

TREMFYA[®]
(guselcumabe)
Caneta Aplicadora

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

solução injetável

100 mg/1,0 mL

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Tremfya®

Solução Injetável

guselcumabe

APRESENTAÇÕES

Solução injetável que contém 45 mg de guselcumabe em 0,45 mL em 1 caneta aplicadora preenchida.

Solução injetável que contém 100 mg de guselcumabe em 1,0 mL em 1 caneta aplicadora preenchida.

Solução injetável que contém 200 mg de guselcumabe em 2,0 mL em 1 caneta aplicadora preenchida.

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO

USO PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS E MENOS DE 70 KG

COMPOSIÇÃO

Cada 0,45 mL de **TREMFYA®** contém 45 mg de guselcumabe.

Excipientes: histidina, cloridrato de histidina monoidratado, sacarose, polissorbato 80 e água para injetáveis.

Cada mL de **TREMFYA®** contém 100 mg de guselcumabe.

Excipientes: histidina, cloridrato de histidina monoidratado, sacarose, polissorbato 80 e água para injetáveis.

Cada 2 mL de **TREMFYA®** contém 200 mg de guselcumabe.

Excipientes: histidina, cloridrato de histidina monoidratado, sacarose, polissorbato 80 e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Psoríase em placas

TREMFYA® é indicado para o tratamento de pacientes adultos com psoríase moderada a grave que são candidatos a tratamento sistêmico ou fototerapia.

TREMFYA® é indicado para o tratamento de pacientes pediátricos (12 anos ou mais) com psoríase moderada a grave nos quais a condição não pode ser adequadamente controlada com tratamentos tópicos e/ou fototerapia.

Artrite Psoriásica

TREMFYA[®], sozinho ou em combinação com metotrexato (MTX), é indicado para o tratamento da artrite psoriásica ativa em pacientes adultos e pediátricos (12 anos ou mais) que tiveram uma resposta inadequada ou que foram intolerantes a uma terapia prévia com medicamentos antirreumáticos modificadores do curso da doença (MMCDs).

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).

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.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia clínica

Psoríase em placas (Adultos)

A eficácia e a segurança do guselcumabe foram avaliadas em quatro estudos de Fase 3 randomizados, duplo-cegos e com placebo e/ou controles ativos (VOYAGE 1, VOYAGE 2, NAVIGATE e ORION), realizados em pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave, que eram candidatos a fototerapia ou terapia sistêmica.

- VOYAGE 1 e VOYAGE 2

Dois estudos (VOYAGE 1 e VOYAGE 2) avaliaram a eficácia e segurança de guselcumabe *versus* placebo e adalimumabe em 1.829 pacientes adultos. Os pacientes randomizados para guselcumabe (N=825) receberam 100 mg nas Semanas 0 e 4, e a cada 8 semanas a cada 8 semanas posteriormente até a Semana 48 (VOYAGE 1) e até a Semana 20 (VOYAGE 2). Os pacientes randomizados para adalimumabe (N=582) receberam 80 mg na Semana 0 e 40 mg na Semana 1, seguidos de 40 mg em semanas alternadas (a cada 2 semanas) até a Semana 48 (VOYAGE 1) e a Semana 23 (VOYAGE 2). Em ambos os estudos, os pacientes randomizados para placebo (N=422) receberam guselcumabe 100 mg nas Semanas 16, 20 e a cada 8 semanas posteriormente. No VOYAGE 1, todos os pacientes, incluindo os randomizados para adalimumabe na Semana 0, começaram a receber guselcumabe sem cegamento na Semana 52, a cada 8 semanas. No VOYAGE 2, os pacientes randomizados para guselcumabe na Semana 0, que eram respondedores ao Índice de Gravidade da Psoríase por Área (PASI) 90 na Semana 28, foram novamente randomizados para continuar o tratamento com guselcumabe a cada 8 semanas (tratamento de manutenção) ou para receber placebo (tratamento de descontinuação). Os pacientes descontinuados reiniciaram o tratamento com guselcumabe (administrações no tempo de reinício do tratamento, 4 semanas depois e a cada 8 semanas posteriormente) quando tiveram uma perda de pelo menos 50% da melhora no PASI na Semana 28. Pacientes randomizados para adalimumabe na Semana 0, que eram não-responsivos ao PASI 90, receberam guselcumabe nas Semanas 28, 32 e posteriormente a cada 8 semanas. No VOYAGE 2, todos os pacientes começaram a receber guselcumabe sem cegamento a cada 8 semanas na Semana 76.

As características basais da doença eram consistentes entre as populações estudadas no VOYAGE 1 e 2, com uma mediana de Área de Superfície Corporal (ASC) de 22% e 24%, uma mediana do escore PASI basal de 19 em ambos os estudos, uma mediana do Índice de Qualidade de Vida relacionada à Dermatologia (DLQI) basal de 14 e 14,5, um escore grave da Avaliação Global do Investigador (IGA) basal para 25% e 23% dos pacientes, e antecedentes de artrite psoriásica em 19% e 18% dos pacientes, respectivamente.

De todos os pacientes incluídos no VOYAGE 1 e 2, 32% e 29% não haviam recebido terapia sistêmica convencional previamente nem terapia biológica, 54% e 57% haviam recebido fototerapia prévia e 62% e 64% haviam recebido terapia sistêmica convencional prévia, respectivamente. Em ambos os estudos, 21% haviam recebido terapia biológica prévia, incluindo 11% que havia recebido pelo menos um agente anti-fator de necrose tumoral alfa (TNF α) e aproximadamente 10% que haviam recebido um agente anti-IL-12/IL-23.

A eficácia do guselcumabe foi avaliada em relação à doença cutânea global, doença local (couro cabeludo, mão e pé e unhas), qualidade de vida e resultados reportados pelos pacientes. Os desfechos co-primários no VOYAGE 1 e 2 foram a proporção de pacientes que alcançaram uma pontuação IGA livre de doença ou doença mínima (IGA 0/1) e uma resposta PASI 90 na Semana 16 *versus* placebo (ver Tabela 1).

- Doença cutânea global

O tratamento com guselcumabe resultou em melhoras significativas nas medidas da atividade da doença, em comparação com o placebo e adalimumabe na Semana 16 e em comparação com adalimumabe nas Semanas 24 e 48. Os principais resultados de eficácia para os desfechos primários e secundários mais relevantes do estudo são apresentados na Tabela 1 abaixo.

Tabela 1: Resumo das Respostas Clínicas nos Estudos VOYAGE 1 e VOYAGE 2

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

^a p < 0,001 para comparações entre guselcumabe e o placebo.

^b p < 0,001 para comparações entre guselcumabe e adalimumabe para os desfechos secundários mais relevantes.

^c p < 0,001 para comparações entre guselcumabe e o placebo para os desfechos co-primários.

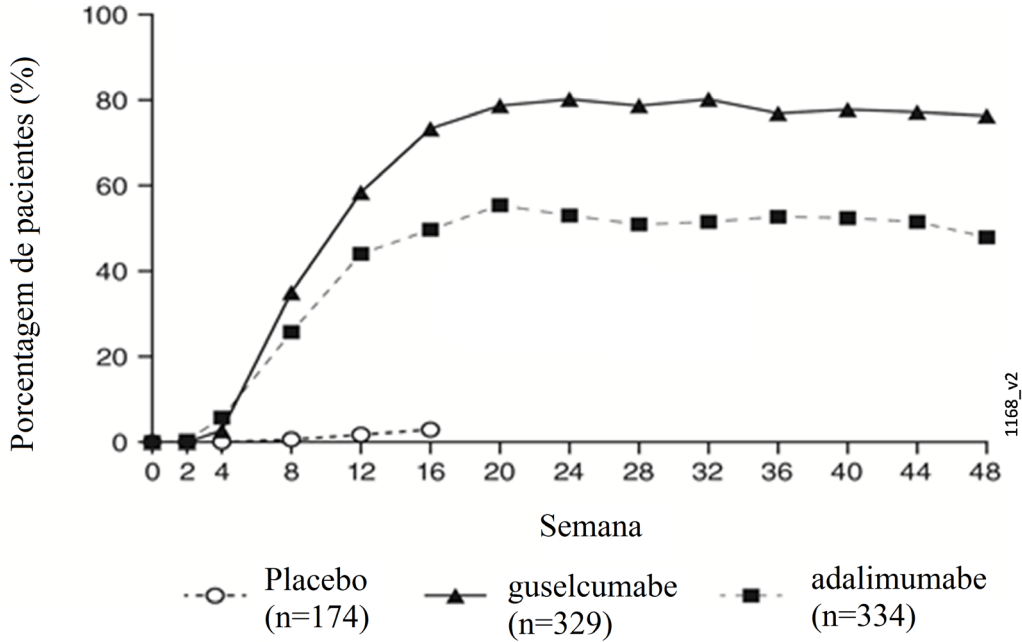
^d Não foram efetuadas comparações entre guselcumabe e adalimumabe.

^e p < 0,001 para comparações entre guselcumabe e adalimumabe.

- Resposta ao longo do tempo

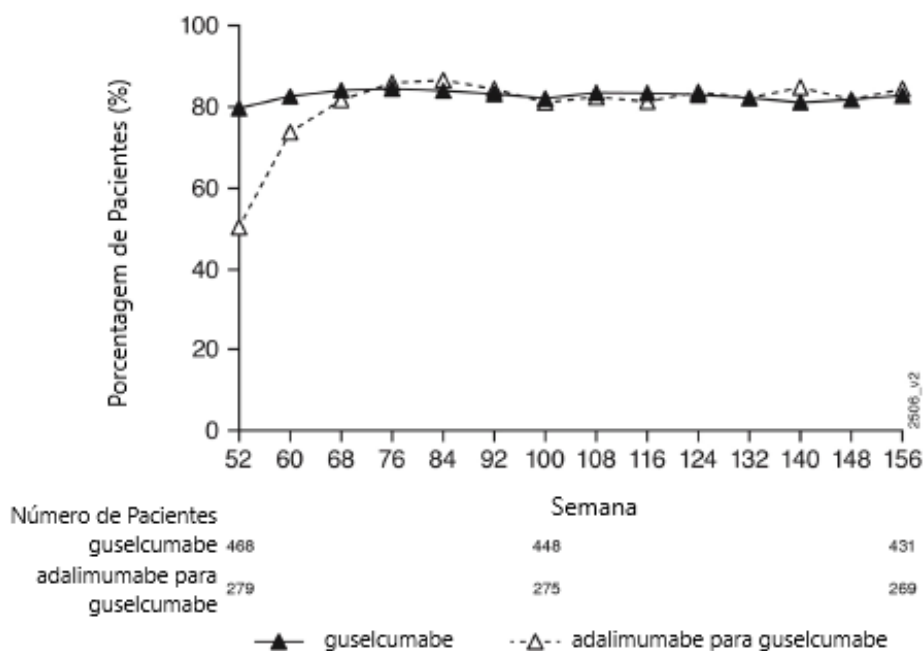
O guselcumabe demonstrou eficácia de início rápido, com uma melhora percentual significativamente superior no PASI em comparação com o placebo logo na Semana 2 ($p < 0,001$). A porcentagem de pacientes que alcançou uma resposta PASI 90 foi numericamente superior para guselcumabe em comparação com adalimumabe com início na Semana 8, sendo o máximo da diferença atingido por volta da Semana 20 (VOYAGE 1 e 2) e mantido até a Semana 48 (VOYAGE 1).

Figura 1: Porcentagem de pacientes que alcançou resposta PASI 90 até a Semana 48 por visita (pacientes randomizados na Semana 0) no VOYAGE 1



No VOYAGE 1, para pacientes recebendo o tratamento contínuo com guselcumabe, a taxa de resposta PASI 90 foi mantida da Semana 52 até a Semana 156. Para pacientes randomizados para adalimumabe na Semana 0, que mudaram para guselcumabe na Semana 52, a taxa de resposta PASI 90 aumentou da Semana 52 até a Semana 76 e então foi mantida até a Semana 156 (veja Figura 2).

Figura 2: Porcentagem de pacientes que alcançou resposta PASI 90 por visita na fase sem cegamento no VOYAGE 1



A eficácia e a segurança de guselcumabe foram demonstradas independentemente da idade, gênero, raça, peso corporal, localização das placas, gravidade basal do PASI, artrite psoriásica concomitante e tratamento prévio com uma terapia biológica. O guselcumabe foi eficaz em pacientes que não haviam sido submetidos previamente à terapia sistêmica convencional e à terapia biológica e em pacientes previamente expostos à terapia biológica.

No VOYAGE 2, 88,6% dos pacientes que receberam tratamento de manutenção com guselcumabe foram respondedores PASI 90 na Semana 48, em comparação com 36,8% dos pacientes que descontinuaram o tratamento na Semana 28 ($p < 0,001$). A perda de resposta PASI 90 foi observada logo 4 semanas após a descontinuação do tratamento com guselcumabe, com uma mediana de tempo de perda de resposta PASI 90 de, aproximadamente, 15 semanas. Dentre os pacientes que foram descontinuados do tratamento e subsequentemente reiniciados com guselcumabe, 80% recuperaram resposta PASI 90 quando avaliados 20 semanas após o início do retratamento.

No VOYAGE 2, entre os 112 pacientes randomizados para adalimumabe que não alcançaram uma resposta PASI 90 na Semana 28, 66% e 76% alcançaram uma resposta PASI 90 após 20 e 44 semanas de tratamento com guselcumabe, respectivamente. Adicionalmente, dentre os 95 pacientes randomizados para guselcumabe que falharam em alcançar a resposta PASI 90 na Semana 28, 36% e 41% alcançaram a resposta PASI 90 com um adicional de 20 e 44 semanas de tratamento contínuo com guselcumabe, respectivamente. Não foram observados novos achados de segurança em pacientes que trocaram adalimumabe por guselcumabe.

- Doença localizada

No VOYAGE 1 e 2, foram observadas melhoras significativas na psoríase do couro cabeludo, das mãos e pés e das unhas (conforme avaliado pela Avaliação Global do Investigador específica para o couro cabeludo [ss-IGA], Avaliação Global do Médico das Mãos e/ou Pés [hf-PGA], Avaliação Global do Médico das Unhas dos Dedos das Mãos [f-PGA] e Índice de Gravidade de Psoríase Ungueal [NAPSI], respectivamente) em pacientes tratados com guselcumabe em comparação com pacientes tratados com placebo na Semana 16 ($p < 0,001$, Tabela 2). O guselcumabe demonstrou superioridade em relação a adalimumabe na psoríase do couro cabeludo e das mãos e pés na Semana 24 (VOYAGE 1 e 2) e Semana 48 (VOYAGE 1) ($p \leq 0,001$, exceto na psoríase das mãos e pés na Semana 24 [VOYAGE 2] e na Semana 48 [VOYAGE 1], $p < 0,05$).

Tabela 2: Resumo das Respostas na Doença Localizada nos Estudos VOYAGE 1 e VOYAGE 2

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

^a Inclui apenas pacientes com pontuação ss-IGA, f-PGA, hf-PGA ≥ 2 na avaliação basal ou pontuação NAPSI basal > 0 .

^b Inclui apenas pacientes que alcançaram uma melhora na pontuação ≥ 2 em relação à avaliação basal no ss-IGAe/ou hf-PGA.

^c $p < 0,001$ para comparação entre guselcumabe e o placebo para os desfechos secundários principais.

^d Não foram realizadas comparações entre guselcumabe e adalimumabe.

^e $p < 0,001$ para comparação entre guselcumabe e o placebo.

- Qualidade de vida relacionada com a saúde/Resultados reportados pelos pacientes

Nos estudos VOYAGE 1 e 2, foram observadas melhoras significativamente maiores na qualidade de vida relacionada à saúde, conforme medida pelo Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI) e em sintomas (prurido, dor, ardor, comichão e retesamento da pele) e sinais (ressecamento, fissuras, descamação, eritema e sangramento da pele) de psoríase reportados pelo paciente, conforme medido pelo Diário de Sintomas e Sinais em Psoríase (PSSD), em pacientes tratados com guselcumabe em comparação com pacientes com placebo na Semana 16 (Tabela 3). Os sinais de melhora nos desfechos reportados pelos pacientes foram mantidos até a Semana 24 (VOYAGE 1 e 2) e a Semana 48 (VOYAGE 1). No VOYAGE 1, para pacientes recebendo tratamento contínuo com guselcumabe, essas melhoras foram mantidas na fase sem cegamento até a Semana 156 (Tabela 4).

Tabela 3: Resumo dos Resultados Reportados na Semana 16 pelos Pacientes nos Estudos VOYAGE 1 e VOYAGE 2

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Placebo	guselcumabe	adalimumabe	Placebo	guselcumabe	adalimumabe
DLQI , pacientes com pontuação basal	170	322	328	248	495	247
Alteração da avaliação basal, média (desvio padrão)						
Semana 16	-0,6 (6,4)	-11,2 (7,2) ^c	-9,3 (7,8) ^b	-2,6 (6,9)	-11,3 (6,8) ^c	-9,7 (6,8) ^b
Pontuação de Sintomas do PSSD , pacientes com pontuação basal > 0	129	248	273	198	410	200
Pontuação de sintomas = 0, n (%)						
Semana 16	1 (0,8)	67 (27,0) ^a	45 (16,5) ^b	0	112 (27,3) ^a	30 (15,0) ^b
Pontuação de Sinais do PSSD , pacientes com pontuação basal > 0	129	248	274	198	411	201
Pontuação de sinais = 0, n (%)						
Semana 16	0	50 (20,2) ^a	32 (11,7) ^b	0	86 (20,9) ^a	21 (10,4) ^b

^a p < 0,001 para comparação entre guselcumabe e placebo.

^b Não foram efetuadas comparações entre guselcumabe e adalimumabe.

^c p < 0,001 para comparação entre guselcumabe e placebo para os desfechos secundários principais.

Tabela 4: Resumo dos Resultados Reportados pelos Pacientes na Fase sem Cegamento no Estudo VOYAGE 1

	Guselcumabe		adalimumabe-guselcumabe	
	Semana 76	Semana 156	Semana 76	Semana 156
Pontuação DLQI > 1 na linha de base, n Pacientes com DLQI 0/1	445 337 (75,7%)	441 307 (74,7%)	264 198 (75,0%)	251 190 (75,7%)
Pontuação de Sintomas do PSSD, pacientes com pontuação basal > 0 Pontuação de sintomas = 0, n (%)	347 136 (39,2%)	319 129 (40,4%)	227 99 (43,6%)	214 96 (44,9%)
Pontuação de Sinais do PSSD, pacientes com pontuação basal > 0 Pontuação de Sinais = 0, n (%)	347 102 (29,4%)	319 93 (29,2%)	228 71 (31,1%)	215 69 (32,1%)

No VOYAGE 2, os pacientes em tratamento com guselcumabe apresentaram uma melhora significativamente maior da avaliação basal na qualidade de vida relacionada com a saúde, ansiedade e depressão e nas medidas de limitação do trabalho em comparação com o placebo, na Semana 16, conforme medido pelo questionário de qualidade de vida SF-36 (Short Form-36), pela Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS) e pelo Work Limitations Questionnaire (WLQ), respectivamente. As melhoras no SF-36, HADS e WLQ foram todas mantidas até a Semana 48, e na fase sem cegamento até a Semana 156, entre os pacientes randomizados para terapia de manutenção na Semana 28.

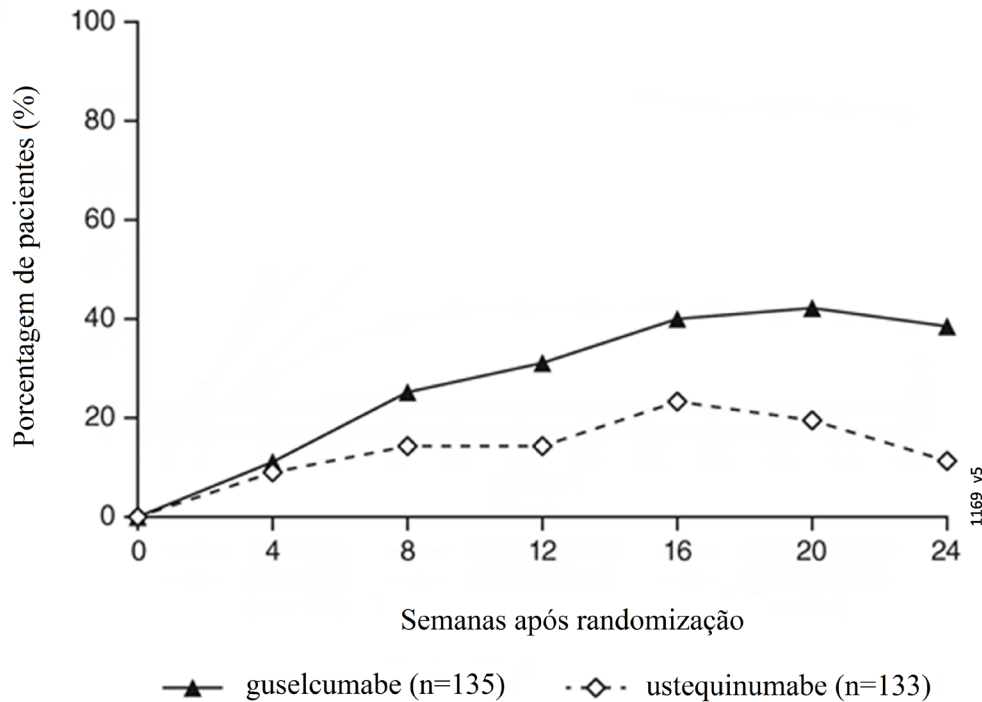
- NAVIGATE

O estudo NAVIGATE avaliou a eficácia de guselcumabe em pacientes com resposta inadequada (ou seja, que não alcançaram uma resposta “livre de doença” ou doença mínima definida pelo IGA ≥ 2) ao ustequinumabe na Semana 16. Todos os pacientes (N=871) receberam ustequinumabe sem cegamento (45 mg \leq 100 kg e 90 mg $>$ 100 kg) nas Semanas 0 e 4. Na Semana 16, 268 pacientes com pontuação IGA ≥ 2 foram randomizados para continuar o tratamento com ustequinumabe (N=133) a cada 12 semanas (q12w) ou para

iniciar o tratamento com guselcumabe (N=135) nas Semanas 16, 20 e a cada 8 semanas posteriormente. As características basais dos pacientes randomizados foram semelhantes às observadas nos VOYAGE 1 e 2.

Após randomização, o desfecho primário foi o número de visitas pós-randomização entre as Semanas 12 e 24 nas quais os pacientes alcançaram uma pontuação IGA 0/1 e apresentaram um grau de melhora ≥ 2 . Os pacientes foram examinados em intervalos de quatro semanas num total de quatro visitas. Nos pacientes que responderam inadequadamente ao ustequinumabe no momento da randomização, observou-se uma melhora significativamente superior da eficácia nos pacientes que mudaram para o tratamento com guselcumabe em comparação com os pacientes que continuaram o tratamento com ustequinumabe. Entre as 12 e 24 semanas após a randomização, os pacientes em tratamento com guselcumabe alcançaram uma pontuação IGA 0/1 com grau de melhora ≥ 2 numa frequência duas vezes superior a dos pacientes em tratamento com ustequinumabe (média de 1,5 vs. 0,7 visitas, respectivamente, $p < 0,001$). Adicionalmente, na 12ª semana após a randomização, uma maior proporção de pacientes em tratamento com guselcumabe, em comparação com pacientes em tratamento com ustequinumabe, alcançou uma pontuação IGA 0/1 e grau de melhora ≥ 2 (31,1% vs. 14,3%, respectivamente, $p = 0,001$) e uma resposta PASI 90 (48% vs. 23%, respectivamente, $p < 0,001$). As diferenças nas taxas de resposta entre os pacientes tratados com guselcumabe e ustequinumabe foram observadas logo em 4 semanas depois da randomização (11,1% e 9,0%, respectivamente) e alcançaram o máximo em 24 semanas após a randomização (ver Figura 3). Não foram observados novos achados de segurança em pacientes que mudaram de ustequinumabe para guselcumabe.

Figura 3: Porcentagem de pacientes que alcançaram uma pontuação IGA Livre de Doença (0) ou Doença Mínima (1) e, pelo menos, um grau de melhora de 2 no IGA desde a Semana 0 até a Semana 24 por visita após randomização no NAVIGATE



- ECLIPSE

A eficácia e segurança do guselcumabe também foi investigada em um estudo duplo-cego comparado com secuquinumabe. Pacientes foram randomizados para receber guselcumabe (N=534; 100 mg na Semana 0, 4 e a cada 8 semanas posteriormente), ou secuquinumabe (N=514; 300 mg na Semana 0, 1, 2, 3, 4 e a cada 4 semanas posteriormente). A última dose foi na Semana 44 para ambos os grupos.

As características basais da doença foram consistentes em uma população com placas de psoríase moderadas a graves com uma Área de Superfície Corporal (ASC) mediana de 20%, uma pontuação PASI mediana de 18, e uma pontuação de IGA grave para 24% dos pacientes.

O guselcumabe foi superior ao secuquinumabe como mensurado pelo desfecho primário da resposta PASI 90 na Semana 48 (84,5% versus 70,0%, $p < 0,001$). O comparativo das taxas de resposta PASI estão apresentadas na Tabela 5.

Tabela 5: Taxas de Resposta PASI no Estudo ECLIPSE

	Número de pacientes (%)	
	guselcumabe (N=534)	secuquinumabe (N=514)
Desfecho Primário		
Resposta PASI 90 na Semana 48	451 (84,5%) ^a	360 (70,0%)
Principais desfechos secundários		
Resposta PASI 75 nas Semanas 12 e 48	452 (84,6%) ^b	412 (80,2%)
Resposta PASI 75 na Semana 12	477 (89,3%) ^c	471 (91,6%)
Resposta PASI 90 na Semana 12	369 (69,1%) ^c	391 (76,1%)
Resposta PASI 100 na Semana 48	311 (58,2%) ^c	249 (48,4%)

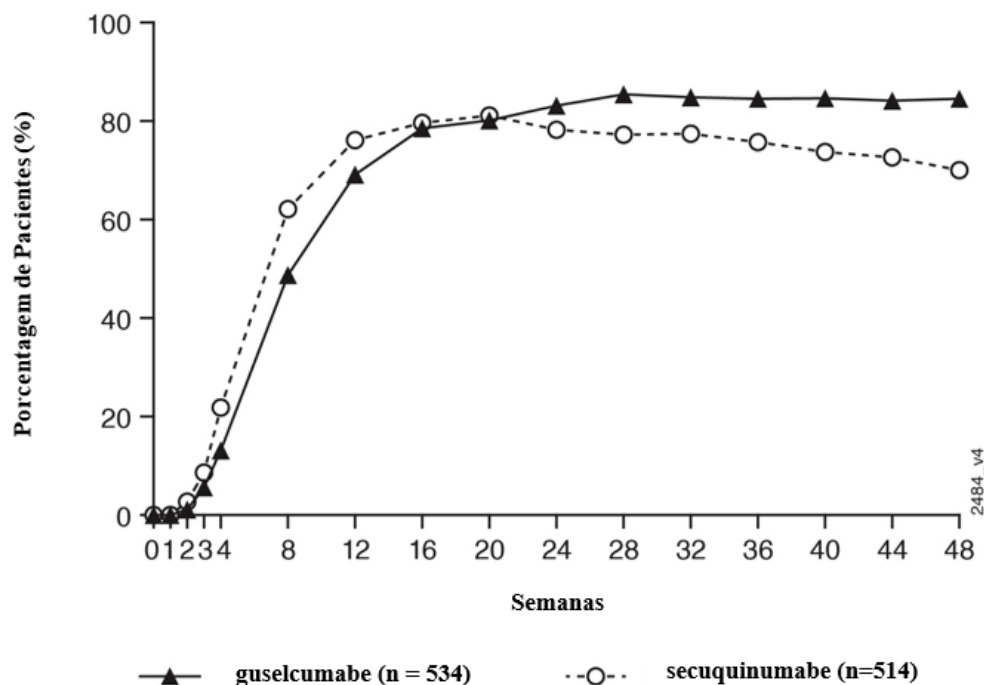
^a $p < 0,001$ para superioridade

^b $p < 0,001$ para não inferioridade, $p = 0,062$ para superioridade

^c teste estatístico formal não foi realizado

Taxas de resposta PASI 90 do guselcumabe e secuquinumabe até Semana 48 estão apresentadas na Figura 4.

