ulcerativa e doença de Crohn. ^b estudos de psoríase em placas e artrite psoriásica. ^c estudos de psoríase em placas.	

A Tabela 10 fornece uma lista das reações adversas dos estudos clínicos de psoríase, artrite psoriásica, doença de Crohn e colite ulcerativa bem como reações adversas relatadas da experiência de pós-comercialização. As reações adversas são classificadas pelo MedDRA System Organ Class (Grupos Sistêmicos do Dicionário Médico para Atividades Regulamentares) e a frequência, utilizando a seguinte convenção: muito comum (≥ 1/10), comum (≥ 1/100 a < 1/10), incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100), rara (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muito rara (< 1/10.000) e desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 10: Resumo de Reações Adversas

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reação Adversa
Infecções e infestações	Muito comum	Infecção do trato respiratório
	Incomum	Infecções por herpes simples
	Incomum	Infecções por <i>Tinea sp.</i>
	Incomum	Gastroenterite
Distúrbios do sistema imunológico	Rara	Hipersensibilidade
	Rara	Anafilaxia
Distúrbios do sistema nervoso	Comum	Cefaleia
Distúrbios gastrointestinais	Comum	Diarreia
Distúrbios dos tecidos cutâneo e subcutâneo	Incomum	Urticária
	Comum	Erupção cutânea
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo	Comum	Artralgia
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Incomum	Reações no local de injeção
Investigações	Comum	Aumento das transaminases
	Incomum	Diminuição da contagem de neutrófilos

Descrição de reações adversas selecionadas

- Aumento das transaminases

Em dois estudos clínicos de Fase 3 de artrite psoriásica, durante o período controlado por placebo, eventos adversos de aumento das transaminases (incluindo alanina aminotransferase [ALT], aspartato aminotransferase [AST], enzima hepática, teste de função hepática anormal e hipertransaminasemia) foram relatados com mais frequência no grupo tratado com guselcumabe (8,6% no grupo de 100 mg

subcutâneo a cada 4 semanas e 8,3% no grupo de 100 mg subcutâneo a cada 8 semanas) do que no grupo placebo (4,6%). Ao longo de um ano, eventos adversos de aumento das transaminases (como os descritos acima) foram relatados em 12,9% dos pacientes no grupo a cada 4 semanas e 11,7% dos pacientes no grupo a cada 8 semanas.

Baseado em avaliações laboratoriais, a maioria dos aumentos das transaminases (ALT e AST) foi ≤ 3 x limite superior da normalidade (LSN). Aumentos das transaminases de > 3 a ≤ 5 x LSN e > 5 x LSN foram baixos na frequência, ocorrendo mais frequentemente no grupo guselcumabe a cada 4 semanas comparado com o grupo guselcumabe a cada 8 semanas (Tabela 11). Um padrão semelhante da frequência por severidade e por grupo de tratamento foi observado até o final do estudo clínico de 2 anos Fase 3 de artrite psoriásica.

Tabela 11: Frequência de pacientes com aumento das transaminases pós-linha de base em dois estudos clínicos Fase 3 de artrite psoriásica

	Até Semana 24 ^a			Até Ano 1 ^b	
	Placebo N=370 ^c	guselcumabe 100 mg a cada 8 semanas N=373 ^c	guselcumabe 100 mg a cada 4 semanas N=371 ^c	guselcumabe 100 mg a cada 8 semanas N=373 ^c	guselcumabe 100 mg a cada 4 semanas N=371 ^c
ALT					
>1 to ≤ 3 x LSN	30,0%	28,2%	35,0%	33,5%	41,2%
>3 to ≤ 5 x LSN	1,4%	1,1%	2,7%	1,6%	4,6%
>5 x LSN	0,8%	0,8%	1,1%	1,1%	1,1%
AST					
>1 to ≤ 3 x LSN	20,0%	18,8%	21,6%	22,8%	27,8%
>3 to ≤ 5 x LSN	0,5%	1,6%	1,6%	2,9%	3,8%
>5 x LSN	1,1%	0,5%	1,6%	0,5%	1,6%

^a período controlado por placebo

^b pacientes randomizados para placebo na linha de base e cruzados para guselcumabe não foram incluídos

^c número de pacientes com pelo menos uma avaliação após linha de base para o teste laboratorial específico dentro do período de tempo

Nos estudos clínicos de psoríase, ao longo de 1 ano, a frequência do aumento das transaminases (ALT e AST) para o grupo de guselcumabe a cada 8 semanas foi similar ao observado para o grupo de guselcumabe a cada 8 semanas nos estudos clínicos de artrite psoriásica. Ao longo de 5 anos, a incidência de elevação das transaminases não aumentou por ano de tratamento com guselcumabe. A maioria dos aumentos das transaminases foi < 3 x LSN.

Na maioria dos casos, o aumento das transaminases foi transitório e não levou à descontinuação do tratamento.