Figura 4: Porcentagem de pacientes que alcançou resposta PASI 90, até a Semana 48, por visita (Pacientes randomizados na Semana 0) no estudo ECLIPSE



- Estudo controlado por placebo com caneta aplicadora preenchida - ORION

ORION avaliou a eficácia, segurança, farmacocinética, imunogenicidade, usabilidade e aceitabilidade do guselcumabe administrado com a caneta aplicadora preenchida de 100 mg/1mL. Neste estudo, 78 indivíduos foram randomizados para receber **TREMFYA**[®] (100 mg nas Semanas 0 e 4 e então a cada 8 semanas) ou placebo. As características basais dos indivíduos randomizados foram comparáveis às observadas na VOYAGE 1 e VOYAGE 2. Os objetivos primários foram a proporção de indivíduos que atingiram uma pontuação IGA de 0 ou 1 na Semana 16 e a proporção de indivíduos que alcançaram uma resposta PASI 90 na Semana 16. Os objetivos secundários incluíram a proporção de indivíduos que atingiram uma pontuação IGA 0 na Semana 16 e a proporção de indivíduos que alcançaram uma resposta do PASI 100 na Semana 16.

Uma proporção significativamente maior de indivíduos no grupo guselcumabe alcançou uma pontuação IGA de 0 ou 1 ou uma resposta PASI 90 na Semana 16 (80,6% e 75,8%, respectivamente, $p < 0,001$ para ambos os parâmetros) do que no grupo placebo (0% para ambos os desfechos). A proporção de indivíduos que alcançaram uma pontuação IGA 0 na Semana 16 foi significativamente maior no grupo guselcumabe em comparação ao grupo placebo (56,5% vs. 0%; $p < 0,001$). A proporção de indivíduos que alcançaram uma resposta PASI 100 na Semana 16 foi significativamente maior no grupo guselcumabe em comparação ao grupo placebo (50,0% vs. 0%; $p < 0,001$).

Experiência dos Pacientes

A experiência do paciente com a caneta aplicadora preenchida foi avaliada em uma escala de 0 (pior) a 10 (melhor) usando um Questionário de Avaliação de Autoinjeção validado (QAAV), com base nas respostas dos indivíduos em 6 domínios (sentimentos sobre injeções, autoimagem, autoconfiança, reações a dor e de pele durante ou após a injeção, facilidade de uso do dispositivo de auto-injeção e satisfação com a auto-injeção) nas Semanas 0, 4 e 12. Na Semana 12, a pontuação média de “Satisfação com Autoinjeção” foi 9,18 (com 10 indicando “Muito Satisfeito”) e a pontuação média para “Facilidade de Uso” foi 9,24 (com 10 indicando “Muito Fácil”). As pontuações médias para os demais domínios na Semana 12 variaram de 8,43 a 9,84.

Psoríase em placas (Pacientes pediátricos)

A segurança e a eficácia de **TREMFYA**[®] foram avaliadas em um estudo multicêntrico, randomizado, controlado por placebo e comparador biológico ativo (PROTOSTAR) em 120 indivíduos pediátricos de 6 a 17 anos com psoríase em placas moderada a grave que foram candidatos à fototerapia ou terapia sistêmica e inadequadamente controlados por fototerapia e/ou terapias tópicas.

Os indivíduos inscritos tiveram uma pontuação IGA de ≥ 3 (“moderado”) em uma escala de 5 pontos de gravidade geral da doença, um PASI ≥ 12 , um BSA afetado mínimo de $\geq 10\%$, e pelo menos um dos seguintes: 1) lesões muito espessas, 2) envolvimento facial, genital ou mão/pé clinicamente relevante, 3) PASI ≥ 20 , 4) BSA $> 20\%$ ou 5) IGA=4. Os indivíduos com psoríase gutata, eritrodérmica ou pustulosa foram excluídos.

No PROTOSTAR, 92 indivíduos foram randomizados para receber injeção subcutânea tanto de **TREMFYA**[®] (n=41) quanto de placebo (n=25) na Semana 0, 4 e 12, ou um comparador biológico ativo (n=26) semanalmente. Mais 28 indivíduos inscritos em um braço aberto de **TREMFYA**[®]. No grupo de **TREMFYA**[®], indivíduos com um peso corporal menor que 70 kg receberam 1,3 mg/kg administrados com a caneta aplicadora preenchida de 45 mg/0,45 mL, e pacientes com um peso corporal de 70 kg ou mais receberam 100 mg administrados com a seringa preenchida. Os desfechos coprimários e os desfechos secundários principais foram avaliados na Semana 16.

Os desfechos coprimários foram a proporção de indivíduos que alcançaram uma resposta de PASI 90 e a proporção de indivíduos que alcançaram uma pontuação de IGA de 0 (“livre de doença”) ou 1 (“mínima”) na Semana 16. Os desfechos secundários foram a proporção de indivíduos que alcançaram uma resposta de PASI 75, uma pontuação de IGA 0 (“livre de doença”) ou uma resposta de PASI 100 na Semana 16.

Dos 92 indivíduos da parte controlada do estudo, as características demográficas na linha de base foram geralmente comparáveis entre os grupos de tratamento. No geral, mais de 55% eram do sexo masculino, 85% eram brancos, o peso corporal médio foi de aproximadamente 57,3 kg e a idade média foi de 12,9 anos com 33% dos indivíduos menores que 12 anos.

As características da doença na linha de base no PROTOSTAR são mostradas na Tabela 6.

Tabela 6: Características da Doença na Linha de Base - PROTOSTAR

	Placebo	TREMFYA®
Indivíduos randomizados na Semana 0	N=25	N=41
Mediana da BSA, %	20,0	20,0
Mediana da pontuação PASI	17,2	17,5
Pontuação de IGA grave, n (%)	5 (20,0%)	10 (24,4%)
Histórico de artrite psoriásica, n (%)	1 (4,0%)	2 (4,9%)
Uso prévio de fototerapia (UVB ou PUVA), n (%)	4 (16,0%)	15 (36,6%)
Terapia sistêmica convencional ou biológica prévia, n (%)	8 (32,0%)	16 (39,0%)
Uso prévio de terapia sistêmica não-biológica, n (%)	7 (28,0%)	14 (34,1%)
Uso prévio de biológicos, n (%)	1 (4,0%)	4 (9,8%)
Descontinuado o uso prévio de terapia sistêmica não-biológica (PUVA, metotrexato e ciclosporina) devido a contraindicação, resposta inadequada ou intolerância, n/N (%)	6/7 (85,7%)	12/13 (92,3%)
CDLQI médio (0-30)	9,3	9,4
Pontuação de CDLQI ≥10, n (%)	11 (44,0%)	15 (36,6%)
FDLQ médio (0-30)	10,0	10,4

As características de doença na linha de base foram geralmente comparáveis entre os grupos de tratamento com mediana da BSA da linha de base de 20%, pontuação mediana da PASI na linha de base de aproximadamente 17, e pontuação de IGA grave na linha de base para 20% e 24% dos indivíduos e um histórico de artrite psoriásica para menos de 5% dos indivíduos.

Doença cutânea geral

O tratamento com guselcumabe resultou em melhorias significativas nas medidas de resultado da atividade da doença em comparação com o placebo na Semana 16. Os principais resultados de eficácia para os desfechos do estudo são mostrados na Tabela 7 abaixo.

Tabela 7: Resumo dos Desfechos na Semana 16 no PROTOSTAR

	Placebo (N=25) n (%)	TREMFYA® (N=41) n (%)	Valor de p ^a
Pontuação de IGA livre de doença (0) ou mínimo (1)	4 (16,0%)	27 (65,9%)	<0,001

Pontuação de IGA livre de doença	1 (4,0%)	16 (39,0%)	0,004
Respondedores de PASI 75	5 (20,0%)	31 (75,6%)	<0,001
Respondedores de PASI 90	4 (16,0%)	23 (56,1%)	0,003
Respondedores de PASI 100	0	14 (34,1%)	0,002

^a Valores de p representam as comparações com placebo e são baseadas no teste exato de Fisher estratificado por grupo etário e região (agrupado)

Desfechos de qualidade de vida relacionados à saúde

A alteração da linha de base no Índice de Qualidade de Vida de Dermatologia Infantil (CDLQI) na Semana 16 mostrou uma melhora significativamente maior na pontuação de CDLQI no grupo **TREMFYA**[®] em comparação com o grupo placebo (média de LS -7,3 vs 1,9, respectivamente).

As alterações da linha de base no índice de Qualidade de Vida de Dermatologia Familiar (FDLQI) na Semana 16 também mostraram uma melhoria numericamente maior na pontuação de FDLQI no grupo **TREMFYA**[®] em comparação com o grupo placebo (média de LS -6,0 e -0,6, respectivamente) (veja Tabela 8).

Tabela 8: Resumo dos Resultados de Qualidade de Vida Relacionados à Saúde na Semana 16 no PROTOSTAR

	Placebo (N=25)	TREMFYA [®] (N=41)	Valor de p
Alteração da linha de base no CDLQI			
Média de LS (IC de 95%) ^a	-1,88 (-3,81 à 0,05)	-7,28 (-8,87 à -5,68)	<0,001
Alteração da linha de base no FDLQI			
Média de LS (IC de 95%) ^a	-0,60 (-2,75 à 1,55)	-6,04 (-7,83 à -4,25)	<0,001 ^b

^a Média de LS (média do mínimo quadrado) e valor de p são baseados no modelo MMRM com fatores de grupo de tratamento, região, grupo etário, pontuação de linha de base, visita, pontuação de linha de base por visita e tratamento por visita.

^b valor de p para FDLQI é nominal

Artrite Psoriásica (AP) em adultos

A segurança e a eficácia de **TREMFYA**[®] foram avaliadas em 1120 pacientes em 2 estudos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo (DISCOVER 1 e DISCOVER 2) em pacientes adultos com AP ativa (≥ 3 articulações inchadas, ≥ 3 articulações sensíveis e um nível de proteína C reativa (PCR) de ≥ 0,3 mg/dL no DISCOVER 1 e ≥ 5 articulações inchadas, ≥ 5 articulações sensíveis e um nível de PCR de ≥ 0,6 mg/dL no DISCOVER 2) que apresentaram resposta inadequada a tratamentos padrão (por exemplo, MMCDs sintéticos convencionais [MMCDsc]), apremilaste ou medicamentos antiinflamatórios não esteroides [AINEs]). Os pacientes desses estudos apresentavam um diagnóstico de AP há pelo menos 6 meses, com base nos critérios de Classificação para Artrite Psoriásica (CASPAR), e uma duração mediana da AP de 4 anos no período basal.

No DISCOVER 1, aproximadamente 30% dos pacientes haviam sido tratados anteriormente com até 2 agentes anti-fator de necrose tumoral alfa (anti-TNFα), enquanto, no DISCOVER 2, todos os pacientes eram virgens de tratamento com medicamento biológico. Não há dados de eficácia e segurança do produto em indivíduos previamente tratados com MMCDs biológicos, com exceção de agentes anti-

TNF α . Aproximadamente 58% dos pacientes de ambos os estudos tiveram uso concomitante de metotrexato (MTX). Pacientes com subtipos diferentes de AP foram incluídos em ambos os estudos, incluindo artrite poliarticular com a ausência de nódulos reumatóides (40%), espondilite com artrite periférica (30%), artrite periférica assimétrica (23%), envolvimento interfalangeano distal (7%) e artrite mutilante (1%). No período basal, mais de 65% e 42% dos pacientes apresentavam entesite e dactilite, respectivamente, e mais de 75% apresentavam envolvimento cutâneo da psoríase de $\geq 3\%$ da Área de Superfície Corporal (ASC).

O DISCOVER 1 avaliou 381 pacientes que foram tratados com placebo subcutâneo (SC), 100 mg de **TREMFYA**[®] SC nas Semanas 0 e 4 e posteriormente a cada 8 semanas () ou 100 mg de **TREMFYA**[®] SC a cada 4 semanas . O DISCOVER 2 avaliou 739 pacientes que foram tratados com placebo SC, 100 mg de **TREMFYA**[®] SC nas Semanas 0 e 4 e posteriormente a cada 8 semanas ou 100 mg de **TREMFYA**[®] SC a cada 4 semanas. O desfecho primário em ambos os estudos foi a porcentagem de pacientes com a obtenção de uma resposta ACR20 na Semana 24.

- Resposta Clínica

Em ambos os estudos, os pacientes tratados com 100 mg a cada 8 semanas ou 100 mg a cada 4 semanas de **TREMFYA**[®] demonstraram uma maior resposta clínica, incluindo ACR20, ACR50 e ACR70, em comparação ao placebo na Semana 24 (Tabelas 9 e 10). Respostas semelhantes foram observadas, independentemente da exposição anterior a anti-TNF α (DISCOVER 1) e do uso concomitante de MMCDs sintéticos convencionais (DISCOVER 1 e DISCOVER 2). Adicionalmente, em ambos os estudos, o exame da idade, sexo, raça, peso corporal e tratamento anterior com MMCDs sintéticos convencionais não identificou diferenças na resposta ao **TREMFYA**[®] entre esses subgrupos.

Tabela 9: Percentual de Pacientes com Respostas do ACR no DISCOVER 1

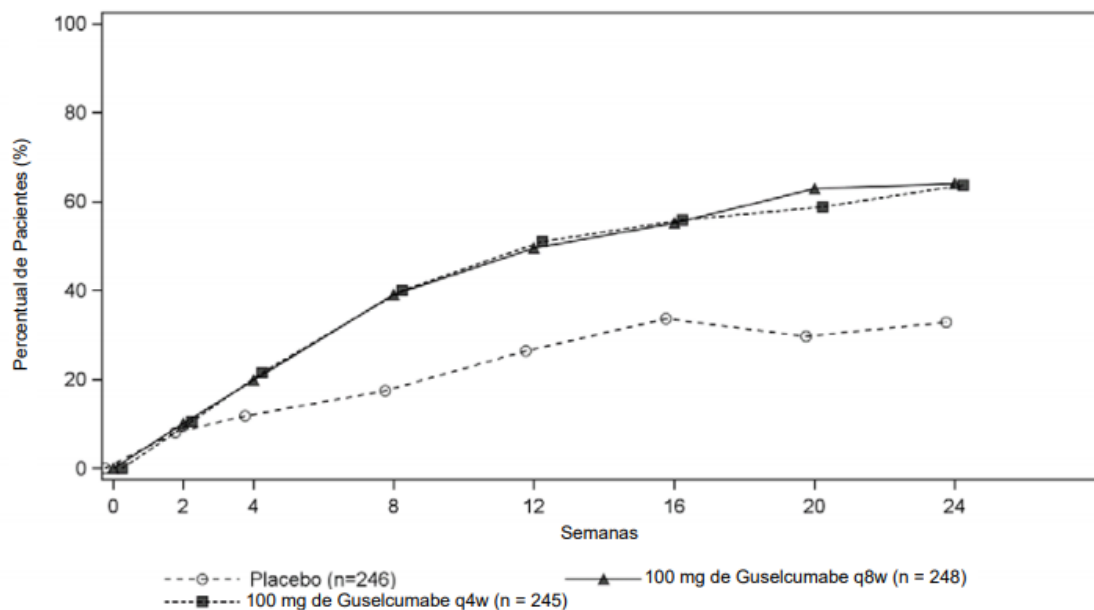
	Placebo (N = 126)	100 mg de TREMFYA [®] a cada 8 semanas (N = 127)		100 mg de TREMFYA [®] a cada 4 semanas (N = 128)	
	Taxa de Resposta	Taxa de Resposta	Diferença em Relação ao Placebo (IC de 95%)	Taxa de Resposta	Diferença em Relação ao Placebo (IC de 95%)
Resposta ACR 20					
Semana 16	25%	52%	27 (15, 38)	60%	35 (24, 46)
Semana 24	22%	52%	30 (19, 41)	59%	37 (26, 48)
Resposta ACR 50					
Semana 16	13%	23%	9 (0, 19)	27%	14 (4, 23)
Semana 24	9%	30%	21 (12, 31)	36%	27 (18, 37)
Resposta ACR 70					
Semana 24	6%	12%	6,4 (-0,3, 13)	20%	15 (7, 23)

Tabela 10: Percentual de Pacientes com Respostas do ACR no DISCOVER 2

	Placebo (N = 246)	100 mg de TREMFYA [®] a cada 8 semanas (N = 248)		100 mg de TREMFYA [®] a cada 4 semanas (N = 245)	
	Taxa de Resposta	Taxa de Resposta	Diferença em Relação ao Placebo (IC de 95%)	Taxa de Resposta	Diferença em Relação ao Placebo (IC de 95%)
Resposta ACR 20					
Semana 16	34%	55%	22 (13, 30)	56%	22 (14, 31)
Semana 24	33%	64%	31 (23, 40)	64%	31 (22, 39)
Resposta ACR 50					
Semana 16	9%	29%	19 (13, 26)	21%	12 (5, 18)
Semana 24	14%	32%	17 (10, 24)	33%	19 (12, 26)
Resposta ACR 70					
Semana 24	4%	19%	15 (9, 20)	13%	9 (4, 14)

No DISCOVER 2, uma maior resposta ACR 20 foi observada em ambos os grupos de dose de TREMFYA®, em comparação ao grupo de placebo, já na Semana 4 e a diferença entre os tratamentos continuou a aumentar ao longo do tempo até a Semana 24 (Figura 5).

Figura 5: Pacientes que Alcançaram uma Resposta ACR 20 por Visita Até a Semana 24 no DISCOVER 2



Legenda:

Q4w: a cada 4 semanas

Q8w: a cada 8 semanas

As melhoras nos componentes dos critérios de resposta do ACR são mostradas na Tabela 11.

Tabela 11: Alteração média em relação ao Período Basal nas Pontuações de Componentes do ACR nas Semanas 16 e 24

	DISCOVER 1			DISCOVER 2		
	Placebo (N = 126)	TREMFYA® 100 mg a cada 8 semanas (N = 127)	TREMFYA® 100 mg a cada 4 semanas (N = 128)	Placebo N = 246	TREMFYA® 100 mg a cada 8 semanas (N = 248)	TREMFYA® 100 mg a cada 4 semanas (N = 245)
Nº. de Articulações Inchadas						
Período Basal	10,1	10,9	8,6	12,3	11,7	12,9
Alteração média na Semana 16	-4,2	-7,3	-5,8	-5,8	-7,2	-7,5
Alteração média na Semana 24	-5,1	-7,3	-5,7	-6,4	-8,1	-8,8
Nº. de Articulações Sensíveis						
Período Basal	19,8	20,2	17,7	21,6	19,8	22,4
Alteração média na Semana 16	-4,5	-10,2	-8,7	-6,8	-9,0	-9,9
Alteração média na Semana 24	-6,8	-10,5	-9,2	-5,0	-9,0	-10,0
Avaliação de Dor do Paciente						

Período Basal	5,8	6,0	5,9	6,3	6,3	6,2
Alteração média na Semana 16	-0,8	-1,7	-2,0	-0,9	-2,2	-1,9
Alteração média na Semana 24	-0,7	-2,2	-2,4	-1,1	-2,5	-2,4
Avaliação Global do Paciente						
Período Basal	6,1	6,5	6,4	6,5	6,5	6,4
Alteração média na Semana 16	-1,0	-2,0	-2,1	-1,0	-2,3	-2,0
Alteração média na Semana 24	-0,9	-2,5	-2,6	-1,2	-2,5	-2,4
Avaliação Global do Médico						
Período Basal	6,3	6,2	6,2	6,7	6,6	6,6
Alteração média na Semana 16	-1,9	-2,9	-3,5	-2,1	-3,5	-3,3
Alteração média na Semana 24	-2,2	-3,5	-3,9	-2,5	-3,8	-3,9
Índice de Incapacidade (HAQ-DI)						
Período Basal	1,2	1,2	1,1	1,3	1,3	1,2
Alteração média na Semana 16	-0,1	-0,3	-0,3	-0,1	-0,3	-0,4
Alteração média na Semana 24	-0,1	-0,3	-0,4	-0,2	-0,4	-0,4
PCR (mg/mL)						
Período Basal	1,4	1,6	1,1	2,1	2,0	1,8
Alteração média na Semana 16	-0,2	-0,6	-0,5	-0,6	-1,0	-1,0
Alteração média na Semana 24	-0,0	-0,7	-0,5	-0,5	-1,1	-1,0

Em pacientes com envolvimento cutâneo da psoríase de $\geq 3\%$ da ASC e uma pontuação da Avaliação Global do Investigador (IGA) de ≥ 2 no período basal entre ambos os estudos, uma maior proporção de pacientes em ambos os grupos de dose de TREMFYA® obteve uma resposta da psoríase na Semana 24, definida como uma IGA de 0 (sem lesões) ou 1 (lesões mínimas) e uma redução de pontuação ≥ 2 em relação ao período basal, em comparação ao grupo de placebo, entre os estudos na Semana 24. No DISCOVER 1, as respostas foram de 57%, 75% e 15% para os grupos de dose de 100 mg de TREMFYA® a cada 8 semanas, 100 mg de TREMFYA® a cada 4 semanas e placebo, respectivamente. No DISCOVER 2, as respostas foram de 71%, 69% e 19% para os grupos de dose de 100 mg de TREMFYA® a cada 8 semanas, 100 mg de TREMFYA® a cada 4 semanas e placebo, respectivamente.

Entesite e dactilite foram avaliadas com base em dados agrupados do DISCOVER 1 e do DISCOVER 2. Entre os pacientes com dactilite no período basal, uma maior proporção de pacientes em ambos os grupos de 100 mg de TREMFYA® a cada 8 semanas e 100 mg de TREMFYA® a cada 4 semanas (59% e 64%, respectivamente) obteve resolução da dactilite na Semana 24 em comparação ao grupo de placebo (42%). Entre os pacientes com entesite no período basal, uma maior proporção de pacientes tanto no grupo de 100 mg a cada 8 semanas quanto no grupo de 100 mg a cada 4 semanas de TREMFYA® (50% e 45%, respectivamente) obteve resolução da entesite na Semana 24 em comparação ao grupo de placebo (29%).

- Resposta Radiográfica

No DISCOVER 2, a progressão do dano estrutural foi medida radiograficamente e expressada como a alteração média em relação ao período basal na pontuação modificada total de van der Heijde-Sharp (vdH-S) na Semana 24. TREMFYA® a cada 4 semanas inibiu a progressão do dano estrutural, em comparação ao placebo, na Semana 24. TREMFYA® a cada 8 semanas não demonstrou inibição estatisticamente significativa do dano estrutural, em comparação ao placebo, na Semana 24. Esses resultados são mostrados na Tabela 12.

Tabela 12: Alteração em relação ao período basal na pontuação vdH-S na Semana 24

	N	Alteração média em relação ao período basal na pontuação vdH-S na Semana 24	Diferença em Relação ao Placebo (IC de 95%)
Placebo	246	0,95	-
TREMFYA® a cada 4 semanas	245	0,29	-0,66 (-1,13, -0,20)
TREMFYA® a cada 8 semanas	248	0,52	-0,43 (-0,90, 0,03)

O benefício observado com o regime posológico de guselcumabe a cada 4 semanas na inibição da progressão radiográfica (ou seja, menor alteração média em relação ao período basal na pontuação total de vdH-S modificado no grupo a cada 4 semanas versus placebo) foi mais pronunciada em pacientes com múltiplos fatores de risco de base para progressão do dano articular (por exemplo, alto valor de proteína C reativa, alto número de articulações com erosões).

- Função Física

Os pacientes tratados com **TREMFYA**[®] em ambos os grupos de dose de 100 mg de **TREMFYA**[®] a cada 8 semanas e a cada 4 semanas, tanto no DISCOVER 1 quanto no DISCOVER 2, mostraram uma maior melhora média em relação ao período basal na função física, em comparação aos pacientes tratados com placebo, conforme avaliada pelo Questionário de Avaliação de Saúde-Índice de Incapacidade (HAQ-DI), nas Semanas 16 e 24. Em ambos os estudos, a proporção de respondedores do HAQ-DI (melhora de $\geq 0,35$ na pontuação do HAQ-DI) foi maior em ambos os grupos de dose de **TREMFYA**[®], em comparação ao placebo, nas semanas 16 e 24.

- Outros Resultados Relacionados à Saúde

Na Semana 24, os pacientes em ambos os grupos de dose de 100 mg de **TREMFYA**[®] a cada 8 semanas e a cada 4 semanas, tanto no DISCOVER 1 quanto no DISCOVER 2, mostraram uma maior melhora em relação ao período basal na Escala de *Physical Component Summary* (PCS) do SF-36 (Short Form-36), com uma melhora numérica (não estatisticamente significativa) na Escala de *Mental Component Summary* (MCS) do SF-36, em comparação ao placebo. Na Semana 24, houve evidências consistentes de efeito nos domínios de funções físicas, papel físico, dor corporal, saúde geral, funções sociais e vitalidade, mas não nos domínios de papel emocional e saúde mental. Os pacientes em ambos os grupos de dose de 100 mg de **TREMFYA**[®] a cada 8 semanas e a cada 4 semanas, tanto no DISCOVER 1 quanto no DISCOVER 2, mostraram uma maior melhora, em comparação ao placebo, na fadiga medida com a FACIT-fadiga na Semana 24.

Artrite Psoriásica (AP) em pacientes pediátricos

A segurança e eficácia de **TREMFYA**[®] foi estabelecida para o tratamento de artrite psoriásica em pacientes pediátricos de 12 a 17 anos de idade.

O uso de **TREMFYA**[®] neste grupo etário é suportado pela evidência de estudos adequados e bem controlados de **TREMFYA**[®] em adultos com psoríase e artrite psoriásica, dados farmacocinéticos de adultos com psoríase, pacientes adultos com artrite psoriásica e pacientes pediátricos com psoríase, e dados de segurança de um estudo clínico em 120 pacientes pediátricos de 6 a 17 anos de idade com psoríase. As concentrações de pré-dose observadas são geralmente comparáveis entre pacientes adultos com psoríase, pacientes adultos com artrite psoriásica e pacientes pediátricos com psoríase, e espera-se que a exposição sistêmica seja comparável entre pacientes adultos e pediátricos com artrite psoriásica.

Colite Ulcerativa (UC)

A eficácia e a segurança de **TREMFYA**[®] foram avaliadas em três estudos de Fase 3 multicêntricos, randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo (estudo de indução intravenosa QUASAR, estudo de manutenção QUASAR e estudo de indução subcutânea ASTRO) 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), inibidores de Janus quinase (JAK) e/ou moduladores do receptor de esfingosina-1-fosfato -S1PRM- (apenas aplicável para ASTRO). 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 pelo 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 de 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 13).

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

Tabela 13: 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 ^c	7/136 (5%)	31/208 (15%)	
Resposta clínica^b			
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 ^c	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 ^c	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 ^c	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 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 14).

Proporções significativamente maiores de pacientes tiveram remissão clínica em ambos os grupos tratados com TREMFYA® em comparação ao grupo de placebo na Semana 44.

Tabela 14: Proporção de Pacientes que Alcançaram Desfechos de Eficácia na Semana 44 no QUASAR MS					
Desfecho	Placebo N=190	100 mg de TREMFYA® 1x/8sem Injeção Subcutânea^a N=188	200 mg de TREMFYA® 1x/4sem Injeção Subcutânea^b N=190	Diferença do Tratamento vs. Placebo (IC de 95%)	
				100 mg de TREMFYA®	200 mg de TREMFYA®
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 ^p	36 (19%)	93 (49%)	98 (52%)	30% (21%, 38%) ^e	31% (22%, 40%) ^e
Virgens de terapia biológica e inibidor de JAK ^q	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%	31%

				(25%, 43%) ^c	(21%, 40%) ^c
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%) ^m	38% (23%, 54%) ^c
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%) ^c	17% (9%, 25%) ^f
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^o					
População Total ^d	56 (29%)	95 (51%)	82 (43%)	20% (11%, 29%) ^c	13% (3%, 22%) ^m
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 indivíduos no grupo placebo, 6 indivíduos no grupo de 100 mg de TREMFYA[®] e 6 indivíduos 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 $p < 0,01$, diferença de tratamento ajustada (IC de 95%) com base no método de Cochran-Mantel-Haenszel ajustado para fatores de estratificação de randomização.

ⁿ Subscore de endoscopia de 0.

^o 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.

^p Pacientes que alcançaram remissão clínica 12 semanas após a administração intravenosa de TREMFYA[®] tanto no estudo de indução QUASAR quanto no estudo de determinação de dose de indução QUASAR.

^q Mais 3 pacientes no grupo placebo, 3 pacientes no grupo TREMFYA[®] 100 mg e 3 pacientes no grupo TREMFYA[®] 200 mg foram previamente expostos, mas não apresentaram falha a terapia biológica ou inibidor de JAK.

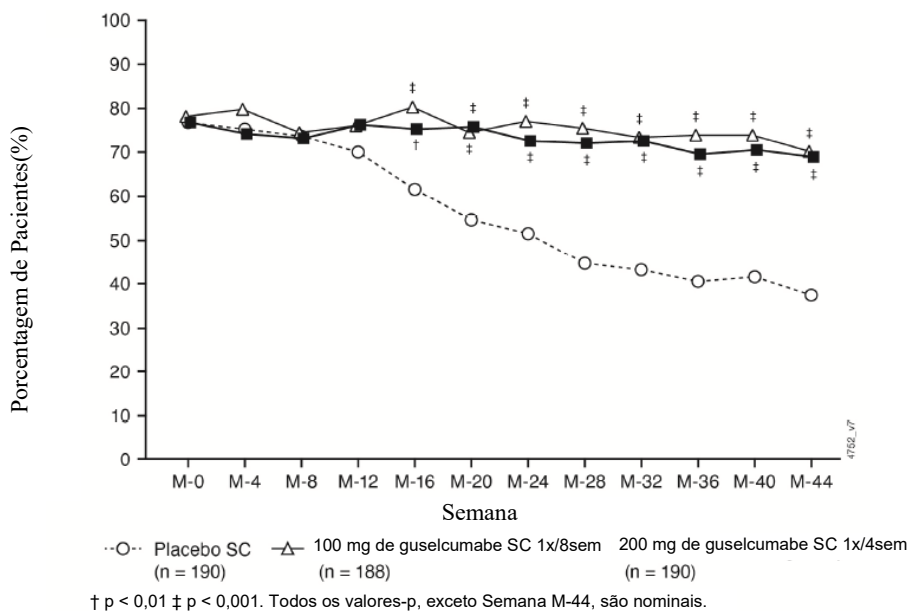
No QUASAR IS e no QUASAR MS, a eficácia e segurança do **TREMFYA**[®] foram demonstradas independentemente da dose testada (**TREMFYA**[®] 100 mg a cada 8 semanas ou **TREMFYA**[®] 200 mg a cada 4 semanas), idade, sexo, raça, peso corporal e tratamento prévio com terapia biológica ou inibidor de JAK. **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 **TREMFYA**[®] SC 1x/4sem em comparação com 100 mg SC 1x/8sem. Foram observadas diferenças numéricas clinicamente significativas > 15% 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, a remissão sintomática definida como um subscore de frequência de evacuações de 0 ou 1 e não aumentado em relação ao período basal de indução e um subscore 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 6):

Figura 6: Proporção de Pacientes em Remissão Sintomática até a Semana 44 no QUASAR MS



Respondedores ao tratamento estendido com **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 4 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.

ASTRO

No ASTRO, os pacientes foram randomizados em uma razão de 1:1:1 para receber a indução subcutânea de 400 mg de **TREMFYA**[®] nas semanas 0, 4 e 8, seguido por manutenção subcutânea de 200 mg de **TREMFYA**[®] a cada 4 semanas; ou indução subcutânea de 400 mg de **TREMFYA**[®] nas semanas 0, 4 e 8, seguido por manutenção subcutânea de **TREMFYA**[®] a cada 8 semanas; ou placebo.

Um total de 418 pacientes foram avaliados. A idade mediana dos pacientes foi de 40 anos (variando de 18 a 80 anos); 38,8% eram do sexo feminino; e 64,6% identificados como brancos, 28,9% asiáticos e 3,1% como negros ou afro-americanos.

Os pacientes inscritos foram autorizados a usar doses estáveis de aminosalicilatos orais, imunomoduladores (AZA, 6-MP, MTX) e/ou corticosteroides orais (até 20 mg/dia de prednisona ou equivalente). Na linha de base, 77,3% dos pacientes estavam recebendo aminosalicilatos, 20,1% dos pacientes estavam recebendo imunomoduladores e 32,8% dos pacientes estavam recebendo corticosteroides. Terapias biológicas concomitantes, inibidores de JAK ou S1PRM não foram permitidos. Um total de 40,2% dos pacientes tinha anteriormente falhado no tratamento com pelo menos uma terapia biológica, inibidor de JAK e/ou S1PRM, 58,1% não haviam sido expostos a biológicos, inibidores de JAK ou S1PRM, e 1,7% já havia recebido, mas não falhado a um inibidor biológico, JAK ou S1PRM.

No ASTRO, o desfecho primário foi remissão clínica na Semana 12, conforme definido pelo mMS. Os desfechos secundários na Semana 12 incluíram remissão sintomática, melhora endoscópica, resposta clínica e melhora da mucosa histológica-endoscópica (ver Tabela 15). Os desfechos secundários na Semana 24 incluíram remissão clínica e melhora endoscópica (ver Tabela 16).

Tabela 15: Proporção de pacientes que atingiram os desfechos de eficácia na Semana 12 no ASTRO

Desfecho	Placebo (N=139)	400 mg de TREMFYA [®] Injeção subcutânea (N=279)	Diferença de tratamento vs Placebo (IC de 95%) ^b
Remissão Clínica^c			
População Total	9 (6%)	77 (28%)	21% (15%; 28%) ^d

Virgens de terapia biológica, inibidores de JAK e S1PRM ^c	7/79 (9%)	59/164 (36%)	
Falha com terapia biológica, inibidores de JAK, e/ou S1PRM prévio ^f	2/56 (4%)	18/112 (16%)	
Remissão Sintomática^g			
População Total	29 (21%)	143 (51%)	30% (22%, 39%) ^d
Virgens de tratamento com biológico, inibidores de JAK e S1PRM ^c	20/79 (25%)	97/164 (59%)	
Falha com terapia biológica, inibidores de JAK, e/ou S1PRM prévio ^f	8/56 (14%)	46/112 (41%)	
Melhora Endoscópica^h			
População Total	18 (13%)	104 (37%)	24% (17%; 32%) ^d
Virgens de tratamento com biológico, inibidores de JAK e S1PRM ^c	14/79 (18%)	75/164 (46%)	
Falha com terapia biológica, inibidores de JAK, e/ou S1PRM prévio ^f	4/56 (7%)	27/112 (24%)	
Resposta Clínicaⁱ			
População Total	48 (35%)	183 (66%)	31% (22%; 40%) ^d
Virgens de tratamento com biológicos, inibidores de JAK e S1PRM ^c	33/79 (42%)	117/164 (71%)	
Falha a terapia biológica, inibidores de JAK, e/ou S1PRM prévio ^f	14/56 (25%)	64/112 (57%)	
Melhora de mucosa endoscópica-histológica^j			
População total	15 (11%)	85 (30%)	20% (12%; 27%) ^d
Virgens de tratamento com biológicos, inibidores de JAK, e S1PRM ^c	11/79 (14%)	63/164 (38%)	
Falha com terapia biológica, inibidores de JAK e/ou S1PRM prévio ^f	4/56 (7%)	21/112 (19%)	

^a Indução subcutânea de **TREMFYA**[®] 400 mg na Semana 0, Semana 4 e Semana 8

^b A diferença de tratamento ajustada e os ICs basearam-se na diferença de risco comum através da utilização de pesos de estrato de Mantel-Haenszel e do estimador de variância de Sato. As variáveis de estratificação utilizadas foram histórico de falha com terapia biológica, inibidor de JAK e/ou S1PRM (Sim ou Não) e subscore endoscópico Mayo no início do estudo (moderado [2] ou grave [3]).

^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.

^d p <0.001

^e Mais 4 pacientes no grupo placebo e 3 pacientes no grupo **TREMFYA**[®] foram expostos previamente, mas não apresentaram falha com terapia biológica, inibidor de JAK ou S1PRM.

^f Inclui resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância à terapia biológica (bloqueadores de TNF, vedolizumabe), inibidor de JAK e/ou S1PRM para colite ulcerativa.

^g Um subscore de frequência de evacuações de 0 ou 1 e sem aumento desde o período basal da indução e um subscore de sangramento retal de 0.

^h Subscore de endoscopia de 0 ou 1 sem friabilidade

ⁱ Diminuição desde o período basal na Pontuação de 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.

^j Subscore de endoscopia de 0 ou 1 sem friabilidade e pontuação de Geboes $\leq 3,1$ (indicando infiltração de neutrófilos em $< 5\%$ das criptas, sem destruição de criptas e sem erosões, ulcerações ou tecido de granulação).

Tabela 16: Proporção de pacientes que atingiram os desfechos de eficácia na Semana 24 no ASTRO

Desfecho	Placebo (N=139)	400 mg de TREMIFYA	400 mg de TREMIFYA®	Diferença de Tratamento vs Placebo (IC de 95%) ^f	
		Indução subcutânea 100 mg a cada 8 semanas Injeção subcutânea ^a (N=139)	Indução subcutânea 200 mg a cada 4 semanas Injeção subcutânea ^b (N=140)	100 mg de TREMIFYA®	200 mg de TREMIFYA®
Remissão clínica^d					
População total	13 (9%)	49 (35%)	51 (36%)	26% (17%, 35%)	27% (18%, 36%) ^e
Virgens de terapia biológica, inibidor de JAK e S1PRM ^f	10/79 (13%)	40/81 (49%)	36/83 (43%)		
Falha com terapia biológica, inibidores de JAK e/ou S1PRM prévios ^g	3/56 (5%)	9/57 (16%)	15/55 (27%)		
Melhora endoscópica^h					
População Total	17 (12%)	56 (40%)	63 (45%)	28% (18%, 38%)	33% (23%, 42%) ^e
Virgens de terapia biológica, inibidores de JAK, e S1PRM ^f	14/79 (18%)	44/81 (54%)	43/83 (52%)		
Falha com terapia biológica, inibidores de JAK e/ou S1PRM prévios ^g	3/56 (5%)	11/57 (19%)	20/55 (36%)		

^a Indução de 400 mg TREMFYA® na forma de injeção subcutânea nas Semanas 0, 4 e 8, seguida de manutenção de 100 mg de TREMFYA® na forma de injeção subcutânea a cada 8 semanas

^b Indução de 400 mg de TREMFYA® na forma de injeção subcutânea nas Semanas 0, 4 e 8, seguida de manutenção de 200 mg de TREMFYA® na forma de injeção subcutânea a cada 4 semanas.

^c A diferença de tratamento ajustada e os ICs foram baseados na diferença de risco comum pelo uso de pesos do estrato de Mantel-Haenszel e estimador de variância de Sato. As variáveis de estratificação utilizadas foram histórico de falha com terapia biológica, inibidor de JAK e/ou S1PRM (Sim ou Não), e subescore de endoscopia Mayo na linha de base (moderada [2] ou grave [3]).

^d Subescore de frequência de evacuações de 0 ou 1 sem aumento desde o período basal, subescore de sangramento retal de 0 e um subescore de endoscopia de 0 ou 1 sem friabilidade.

^e p < 0.001.

^f Mais 4 pacientes no grupo placebo, 1 paciente no grupo de 100 mg de TREMFYA® e 2 pacientes no grupo de 200 mg de TREMFYA® foram expostos previamente, mas não apresentaram falha com terapia biológica, inibidor de JAK ou S1PRM.

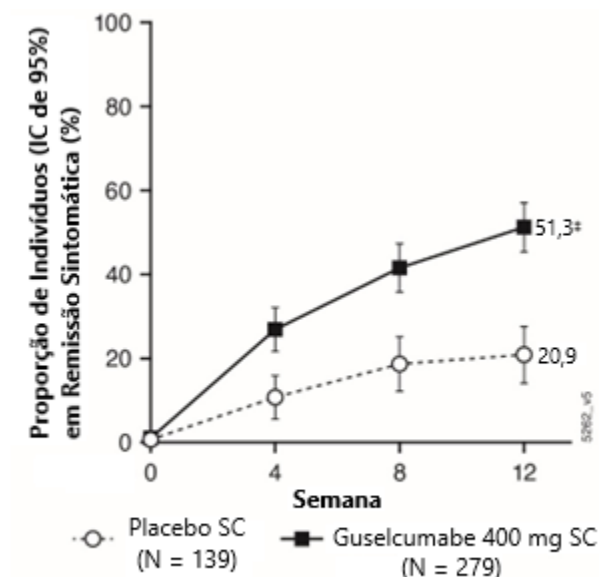
^g Inclui resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância à terapia biológica (bloqueadores de TNF, vedolizumabe), inibidor de JAK e/ou S1PRM para colite ulcerativa.

^h Subescore de endoscopia de 0 ou 1 sem friabilidade.

Remissão sintomática ao longo do tempo

No ASTRO, a remissão sintomática é definida como subescore de frequência de evacuações de 0 ou 1 e sem aumento desde o período basal da indução e de subescore de sangramento retal de 0 observados até a Semana 12. Uma proporção maior de pacientes no grupo de TREMFYA® alcançou remissão sintomática comparado ao grupo placebo (Figura 7):

Figura 7: Proporção de pacientes em remissão sintomática até a Semana 12 em ASTRO



[‡]p < 0,001

Subscores de sangramento retal e de Frequência de Evacuações

Diminuições nos subscores de sangramento retal e de frequência de evacuações foram observadas no início da Semana 2 em pacientes tratados com TREMFYA® comparado ao grupo placebo.

Avaliação histológica e endoscópica

A remissão histológica foi definida como um escore histológica de Geboes \leq 2 B.0 (ausência de neutrófilos na mucosa [tanto na lâmina própria quanto no epitélio], sem destruição de criptas e sem erosões, ulcerações ou tecido de granulação, de acordo com o sistema de classificação de Geboes). Na Semana 12 do estudo ASTRO, a remissão histológica foi alcançada em 44% dos pacientes tratados com **TREMFYA**[®] 400 mg por indução subcutânea, em comparação com 20% dos pacientes que receberam placebo.

Normalização do aspecto endoscópico da mucosa (remissão endoscópica) foi definida como ES de 0. Na Semana 12 do ASTRO, a normalização endoscópica foi alcançada em 17% dos pacientes tratados com indução subcutânea de 400 mg de **TREMFYA**[®] em comparação com 4% dos pacientes no grupo placebo. Na Semana 24 do ASTRO, a normalização endoscópica foi alcançada em 21% e 26% dos pacientes tratados com indução subcutânea de 400 mg de **TREMFYA**[®] seguido de 100 mg de **TREMFYA**[®] administrados por injeção subcutânea na Semana 16, e posteriormente a cada 8 semanas, ou 200 mg de **TREMFYA**[®] administrados por injeção subcutânea na Semana 12, e posteriormente a cada 4 semanas, respectivamente, em comparação com 4% dos pacientes no grupo placebo.

Dor abdominal e urgência intestinal

Uma proporção maior de pacientes tratados com indução subcutânea de 400 mg de **TREMFYA**[®] em comparação com placebo não teve dor abdominal (56% vs 31%), e nenhuma urgência intestinal (49% vs 24%) na Semana 12.

Fadiga

A fadiga foi avaliada com o Sistema de Informações de Medição de resultados relatados pelo paciente (domínio de fadiga PROMIS 29), isto é, forma curta de Fadiga 4a (PROMIS-Fadiga SF 4a). O tratamento com 400 mg de **TREMFYA**[®] por via subcutânea resultou em maior alteração média da linha de base e melhora clinicamente significativa (\geq 7 pontos) na fadiga conforme medido pelo PROMIS-Fadiga SF 4a na Semana 12 do ASTRO quando comparado com pacientes do grupo placebo (43% vs. 32%), e na Semana 24 do ASTRO com manutenção subcutânea de 100 mg de **TREMFYA**[®] a cada 8 semanas e 200 mg de **TREMFYA**[®] a cada 4 semanas em comparação com pacientes do grupo placebo (41% e 44% vs. 23%, respectivamente).

Eficácia clínica - Doença de Crohn

A eficácia e a segurança do **TREMFYA**[®] foram avaliadas em três estudos clínicos fase 3 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 grupos paralelos (indução intravenosa e manutenção subcutânea (SC): (GALAXI 2 e GALAXI 3 [NCT03466411]) e um estudo multicêntrico de 48 semanas, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com grupos paralelos (indução SC e manutenção SC: GRAVITI [NCT05197049]). 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 \geq 220 e \leq 450 e um escore endoscópico simples para DC (SES-CD) de \geq 6 (ou \geq 4 para pacientes com doença ileal isolada).

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 17). 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 18 e 19). Para os desfechos compostos nos ensaios GALAXI 2 e GALAXI 3, o mesmo paciente tinha que atingir ambos os componentes do desfecho.

Tabela 17: Proporção de Pacientes que Atingiram os Desfechos Co-primários de Eficácia no GALAXI 2 e GALAXI 3

GALAXI 2					
Desfecho	Placebo (N=76)	TREMIFYA® Indução IV → 100 mg 1x/8sem Injeção Subcutânea ^a (N=143)	TREMIFYA® Indução IV → 200 mg 1x/4sem Injeção Subcutânea ^b (N=146)	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 (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 TREMFYA [®] 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 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 18: 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^e na Semana 12			
População total	8 (11%)	109 (38%)	28% (19%, 36%) ^d
Virgens de tratamento com biológicos ^c	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 combiólogicos ^c	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^e na Semana 12			

População total	3 (4%)	62 (21%)	18% (11%, 24%) ^d
Virgens de tratamento com biológicos ^c	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 ^c	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 ^c	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-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 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 19: 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^e 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 ^g	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-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 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 20: 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%) ^j
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 ⁱ					
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 uestequinumabe 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 estudos 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 virgens de tratamento com biológicos e 7,2% já haviam recebido, mas não falhado, à terapia com biológicos. No período basal, 29,7% dos pacientes estavam recebendo corticosteroides orais e 28,5% estavam recebendo imunomoduladores convencionais.

No GRAVITI, os desfechos coprimários foram remissão clínica na Semana 12 e resposta endoscópica na Semana 12 em comparação com o placebo (Tabela 20). Outros desfechos controlados por multiplicidade nas Semanas 12, 24 ou 48 estão incluídos na Tabela 21 e Tabela 22.

Tabela 21: 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^a 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^g 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 ^c	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 22: Proporção de Pacientes que Alcançaram os Desfechos de Eficácia na Semana 24 ou Semana 48 no GRAVITI

Desfecho	Placebo (N=117)	TREMFYA [®] 400 mg Indução SC → 100 mg Injeção Subcutânea 1x/8sem ^a (N=115)	TREMFYA [®] 400 mg Indução SC → 200 mg Injeção Subcutânea 1x/4sem ^b (N=115)	Diferença de Tratamento vs Placebo (IC 95%) ^c	
				TREMFYA [®] 100 mg	TREMFYA [®] 200 mg
Remissão Clínica^d 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 anterior com biológicos ^g	10/53 (19%)	35/55 (64%)	28/53 (53%)		

Remissão Clínica^d 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 anterior com biológicos ^g	5/53 (9%)	32/55 (58%)	33/53 (62%)		
Resposta Endoscópica^h 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 anterior com biológicos ^g	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 fezes 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 essa melhora durante a indução foi mantida até a Semana 48.

Referências bibliográficas

1. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CE, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Mar;76(3):405-417.
2. Langley RG, Tsai TF, Flavin S, et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial. *Br J Dermatol*. 2017 Jun 21.
3. Reich K, Armstrong AW, Foley P, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Mar;76(3):418-431.
4. Ferris LK, Ott E, Jiang J, et al. Efficacy and safety of guselkumab, administered with a novel patient-controlled injector (One-Press), for moderate-to-severe psoriasis: results from the phase 3 ORION study. *J Dermatolog Treat*. 2019 Mar 19:1-8.
5. Prajapati VH, Seyger MMB, Wilsman-Theis D, et al. Guselkumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in pediatric patients: results of the phase 3, randomized, placebo-controlled PROTOSTAR study. *Br J Dermatol*. December 21, 2024.
6. Deodhar A, Helliwell PS, Boehncke WH, et al. Guselkumab in patients with active psoriatic arthritis who were biologic-naïve or had previously received TNF α inhibitor treatment (DISCOVER-1): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2020. 395(10230):1115-1125.
7. Mease PJ, Rahman P, Gottlieb AB, et al. Guselkumab in biologic-naive patients with active psoriatic arthritis (DISCOVER-2): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2020. 395(10230):1126-1136.
8. Reich K, Armstrong AW, Langley, RG, et al. Guselkumab versus secukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE): results from a phase 3, randomized controlled trial. *Lancet*. 2019 August 08.
9. 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.
10. 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>.
11. 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>
12. Janssen Research & Development, LLC. (s/f). A Phase 3, 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 Ulcerative Colitis. *Clinicaltrials.gov*. Retrieved on December 02, 2024, from: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05528510?term=ASTRO&intr=guselkumab&rank=1>

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

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 indivíduos pacientes com psoríase em placa. Em pacientes com colite ulcerativa e doença de Crohn, os níveis de IL-23 estão elevados no tecido do cólon. Em modelos *in vitro*, o 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, colite ulcerativa e doença de Crohn 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 colite ulcerativa e doença de Crohn, 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. O 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 ($C_{m\acute{a}x}$) 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 placa, após uma 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. As concentrações séricas de guselcumabe não parecem se acumular ao longo do tempo quando administradas subcutaneamente a cada 8 semanas.

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.

A farmacocinética de **TREMFYA**[®] em pacientes com colite ulcerativa e doença de Crohn foi semelhante. 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 e 70,5 mcg/mL em pacientes com doença de Crohn.

Após o regime de dose de indução subcutânea recomendado de **TREMFYA**[®] 400 mg nas semanas 0, 4 e 8, o pico médio da concentração sérica de guselcumabe foi estimada como sendo 28,8 mcg/mL em paciente com colite ulcerativa e 27,7 mcg/mL em pacientes com doença de Crohn. A exposição sistêmica total (AUC) após os regimes de dose de indução recomendados foi similar após a indução subcutânea e intravenosa.

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 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 doença de Crohn, as concentrações séricas mínimas médias de guselcumabe no estado estacionário foram de 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, ZA, 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 proporcionais à dose após a administração intravenosa em pacientes com colite ulcerativa ou doença de Crohn.

Populações especiais

- Pacientes pediátricos

No PROTOSTAR, as concentrações séricas em estado estacionário de guselcumabe foram alcançadas até a Semana 20 em indivíduos pediátricos de 6 a 17 anos de idade com psoríase em placas moderada a grave.

De modo geral, as concentrações de guselcumabe observadas em indivíduos pediátricos com psoríase em placa estavam dentro da faixa daquelas observadas para indivíduos adultos com psoríase em placa e indivíduos adultos com artrite psoriásica após administração de TREMFYA®.

O regime de dose recomendado para TREMFYA® resulta em uma exposição sérica prevista de guselcumabe similar em indivíduos pediátricos em comparação com adultos em toda a faixa de peso corporal.

- Idosos

Nenhum estudo específico foi conduzido com pacientes idosos. Dos 1384 pacientes com psoríase em placa expostos ao guselcumabe 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 ao guselcumabe nos estudos clínicos de Fase II/III 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 populacionais 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 superiores às exposições clínicas máximas após uma dose de guselcumabe 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 dispneia. 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 aumentos de ALT ou AST forem observados e houver suspeita de lesão hepática induzida por drogas, o tratamento deve ser temporariamente interrompido até que esse 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 imunossupressores 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_{\max} 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 corticosteroides não parecem influenciar a segurança e eficácia de 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

Psoríase em placas (pacientes adultos com 18 anos de idade ou mais)

A dose recomendada de TREMFYA® é de 100 mg administrado por injeção subcutânea na semana 0 e na semana 4, seguida de doses de manutenção a cada 8 semanas.

A descontinuação do tratamento deve ser considerada em doentes que não apresentem qualquer resposta após 16 semanas de tratamento.

Psoríase em placas (pacientes pediátricos com 12 anos de idade ou mais)

TREMFYA® é administrado por injeção subcutânea na Semana 0, Semana 4 e, posteriormente, a cada 8 semanas.

- 1) Para pacientes pesando 70 kg ou mais, a dose recomendada é 100 mg, administrado usando a seringa preenchida de 1 mL.
- 2) Para pacientes pesando menos de 70 kg, a dose recomendada de guselcumabe é peso-dependente, até um máximo de 90 mg, administrado usando uma ou duas canetas aplicadoras preenchidas de 45 mg/0,45 mL, conforme mostrado na Tabela 23 abaixo:

Tabela 23: Dose Recomendada de TREMFYA® Para a Injeção Subcutânea em Pacientes Pediátricos com 12 Anos de Idade ou Mais com Peso Corporal Menor que 70 kg

Peso Corporal (kg) (no momento da dose)	Dose (mg)	Gire o êmbolo de caneta aplicadora preenchida de 45 mg/0,45 mL até o número de dose

≤ 30 kg	40	40
31 - 34 kg	45	45
35 - 38 kg	50	Caneta 1: 25 Caneta 2: 25
39 - 42 kg	55	Caneta 1: 30 Caneta 2: 25
43 - 46 kg	60	Caneta 1: 30 Caneta 2: 30
47 - 50 kg	65	Caneta 1: 35 Caneta 2: 30
51 - 53 kg	70	Caneta 1: 35 Caneta 2: 35
54 - 57 kg	75	Caneta 1: 40 Caneta 2: 35
58 - 61 kg	80	Caneta 1: 40 Caneta 2: 40
62 - 65 kg	85	Caneta 1: 45 Caneta 2: 40
66 - 69 kg	90	Caneta 1: 45 Caneta 2: 45

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

Artrite Psoriásica (pacientes adultos com 18 anos de idade ou mais)

TREMFYA[®] é administrado por injeção subcutânea. A dose recomendada é de 100 mg na Semana 0, Semana 4 e, posteriormente, a cada 8 semanas. Para pacientes com alto risco de dano articular de acordo com o julgamento médico, a dose de 100 mg a cada 4 semanas pode ser considerada (vide “Resultados de Eficácia”).

TREMFYA[®] pode ser administrado sozinho ou em combinação com um medicamento antirreumático modificador do curso da doença (MMCD) sintético convencional (por exemplo, metotrexato).

A descontinuação do tratamento deve ser considerada em doentes que não apresentem qualquer resposta após 24 semanas de tratamento.

Artrite psoriásica (pacientes pediátricos com 12 anos de idade ou mais)

TREMFYA[®] é administrado por injeção subcutânea na Semana 0, Semana 4 e, posteriormente, a cada 8 semanas.

1) Para pacientes pesando 70 kg ou mais, a dose recomendada é 100 mg, administrado usando a seringa preenchida de 1 mL.

2) Para pacientes pesando menos de 70 kg, a dose recomendada de guselcumabe é peso-dependente, até um máximo de 90 mg, administrado usando uma ou duas canetas aplicadoras preenchidas de 45 mg/0,45 mL, conforme mostrado na Tabela 23 acima.

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

Colite Ulcerativa (pacientes adultos com 18 anos idade de ou mais)

Indução:

A dose de indução recomendada de **TREMFYA**[®] é de:

200 mg administrada por infusão intravenosa durante um período de pelo menos uma hora na Semana 0, Semana 4 e Semana 8,

ou

400 mg administrada por injeção subcutânea (administrados na forma de duas injeções consecutivas de 200 mg cada) 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.

Doença de Crohn (pacientes adultos com 18 anos de idade ou mais)

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 16^a 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 12^a 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.

Modo de Administração

Psoríase em placas e Artrite Psoriásica

TREMFYA[®] não se destina à autoadministração pediátrica.

Uso subcutâneo. Se possível, devem ser evitadas as áreas da pele com psoríase como locais de injeção.

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.

Para instruções sobre o modo de preparação do medicamento antes da administração, veja a seção de precauções especiais para descarte e manuseio, e a seção de Instruções de Uso.

Colite Ulcerativa

Indução:

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 intravenosa, vide bula da apresentação em frasco-ampola (**TREMFYA**[®] 200 mg/20 mL).