Nos estudos clínicos agrupados de Fase 2 e Fase 3 da doença de Crohn, durante o período controlado por placebo (até a Semana 12), eventos adversos de aumento das transaminases (incluindo aumento de ALT, aumento de AST, aumento de enzimas hepáticas, aumento de transaminases) foram relatados com maior frequência nos grupos tratados com guselcumabe (1,6% dos pacientes) do que no grupo placebo (0,6% dos pacientes). Ao longo do período de aproximadamente um ano, eventos adversos de aumento das transaminases foram relatados em 2,9% dos pacientes no grupo de tratamento com guselcumabe 200 mg subcutâneo a cada 4 semanas e em 2,8% dos pacientes no grupo de tratamento com guselcumabe 100 mg subcutâneo a cada 8 semanas.

Baseado em avaliações laboratoriais nos estudos clínicos agrupados de Fase 2 e Fase 3 da doença de Crohn, a frequência de elevações de ALT ou AST foi menor do que a observada nos estudos clínicos de Fase 3 de artrite psoriásica. Nos estudos clínicos agrupados de Fase 2 e Fase 3 da doença de Crohn, durante o período controlado por placebo (até a Semana 12), elevações de ALT ($< 1\%$ dos pacientes) e AST ($< 1\%$ dos pacientes) ≥ 3 x o limite superior normal foram relatadas em pacientes tratados com guselcumabe. Ao longo do período de aproximadamente um ano, elevações de ALT ($< 2\%$ dos pacientes) e AST ($< 1,5\%$ dos pacientes) ≥ 3 x o limite superior normal foram relatadas em pacientes tratados com guselcumabe. Na maioria dos casos, o aumento das transaminases foi transitório e não levou à interrupção do tratamento.

- Diminuição da contagem de neutrófilos

Em dois estudos clínicos de Fase 3 de artrite psoriásica, durante o período controlado por placebo, o evento adverso de diminuição da contagem de neutrófilos foi relatada com mais frequência no grupo tratado com guselcumabe (0,9%) do que no grupo placebo (0%). Ao longo de um ano, o evento adverso de diminuição da contagem de neutrófilos foi relatado em 0,9% dos pacientes tratados com guselcumabe. Na maioria dos casos, a diminuição da contagem de neutrófilos no sangue foi leve, transitória, não associada à infecção e não levou à descontinuação do tratamento.

- Gastroenterite

Em dois estudos clínicos de Fase 3 de psoríase, durante o período controlado por placebo, a gastroenterite ocorreu mais frequentemente no grupo tratado com guselcumabe (1,1%) do que no grupo com placebo (0,7%). Até a Semana 264, 5,8% de todos os pacientes tratados com guselcumabe relataram gastroenterite. As reações adversas de gastroenterite não foram graves e não levaram à descontinuação de guselcumabe até a Semana 264. As taxas de gastroenterite observadas nos estudos clínicos de artrite psoriásica durante o período controlado por placebo foram semelhantes às observadas nos estudos clínicos de psoríase.

- Reações no local de injeção

Em dois estudos clínicos de Fase 3 de psoríase até a Semana 48, 0,7% das injeções de guselcumabe e 0,3% das injeções de placebo foram associadas a reações no local de injeção. Até a Semana 264, 0,4% das injeções de **TREMFYA**[®] foram associadas a reações no local da injeção. As reações no local de injeção foram, geralmente, de intensidade leve a moderada, nenhuma foi grave e nenhuma levou à descontinuação de **TREMFYA**[®].

Em dois estudos clínicos de fase 3 para artrite psoriásica, ao longo da Semana 24, o número de pacientes que reportaram 1 ou mais reações no local de injeção foi baixa e um pouco mais alto nos grupos guselcumabe do que no grupo placebo; 5 (1,3%) pacientes do grupo guselcumabe a cada 8 semanas, 4 (1,1%) pacientes no grupo guselcumabe a cada 4 semanas, e 1 (0,3%) paciente no grupo placebo. Um paciente descontinuou guselcumabe por conta de uma reação no local de injeção durante o período controlado por placebo dos estudos clínicos de artrite psoriásica. Ao longo de 1 ano, a proporção de pacientes relatando uma ou mais reação no local de injeção foi 1,6% e 2,4% no grupo guselcumabe a cada 8 semanas e a cada 4 semanas, respectivamente. No geral, a taxa de injeções associadas com reações no local de injeção observadas nos estudos clínicos de artrite psoriásica ao longo do período controlado por placebo foi semelhante às taxas observadas nos estudos clínicos de psoríase.

Nos estudos clínicos de Fase 2 e Fase 3 da doença de Crohn até a Semana 48, a proporção de pacientes que relataram uma ou mais reações no local da injeção subcutânea de guselcumabe foi de 4,1% (0,8% das injeções) no grupo de tratamento que recebeu indução intravenosa de guselcumabe 200 mg seguida por 200 mg subcutâneo a cada 4 semanas, e de 1,4% (0,6% das injeções) nos pacientes no grupo que recebeu indução intravenosa de guselcumabe 200 mg seguida por 100 mg subcutâneo a cada 8 semanas. As reações no local da injeção foram, em geral, leves; nenhuma foi grave.