Manutenção:

Uso subcutâneo.

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.

Para instruções sobre o modo de preparação do medicamento antes da administração, veja a seção de precauções especiais para descarte e manuseio, e a seção de Instruções de Uso.

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 intravenosa, vide bula da apresentação em frasco-ampola (**TREMFYA**[®] 200 mg/20 mL).

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

Manutenção:

Uso subcutâneo.

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.

Para instruções sobre o modo de preparação do medicamento antes da administração, veja a seção de precauções especiais para descarte e manuseio, e a seção de Instruções de Uso.

Precauções especiais para descarte e manuseio

Após retirar a caneta aplicadora preenchida da geladeira, mantenha a caneta aplicadora preenchida dentro da embalagem e deixe atingir a temperatura ambiente aguardando 30 minutos antes de injetar **TREMFYA**[®]. A caneta aplicadora preenchida não deve ser agitada.

Antes da utilização, recomenda-se efetuar uma inspeção visual da caneta aplicadora preenchida. A solução deve ser límpida, incolor a amarelo clara e pode conter algumas pequenas partículas brancas ou translúcidas. **TREMFYA**[®] não deve ser utilizado se a solução estiver turva ou com alteração da coloração ou se contiver partículas grandes.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduo deve ser eliminado de acordo com as exigências locais.

Populações especiais

- Pacientes pediátricos (17 anos de idade ou menos)

Psoríase em placas

A segurança e eficácia de **TREMFYA**[®] foi estabelecida em pacientes pediátricos de 12 a 17 anos de idade com psoríase em placas moderada a grave. A segurança e eficácia de **TREMFYA**[®] não foi estabelecida em indivíduos pediátricos menores de 12 anos de idade com psoríase em placas.

Artrite psoriásica

O uso de **TREMFYA**[®] em pacientes pediátricos de 12 a 17 anos de idade com artrite psoriásica juvenil é suportado pelas evidências de estudos bem controlados de **TREMFYA**[®] em indivíduos adultos e pediátricos com psoríase em placas e adultos com artrite psoriásica, incluindo dados de eficácia, segurança e farmacocinética. A segurança e eficácia de **TREMFYA**[®] não foi estabelecida em indivíduos pediátricos com menos de 12 anos de idade com artrite psoriásica.

Colite ulcerativa

A segurança e eficácia de **TREMFYA**[®] em pacientes pediátricos com colite ulcerativa não foram avaliadas. Não há dados disponíveis.

Doença de Crohn

A segurança e eficácia de **TREMFYA**[®] em pacientes pediátricos com doença de Crohn não foram avaliadas. Não há dados disponíveis.

- Idosos (65 anos ou mais)

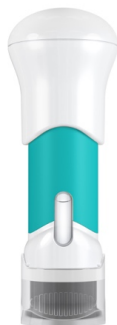
Dos 6257 pacientes com psoríase em placa, artrite psoriásica, colite ulcerativa e doença de Crohn expostos a **TREMFYA**[®] nos estudos clínicos de Fase 2 e Fase 3, um total de 367 pacientes tinham 65 anos ou mais, e 38 pacientes tinham 75 anos de idade ou mais. Não foram observadas diferenças gerais de segurança ou eficácia entre pacientes mais velhos e mais jovens que receberam **TREMFYA**[®]. Entretanto, o número de pacientes com 65 anos de idade ou mais não foi suficiente para determinar se pacientes idosos respondem de forma diferente de pacientes mais jovens (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

Caneta aplicadora preenchida de 100 mg



DISPOSITIVO DE USO ÚNICO

Importante

O médico é responsável por decidir se o paciente ou um cuidador poderá aplicar as injeções de TREMFYA® em casa, após receber treinamento sobre o modo correto de preparar e injetar TREMFYA® usando a caneta aplicadora preenchida antes de tentar a injeção.

Por favor, leia estas Instruções para uso antes de usar a caneta aplicadora preenchida de TREMFYA® e a cada vez que tiver uma nova administração. Podem haver novas informações. Converse com seu paciente sobre sua condição médica e seu tratamento. Leia também a bula do Paciente com cuidado antes de iniciar a injeção e discuta quaisquer perguntas que o paciente possa ter.

Durante a injeção, empurre a alça totalmente para baixo até que o corpo verde-azulado não fique visível para injetar a dose completa.

NÃO LEVANTE A CANETA PREENCHIDA durante a injeção. Se o fizer, a caneta preenchida bloqueará e não receberá a dose completa.



Informação de armazenamento

Armazenar em geladeira de 2°C à 8°C. Não congelar.

Mantenha TREMFYA® e todos os medicamentos fora do alcance das crianças.

Não agite a caneta aplicadora preenchida em momento algum.

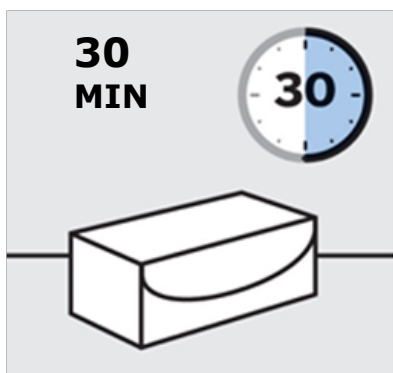
Caneta aplicadora preenchida de 100 mg



Você vai precisar destes suprimentos:

- 1 algodão higienizante ou compressa gaze embebidos em álcool
- 1 bola de algodão ou compressa de gaze
- 1 curativo adesivo
- 1 recipiente para objetos cortantes (vide Etapa 3)

1. Preparo para injeção



Inspecione o cartucho

Remova o cartucho com a caneta aplicadora preenchida da geladeira. Mantenha a caneta aplicadora preenchida no cartucho e deixe-o sobre uma superfície plana à temperatura ambiente por **pelo menos 30 minutos** antes do uso.

Não aqueça de maneira alguma.

Verifique a data de validade ('VAL') no cartucho.

Não use se a data de validade estiver vencida.

Não prossiga com a injeção se a embalagem estiver violada.



Escolha o local da injeção

Selecione as seguintes áreas para injeção:

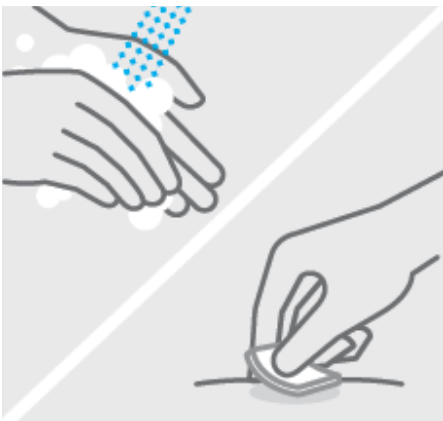
- **Frente das coxas** (recomendado)
- Região inferior do abdômen

Não use a área de 5 centímetros ao redor do umbigo.

- Parte de trás dos braços.

Não injetar na pele se estiver edemaciada, machucada, vermelha, escamosa ou dura.

Não injetar em áreas com cicatrizes ou estrias.



Limpe o local da injeção

Lave bem suas mãos com sabão e água morna.

Limpe o local de injeção escolhido com um algodão higienizante ou compressa de gaze embebidos em álcool e deixe secar.

Não toque, ventile ou assopre no local da injeção depois de limpá-lo.



Inspecione o líquido

Retire a caneta aplicadora preenchida do cartucho.

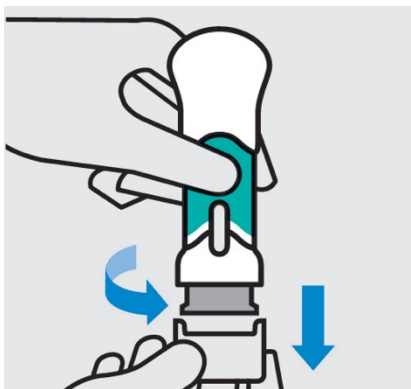
Verifique o líquido na janela de visualização. Este deve ser incolor a amarelo-claro e pode conter pequenas partículas brancas ou claras. Você também poderá ver uma ou mais bolhas de ar. Isso é normal.

Não injete se o líquido:

- estiver turvo ou
- descolorido ou
- tiver partículas grandes

Em caso de dúvida ou identificação de algum problema relacionado ao medicamento, entre em contato com seu médico ou farmacêutico para instruções de como proceder.

2. Injetar TREMFYA® usando a caneta aplicadora preenchida



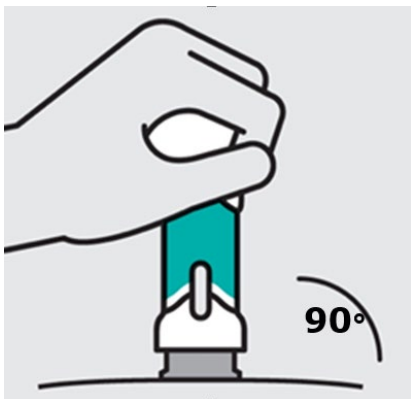
Rotacione e puxe a tampa inferior

Sempre mantenha as mãos afastadas da proteção da agulha após a remoção da tampa inferior.

Injetar dentro de 5 minutos após remover a tampa inferior.

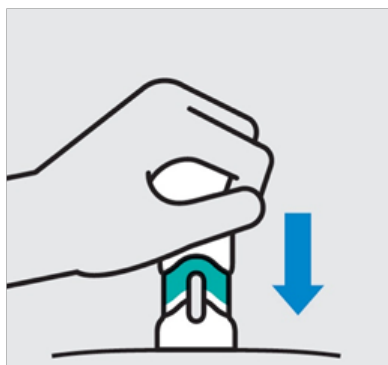
Não coloque a tampa inferior de volta, pois isso pode danificar a agulha.

Não use a caneta aplicadora preenchida de TREMFYA® se cair após remover a tampa. Entre em contato com seu médico ou farmacêutico para receber uma nova caneta aplicadora preenchida.



Posicione na superfície da pele

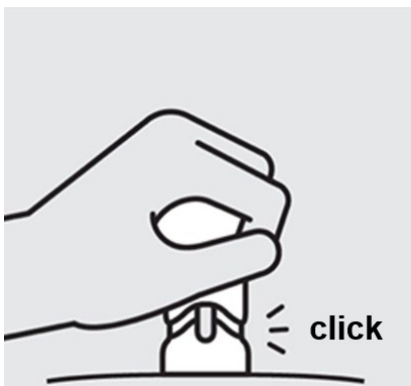
Posicione a caneta aplicadora preenchida diretamente sobre a pele (cerca de 90 graus em relação ao local da injeção).



Empurre a alça diretamente para baixo

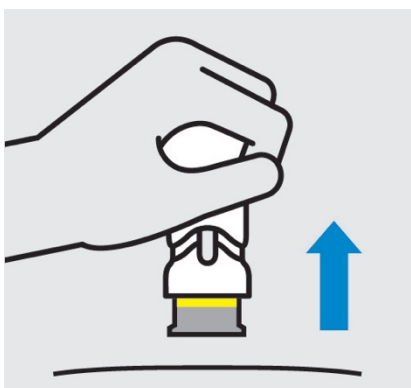
Medicação injeta quando você empurra. Faça isso a uma velocidade que seja confortável para você.

Não levante a caneta aplicadora preenchida durante a injeção. A proteção da agulha será bloqueada e a dose completa não será administrada.



Complete a injeção

A injeção é concluída quando a alça é empurrada para baixo, você escutará um clique e o corpo verde não será mais visível.



Levante a caneta aplicadora preenchida

A faixa amarela indica que a proteção da agulha está bloqueada.

3. Depois da injeção

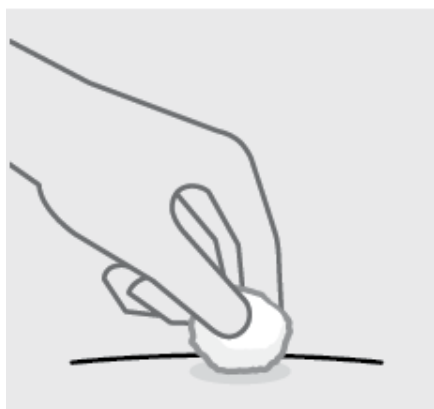


Descarte a caneta aplicadora preenchida usada

Coloque a caneta aplicadora preenchida usada em um recipiente para descarte de objetos cortantes imediatamente após o uso.

Certifique-se de descartar o recipiente de acordo com as instruções locais quando ele estiver cheio.

Não jogue fora (elimine) a sua caneta aplicadora preenchida juntamente com o lixo doméstico. Não recicle o recipiente usado para descarte de objetos cortantes.



Verifique o local da injeção

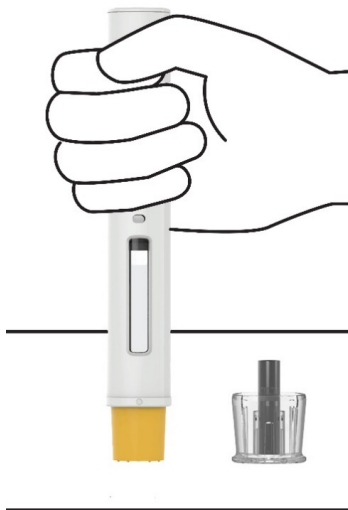
Pode haver uma pequena quantidade de sangue ou líquido no local da injeção. Mantenha pressão sobre a sua pele com uma bola de algodão ou gaze até que o sangramento pare.

Não esfregue o local da injeção.

Se necessário, cubra o local da injeção com um curativo.

A injeção está agora completa!

Caneta aplicadora preenchida de 200 mg



DISPOSITIVO DE USO ÚNICO

Seu médico irá dizer se você precisará de 1 ou 2 canetas preenchidas.

Importante:

TREMFYA® é apresentado na forma de uma caneta aplicadora preenchida de uso único contendo uma dose de 200 mg.

Caso o médico decida que você ou um cuidador seja capaz de aplicar suas injeções de TREMFYA® em casa, você deverá receber treinamento sobre a forma certa de preparar e injetar TREMFYA® usando a caneta aplicadora preenchida.

Leia estas Instruções de Uso antes de usar a caneta aplicadora preenchida de TREMFYA® e sempre que receber uma nova caneta aplicadora preenchida. Pode haver novas informações. Este manual de instruções não substitui uma conversa com seu médico sobre sua condição médica ou seu tratamento.

Por favor, leia atentamente as instruções de aplicação antes de iniciar a injeção do medicamento e discuta quaisquer dúvidas que possa ter com seu médico ou enfermeiro.

Cada caneta aplicadora preenchida de TREMFYA® só pode ser usada uma única vez. Descarte a caneta aplicadora preenchida usada (ver Etapa 4) após uma dose, mesmo que ainda contenha medicamento nela. Não reutilize sua caneta aplicadora preenchida.



Informação de armazenamento

Armazenar em geladeira de 2°C à 8°C. **Não congelar.**

Não agitar a caneta aplicadora preenchida.

Mantenha a caneta aplicadora preenchida na embalagem original para protegê-la da luz e de danos físicos.

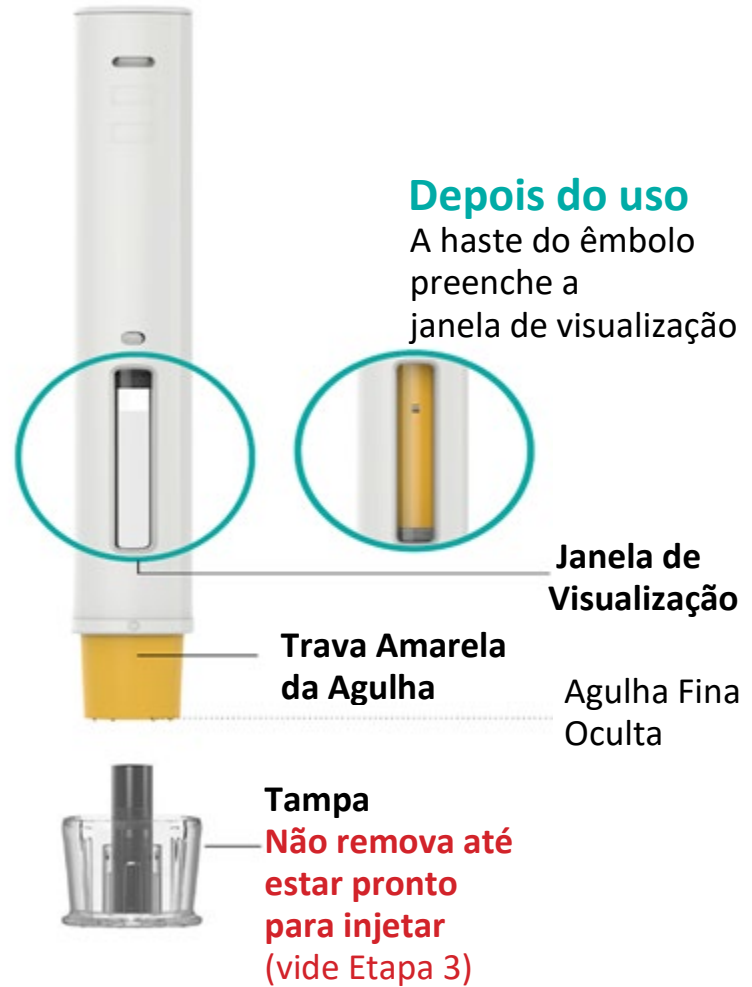
Mantenha TREMFYA® e todos os medicamentos fora do alcance de crianças

Visão geral da caneta aplicadora preenchida de 200mg

Antes do uso

Depois do uso

A haste do êmbolo preenche a janela de visualização



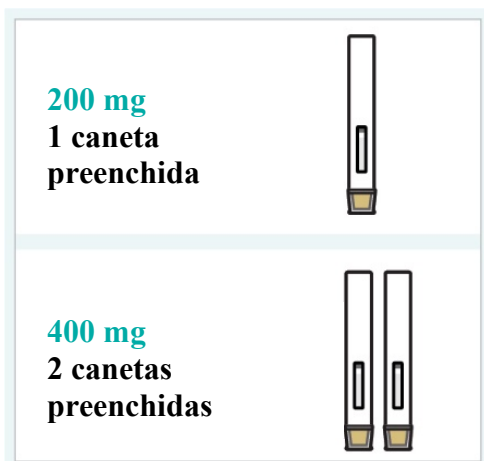
Você precisará de:

- 1 ou 2 canetas preenchidas com base na dose prescrita pelo seu médico

A embalagem não contém:

- Algodão higienizante com álcool
- Bolas de algodão ou compressas de gaze
- Curativos adesivos
- Recipiente para objetos cortantes (vide Etapa 4)

1. Preparação



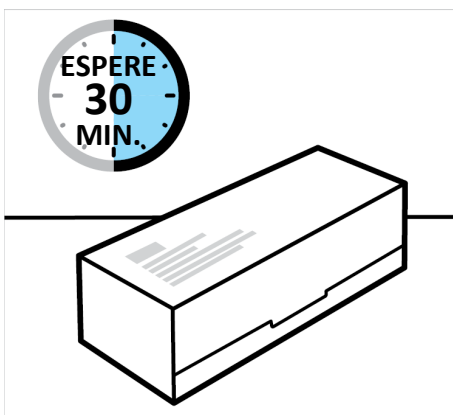
Verifique a sua dose para ver se necessita utilizar 1 ou 2 canetas preenchidas e inspecione a(s) embalagem(s).

Retire a(s) embalagem(s) com a caneta aplicadora preenchida da geladeira.

Verifique a data de validade ('VAL') na embalagem.

Não utilize a caneta aplicadora preenchida se a data de validade estiver vencida ou se a embalagem estiver violada.

Em caso de dúvida ou identificação de algum problema relacionado ao medicamento, entre em contato com seu médico ou farmacêutico para instruções de como proceder.

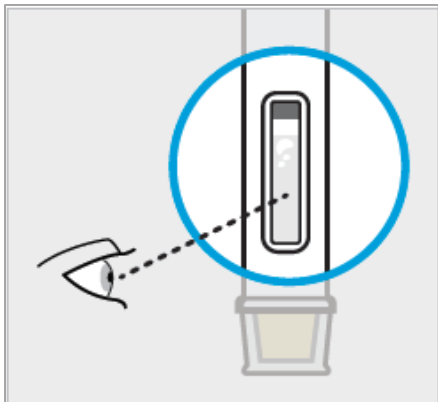


Deixe que TREMFYA® chegue à temperatura ambiente

Deixe o cartucho sobre uma superfície plana à temperatura ambiente por aproximadamente **30 minutos** antes do uso.

Não aqueça a caneta aplicadora preenchida de nenhum outro modo.

2. Preparo para injeção



Inspecione o líquido na janela de visualização para ver que é incolor a amarelo-claro

Retire a caneta aplicadora preenchida da embalagem.

Verifique o líquido pela janela de visualização. Ele deve ser incolor a amarelo-claro e pode conter pequenas partículas brancas ou claras. Você também poderá ver bolhas de ar. Isso é normal.

Não injete se o líquido:

- estiver turvo ou
- descolorido ou
- tiver partículas grandes

Em caso de dúvida ou identificação de algum problema relacionado ao medicamento, entre em contato com seu médico ou farmacêutico para instruções de como proceder.



Escolha o local da injeção

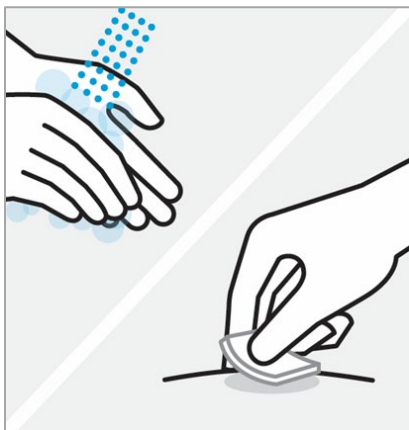
Escolha entre as seguintes áreas para a injeção:

- Frente das coxas
- Região inferior da barriga (abdômen inferior). **Não** use a área de 5 centímetros ao redor do umbigo.
- Parte de trás dos braços (se o cuidador estiver aplicando a injeção em você)

Se você precisar administrar 2 injeções para completar a dose, escolha áreas diferentes ou deixe pelo menos 5 centímetros entre os locais de injeção.

Não injete na pele se ela estiver sensível, machucada, vermelha, escamosa, espessa ou dura.

Evite áreas com cicatrizes ou estrias.



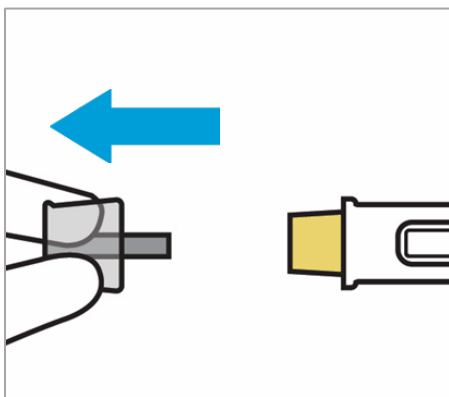
Lave as mãos e limpe o local da injeção

Lave bem as mãos com sabão e água morna.

Limpe o local da injeção escolhido com um algodão higienizante com álcool e deixe secar.

Não toque, ventile ou assopre no local da injeção depois de limpá-lo.

3. Injetar TREMFYA® usando a caneta aplicadora preenchida



Remova a tampa quando estiver pronto para injetar

Não Toque Na Trava Amarela Da Agulha!
Isso pode iniciar a injeção e você não receberá a dose.

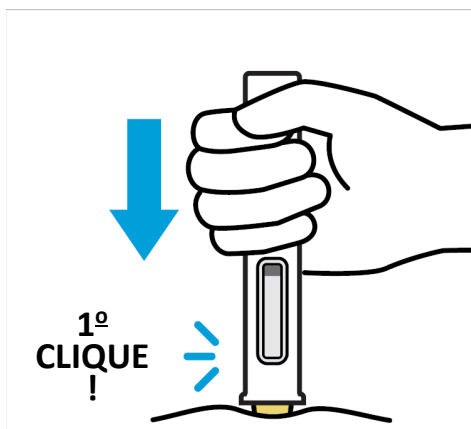
Puxe a tampa para fora na direção horizontal. É normal ver algumas gotas de líquido.

Injete **TREMFYA**® dentro de 5 minutos após remover a tampa.

Não coloque a tampa de volta, isto pode danificar a agulha.

Não use a caneta aplicadora preenchida se ela tiver caído após a remoção da tampa.

Em caso de dúvida ou identificação de algum problema relacionado ao medicamento, entre em contato com seu médico ou farmacêutico para instruções de como proceder.



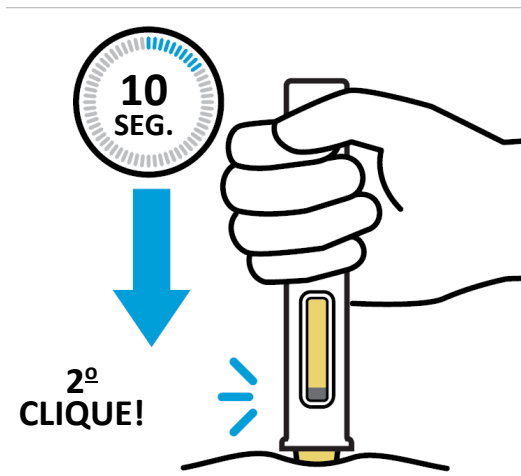
Posicione a caneta aplicadora preenchida reta no local da injeção e depois aperte e segure a caneta aplicadora preenchida

Não Levante A Caneta Aplicadora Preenchida Durante a Injeção!
Caso você levante, a trava amarela da agulha irá travar e a dose completa não será administrada.

Posicione a caneta aplicadora preenchida reta no local da injeção com a trava amarela da agulha pressionada contra a pele e janela de visualização voltada para você.

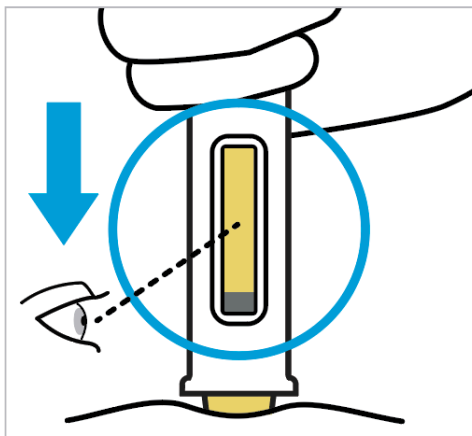
Pressione a caneta aplicadora preenchida e mantenha-a pressionada contra a pele.

Você ouvirá o primeiro clique.



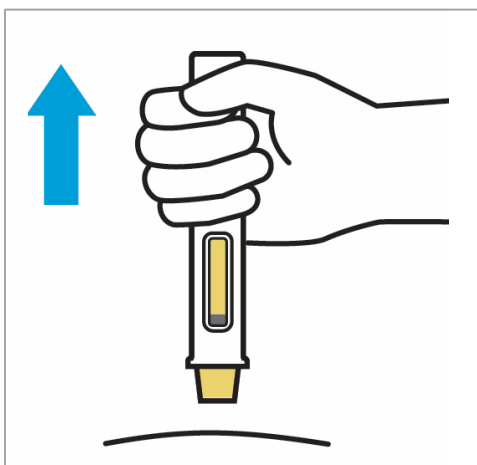
Continue pressionando a caneta aplicadora preenchida firmemente contra a pele por aproximadamente 10 segundos para ouvir um segundo clique

O processo está quase concluído.



Continue pressionando firmemente contra a pele e confira se a injeção está concluída

A injeção estará completa quando a haste do êmbolo parar de se mover e preencher a janela de visualização.



Levante na direção vertical.

Se a dose prescrita necessitar de duas injeções, repita os Passos 2 a 4 com a segunda caneta preenchida.

4. Depois da injeção



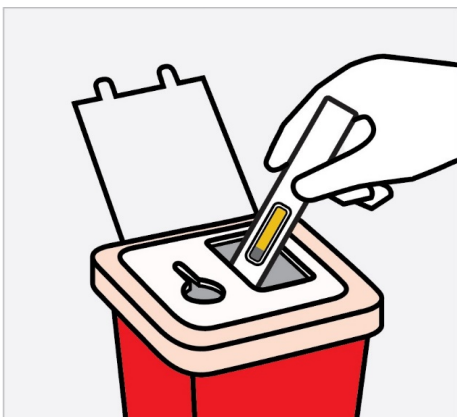
Verifique o local da injeção

Pode haver uma pequena quantidade de sangue ou líquido no local da injeção.

Mantenha pressão sobre o local da injeção com uma bola de algodão ou compressa de gaze até que o sangramento pare.

Não esfregue o local da injeção. Se necessário, cubra o local da injeção com um curativo.

Agora a injeção está completa!



Descarte a caneta aplicadora preenchida e a tampa usadas

Coloque a caneta e a tampa usadas em um recipiente para descarte de objetos cortantes imediatamente após o uso.

Certifique-se de descartar o recipiente de acordo com as orientações do seu médico ou enfermeiro quando ele estiver cheio.

Não jogue fora (descarte) sua caneta aplicadora preenchida em seu lixo doméstico.

Não recicle seu recipiente de descarte de objetos cortantes usado.

Caneta aplicadora preenchida de 45 mg



EQUIPAMENTO DE USO ÚNICO

Importante

TREMFYA[®] é apresentado na forma de uma caneta aplicadora preenchida de uso único que permite que você selecione a dose específica para o paciente e prescrita pelo médico.

Caso o paciente não esteja seguro quanto a dose correta, informe-o para contatar o médico antes que seja realizada a injeção.

Caso o médico decida que um cuidador seja capaz de aplicar suas injeções de **TREMFYA**[®] em casa, o cuidador deverá receber treinamento sobre a forma correta de preparar e injetar **TREMFYA**[®] antes de usar a caneta aplicadora preenchida. Se o cuidador ainda não foi treinado, ou tem alguma dúvida, oriente-o a buscar o médico.

Leia estas Instruções de Uso antes de usar a caneta aplicadora preenchida de **TREMFYA**[®] e sempre que receber uma nova caneta aplicadora preenchida. Pode haver novas informações.

Este manual de instruções não substitui uma conversa com o médico sobre a condição médica do paciente ou seu tratamento.

Cada caneta aplicadora preenchida de **TREMFYA**[®] só pode ser usada uma única vez. Descarte a caneta aplicadora preenchida usada após uma dose, mesmo que ainda contenha medicamento nela.

Não reutilize a caneta aplicadora preenchida.



Informação de armazenamento

Armazenar em geladeira de 2°C à 8°C.

Não congelar a caneta aplicadora preenchida.

Não agitar a caneta aplicadora preenchida.

Mantenha a caneta aplicadora preenchida na embalagem original para protegê-la da luz e de danos físicos.

Mantenha TREMFYA[®] e todos os medicamentos fora do alcance de crianças.

Visão geral da caneta aplicadora preenchida de 45 mg / 0,45 mL.



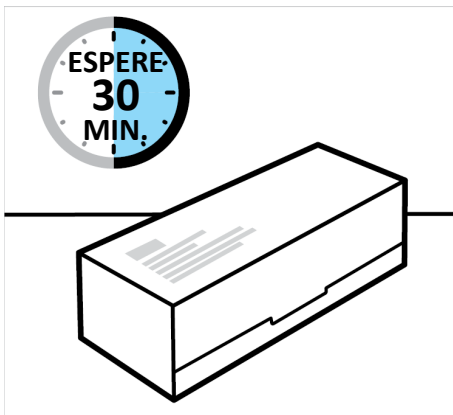
Você precisará de:

- Caneta preenchida

Não fornecido na caixa da caneta preenchida:

- Cotonete higienizante com álcool
- Bolas de algodão ou gaze
- Curativos adesivos
- Recipiente para objetos cortantes

1. Preparação



Deixe que TREMFYA® chegue à temperatura ambiente e inspecione o cartucho.

Remova o cartucho da geladeira e deixe-o sobre uma superfície plana à temperatura ambiente por aproximadamente **30 minutos** antes do uso.

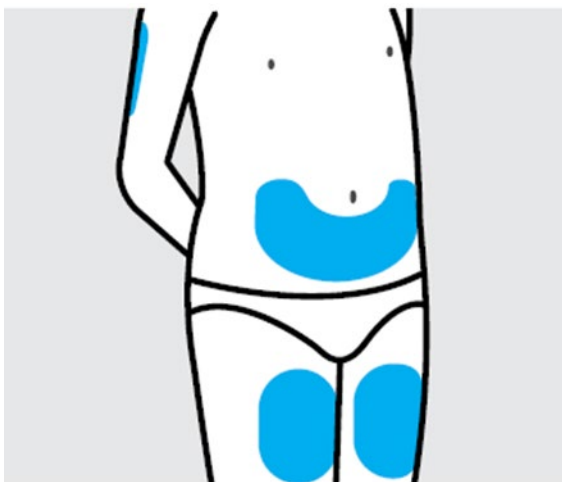
Não aqueça a caneta aplicadora preenchida de nenhum outro modo.

Verifique a data de validade ('VAL') na embalagem.

Não use a caneta aplicadora preenchida se a data de validade estiver vencida ou se a embalagem estiver violada.

Em caso de dúvida ou identificação de algum problema relacionado ao medicamento, entre em contato com seu médico ou farmacêutico para instruções de como proceder.

2. Preparo para injeção



Escolha o local da injeção

Escolha entre as seguintes áreas para a injeção:

- Frente das coxas
- Região inferior da barriga (abdômen inferior), evitando a área de 5 centímetros ao redor do umbigo.
- Parte de trás dos braços

Não injete na pele tenra, ferida, vermelha, escamosa, dura, espessa, com cicatrizes ou afetada pela psoríase.

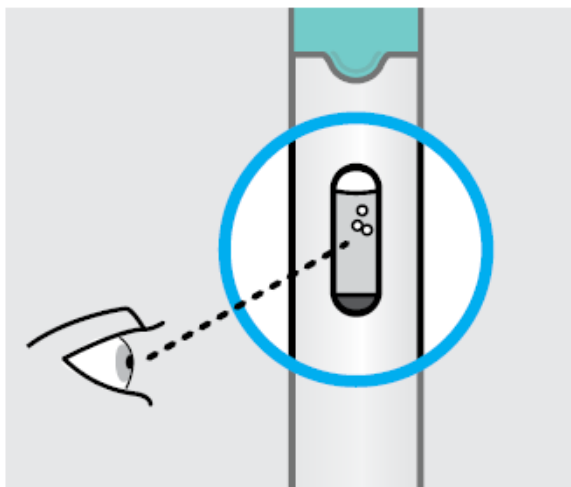


Lave as mãos e limpe o local da injeção

Lave bem as mãos com sabão e água morna.

Limpe o local da injeção escolhido com um algodão/cotonete higienizante com álcool e deixe secar ao ar.

Não toque, ventile ou assopre no local da injeção depois de limpá-lo.



Inspecione o líquido na janela de visualização

Retire a caneta aplicadora preenchida da embalagem.

Verifique o líquido pela janela de visualização. Ele deve ser claro e incolor a amarelo-claro e pode conter pequenas partículas brancas ou claras. Você também poderá ver bolhas de ar. Isso é normal.

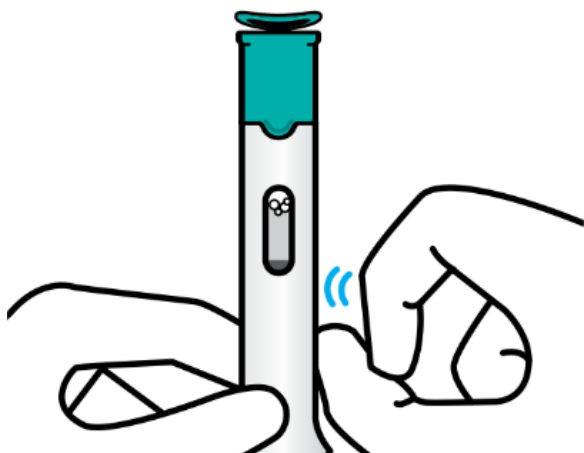
Não injete se o líquido:

- estiver turvo ou
- descolorido ou
- tiver partículas grandes

Em caso de dúvida ou identificação de algum problema relacionado ao medicamento, entre em contato com seu médico ou farmacêutico para instruções de como proceder.

3. Remova as bolhas de ar

Deixe a caneta preenchida apontada para cima durante este passo

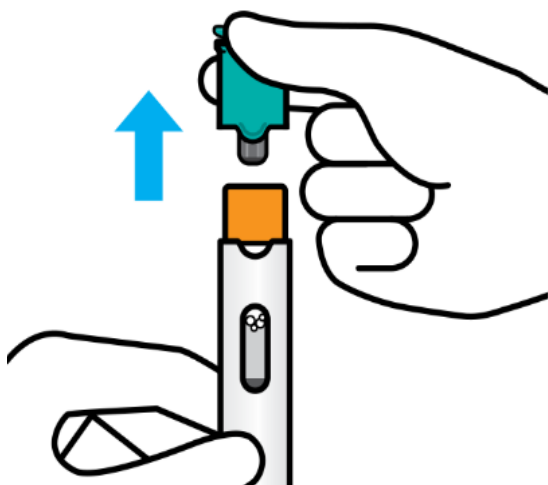


Dar leves batidas na caneta aplicadora preenchida para mover bolhas de ar para cima mesmo se você não ver bolhas de ar

Segure a caneta aplicadora preenchida com a tampa verde-azulada apontada para cima.

Dê leves batidas perto da janela de visualização. Isso fará com que quaisquer bolhas de ar se elevem até o topo.

Não inverta a caneta aplicadora preenchida para baixo até que as bolhas de ar sejam removidas.



Remova a tampa

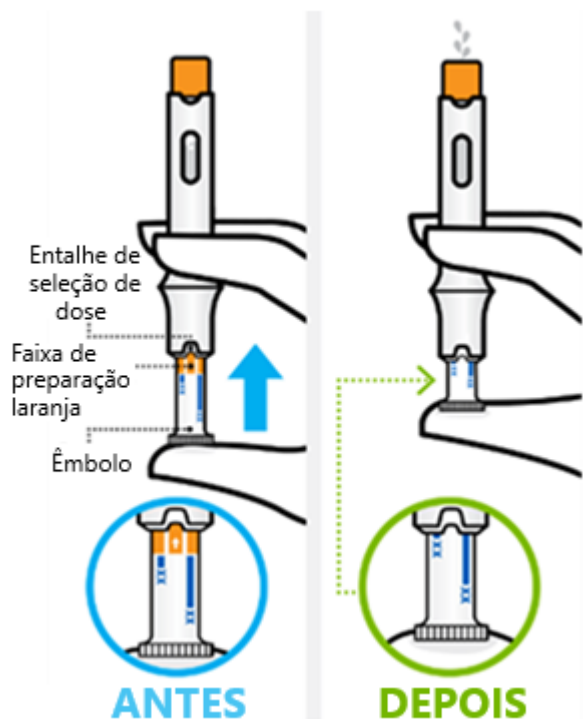
Continue segurando a caneta aplicadora preenchida com a tampa verde-azulada apontada para cima, então **puxe** a tampa para remover.

Deixe as mãos longe do protetor laranja da agulha após a tampa ser removida.

Empurrar o protetor da agulha muito cedo pode travar a caneta aplicadora preenchida e não ser capaz de administrar a dose.

Não coloque a tampa novamente na caneta aplicadora preenchida, pois essa ação pode danificar a agulha.

Não use a caneta aplicadora preenchida caso ela tenha caído após remover a tampa. Em caso de dúvida ou identificação de algum problema relacionado ao medicamento, entre em contato com seu médico ou farmacêutico para instruções de como proceder.



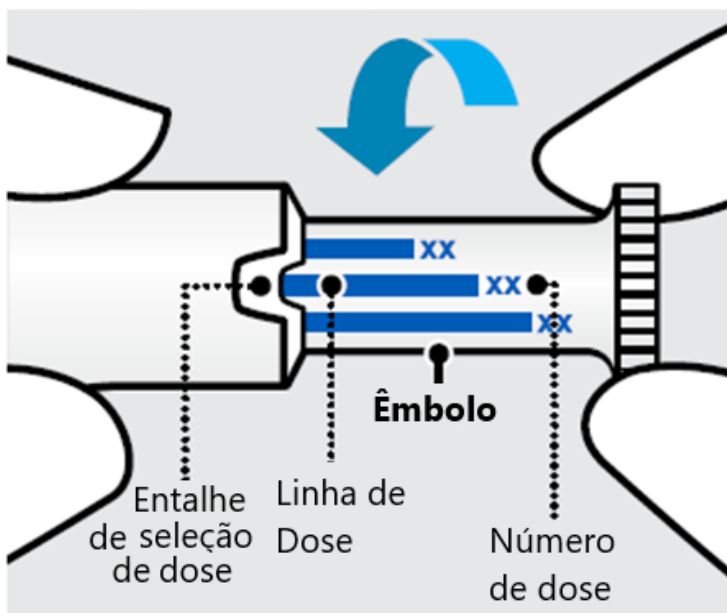
Pressione o êmbolo até parar para empurrar as bolhas de ar para fora

Continue segurando a caneta aplicadora preenchida com o protetor laranja da agulha apontado para cima.

Confirme que as bolhas de ar foram removidas analisando se a faixa de preparação laranja não está mais visível no entalhe de seleção de dose.

O líquido pode esguichar para fora. Isso é normal.

4. Ajustar a dose



Gire o êmbolo para ajustar a dose

Gire o êmbolo até que a linha da dose e o número da dose que correspondam a dose prescrita (veja tabelas abaixo) está no entalhe de seleção de dose conforme ilustrado na imagem acima.

Se a dose prescrita estiver entre:

- 20 mg a 45 mg. Você precisará de 1 caneta aplicadora preenchida de 45 mg / 0,45 mL para receber a dose total. Veja Tabela A.
- 50 mg a 90 mg. Você precisará de 2 canetas aplicadoras preenchidas de 45 mg / 0,45 mL para receber a dose total. Veja Tabela B.

Tabela A: 1 caneta aplicadora preenchida de 45 mg / 0,45 mL.

Dose total de 20 mg a 45 mg.

Dose prescrita	Gire o êmbolo para:
20 mg	20
25 mg	25
30 mg	30
35 mg	35
40 mg	40
45 mg	45

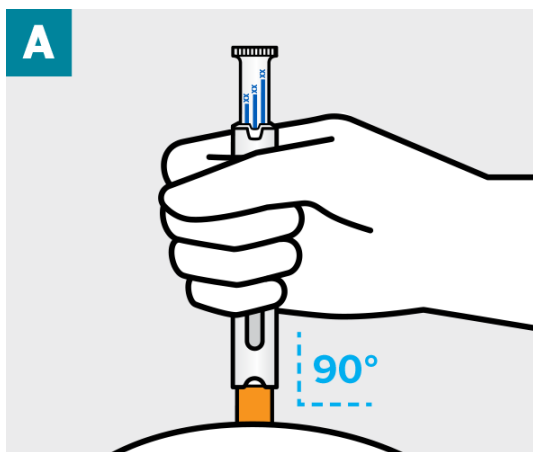
Tabela B: 2 canetas aplicadoras preenchidas de 45 mg / 0,45 mL.

Dose total de 50 mg a 90 mg.

Dose prescrita	Caneta 1	Caneta 2
	Gire o êmbolo para:	Gire o êmbolo para:
50 mg	25	25
55 mg	30	25
60 mg	30	30
65 mg	35	30
70 mg	35	35
75 mg	40	35
80 mg	40	40
85 mg	45	40
90 mg	45	45

5. Injetar TREMFYA®

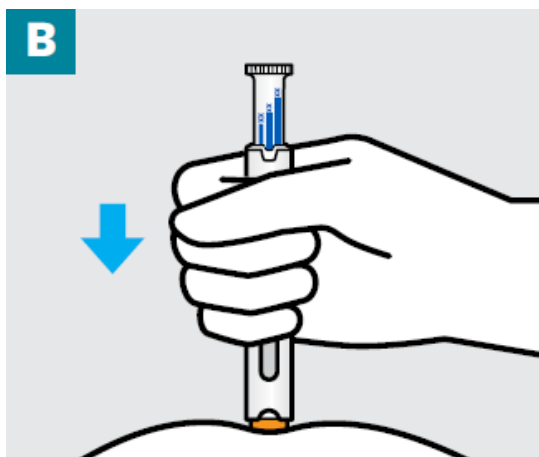
Leia todos os sub-passos de A até D antes de injetar.



Posicione a caneta aplicadora preenchida direto no local de injeção

Posicione a caneta aplicadora preenchida direto no local de injeção com o protetor laranja da agulha contra a pele e a janela de visualização voltada para você.

Continue a segurar a caneta aplicadora preenchida contra a pele.

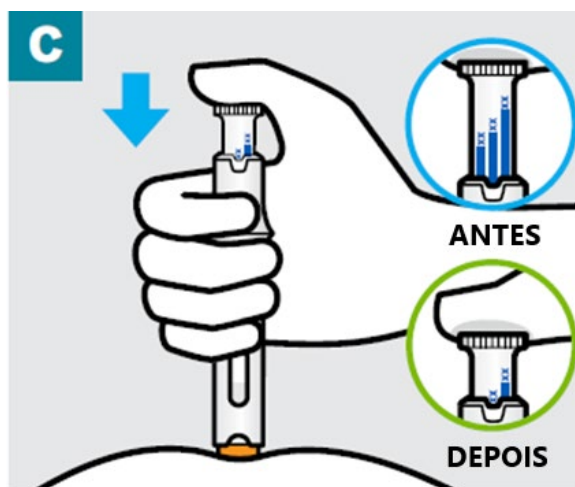


Empurre a caneta aplicadora preenchida para inserir a agulha dentro da pele e a segure na posição

Ainda **não** pressione o êmbolo.

Não levante a caneta aplicadora preenchida da pele.

Empurre a caneta aplicadora preenchida na pele até que o protetor laranja da seringa parar de inserir a agulha na pele. Um pouco de laranja ainda estará aparecendo.

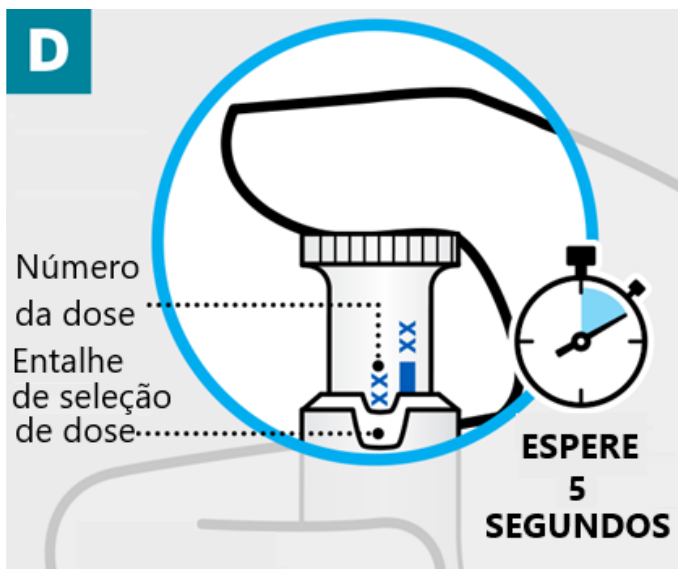


Pressione o êmbolo devagar até o final até que pare de injetar TREMFYA®

Não levante a caneta aplicadora preenchida da pele durante a injeção, pois o protetor laranja da agulha irá travar, e você não conseguirá administrar a dose completa.

Você vai sentir um pouco de resistência enquanto você pressiona o êmbolo. Isso é normal.

Caso uma dose pequena for ajustada, o êmbolo vai mover apenas uma distância curta.



Segure e confirme que a injeção foi completa

Segure a caneta aplicadora preenchida na posição e continue empurrando contra a pele por **5 segundos**.

Confirme se a injeção foi completa checando que:

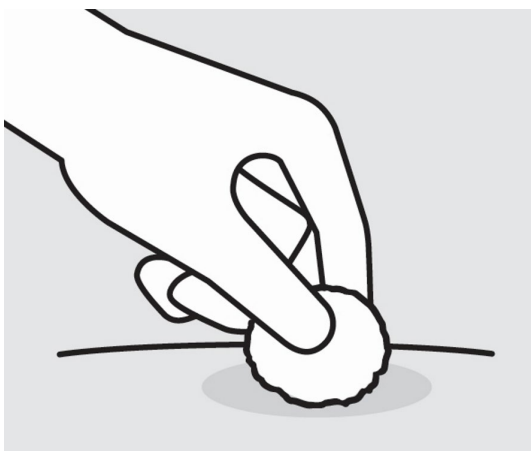
- 1) você não consegue mais pressionar o êmbolo;
- 2) a linha azul de dose selecionada não está mais visível;
- 3) apenas o número da dose selecionada está visível no entalho de seleção de dose.

Após confirmação, levante a caneta aplicadora preenchida da pele.

O protetor laranja da agulha vai se estender e travar.

É normal ver um pouco de líquido presente na janela de visualização.

6. Depois da injeção



Verifique o local da injeção

Pode haver uma pequena quantidade de sangue ou líquido no local da injeção. Mantenha uma leve pressão sobre o local da injeção com uma bola de algodão ou compressa de gaze até que o sangramento pare.

Não esfregue o local da injeção.

Se necessário, cubra o local da injeção com um curativo.



Descarte a caneta aplicadora preenchida

Coloque a caneta e a tampa usadas em um recipiente para descarte de objetos cortantes imediatamente após o uso.

Não jogue fora (descarte) sua caneta aplicadora preenchida em seu lixo doméstico.

Não recicle seu recipiente de descarte de objetos cortantes usado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

A reação adversa medicamentosa mais comum foi infecção do trato respiratório superior (a partir de 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, colite ulcerativa e doença de Crohn.

Tabela de reações adversas

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), ASTRO, GALAXI 2, GALAXI 3 e GRAVITI) em 6.257 pacientes, incluindo 2.711 com psoríase em placas, 1.229 pacientes com artrite psoriásica, 1.228 pacientes com colite ulcerativa e 1089 pacientes com doença de Crohn. A duração da exposição à **TREMFYA**[®] é apresentada na Tabela 24.

Tabela 24: Exposição a longo prazo de TREMFYA[®] em estudos de Fase 2 e Fase 3	
Duração da exposição	Número de pacientes

≥ 1 ano	4.632 ^a
≥ 2 anos	1.953 ^b
≥ 3 anos	1.482 ^c
≥ 4 anos	1.393 ^c
≥ 5 anos	950 ^c
^a estudos de psoríase em placas, artrite psoriásica, colite ulcerativa e doença de Crohn. ^b estudos de psoríase em placas e artrite psoriásica. ^c estudos de psoríase em placas.	

A Tabela 25 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 25: 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	Comum	Erupção cutânea
	Incomum	Urticária
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo	Comum	Artralgia
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Comum	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 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 26). 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 26: 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 4 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 transitente 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 guselcumabe.

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.

No estudo clínico de manutenção de fase 3 para 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.

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.

- Imunogenicidade

A imunogenicidade de guselcumabe foi avaliada utilizando um imunoensaio 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 agrupadas de fase 2 e 3 em pacientes com colite ulcerativa que foram tratados com indução intravenosa seguida de manutenção subcutânea, 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. Na análise de Fase 3 até a Semana 24 em pacientes com colite ulcerativa que foram tratados com indução subcutânea seguida de manutenção subcutânea, 9% (n=24) dos pacientes tratados com guselcumabe desenvolveram anticorpos antidroga. Dos pacientes que desenvolveram anticorpos antidroga, 13% (n=3) tinham anticorpos que foram classificados como anticorpos neutralizantes, o que equivale a 1% dos indivíduos tratados com guselcumabe. Os anticorpos antidroga não foram associados a uma menor eficácia ou ao desenvolvimento de reações no local da injeção.

Nas análises agrupadas 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.

No estudo PROTOSTAR, 18% (n=21) dos indivíduos pediátricos com psoríase em placas tratados com **TREMFYA**[®] desenvolveram anticorpos antidroga até a semana 44. Dos indivíduos que desenvolveram anticorpos antidroga, nenhum apresentou anticorpos classificados como neutralizantes. Anticorpos a guselcumabe não foram associados com alterações em farmacocinéticas, eficácia clínica ou desenvolvimento de reações no local da injeção. Entretanto, o baixo número de indivíduos que foram positivos para anticorpos a guselcumabe é muito pequeno para conclusões definitivas sobre o impacto na eficácia e segurança de guselcumabe.

População pediátrica

Psoríase em placas

TREMFYA[®] foi avaliado em um estudo clínico com controle ativo e placebo em indivíduos pediátricos com psoríase em placa moderada a grave (PROTOSTAR). Esse estudo clínico avaliou a segurança por até 52 semanas em 120 indivíduos de 6 a 17 anos de idade. O perfil de segurança de **TREMFYA**[®] neste estudo foi consistente com o perfil de segurança relatado nos estudos de psoríase em placa em adultos.

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 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

Embalado (emb. primária) por:

Cilag AG – Schaffhausen – Suíça

Embalado (emb. secundária) por:

Cilag AG – Schaffhausen – Suíça

OU

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. - São José dos Campos – SP

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 30/03/2026.



EUPI 2510

CCDS 2505

USPI 2411

VPS PFP TV10.0

HISTÓRICO DE BULAS										Johnson & Johnson Innovative Medicine
Dados da submissão eletrônica			Dados da petição que altera bula				Dados das alterações de bulas			
Produto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
Tremfya PFP (guselcumabe)	26/11/2020	4171670/20-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	13/1/2020	0140337/20-1	1519 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Apresentação Comercial	14/9/2020	Bula Inicial da nova apresentação	VP_PFP TV 1.0/VPS_PFP TV 1.0	100 MG SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 1 ML ACOP EM CAN APLI
Tremfya PFP (guselcumabe)	31/12/2020	4651822/20-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	31/12/2020	4651822/20-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	31/12/2020	VP: 4 e 6 VPS: 5 e 8	VP_PFP TV 2.0/VPS_PFP TV 2.0	100 MG SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 1 ML ACOP EM CAN APLI
Tremfya PFP (guselcumabe)	19/8/22	4577201/22-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	19/8/22	4577201/22-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	19/8/22	VP: 4, 6 e 8 VPS: 2, 3, 5, 6, 8, 9 e 10	VP_PFP TV 3.0/VPS_PFP TV 3.0	100 MG SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 1 ML ACOP EM CAN APLI
Tremfya PFP (guselcumabe)	20/9/23	1002416/23-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	19/9/23	0991821/23-3	11979 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 41. Alteração de instalação de fabricação do produto terminado - Menor (*)	19/9/23	VP: Dizeres legais VPS: Dizeres legais	VP_PFP TV 4.0/VPS_PFP TV 4.0	100 MG SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 1 ML ACOP EM CAN APLI
Tremfya PFP (guselcumabe)	5/11/24	1528652/24-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	26/4/24	0562857/24-1 0562876/24-8	11967 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77a. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica 11922 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 36. Alteração da descrição ou composição do produto terminado - Maior	4/11/24	VP: Apresentações, 1, 2, 4, 6, 8 e Dizeres Legais VPS: Apresentações, 1, 2, 3, 5, 6, 8, 9, 10 e Dizeres Legais	VP_PFP TV 5.0/VPS_PFP TV 5.0	100 MG SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 1 ML ACOP EM CAN APLI 200 MG SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 2 ML ACOP EM CAN APLI
Tremfya PFP (guselcumabe)	25/3/25	0407668/25-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	17/7/24	0969684/24-9 0969034/24-4	11967 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77a. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica 11966 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 76. Alteração de posologia	24/3/25	VP: 1, 2, 4, 5, 6, 8 e Dizeres Legais VPS: 1, 2, 3, 6, 7, 8, 9 e Dizeres Legais	VP_PFP TV 6.0/VPS_PFP TV 6.0	100 MG SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 1 ML ACOP EM CAN APLI 200 MG SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 2 ML ACOP EM CAN APLI
Tremfya PFP (guselcumabe)	7/4/25	0478352/25-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	7/4/25	0478352/25-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	7/4/25	VP: 4, 5 e Dizeres Legais VPS: 3, 5, 7, 8, 9 e Dizeres Legais	VP_PFP TV 7.0/VPS_PFP TV 7.0	100 MG SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 1 ML ACOP EM CAN APLI
Tremfya PFP (guselcumabe)	23/09/2025	1260172/25-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	23/09/2025	1260172/25-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	23/09/2025	VP: 4, e Dizeres Legais VPS: 5 e Dizeres Legais	VP_PFP TV 8.0/VPS_PFP TV 8.0	100 MG SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 1 ML ACOP EM CAN APLI
Tremfya PFP (guselcumabe)	14/01/2026	0040219/26-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	13/12/2023	1716061/24-8	11966 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 76. Alteração de posologia	22/12/2025	VP: 6 e 8 VPS: 2, 3, 8 e 9	VP_PFP TV 9.0/VPS_PFP TV 9.0	100 MG SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 1 ML ACOP EM CAN APLI 200 MG SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 2 ML ACOP EM CAN APLI
Tremfya PFP (guselcumabe)	14/01/2026	0040219/26-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	14/01/2026	0040219/26-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	14/01/2026	VP: 4, 6 e 8 VPS: 2, 3, 8 e 9	VP_PFP TV 9.0/VPS_PFP TV 9.0	100 MG SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 1 ML ACOP EM CAN APLI 200 MG SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 2 ML ACOP EM CAN APLI
Tremfya PFP (guselcumabe)	30/03/2026	xxxxxxxx/xx-x	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	03/02/2025	0155168/25-0	11969 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77c. Ampliação de uso	30/03/2026	VP: Identificação do Medicamento, 1, 6 e 8 VPS: Identificação do Medicamento, 1, 2, 3, 8 e 9	VP_PFP TV 10.0/VPS_PFP TV 10.0	45 MG SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 0,45 ML ACOP EM CAN APLI
Tremfya PFP (guselcumabe)	30/03/2026	xxxxxxxx/xx-x	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	03/02/2025	0155231/25-7	11969 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77c. Ampliação de uso	30/03/2026	VP: Identificação do Medicamento, 1, 6 e 8 VPS: Identificação do Medicamento, 1, 2, 3, 8 e 9	VP_PFP TV 10.0/VPS_PFP TV 10.0	45 MG SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 0,45 ML ACOP EM CAN APLI
Tremfya PFP (guselcumabe)	30/03/2026	xxxxxxxx/xx-x	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	03/02/2025	0155216/25-3	11922 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 36. Alteração da descrição ou composição do produto terminado - Maior	30/03/2026	VP: Identificação do Medicamento, 1, 6 e 8 VPS: Identificação do Medicamento, 1, 2, 3, 8 e 9	VP_PFP TV 10.0/VPS_PFP TV 10.0	45 MG SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 0,45 ML ACOP EM CAN APLI

TREMFYA[®]
(guselcumabe)
seringa preenchida

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

solução injetável

100 mg/1,0 mL

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Tremfya®

Solução Injetável

guselcumabe

APRESENTAÇÕES

Solução injetável que contém 100 mg de guselcumabe em 1,0 mL em 1 seringa preenchida.