Em um estudo clínico de Fase 3 da doença de Crohn até a Semana 24, a proporção de pacientes que relataram uma ou mais reações no local da injeção de guselcumabe foi de 5,2% (0,9% das injeções) no grupo de tratamento que recebeu indução subcutânea de 400 mg seguida por 200 mg subcutâneo a cada 4 semanas, e de 2,6% (0,5% das injeções) nos pacientes no grupo que recebeu indução subcutânea de 400 mg de guselcumabe seguida por 100 mg subcutâneo a cada 8 semanas. As reações no local da injeção foram leves; nenhuma foi grave.

No estudo clínico de manutenção de Fase 3 da colite ulcerativa até a Semana 44, a proporção de pacientes que relataram 1 ou mais reações ao guselcumabe no local da injeção subcutânea foi de 7,9% (2,5% das injeções) no grupo de guselcumabe 200 mg subcutâneo a cada 4 semanas e nenhuma injeção no grupo de guselcumabe 100 mg subcutâneo a cada 8 semanas. A maioria das reações no local da injeção foram leves e nenhuma foi grave.

- Imunogenicidade

A imunogenicidade de guselcumabe foi avaliada utilizando um imunoenensaio sensível e tolerante ao medicamento.

Nas análises de Fase 2 e Fase 3 agrupadas em pacientes com psoríase e artrite psoriásica, 5% (n=145) dos pacientes tratados com guselcumabe desenvolveram anticorpos antidroga em até 52 semanas de tratamento. Dos pacientes que desenvolveram anticorpos antidroga, aproximadamente 8% (n=12) apresentaram anticorpos que foram classificados como neutralizantes, o que equivale a 0,4% de todos os pacientes tratados com guselcumabe. Nas análises agrupadas de fase III em pacientes com psoríase, aproximadamente 15% dos pacientes tratados com guselcumabe desenvolveram anticorpos antidroga em até 264 semanas de tratamento. Dos pacientes que desenvolveram anticorpos antidroga, aproximadamente 5% tiveram anticorpos que foram classificados como neutralizante, equivalente a 0,76% de todos os pacientes tratados com guselcumabe. Anticorpos antidroga não foram associados à menor eficácia ou desenvolvimento de reações no local da injeção.

Nas análises combinadas das Fases 2 e 3 até a Semana 48 em pacientes com doença de Crohn tratados com indução intravenosa seguida de regime de dose de manutenção subcutânea, aproximadamente 5% (n=30) dos pacientes tratados com guselcumabe desenvolveram anticorpos antidroga. Dos pacientes que desenvolveram anticorpos antidroga, aproximadamente 7% (n=2) tinham anticorpos classificados como anticorpos neutralizantes, o que equivale a 0,3% dos pacientes tratados com guselcumabe. Em uma análise da Fase 3 até a Semana 24 em pacientes com doença de Crohn tratados com indução subcutânea seguida de regime de dose de manutenção subcutânea, aproximadamente 3% (n=8) dos pacientes tratados com guselcumabe desenvolveram anticorpos antidroga. Nenhum dos pacientes apresentou anticorpos classificados como anticorpos neutralizantes.

Os anticorpos antidroga não foram associados à redução da eficácia ou ao desenvolvimento de reações no local da injeção.

Nas análises agrupadas de fase 2 e 3 em pacientes com colite ulcerativa, aproximadamente 12% (n=58) dos pacientes tratados com guselcumabe por até 56 semanas desenvolveram anticorpos antidroga. Dos pacientes que desenvolveram anticorpos antidroga, aproximadamente 16% (n=9) apresentaram anticorpos classificados como neutralizantes, o que equivale a 2% de todos os pacientes tratados com guselcumabe. Os anticorpos antidroga não foram associados a uma menor eficácia ou ao desenvolvimento de reações no local da injeção.

Atenção: este produto é um medicamento que possui uma nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Doses intravenosas de TREMFYA® de até 1.200 mg, bem como doses subcutâneas de até 400 mg em um regime de dose única, foram administradas em estudos clínicos sem toxicidade limitante da dose. No caso de superdose, o paciente deve ser monitorado para quaisquer sinais ou sintomas de reações adversas e o tratamento sintomático apropriado deve ser administrado imediatamente.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro – 1.1236.3418

Farm. Resp.: Erika Diago Rufino – CRF/SP nº 57.310

Produzido por:

Cilag AG - Schaffhausen – Suíça

Importado por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. - Rodovia Presidente Dutra, km 154 São José dos Campos – SP - CNPJ 51.780.468/0002-68

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Avenida Presidente Juscelino Kubitschek, 2041, São Paulo – SP - CNPJ 51.780.468/0001-87

Innovative Medicine
InfoCenter
InfocenterBR@its.jnj.com
0800 701 1851

® Marca registrada

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 23/09/2025.



EUPI 2404

CCDS 2406

VPS IV TV 6.0