Solução injetável que contém 200 mg de guselcumabe em 2,0 mL em 1 seringa preenchida.

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO

USO PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS COM 70 KG OU MAIS

COMPOSIÇÃO

Cada mL de **TREMFYA®** contém 100 mg de guselcumabe.

Excipientes: histidina, cloridrato de histidina monoidratado, sacarose, polissorbato 80 e água para injetáveis.

Cada 2 mL de **TREMFYA®** contém 200 mg de guselcumabe.

Excipientes: histidina, cloridrato de histidina monoidratado, sacarose, polissorbato 80 e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Psoríase em placas

TREMFYA® é indicado para o tratamento de pacientes adultos com psoríase moderada a grave que são candidatos a tratamento sistêmico ou fototerapia.

TREMFYA® é indicado para o tratamento de pacientes pediátricos (12 anos ou mais) com psoríase moderada a grave nos quais a condição não pode ser adequadamente controlada com tratamentos tópicos e/ou fototerapia.

Artrite Psoriásica

TREMFYA®, sozinho ou em combinação com metotrexato (MTX), é indicado para o tratamento da artrite psoriásica ativa em pacientes adultos e pediátricos (12 anos ou mais) que tiveram uma resposta inadequada ou que foram intolerantes a uma terapia prévia com medicamentos antirreumáticos modificadores do curso da doença (MMCDs).

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).

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.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia clínica

Psoríase em placa (Adultos)

A eficácia e a segurança do guselcumabe foram avaliadas em quatro estudos de Fase 3 randomizados, duplo-cegos e com placebo e/ou controles ativos, (VOYAGE 1, VOYAGE 2, NAVIGATE e ORION), realizados em pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave, que eram candidatos a fototerapia ou terapia sistêmica.

- VOYAGE 1 e VOYAGE 2

Dois estudos (VOYAGE 1 e VOYAGE 2) avaliaram a eficácia e segurança de guselcumabe *versus* placebo e adalimumabe em 1.829 pacientes adultos. Os pacientes randomizados para guselcumabe (N=825) receberam 100 mg nas Semanas 0 e 4, e a cada 8 semanas posteriormente até a Semana 48 (VOYAGE 1) e até a Semana 20 (VOYAGE 2). Os pacientes randomizados para adalimumabe (N=582) receberam 80 mg na Semana 0 e 40 mg na Semana 1, seguidos de 40 mg em semanas alternadas (a cada 2 semanas) até a Semana 48 (VOYAGE 1) e a Semana 23 (VOYAGE 2). Em ambos os estudos, os pacientes randomizados para placebo (N=422) receberam guselcumabe 100 mg nas Semanas 16, 20 e a cada 8 semanas posteriormente. No VOYAGE 1, todos os pacientes, incluindo os randomizados para adalimumabe na Semana 0, começaram a receber guselcumabe sem cegamento na Semana 52, a cada 8 semanas. No VOYAGE 2, os pacientes randomizados para guselcumabe na Semana 0, que eram respondedores ao Índice de Gravidade da Psoríase por Área (PASI) 90 na Semana 28, foram novamente randomizados para continuar o tratamento com guselcumabe a cada 8 semanas (tratamento de manutenção) ou para receber placebo (tratamento de descontinuação). Os pacientes descontinuados reiniciaram o tratamento com guselcumabe (administrações no tempo de reinício do tratamento, 4 semanas depois e a cada 8 semanas posteriormente) quando tiveram uma perda de pelo menos 50% da melhora no PASI na Semana 28. Pacientes randomizados para adalimumabe na Semana 0, que eram não-responsivos ao PASI 90, receberam guselcumabe nas Semanas 28, 32 e posteriormente a cada 8 semanas. No VOYAGE 2, todos os pacientes começaram a receber guselcumabe sem cegamento a cada 8 semanas na Semana 76.

As características basais da doença eram consistentes entre as populações estudadas no VOYAGE 1 e 2, com uma mediana de Área de Superfície Corporal (ASC) de 22% e 24%, uma mediana do escore PASI basal de 19 em ambos os estudos, uma mediana do Índice de Qualidade de Vida relacionada à Dermatologia (DLQI) basal de 14 e 14,5, um escore grave da Avaliação Global do Investigador (IGA) basal para 25% e 23% dos pacientes, e antecedentes de artrite psoriásica em 19% e 18% dos pacientes, respectivamente.

De todos os pacientes incluídos no VOYAGE 1 e 2, 32% e 29% não haviam recebido terapia sistêmica convencional previamente nem terapia biológica, 54% e 57% haviam recebido fototerapia prévia e 62% e 64% haviam recebido terapia sistêmica convencional prévia,

respectivamente. Em ambos os estudos, 21% haviam recebido terapia biológica prévia, incluindo 11% que havia recebido pelo menos um agente anti-fator de necrose tumoral alfa (TNF α) e aproximadamente 10% que haviam recebido um agente anti-IL-12/IL-23.

A eficácia do guselcumabe foi avaliada em relação à doença cutânea global, doença local (couro cabeludo, mão e pé e unhas), qualidade de vida e resultados reportados pelos pacientes. Os desfechos co-primários no VOYAGE 1 e 2 foram a proporção de pacientes que alcançaram uma pontuação IGA livre de doença ou doença mínima (IGA 0/1) e uma resposta PASI 90 na Semana 16 *versus* placebo (ver Tabela 1).

- Doença cutânea global

O tratamento com guselcumabe resultou em melhoras significativas nas medidas da atividade da doença, em comparação com o placebo e adalimumabe na Semana 16 e em comparação com adalimumabe nas Semanas 24 e 48. Os principais resultados de eficácia para os desfechos primários e secundários mais relevantes do estudo são apresentados na Tabela 1 abaixo.

Tabela 1: Resumo das Respostas Clínicas nos Estudos VOYAGE 1 e VOYAGE 2

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

^a p < 0,001 para comparações entre guselcumabe e o placebo.

^b p < 0,001 para comparações entre guselcumabe e adalimumabe para os desfechos secundários mais relevantes.

^c p < 0,001 para comparações entre guselcumabe e o placebo para os desfechos co-primários.

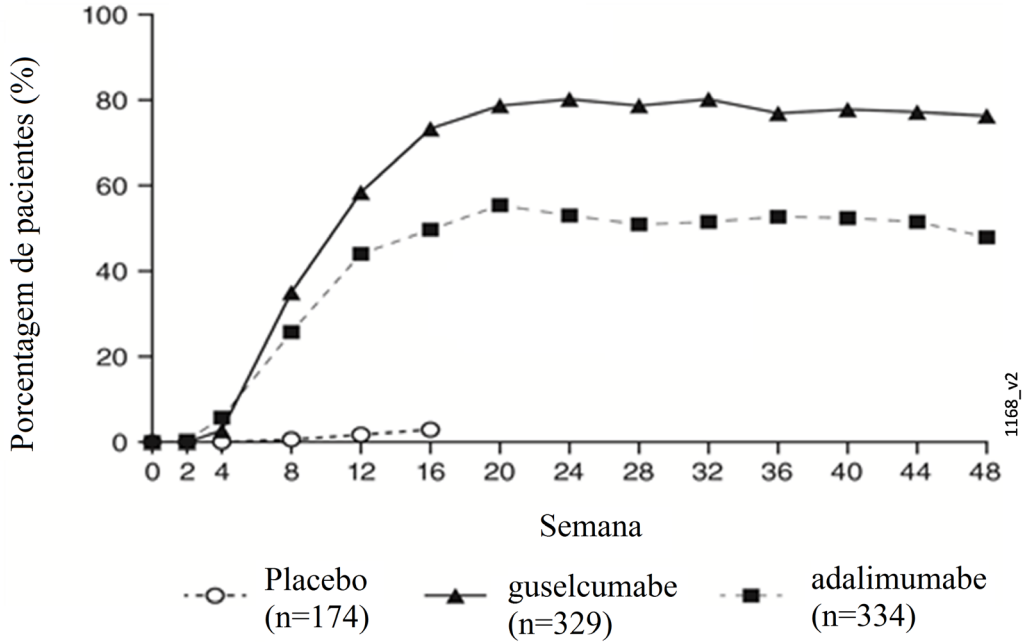
^d Não foram efetuadas comparações entre guselcumabe e adalimumabe.

^e p < 0,001 para comparações entre guselcumabe e adalimumabe.

- Resposta ao longo do tempo

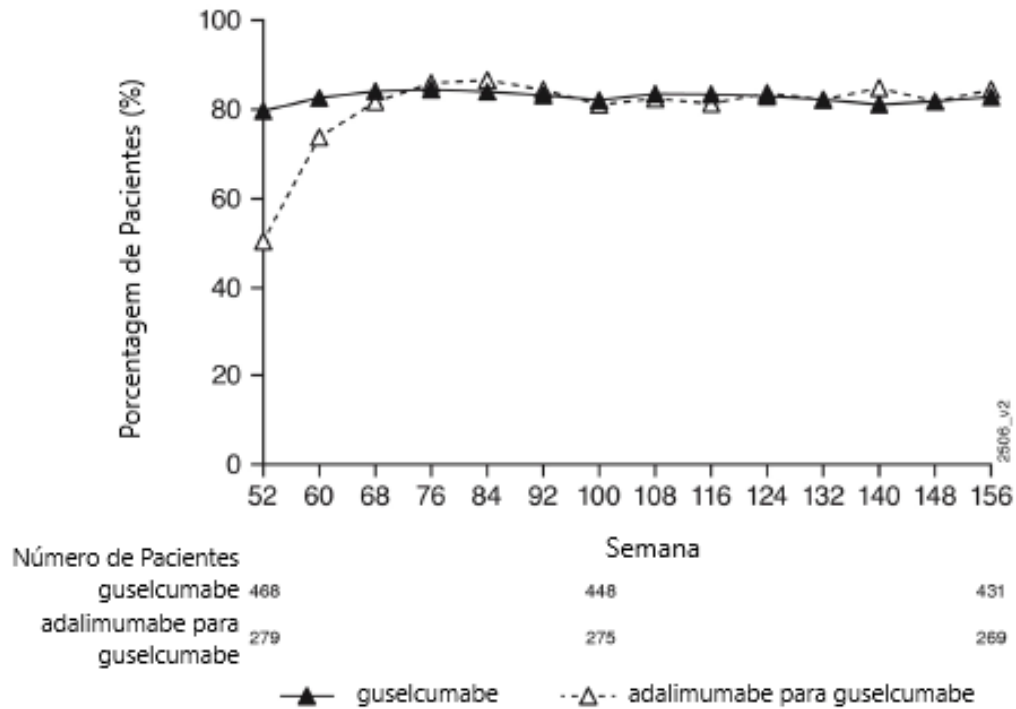
O guselcumabe demonstrou eficácia de início rápido, com uma melhora percentual significativamente superior no PASI em comparação com o placebo logo na Semana 2 ($p < 0,001$). A porcentagem de pacientes que alcançou uma resposta PASI 90 foi numericamente superior para guselcumabe em comparação com adalimumabe com início na Semana 8, sendo o máximo da diferença atingido por volta da Semana 20 (VOYAGE 1 e 2) e mantido até a Semana 48 (VOYAGE 1).

Figura 1: Porcentagem de pacientes que alcançou resposta PASI 90 até a Semana 48 por visita (pacientes randomizados na Semana 0) no VOYAGE 1



No VOYAGE 1, para pacientes recebendo o tratamento contínuo com guselcumabe, a taxa de resposta PASI 90 foi mantida da Semana 52 até a Semana 156. Para pacientes randomizados para adalimumabe na Semana 0, que mudaram para guselcumabe na Semana 52, a taxa de resposta PASI 90 aumentou da Semana 52 até a Semana 76 e então foi mantida até a Semana 156 (veja Figura 2).

Figura 2: Porcentagem de pacientes que alcançou resposta PASI 90 por visita na fase sem cegamento no VOYAGE 1



A eficácia e a segurança de guselcumabe foram demonstradas independentemente da idade, gênero, raça, peso corporal, localização das placas, gravidade basal do PASI, artrite psoriásica concomitante e tratamento prévio com uma terapia biológica. O guselcumabe foi eficaz em pacientes que não haviam sido submetidos previamente à terapia sistêmica convencional e à terapia biológica e em pacientes previamente expostos à terapia biológica.

No VOYAGE 2, 88,6% dos pacientes que receberam tratamento de manutenção com guselcumabe foram respondedores PASI 90 na Semana 48, em comparação com 36,8% dos pacientes que descontinuaram o tratamento na Semana 28 ($p < 0,001$). A perda de resposta PASI 90 foi observada logo 4 semanas após a descontinuação do tratamento com guselcumabe, com uma mediana de tempo de perda de resposta PASI 90 de, aproximadamente, 15 semanas. Dentre os pacientes que foram descontinuados do tratamento e subsequentemente reiniciados com guselcumabe, 80% recuperaram resposta PASI 90 quando avaliados 20 semanas após o início do retratamento.

No VOYAGE 2, entre os 112 pacientes randomizados para adalimumabe que não alcançaram uma resposta PASI 90 na Semana 28, 66% e 76% alcançaram uma resposta PASI 90 após 20 e 44 semanas de tratamento com guselcumabe, respectivamente. Adicionalmente, dentre os 95 pacientes randomizados para guselcumabe que falharam em alcançar a resposta PASI 90 na Semana 28, 36% e 41%

alcançaram a resposta PASI 90 com um adicional de 20 e 44 semanas de tratamento contínuo com guselcumabe, respectivamente. Não foram observados novos achados de segurança em pacientes que trocaram adalimumabe por guselcumabe.

- Doença localizada

No VOYAGE 1 e 2, foram observadas melhoras significativas na psoríase do couro cabeludo, das mãos e pés e das unhas (conforme avaliado pela Avaliação Global do Investigador específica para o couro cabeludo [ss-IGA], Avaliação Global do Médico das Mãos e/ou Pés [hf-PGA], Avaliação Global do Médico das Unhas dos Dedos das Mãos [f-PGA] e Índice de Gravidade de Psoríase Ungueal [NAPSI], respectivamente) em pacientes tratados com guselcumabe em comparação com pacientes tratados com placebo na Semana 16 ($p < 0,001$, Tabela 2). O guselcumabe demonstrou superioridade em relação a adalimumabe na psoríase do couro cabeludo e das mãos e pés na Semana 24 (VOYAGE 1 e 2) e Semana 48 (VOYAGE 1) ($p \leq 0,001$, exceto na psoríase das mãos e pés na Semana 24 [VOYAGE 2] e na Semana 48 [VOYAGE 1], $p < 0,05$).

Tabela 2: Resumo das Respostas na Doença Localizada nos Estudos VOYAGE 1 e VOYAGE 2

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

^a Inclui apenas pacientes com pontuação ss-IGA, f-PGA, hf-PGA ≥ 2 na avaliação basal ou pontuação NAPSI basal > 0 .

^b Inclui apenas pacientes que alcançaram uma melhora na pontuação ≥ 2 em relação à avaliação basal no ss-IGAe/ou hf-PGA.

^c $p < 0,001$ para comparação entre guselcumabe e o placebo para os desfechos secundários principais.

^d Não foram realizadas comparações entre guselcumabe e adalimumabe.

^e $p < 0,001$ para comparação entre guselcumabe e o placebo.

- Qualidade de vida relacionada com a saúde/Resultados reportados pelos pacientes

Nos estudos VOYAGE 1 e 2, foram observadas melhoras significativamente maiores na qualidade de vida relacionada à saúde, conforme medida pelo Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI) e em sintomas (prurido, dor, ardor, comichão e retesamento da pele) e sinais (ressecamento, fissuras, descamação, eritema e sangramento da pele) de psoríase reportados pelo paciente, conforme medido pelo Diário de Sintomas e Sinais em Psoríase (PSSD), em pacientes tratados com guselcumabe em comparação com pacientes com placebo na Semana 16 (Tabela 3). Os sinais de melhora nos desfechos reportados pelos pacientes foram mantidos até a Semana 24 (VOYAGE 1 e 2) e a Semana 48 (VOYAGE 1). No VOYAGE 1, para pacientes recebendo tratamento contínuo com guselcumabe, essas melhoras foram mantidas na fase sem cegamento até a Semana 156 (Tabela 4).

Tabela 3: Resumo dos Resultados Reportados na Semana 16 pelos Pacientes nos Estudos VOYAGE 1 e VOYAGE 2

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Placebo	guselcumabe	adalimumabe	Placebo	guselcumabe	adalimumabe
DLQI , pacientes com pontuação basal	170	322	328	248	495	247
Alteração da avaliação basal, média (desvio padrão)						
Semana 16	-0,6 (6,4)	-11,2 (7,2) ^c	-9,3 (7,8) ^b	-2,6 (6,9)	-11,3 (6,8) ^c	-9,7 (6,8) ^b
Pontuação de Sintomas do PSSD , pacientes com pontuação basal > 0	129	248	273	198	410	200
Pontuação de sintomas = 0, n (%)						
Semana 16	1 (0,8)	67 (27,0) ^a	45 (16,5) ^b	0	112 (27,3) ^a	30 (15,0) ^b
Pontuação de Sinais do PSSD , pacientes com pontuação basal > 0	129	248	274	198	411	201
Pontuação de sinais = 0, n (%)						
Semana 16	0	50 (20,2) ^a	32 (11,7) ^b	0	86 (20,9) ^a	21 (10,4) ^b

^a p < 0,001 para comparação entre guselcumabe e placebo.

^b Não foram efetuadas comparações entre guselcumabe e adalimumabe.

^c p < 0,001 para comparação entre guselcumabe e placebo para os desfechos secundários principais.

Tabela 4: Resumo dos Resultados Reportados pelos Pacientes na fase sem cegamento no estudo VOYAGE 1

	Guselcumabe		adalimumabe-guselcumabe	
	Semana 76	Semana 156	Semana 76	Semana 156
Pontuação DLQI > 1 na linha de base, n Pacientes com DLQI 0/1	445 337 (75,7%)	441 307 (74,7%)	264 198 (75,0%)	251 190 (75,7%)
Pontuação de Sintomas do PSSD, pacientes com pontuação basal > 0 Pontuação de sintomas = 0, n (%)	347 136 (39,2%)	319 129 (40,4%)	227 99 (43,6%)	214 96 (44,9%)
Pontuação de Sinais do PSSD, pacientes com pontuação basal > 0 Pontuação de Sinais = 0, n (%)	347 102 (29,4%)	319 93 (29,2%)	228 71 (31,1%)	215 69 (32,1%)

No VOYAGE 2, os pacientes em tratamento com guselcumabe apresentaram uma melhora significativamente maior da avaliação basal na qualidade de vida relacionada com a saúde, ansiedade e depressão e nas medidas de limitação do trabalho em comparação com o placebo, na Semana 16, conforme medido pelo questionário de qualidade de vida SF-36 (Short Form-36), pela Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS) e pelo Work Limitations Questionnaire (WLQ), respectivamente. As melhoras no SF-36, HADS e WLQ foram todas mantidas até a Semana 48, e na fase sem cegamento até a Semana 156, entre os pacientes randomizados para terapia de manutenção na Semana 28.

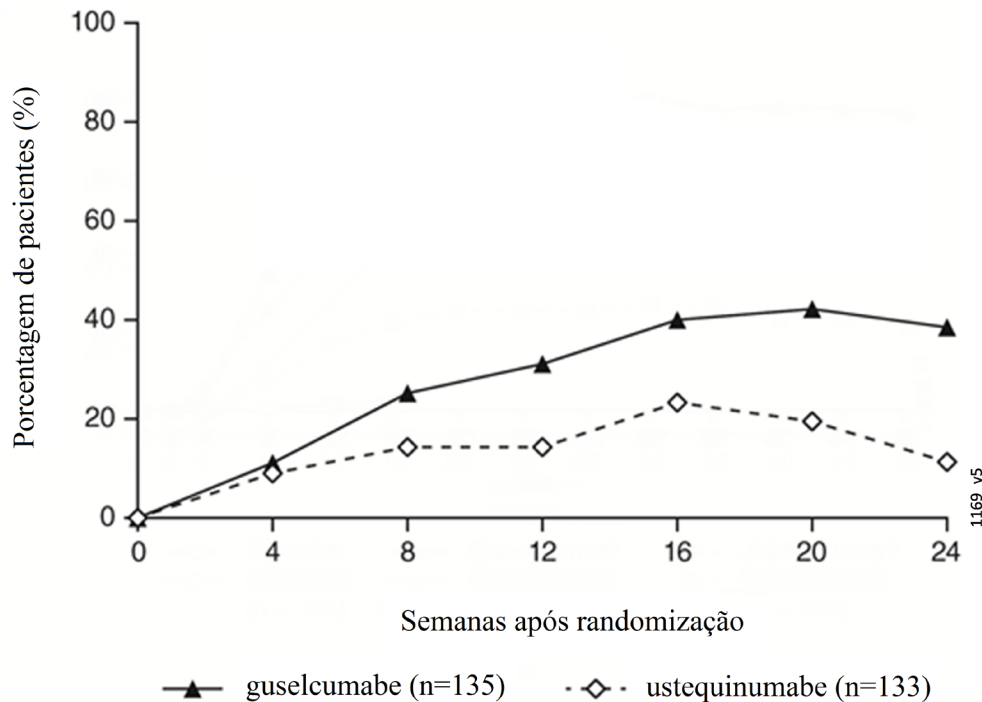
- NAVIGATE

O estudo NAVIGATE avaliou a eficácia de guselcumabe em pacientes com resposta inadequada (ou seja, que não alcançaram uma resposta “livre de doença” ou doença mínima definida pelo IGA ≥ 2) ao ustekinumabe na Semana 16. Todos os pacientes (N=871) receberam ustekinumabe sem cegamento (45 mg \leq 100 kg e 90 mg >100 kg) nas Semanas 0 e 4. Na Semana 16, 268 pacientes com

pontuação IGA ≥ 2 foram randomizados para continuar o tratamento com ustequinumabe (N=133) a cada 12 semanas (q12w) ou para iniciar o tratamento com guselcumabe (N=135) nas Semanas 16, 20 e a cada 8 semanas posteriormente. As características basais dos pacientes randomizados foram semelhantes às observadas nos VOYAGE 1 e 2.

Após randomização, o desfecho primário foi o número de visitas pós-randomização entre as Semanas 12 e 24 nas quais os pacientes alcançaram uma pontuação IGA 0/1 e apresentaram um grau de melhora ≥ 2 . Os pacientes foram examinados em intervalos de quatro semanas num total de quatro visitas. Nos pacientes que responderam inadequadamente ao ustequinumabe no momento da randomização, observou-se uma melhora significativamente superior da eficácia nos pacientes que mudaram para o tratamento com guselcumabe em comparação com os pacientes que continuaram o tratamento com ustequinumabe. Entre as 12 e 24 semanas após a randomização, os pacientes em tratamento com guselcumabe alcançaram uma pontuação IGA 0/1 com grau de melhora ≥ 2 numa frequência duas vezes superior a dos pacientes em tratamento com ustequinumabe (média de 1,5 vs. 0,7 visitas, respectivamente, $p < 0,001$). Adicionalmente, na 12ª semana após a randomização, uma maior proporção de pacientes em tratamento com guselcumabe, em comparação com pacientes em tratamento com ustequinumabe, alcançou uma pontuação IGA 0/1 e grau de melhora ≥ 2 (31,1% vs. 14,3%, respectivamente, $p = 0,001$) e uma resposta PASI 90 (48% vs. 23%, respectivamente, $p < 0,001$). As diferenças nas taxas de resposta entre os pacientes tratados com guselcumabe e ustequinumabe foram observadas logo em 4 semanas depois da randomização (11,1% e 9,0%, respectivamente) e alcançaram o máximo em 24 semanas após a randomização (ver Figura 3). Não foram observados novos achados de segurança em pacientes que mudaram de ustequinumabe para guselcumabe.

Figura 3: Porcentagem de pacientes que alcançaram uma pontuação IGA Livre de Doença (0) ou Doença Mínima (1) e, pelo menos, um grau de melhora de 2 no IGA desde a Semana 0 até a Semana 24 por visita após randomização no NAVIGATE



- ECLIPSE

A eficácia e segurança do guselcumabe também foi investigada em um estudo duplo-cego comparado com secuquinumabe. Pacientes foram randomizados para receber guselcumabe (N=534; 100 mg na Semana 0, 4 e a cada 8 semanas posteriormente), ou secuquinumabe (N=514; 300 mg na Semana 0, 1, 2, 3, 4 e a cada 4 semanas posteriormente). A última dose foi na Semana 44 para ambos os grupos.

As características basais da doença foram consistentes em uma população com placas de psoríase moderadas a graves com uma Área de Superfície Corporal (ASC) mediana de 20%, uma pontuação PASI mediana de 18, e uma pontuação de IGA grave para 24% dos pacientes.

O guselcumabe foi superior ao secuquinumabe como mensurado pelo desfecho primário da resposta PASI 90 na Semana 48 (84,5% versus 70,0%, $p < 0,001$). O comparativo das taxas de resposta PASI estão apresentadas na Tabela 5.

Tabela 5: Taxas de Resposta PASI no Estudo ECLIPSE

	Número de pacientes (%)	
	guselcumabe (N=534)	secuquinumabe (N=514)
Desfecho Primário		
Resposta PASI 90 na Semana 48	451 (84,5%) ^a	360 (70,0%)
Principais desfechos secundários		
Resposta PASI 75 nas Semanas 12 e 48	452 (84,6%) ^b	412 (80,2%)
Resposta PASI 75 na Semana 12	477 (89,3%) ^c	471 (91,6%)
Resposta PASI 90 na Semana 12	369 (69,1%) ^c	391 (76,1%)
Resposta PASI 100 na Semana 48	311 (58,2%) ^c	249 (48,4%)

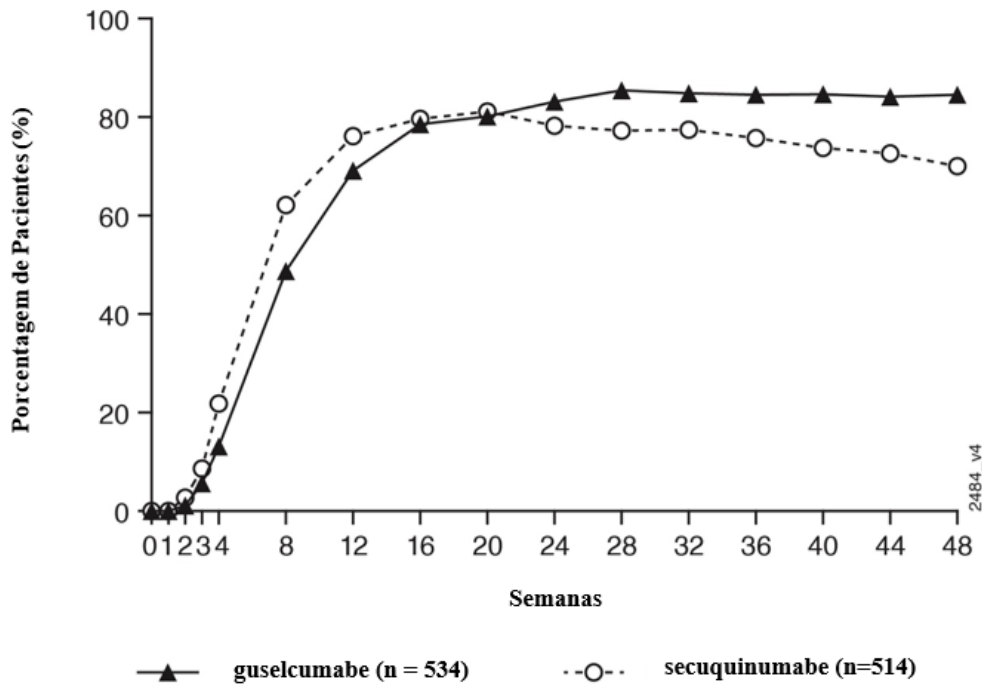
^a $p < 0,001$ para superioridade

^b $p < 0,001$ para não inferioridade, $p=0,062$ para superioridade

^c teste estatístico formal não foi realizado

Taxas de resposta PASI 90 do guselcumabe e secuquinumabe até Semana 48 estão apresentadas na Figura 4.

Figura 4: Porcentagem de pacientes que alcançou resposta PASI 90, até a Semana 48, por visita (Pacientes randomizados na Semana 0) no estudo ECLIPSE



- Estudo controlado por placebo com caneta aplicadora preenchida - ORION

ORION avaliou a eficácia, segurança, farmacocinética, imunogenicidade, usabilidade e aceitabilidade do guselcumabe administrado com a caneta aplicadora preenchida de 100 mg/1mL. Neste estudo, 78 indivíduos foram randomizados para receber TREMFYA® (100 mg nas Semanas 0 e 4 e então a cada 8 semanas) ou placebo. As características basais dos indivíduos randomizados foram comparáveis àquelas observadas na VOYAGE 1 e VOYAGE 2. Os objetivos primários foram a proporção de indivíduos que atingiram uma pontuação IGA de 0 ou 1 na Semana 16 e a proporção de indivíduos que alcançaram uma resposta PASI 90 na Semana 16. Os objetivos secundários incluíram a proporção de indivíduos que atingiram uma pontuação IGA 0 na Semana 16 e a proporção de indivíduos que alcançaram uma resposta do PASI 100 na Semana 16.

Uma proporção significativamente maior de indivíduos no grupo guselcumabe alcançou uma pontuação IGA de 0 ou 1 ou uma resposta PASI 90 na Semana 16 (80,6% e 75,8%, respectivamente, $p < 0,001$ para ambos os parâmetros) do que no grupo placebo (0% para ambos desfechos). A proporção de indivíduos que alcançaram uma pontuação IGA 0 na Semana 16 foi significativamente maior no grupo guselcumabe em comparação ao grupo placebo (56,5% vs. 0%; $p < 0,001$). A proporção de indivíduos que alcançaram uma resposta PASI 100 na Semana 16 foi significativamente maior no grupo guselcumabe em comparação ao grupo placebo (50,0% vs. 0%; $p < 0,001$).

Experiência dos Pacientes

A experiência do paciente com a caneta aplicadora preenchida foi avaliada em uma escala de 0 (pior) a 10 (melhor) usando um Questionário de Avaliação de Autoinjeção validado (QAAV), com base nas respostas dos indivíduos em 6 domínios (sentimentos sobre injeções, autoimagem, autoconfiança, reações a dor e de pele durante ou após a injeção, facilidade de uso do dispositivo de auto-injeção e satisfação com a auto-injeção) nas Semanas 0, 4 e 12. Na Semana 12, a pontuação média de “Satisfação com Autoinjeção” foi 9,18 (com 10 indicando “Muito Satisfeito”) e a pontuação média para “Facilidade de Uso” foi 9,24 (com 10 indicando “Muito Fácil”). As pontuações médias para os demais domínios na Semana 12 variaram de 8,43 a 9,84.

Psoríase em placas (Pacientes pediátricos)

A segurança e a eficácia de **TREMFYA**[®] foram avaliadas em um estudo multicêntrico, randomizado, controlado por placebo e comparador biológico ativo (PROTOSTAR) em 120 indivíduos pediátricos de 6 a 17 anos com psoríase em placas moderada a grave que foram candidatos à fototerapia ou terapia sistêmica e inadequadamente controlados por fototerapia e/ou terapias tópicas.

Os indivíduos inscritos tiveram uma pontuação IGA de ≥ 3 ("moderado") em uma escala de 5 pontos de gravidade geral da doença, um PASI ≥ 12 , um BSA afetado mínimo de $\geq 10\%$, e pelo menos um dos seguintes: 1) lesões muito espessas, 2) envolvimento facial, genital ou mão/pé clinicamente relevante, 3) PASI ≥ 20 , 4) BSA $> 20\%$ ou 5) IGA=4. Os indivíduos com psoríase gutata, eritrodérmica ou pustulosa foram excluídos.

No PROTOSTAR, 92 indivíduos foram randomizados para receber injeção subcutânea tanto de **TREMFYA**[®] (n=41) quanto de placebo (n=25) na Semana 0, 4 e 12, ou um comparador biológico ativo (n=26) semanalmente. Mais 28 indivíduos inscritos em um braço aberto de **TREMFYA**[®]. No grupo de **TREMFYA**[®], indivíduos com um peso corporal menor que 70 kg receberam 1,3 mg/kg administrados com a caneta aplicadora preenchida de 45 mg/0,45 mL, e pacientes com um peso corporal de 70 kg ou mais receberam 100 mg administrados com a seringa preenchida. Os desfechos coprimários e os desfechos secundários principais foram avaliados na Semana 16.

Os desfechos coprimários foram a proporção de indivíduos que alcançaram uma resposta de PASI 90 e a proporção de indivíduos que alcançaram uma pontuação de IGA de 0 ("livre de doença") ou 1 ("mínima") na Semana 16. Os desfechos secundários foram a proporção de indivíduos que alcançaram uma resposta de PASI 75, uma pontuação de IGA 0 ("livre de doença") ou uma resposta de PASI 100 na Semana 16.

Dos 92 indivíduos da parte controlada do estudo, as características demográficas na linha de base foram geralmente comparáveis entre os grupos de tratamento. No geral, mais de 55% eram do sexo masculino, 85% eram brancos, o peso corporal médio foi de aproximadamente 57,3 kg e a idade média foi de 12,9 anos com 33% dos indivíduos menores que 12 anos.

As características da doença na linha de base no PROTOSTAR são mostradas na Tabela 6.

Tabela 6: Características da Doença na Linha de Base - PROTOSTAR

	Placebo	TREMFYA[®]
Indivíduos randomizados na Semana 0	N=25	N=41
Mediana da BSA, %	20,0	20,0
Mediana da pontuação PASI	17,2	17,5
Pontuação de IGA grave, n (%)	5 (20,0%)	10 (24,4%)
Histórico de artrite psoriásica, n (%)	1 (4,0%)	2 (4,9%)
Uso prévio de fototerapia (UVB ou PUVA), n (%)	4 (16,0%)	15 (36,6%)
Terapia sistêmica convencional ou biológica prévia, n (%)	8 (32,0%)	16 (39,0%)
Uso prévio de terapia sistêmica não-biológico, n (%)	7 (28,0%)	14 (34,1%)
Uso prévio de biológicos, n (%)	1 (4,0%)	4 (9,8%)
Descontinuado o uso prévio de terapia sistêmica não-biológica (PUVA, metotrexato e ciclosporina) devido a	6/7 (85,7%)	12/13 (92,3%)

contraindicação, resposta inadequada ou intolerância, n/N (%)		
CDLQI médio (0-30)	9,3	9,4
Pontuação de CDLQI ≥10, n (%)	11 (44,0%)	15 (36,6%)
FDLQ médio (0-30)	10,0	10,4

As características de doença na linha de base foram geralmente comparáveis entre os grupos de tratamento com mediana da BSA da linha de base de 20%, pontuação mediana da PASI na linha de base de aproximadamente 17, e pontuação de IGA grave na linha de base para 20% e 24% dos indivíduos e um histórico de artrite psoriásica para menos de 5% dos indivíduos.

Doença cutânea geral

O tratamento com guselcumabe resultou em melhorias significativas nas medidas de resultado da atividade da doença em comparação com o placebo na Semana 16. Os principais resultados de eficácia para os desfechos do estudo são mostrados na Tabela 7 abaixo.

Tabela 7: Resumo dos Desfechos na Semana 16 no PROTOSTAR

	Placebo (N=25) n (%)	TREMFYA® (N=41) n (%)	Valor de p ^a
Pontuação de IGA livre de doença (0) ou mínimo (1)	4 (16,0%)	27 (65,9%)	<0,001
Pontuação de IGA livre de doença	1 (4,0%)	16 (39,0%)	0,004
Respondedores de PASI 75	5 (20,0%)	31 (75,6%)	<0,001
Respondedores de PASI 90	4 (16,0%)	23 (56,1%)	0,003
Respondedores de PASI 100	0	14 (34,1%)	0,002

^a Valores de p representam as comparações com placebo e são baseadas no teste exato de Fisher estratificado por grupo etário e região (agrupado)

Desfechos de qualidade de vida relacionados à saúde

A alteração da linha de base no Índice de Qualidade de Vida de Dermatologia Infantil (CDLQI) na Semana 16 mostrou uma melhora significativamente maior na pontuação de CDLQI no grupo **TREMFYA®** em comparação com o grupo placebo (média de LS -7,3 vs 1,9, respectivamente).

As alterações da linha de base no índice de Qualidade de Vida de Dermatologia Familiar (FDLQI) na Semana 16 também mostraram uma melhora numericamente maior na pontuação de FDLQI no grupo **TREMFYA®** em comparação com o grupo placebo (média de LS -6,0 e -0,6, respectivamente) (veja Tabela 8).

Tabela 8: Resumo dos Resultados de Qualidade de Vida Relacionados à Saúde na Semana 16 no PROTOSTAR

	Placebo (N=25)	TREMFYA® (N=41)	Valor de p
Alteração da linha de base no CDLQI			

Média de LS (IC de 95%) ^a	-1,88 (-3,81 à 0,05)	-7,28 (-8,87 à -5,68)	<0,001
Alteração da linha de base no FDLQI			
Média de LS (IC de 95%) ^a	-0,60 (-2,75 à 1,55)	-6,04 (-7,83 à -4,25)	<0,001 ^b

^a Média de LS (média do mínimo quadrado) e valor de p são baseados no modelo MMRM com fatores de grupo de tratamento, região, grupo etário, pontuação de linha de base, visita, pontuação de linha de base por visita e tratamento por visita.

^b valor de p para FDLQI é nominal

Artrite Psoriásica (AP) em adultos

A segurança e a eficácia de **TREMFYA**[®] foram avaliadas em 1120 pacientes em 2 estudos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo (DISCOVER 1 e DISCOVER 2) em pacientes adultos com AP ativa (≥ 3 articulações inchadas, ≥ 3 articulações sensíveis e um nível de proteína C reativa (PCR) de ≥ 0,3 mg/dL no DISCOVER 1 e ≥ 5 articulações inchadas, ≥ 5 articulações sensíveis e um nível de PCR de ≥ 0,6 mg/dL no DISCOVER 2) que apresentaram resposta inadequada a tratamentos padrão (por exemplo, MMCDs sintéticos convencionais [MMCDsc]), apremilaste ou medicamentos antiinflamatórios não esteroides [AINEs]). Os pacientes desses estudos apresentavam um diagnóstico de AP há pelo menos 6 meses, com base nos critérios de Classificação para Artrite Psoriásica (CASPAR), e uma duração mediana da AP de 4 anos no período basal.

No DISCOVER 1, aproximadamente 30% dos pacientes haviam sido tratados anteriormente com até 2 agentes anti-fator de necrose tumoral alfa (anti-TNFα), enquanto, no DISCOVER 2, todos os pacientes eram virgens de tratamento com medicamento biológico. Não há dados de eficácia e segurança do produto em indivíduos previamente tratados com MMCDs biológicos, com exceção de agentes anti-TNFα. Aproximadamente 58% dos pacientes de ambos os estudos tiveram uso concomitante de metotrexato (MTX). Pacientes com subtipos diferentes de AP foram incluídos em ambos os estudos, incluindo artrite poliarticular com a ausência de nódulos reumatóides (40%), espondilite com artrite periférica (30%), artrite periférica assimétrica (23%), envolvimento interfalangeano distal (7%) e artrite mutilante (1%). No período basal, mais de 65% e 42% dos pacientes apresentavam entesite e dactilite, respectivamente, e mais de 75% apresentavam envolvimento cutâneo da psoríase de ≥ 3% da Área de Superfície Corporal (ASC).

O DISCOVER 1 avaliou 381 pacientes que foram tratados com placebo subcutâneo (SC), 100 mg de **TREMFYA**[®] SC nas Semanas 0 e 4 e posteriormente a cada 8 semanas ou 100 mg de **TREMFYA**[®] SC a cada 4 semanas. O DISCOVER 2 avaliou 739 pacientes que foram tratados com placebo SC, 100 mg de **TREMFYA**[®] SC nas Semanas 0 e 4 e posteriormente a cada 8 semanas ou 100 mg de **TREMFYA**[®] SC a cada 4 semanas. O desfecho primário em ambos os estudos foi a porcentagem de pacientes com a obtenção de uma resposta ACR20 na Semana 24.

- Resposta Clínica

Em ambos os estudos, os pacientes tratados com 100 mg a cada 8 semanas ou 100 mg a cada 4 semanas de **TREMFYA**[®] demonstraram uma maior resposta clínica, incluindo ACR20, ACR50 e ACR70, em comparação ao placebo na Semana 24 (Tabelas 9 e 10). Respostas semelhantes foram observadas, independentemente da exposição anterior a anti-TNFα (DISCOVER 1) e do uso concomitante de MMCDs sintéticos convencionais (DISCOVER 1 e DISCOVER 2). Adicionalmente, em ambos os estudos, o exame da idade, sexo, raça, peso corporal e tratamento anterior com MMCDs sintéticos convencionais não identificou diferenças na resposta ao **TREMFYA**[®] entre esses subgrupos.

Tabela 9: Percentual de Pacientes com Respostas do ACR no DISCOVER 1

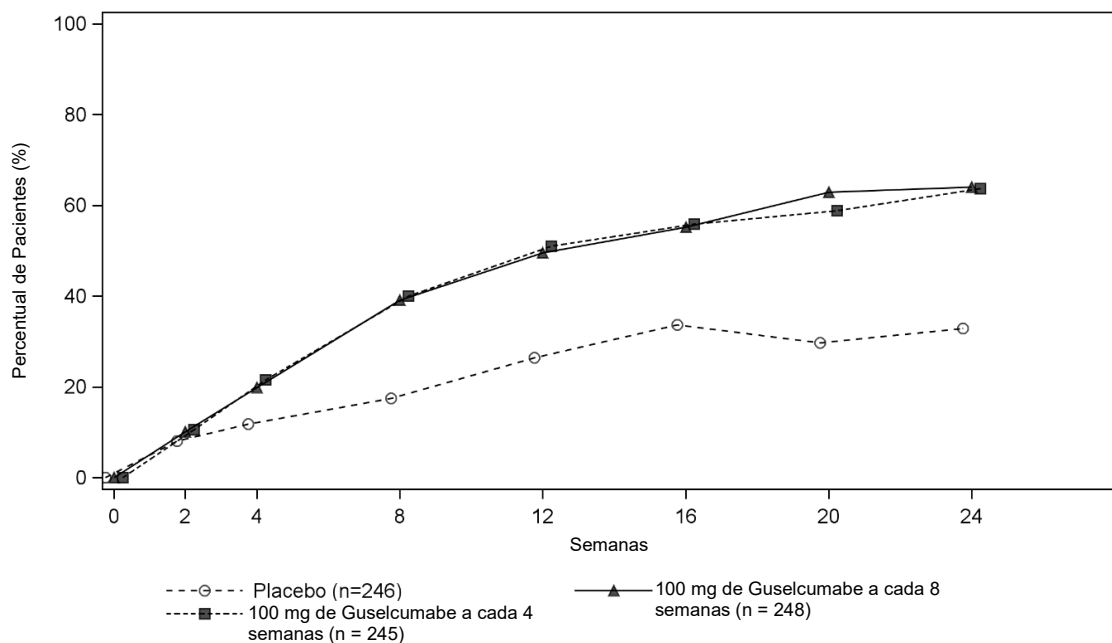
	Placebo (N = 126)	100 mg de TREMFYA [®] a cada 8 semanas (N = 127)		100 mg de TREMFYA [®] a cada 4 semanas (N = 128)	
	Taxa de Resposta	Taxa de Resposta	Diferença em Relação ao Placebo (IC de 95%)	Taxa de Resposta	Diferença em Relação ao Placebo (IC de 95%)
Resposta ACR 20					
Semana 16	25%	52%	27 (15, 38)	60%	35 (24, 46)
Semana 24	22%	52%	30 (19, 41)	59%	37 (26, 48)
Resposta ACR 50					
Semana 16	13%	23%	9 (0, 19)	27%	14 (4, 23)
Semana 24	9%	30%	21 (12, 31)	36%	27 (18, 37)
Resposta ACR 70					
Semana 24	6%	12%	6,4 (-0,3, 13)	20%	15 (7, 23)

Tabela 10: Percentual de Pacientes com Respostas do ACR no DISCOVER 2

	Placebo (N = 246)	100 mg de TREMFYA [®] a cada 8 semanas (N = 248)		100 mg de TREMFYA [®] a cada 4 semanas (N = 245)	
	Taxa de Resposta	Taxa de Resposta	Diferença em Relação ao Placebo (IC de 95%)	Taxa de Resposta	Diferença em Relação ao Placebo (IC de 95%)
Resposta ACR 20					
Semana 16	34%	55%	22 (13, 30)	56%	22 (14, 31)
Semana 24	33%	64%	31 (23, 40)	64%	31 (22, 39)
Resposta ACR 50					
Semana 16	9%	29%	19 (13, 26)	21%	12 (5, 18)
Semana 24	14%	32%	17 (10, 24)	33%	19 (12, 26)
Resposta ACR 70					
Semana 24	4%	19%	15 (9, 20)	13%	9 (4, 14)

No DISCOVER 2, uma maior resposta ACR 20 foi observada em ambos os grupos de dose de **TREMFYA**[®], em comparação ao grupo de placebo, já na Semana 4 e a diferença entre os tratamentos continuou a aumentar ao longo do tempo até a Semana 24 (Figura 5).

Figura 5: Pacientes que Alcançaram uma Resposta ACR 20 por Visita Até a Semana 24 no DISCOVER 2



Legenda:

Q4w: a cada 4 semanas

Q8w: a cada 8 semanas

As melhoras nos componentes dos critérios de resposta do ACR são mostradas na Tabela 11.

Tabela 11: Alteração média em relação ao Período Basal nas Pontuações de Componentes do ACR nas Semanas 16 e 24

	DISCOVER 1			DISCOVER 2		
	Placebo (N = 126)	TREMFYA® 100 mg a cada 8 semanas (N = 127)	100 mg a cada 4 semanas (N = 128)	Placebo N = 246	TREMFYA® 100 mg a cada 8 semanas (N = 248)	100 mg a cada 4 semanas (N = 245)
Nº. de Articulações Inchadas						
Período Basal	10,1	10,9	8,6	12,3	11,7	12,9
Alteração média na Semana 16	-4,2	-7,3	-5,8	-5,8	-7,2	-7,5
Alteração média na Semana 24	-5,1	-7,3	-5,7	-6,4	-8,1	-8,8
Nº. de Articulações Sensíveis						
Período Basal	19,8	20,2	17,7	21,6	19,8	22,4
Alteração média na Semana 16	-4,5	-10,2	-8,7	-6,8	-9,0	-9,9
Alteração média na Semana 24	-6,8	-10,5	-9,2	-5,0	-9,0	-10,0
Avaliação de Dor do Paciente						
Período Basal	5,8	6,0	5,9	6,3	6,3	6,2
Alteração média na Semana 16	-0,8	-1,7	-2,0	-0,9	-2,2	-1,9
Alteração média na Semana 24	-0,7	-2,2	-2,4	-1,1	-2,5	-2,4
Avaliação Global do Paciente						
Período Basal	6,1	6,5	6,4	6,5	6,5	6,4
Alteração média na Semana 16	-1,0	-2,0	-2,1	-1,0	-2,3	-2,0
Alteração média na Semana 24	-0,9	-2,5	-2,6	-1,2	-2,5	-2,4
Avaliação Global do Médico						
Período Basal	6,3	6,2	6,2	6,7	6,6	6,6
Alteração média na Semana 16	-1,9	-2,9	-3,5	-2,1	-3,5	-3,3
Alteração média na Semana 24	-2,2	-3,5	-3,9	-2,5	-3,8	-3,9
Índice de Incapacidade (HAQ-DI)						
Período Basal	1,2	1,2	1,1	1,3	1,3	1,2
Alteração média na Semana 16	-0,1	-0,3	-0,3	-0,1	-0,3	-0,4

Alteração média na Semana 24	-0,1	-0,3	-0,4	-0,2	-0,4	-0,4
PCR (mg/mL)						
Período Basal	1,4	1,6	1,1	2,1	2,0	1,8
Alteração média na Semana 16	-0,2	-0,6	-0,5	-0,6	-1,0	-1,0
Alteração média na Semana 24	-0,0	-0,7	-0,5	-0,5	-1,1	-1,0

Em pacientes com envolvimento cutâneo da psoríase de $\geq 3\%$ da ASC e uma pontuação da Avaliação Global do Investigador (IGA) de ≥ 2 no período basal entre ambos os estudos, uma maior proporção de pacientes em ambos os grupos de dose de TREMFYA® obteve uma resposta da psoríase na Semana 24, definida como uma IGA de 0 (sem lesões) ou 1 (lesões mínimas) e uma redução de pontuação ≥ 2 em relação ao período basal, em comparação ao grupo de placebo, entre os estudos na Semana 24. No DISCOVER 1, as respostas foram de 57%, 75% e 15% para os grupos de dose de 100 mg de TREMFYA® a cada 8 semanas, 100 mg de TREMFYA® a cada 4 semanas e placebo, respectivamente. No DISCOVER 2, as respostas foram de 71%, 69% e 19% para os grupos de dose de 100 mg de TREMFYA® a cada 8 semanas, 100 mg de TREMFYA® a cada 4 semanas e placebo, respectivamente.

Entesite e dactilite foram avaliadas com base em dados agrupados do DISCOVER 1 e do DISCOVER 2. Entre os pacientes com dactilite no período basal, uma maior proporção de pacientes em ambos os grupos de 100 mg de TREMFYA® a cada 8 semanas e 100 mg de TREMFYA® a cada 4 semanas (59% e 64%, respectivamente) obteve resolução da dactilite na Semana 24 em comparação ao grupo de placebo (42%). Entre os pacientes com entesite no período basal, uma maior proporção de pacientes tanto no grupo de 100 mg a cada 8 semanas quanto no grupo de 100 mg a cada 4 semanas de TREMFYA® (50% e 45%, respectivamente) obteve resolução da entesite na Semana 24 em comparação ao grupo de placebo (29%).

- Resposta Radiográfica

No DISCOVER 2, a progressão do dano estrutural foi medida radiograficamente e expressada como a alteração média em relação ao período basal na pontuação modificada total de van der Heijde-Sharp (vdH-S) na Semana 24. TREMFYA® a cada 4 semanas inibiu a progressão do dano estrutural, em comparação ao placebo, na Semana 24. TREMFYA® a cada 8 semanas não demonstrou inibição estatisticamente significativa do dano estrutural, em comparação ao placebo, na Semana 24. Esses resultados são mostrados na Tabela 12.

Tabela 12: Alteração em relação ao período basal na pontuação vdH-S na Semana 24

	N	Alteração média em relação ao período basal na pontuação vdH-S na Semana 24	Diferença em Relação ao Placebo (IC de 95%)
Placebo	246	0,95	-
TREMFYA® a cada 4 semanas	245	0,29	-0,66 (-1,13, -0,20)
TREMFYA® a cada 8 semanas	248	0,52	-0,43 (-0,90, 0,03)

O benefício observado com o regime posológico de guselcumabe a cada 4 semanas na inibição da progressão radiográfica (ou seja, menor alteração média em relação ao período basal na pontuação total de vdH-S modificado no grupo a cada 4 semanas versus placebo) foi mais pronunciada em pacientes com múltiplos fatores de risco de base para progressão do dano articular (por exemplo, alto valor de proteína C reativa, alto número de articulações com erosões).

- Função Física

Os pacientes tratados com TREMFYA® em ambos os grupos de dose de 100 mg de TREMFYA® a cada 8 semanas e a cada 4 semanas, tanto no DISCOVER 1 quanto no DISCOVER 2, mostraram uma maior melhora média em relação ao período basal na função física, em comparação aos pacientes tratados com placebo, conforme avaliada pelo Questionário de Avaliação de Saúde-Índice de Incapacidade (HAQ-DI), nas Semanas 16 e 24. Em ambos os estudos, a proporção de respondedores do HAQ-DI (melhora de $\geq 0,35$ na pontuação do HAQ-DI) foi maior em ambos os grupos de dose de TREMFYA®, em comparação ao placebo, nas semanas 16 e 24.

- Outros Resultados Relacionados à Saúde

Na Semana 24, os pacientes em ambos os grupos de dose de 100 mg de **TREMFYA**[®] a cada 8 semanas e a cada 4 semanas, tanto no DISCOVER 1 quanto no DISCOVER 2, mostraram uma maior melhora em relação ao período basal na Escala de Physical Component Summary (PCS) do SF-36, (Short Form-36), com uma melhora numérica (não estatisticamente significativa) na Escala de Mental Component Summary (MCS) do SF-36, em comparação ao placebo. Na Semana 24, houve evidências consistentes de efeito nos domínios de funções físicas, papel físico, dor corporal, saúde geral, funções sociais e vitalidade, mas não nos domínios de papel emocional e saúde mental. Os pacientes em ambos os grupos de dose de 100 mg de **TREMFYA**[®] a cada 8 semanas e a cada 4 semanas, tanto no DISCOVER 1 quanto no DISCOVER 2, mostraram uma maior melhora, em comparação ao placebo, na fadiga medida com a FACIT-fadiga na Semana 24.

Artrite Psoriásica (AP) em pacientes pediátricos

A segurança e eficácia de **TREMFYA**[®] foi estabelecida para o tratamento de artrite psoriásica em pacientes pediátricos de 12 a 17 anos de idade.

O uso de **TREMFYA**[®] neste grupo etário é suportado pela evidência de estudos adequados e bem controlados de **TREMFYA**[®] em adultos com psoríase e artrite psoriásica, dados farmacocinéticos de adultos com psoríase, pacientes adultos com artrite psoriásica e pacientes pediátricos com psoríase, e dados de segurança de um estudo clínico em 120 pacientes pediátricos de 6 a 17 anos de idade com psoríase. As concentrações de pré-dose observadas são geralmente comparáveis entre pacientes adultos com psoríase, pacientes adultos com artrite psoriásica e pacientes pediátricos com psoríase, e espera-se que a exposição sistêmica seja comparável entre pacientes adultos e pediátricos com artrite psoriásica.

Colite Ulcerativa (UC)

A eficácia e a segurança de **TREMFYA**[®] foram avaliadas em três estudos de Fase 3 multicêntricos, randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo (estudo de indução intravenosa QUASAR, estudo de manutenção QUASAR e estudo de indução subcutânea ASTRO) 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), inibidores de Janus quinase (JAK) e/ou moduladores do receptor de esfingosina-1-fosfato -S1PRM- (apenas aplicável para ASTRO). 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 pelo 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 de 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 Tabela13).

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

Tabela13: 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, subescore de sangramento retal de 0 e subescore 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 subescore 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 subescore de sangramento retal ou subescore 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 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 Tabela14).

Proporções significativamente maiores de pacientes tiveram remissão clínica em ambos os grupos tratados com TREMFYA® em comparação ao grupo de placebo na Semana 44.

Tabela 14: Proporção de Pacientes que Alcançaram Desfechos de Eficácia na Semana 44 no QUASAR MS					
Desfecho	Placebo N=190	100 mg de TREMFYA® 1x/8sem Injeção Subcutânea^a N=188	200 mg de TREMFYA® 1x/4sem Injeção Subcutânea^b N=190	Diferença do Tratamento vs. Placebo (IC de 95%)	
				100 mg de TREMFYA®	200 mg de TREMFYA®
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 corticosteroides^d					
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 ^p	36 (19%)	93 (49%)	98 (52%)	30% (21%, 38%) ^e	31% (22%, 40%) ^e
Virgens de terapia biológica e inibidor de JAK ^q	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%)		

inibidor de JAK prévio ^g					
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%) ^m	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^o					
População Total ^d	56 (29%)	95 (51%)	82 (43%)	20% (11%, 29%) ^e	13% (3%, 22%) ^m
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 indivíduos no grupo placebo, 6 indivíduos no grupo de 100 mg de **TREMFYA**[®] e 6 indivíduos 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 $p < 0,01$, diferença de tratamento ajustada (IC de 95%) com base no método de Cochran-Mantel-Haenszel ajustado para fatores de estratificação de randomização.

ⁿ Subscore de endoscopia de 0.

^o 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.

^p Pacientes que alcançaram remissão clínica 12 semanas após a administração intravenosa de TREMFYA[®] tanto no estudo de indução QUASAR quanto no estudo de determinação de dose de indução QUASAR.

^q Mais 3 pacientes no grupo placebo, 3 pacientes no grupo TREMFYA[®] 100 mg e 3 pacientes no grupo TREMFYA[®] 200 mg foram previamente expostos, mas não apresentaram falha a terapia biológica ou inibidor de JAK.

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.

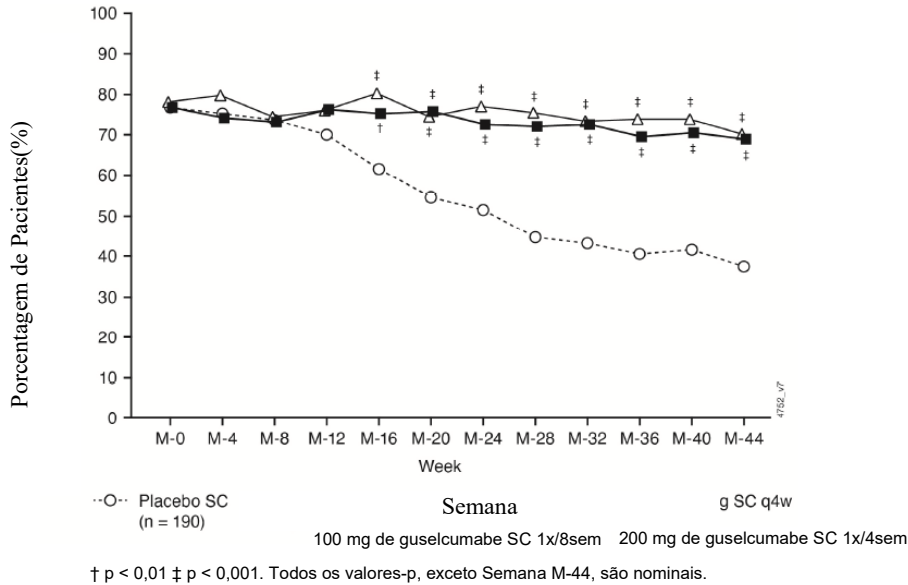
No QUASAR MS, pacientes com alta carga inflamatória após a conclusão da administração de indução tiveram benefício adicional com 200 mg de TREMFYA[®] SC 1x/4sem em comparação com 100 mg SC 1x/8sem. Foram observadas diferenças numéricas clinicamente significativas > 15% entre os dois grupos de dose de 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, a remissão sintomática definida como um subscore de frequência de evacuações de 0 ou 1 e não aumentado em relação ao período basal de indução e um subscore 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 6):

Figura 6: Proporção de Pacientes em Remissão Sintomática até a Semana 44 no QUASAR MS



Respondedores ao tratamento estendido com 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 4 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.

ASTRO

No ASTRO, os pacientes foram randomizados em uma razão de 1:1:1 para receber a indução subcutânea de 400 mg de **TREMFYA**[®] nas semanas 0, 4 e 8, seguido por manutenção subcutânea de 200 mg de **TREMFYA**[®] a cada 4 semanas; ou indução subcutânea de 400 mg de **TREMFYA**[®] nas semanas 0, 4 e 8, seguido por manutenção subcutânea de **TREMFYA**[®] a cada 8 semanas; ou placebo.

Um total de 418 pacientes foram avaliados. A idade mediana dos pacientes foi de 40 anos (variando de 18 a 80 anos); 38,8% eram do sexo feminino; e 64,6% identificados como brancos, 28,9% asiáticos e 3,1% como negros ou afro-americanos.

Os pacientes inscritos foram autorizados a usar doses estáveis de aminosalicilatos orais, imunomoduladores (AZA, 6-MP, MTX) e/ou corticosteroides orais (até 20 mg/dia de prednisona ou equivalente). Na linha de base, 77,3% dos pacientes estavam recebendo aminosalicilatos, 20,1% dos pacientes estavam recebendo imunomoduladores e 32,8% dos pacientes estavam recebendo corticosteroides. Terapias biológicas concomitantes, inibidores de JAK ou S1PRM não foram permitidos. Um total de 40,2% dos pacientes tinha anteriormente falhado no tratamento com pelo menos uma terapia biológica, inibidor de JAK e/ou S1PRM, 58,1% não haviam sido expostos a biológicos, inibidores de JAK ou S1PRM, e 1,7% já havia recebido, mas não falhado a um inibidor biológico, JAK ou S1PRM.

No ASTRO, o desfecho primário foi remissão clínica na Semana 12, conforme definido pelo mMS. Os desfechos secundários na Semana 12 incluíram remissão sintomática, melhora endoscópica, resposta clínica e melhora da mucosa histológica-endoscópica (ver Tabela 15). Os desfechos secundários na Semana 24 incluíram remissão clínica e melhora endoscópica (ver Tabela 16).

Tabela 15: Proporção de pacientes que atingiram os desfechos de eficácia na Semana 12 no ASTRO

Desfecho	Placebo (N=139)	400 mg de TREMFYA® Injeção subcutânea (N=279)	Diferença de tratamento vs Placebo (IC de 95%)^b
Remissão Clínica^c			
População Total	9 (6%)	77 (28%)	21% (15%; 28%) ^d
Virgens de terapia biológica, inibidores de JAK e S1PRM ^e	7/79 (9%)	59/164 (36%)	
Falha com terapia biológica, inibidores de JAK, e/ou S1PRM prévio ^f	2/56 (4%)	18/112 (16%)	
Remissão Sintomática^g			
População Total	29 (21%)	143 (51%)	30% (22%, 39%) ^d
Virgens de tratamento com biológico, inibidores de JAK e S1PRM ^e	20/79 (25%)	97/164 (59%)	
Falha com terapia biológica, inibidores de JAK, e/ou S1PRM prévio ^f	8/56 (14%)	46/112 (41%)	
Melhora Endoscópica^h			
População Total	18 (13%)	104 (37%)	24% (17%; 32%) ^d
Virgens de tratamento com biológico, inibidores de JAK e S1PRM ^e	14/79 (18%)	75/164 (46%)	
Falha com terapia biológica, inibidores de JAK, e/ou S1PRM prévio ^f	4/56 (7%)	27/112 (24%)	
Resposta Clínicaⁱ			

População Total	48 (35%)	183 (66%)	31% (22%; 40%) ^d
Virgens de tratamento com biológicos, inibidores de JAK e S1PRM ^e	33/79 (42%)	117/164 (71%)	
Falha a terapia biológica, inibidores de JAK, e/ou S1PRM prévio ^f	14/56 (25%)	64/112 (57%)	
Melhora de mucosa endoscópica-histológica^l			
População total	15 (11%)	85 (30%)	20% (12%; 27%) ^d
Virgens de tratamento com biológicos, inibidores de JAK, e S1PRM ^e	11/79 (14%)	63/164 (38%)	
Falha com terapia biológica, inibidores de JAK e/ou S1PRM prévio ^f	4/56 (7%)	21/112 (19%)	

^a Indução subcutânea de TREMFYA® 400 mg na Semana 0, Semana 4 e Semana 8

^b A diferença de tratamento ajustada e os ICs basearam-se na diferença de risco comum através da utilização de pesos de estrato de Mantel-Haenszel e do estimador de variância de Sato. As variáveis de estratificação utilizadas foram histórico de falha com terapia biológica, inibidor de JAK e/ou S1PRM (Sim ou Não) e subescore endoscópico Mayo no início do estudo (moderado [2] ou grave [3]).

^c Subescore de frequência de evacuações de 0 ou 1 sem aumento desde o período basal, subescore de sangramento retal de 0 e subescore de endoscopia de 0 ou 1 sem friabilidade.

^d p <0.001

^e Mais 4 pacientes no grupo placebo e 3 pacientes no grupo TREMFYA® foram expostos previamente, mas não apresentaram falha com terapia biológica, inibidor de JAK ou S1PRM.

^f Inclui resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância à terapia biológica (bloqueadores de TNF, vedolizumabe), inibidor de JAK e/ou S1PRM para colite ulcerativa.

^g Um subescore de frequência de evacuações de 0 ou 1 e sem aumento desde o período basal da indução e um subescore de sangramento retal de 0.

^h Subescore de endoscopia de 0 ou 1 sem friabilidade

ⁱ Diminuição desde o período basal na Pontuação de Mayo modificada de ≥ 30% e ≥ 2 pontos, com uma redução de ≥1 ponto desde o período basal no subescore de sangramento retal ou subescore de sangramento retal de 0 ou 1.

^j Subescore de endoscopia de 0 ou 1 sem friabilidade e pontuação de Geboes ≤ 3,1 (indicando infiltração de neutrófilos em < 5% das criptas, sem destruição de criptas e sem erosões, ulcerações ou tecido de granulação).

Tabela 16: Proporção de pacientes que atingiram os desfechos de eficácia na Semana 24 no ASTRO

Desfecho	Placebo (N=139)	400 mg de TREMFYA	400 mg de TREMFYA®	Diferença de Tratamento vs Placebo (IC de 95%) ^f	
		Indução subcutânea 100 mg a cada 8 semanas Injeção subcutânea ^a (N=139)	Indução subcutânea 200 mg a cada 4 semanas Injeção subcutânea ^b (N=140)	100 mg de TREMFYA®	200 mg de TREMFYA®
Remissão clínica^d					
População total	13 (9%)	49 (35%)	51 (36%)	26% (17%, 35%)	27% (18%, 36%) ^c

Virgens de terapia biológica, inibidor de JAK e S1PRM ^f	10/79 (13%)	40/81 (49%)	36/83 (43%)		
Falha com terapia biológica, inibidores de JAK e/ou S1PRM prévio ^g	3/56 (5%)	9/57 (16%)	15/55 (27%)		
Melhora endoscópica^h					
População Total	17 (12%)	56 (40%)	63 (45%)	28% (18%, 38%)	33% (23%, 42%) ^c
Virgens de terapia biológica, inibidores de JAK, e S1PRM ^f	14/79 (18%)	44/81 (54%)	43/83 (52%)		
Falha com terapia biológica, inibidores de JAK e/ou S1PRM prévio ^g	3/56 (5%)	11/57 (19%)	20/55 (36%)		

^a Indução de 400 mg **TREMFYA**[®] na forma de injeção subcutânea nas Semanas 0, 4 e 8, seguida de manutenção de 100 mg de **TREMFYA**[®] na forma de injeção subcutânea a cada 8 semanas

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

^c A diferença de tratamento ajustada e os ICs foram baseados na diferença de risco comum pelo uso de pesos do estrato de Mantel-Haenszel e estimador de variância de Sato. As variáveis de estratificação utilizadas foram histórico de falha com terapia biológica, inibidor de JAK e/ou S1PRM (Sim ou Não), e subescore de endoscopia Mayo na linha de base (moderada [2] ou grave [3]).

^d Subescore de frequência de evacuações de 0 ou 1 sem aumento desde o período basal, subescore de sangramento retal de 0 e um subescore de endoscopia de 0 ou 1 sem friabilidade.

^e p < 0.001.

^f Mais 4 pacientes no grupo placebo, 1 paciente no grupo de 100 mg de **TREMFYA**[®] e 2 pacientes no grupo de 200 mg de **TREMFYA**[®] foram expostos previamente, mas não apresentaram falha com terapia biológica, inibidor de JAK ou S1PRM.

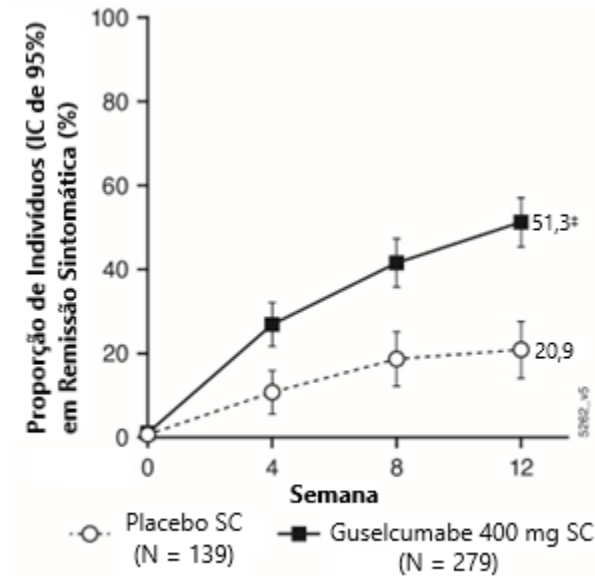
^g Inclui resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância à terapia biológica (bloqueadores de TNF, vedolizumabe), inibidor de JAK e/ou S1PRM para colite ulcerativa.

^h Subescore de endoscopia de 0 ou 1 sem friabilidade.

Remissão sintomática ao longo do tempo

No ASTRO, a remissão sintomática é definida como subescore de frequência de evacuações de 0 ou 1 e sem aumento desde o período basal da indução e de subescore de sangramento retal de 0 observados até a Semana 12. Uma proporção maior de pacientes no grupo de **TREMFYA**[®] alcançou remissão sintomática comparado ao grupo placebo (Figura 7):

Figura 7: Proporção de pacientes em remissão sintomática até a Semana 12 em ASTRO



‡p<0,001

Subcores de sangramento retal e de Frequência de Evacuações

Diminuições nos subcores de sangramento retal e de frequência de evacuações foram observadas no início da Semana 2 em pacientes tratados com TREMFYA® comparado ao grupo placebo.

Avaliação histológica e endoscópica

A remissão histológica foi definida como um escore histológica de Geboes ≤ 2 B.0 (ausência de neutrófilos na mucosa [tanto na lâmina própria quanto no epitélio], sem destruição de criptas e sem erosões, ulcerações ou tecido de granulação, de acordo com o sistema de classificação de Geboes). Na Semana 12 do estudo ASTRO, a remissão histológica foi alcançada em 44% dos pacientes tratados com TREMFYA® 400 mg por indução subcutânea, em comparação com 20% dos pacientes que receberam placebo.

Normalização do aspecto endoscópico da mucosa (remissão endoscópica) foi definida como ES de 0. Na Semana 12 do ASTRO, a normalização endoscópica foi alcançada em 17% dos pacientes tratados com indução subcutânea de 400 mg de TREMFYA® em comparação com 4% dos pacientes no grupo placebo. Na Semana 24 do ASTRO, a normalização endoscópica foi alcançada em 21% e 26% dos pacientes tratados com indução subcutânea de 400 mg de TREMFYA® seguido de 100 mg de TREMFYA® administrados por injeção subcutânea na Semana 16, e posteriormente a cada 8 semanas, ou 200 mg de TREMFYA® administrados por injeção subcutânea na Semana 12, e posteriormente a cada 4 semanas, respectivamente, em comparação com 4% dos pacientes no grupo placebo.

Dor abdominal e urgência intestinal

Uma proporção maior de pacientes tratados com indução subcutânea de 400 mg de TREMFYA® em comparação com placebo não teve dor abdominal (56% vs 31%), e nenhuma urgência intestinal (49% vs 24%) na Semana 12.

Fadiga

A fadiga foi avaliada com o Sistema de Informações de Medição de resultados relatados pelo paciente (domínio de fadiga PROMIS 29), isto é, forma curta de Fadiga 4a (PROMIS-Fadiga SF 4a). O tratamento com 400 mg de TREMFYA® por via subcutânea resultou em maior alteração média da linha de base e melhora clinicamente significativa (≥ 7 pontos) na fadiga conforme medido pelo PROMIS-

Fadiga SF 4a na Semana 12 do ASTRO quando comparado com pacientes do grupo placebo (43% vs. 32%), e na Semana 24 do ASTRO com manutenção subcutânea de 100 mg de **TREMFYA**[®] a cada 8 semanas e 200 mg de **TREMFYA**[®] a cada 4 semanas em comparação com pacientes do grupo placebo (41% e 44% vs. 23%, respectivamente).

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 grupos paralelos (indução intravenosa e manutenção subcutânea (SC): (GALAXI 2 e GALAXI 3 [NCT03466411]) e um estudo multicêntrico de 48 semanas, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com grupos paralelos (indução SC e manutenção SC: GRAVITI [NCT05197049]). 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 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).

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 17). 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 18 e 19). Para os desfechos compostos nos ensaios GALAXI 2 e GALAXI 3, o mesmo paciente tinha que atingir ambos os componentes do desfecho.

Tabela 17: Proporção de Pacientes que Atingiram os Desfechos Co-primários de Eficácia no GALAXI 2 e GALAXI 3

GALAXI 2				
Desfecho				Diferença de Tratamento vs Placebo (IC 95%) ^c

	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)	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)	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%)^e	
				TREMFYA® 100 mg	TREMFYA® 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 18: 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® 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 ^c	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 ^c	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 ^c	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 ^c	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 ^c	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-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 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 19: Proporção de Pacientes que Atingiram os Desfechos de Eficácia em Longo Prazo no GALAXI 2 e GALAXI 3

GALAXI 2

Desfecho	Placebo (N=76)	TREMIFYA® Indução IV → 100 mg 1x/8sem Injeção Subcutânea ^a (N=143)	TREMIFYA® Indução IV → 200 mg 1x/4sem Injeção Subcutânea ^b (N=146)	Diferença de Tratamento vs Placebo (IC 95%) ^c	
				TREMIFYA® 100 mg	TREMIFYA® 200 mg
Resposta clínica^d na Semana 12 e remissão clínica^e 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)	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 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-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 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 20: 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%) ^j
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 ⁱ					
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 uestequinumabe 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 estudos 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 virgens de tratamento com biológicos e 7,2% já haviam recebido, mas não falhado, à terapia com biológicos. No período basal, 29,7% dos pacientes estavam recebendo corticosteroides orais e 28,5% estavam recebendo imunomoduladores convencionais.

No GRAVITI, os desfechos coprimários foram remissão clínica na Semana 12 e resposta endoscópica na Semana 12 em comparação com o placebo (Tabela 20). Outros desfechos controlados por multiplicidade nas Semanas 12, 24 ou 48 estão incluídos na Tabela 21 e Tabela 22.

Tabela 21: 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^g 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 ^c	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 ≥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 22: Proporção de Pacientes que Alcançaram os Desfechos de Eficácia na Semana 24 ou Semana 48 no GRAVITI

Desfecho	Placebo (N=117)	TREMFYA® 400 mg Indução SC → 100 mg Injeção Subcutânea 1x/8sem ^a (N=115)	TREMFYA® 400 mg Indução SC → 200 mg Injeção Subcutânea 1x/4sem ^b (N=115)	Diferença de Tratamento vs Placebo (IC 95%) ^c	
				TREMFYA® 100 mg	TREMFYA® 200 mg
Remissão Clínica^d 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 anterior com biológicos ^g	10/53 (19%)	35/55 (64%)	28/53 (53%)		
Remissão Clínica^d 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 anterior com biológicos ^g	5/53 (9%)	32/55 (58%)	33/53 (62%)		
Resposta Endoscópica^h 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 anterior com biológicos ^g	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 fezes 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 essa melhora durante a indução foi mantida até a Semana 48.

Referências bibliográficas

1. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CE, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2017 Mar;76(3):405-417.
2. Langley RG, Tsai TF, Flavin S, et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial. *Br J Dermatol.* 2017 Jun 21.
3. Reich K, Armstrong AW, Foley P, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2017 Mar;76(3):418-431.
4. Ferris LK, Ott E, Jiang J, et al. Efficacy and safety of guselkumab, administered with a novel patient-controlled injector (One-Press), for moderate-to-severe psoriasis: results from the phase 3 ORION study. *J Dermatolog Treat.* 2019 Mar 19:1-8.
5. Prajapati VH, Seyger MMB, Wilsmann-Theis D, et al. Guselkumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in pediatric patients: results of the phase 3, randomized, placebo-controlled PROTOSTAR study. *Br J Dermatol.* December 21, 2024.
6. Deodhar A, Helliwell PS, Boehncke WH, et al. Guselkumab in patients with active psoriatic arthritis who were biologic-naïve or had previously received TNF α inhibitor treatment (DISCOVER-1): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2020. 395(10230):1115-1125.
7. Mease PJ, Rahman P, Gottlieb AB, et al. Guselkumab in biologic-naive patients with active psoriatic arthritis (DISCOVER-2): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2020. 395(10230):1126-1136.
8. Reich K, Armstrong AW, Langley, RG, et al. Guselkumab versus secukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE): results from a phase 3, randomized controlled trial. *Lancet.* 2019 August 08.
9. 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.
10. 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>.
11. 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>
12. Janssen Research & Development, LLC. (s/f). A Phase 3, 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 Ulcerative Colitis. *Clinicaltrials.gov.* Retrieved on December 02, 2024, from: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05528510?term=ASTRO&intr=guselkumab&rank=1>

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

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 indivíduos com psoríase em placas. Em pacientes com colite ulcerativa e doença de Crohn, os níveis de IL-23 são elevados no tecido do cólon. Em modelos in vitro, o guselcumabe demonstrou inibir a bioatividade da IL-23, bloqueando sua interação com o receptor de IL-23 da superfície celular, interrompendo a sinalização, ativação e cascatas de citocinas mediadas por IL-23. O guselcumabe exerce efeitos clínicos na psoríase em placas, artrite psoriática, colite ulcerativa e doença de Crohn através 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 psoriática nos estudos de Fase 3, os níveis séricos de proteínas C reativa da fase aguda, amiloide 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 destas proteínas dentro de 4 semanas após o início do tratamento. O guselcumabe reduziu ainda mais os níveis destas proteínas na Semana 24 em comparação com a linha de base e também ao placebo.

Em pacientes com colite ulcerativa e doença de Crohn, o tratamento com guselcumabe levou à diminuição dos marcadores inflamatórios, incluindo PCR e calprotectina fecal até a Semana 12 de indução, que foram sustentados 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. O 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 ($C_{\text{máx}}$) de $8,09 \pm 3,68$ mcg/mL em aproximadamente 5,5 dias após a dose. A biodisponibilidade absoluta de guselcumabe após uma injeção subcutânea única de 100 mg foi estimada como sendo de aproximadamente 49% em indivíduos saudáveis.

Em pacientes com psoríase em placa, após uma 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. As concentrações séricas de guselcumabe não parecem se acumular ao longo do tempo quando administradas subcutaneamente a cada 8 semanas.

A farmacocinética do guselcumabe em indivíduos com artrite psoriásica foi semelhante à dos indivíduos 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.

A farmacocinética de TREMFYA® em pacientes com colite ulcerativa e doença de Crohn foi semelhante. 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 e 70,5 mcg/mL em pacientes com doença de Crohn.

Após o regime de dose de indução subcutânea recomendado de TREMFYA® 400 mg nas semanas 0, 4 e 8, o pico médio da concentração sérica de guselcumabe foi estimada como sendo 28,8 mcg/mL em paciente com colite ulcerativa e 27,7 mcg/mL em pacientes com doença de Crohn. A exposição sistêmica total (AUC) após os regimes de dose de indução recomendados foi similar após a indução subcutânea e intravenosa.

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 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 doença de Crohn, as concentrações séricas mínimas médias de guselcumabe no estado estacionário foram de 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 proporcionais à dose após a administração intravenosa em pacientes com colite ulcerativa e doença de Crohn.

Populações especiais

- Pacientes pediátricos

No PROTOSTAR, as concentrações séricas em estado estacionário de guselcumabe foram alcançadas até a Semana 20 em indivíduos pediátricos de 6 a 17 anos de idade com psoríase em placas moderada a grave.

De modo geral, as concentrações de guselcumabe observadas em indivíduos pediátricos com psoríase em placa estavam dentro da faixa daquelas observadas para indivíduos adultos com psoríase em placa e indivíduos adultos com artrite psoriásica após administração de TREMFYA®.

O regime de dose recomendado para TREMFYA® resulta em uma exposição sérica prevista de guselcumabe similar em indivíduos pediátricos em comparação com adultos em toda a faixa de peso corporal.

- Idosos

Nenhum estudo específico foi conduzido com pacientes idosos. Dos 1384 pacientes com psoríase em placa expostos ao guselcumabe 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 II/III 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 populacionais 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 superiores às exposições clínicas máximas após uma dose de guselcumabe 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.

Infeções

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 dispneia. 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 imunossupressores 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 I em indivíduos com psoríase em placas moderada a grave, as alterações nas exposições sistêmicas ($C_{máx}$ 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 segurança e eficácia de guselcumabe em combinação com imunossupressores, incluindo biológicos ou fototerapia não foram avaliadas. Em estudos de artrite psoriática, o uso concomitante de metotrexato não pareceu influenciar a segurança ou eficácia do guselcumabe.

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

Psoríase em placas (pacientes adultos com 18 anos de idade ou mais)

A dose recomendada de TREMFYA® é de 100 mg administrado por injeção subcutânea na Semana 0 e na Semana 4, seguida de doses de manutenção a cada 8 semanas.

A descontinuação do tratamento deve ser considerada em doentes que não apresentem qualquer resposta após 16 semanas de tratamento.

Psoríase em placas (pacientes pediátricos com 12 anos de idade ou mais)

TREMFYA® é administrado por injeção subcutânea na Semana 0, Semana 4 e, posteriormente, a cada 8 semanas.

- 1) Para pacientes pesando 70 kg ou mais, a dose recomendada é 100 mg, administrado usando a seringa preenchida de 1 mL.
- 2) Para pacientes pesando menos de 70 kg, a dose recomendada de guselcumabe é peso-dependente, até um máximo de 90 mg, administrado usando uma ou duas canetas aplicadoras preenchidas de 45 mg/0,45 mL, conforme mostrado na Tabela 23 abaixo:

Tabela 23: Dose Recomendada de TREMFYA® Para a Injeção Subcutânea em Pacientes Pediátricos com 12 Anos de Idade ou Mais com Peso Corporal Menor que 70 kg

Peso Corporal (kg) (no momento da dose)	Dose (mg)	Gire o êmbolo de caneta aplicadora preenchida de 45 mg/0,45 mL até o número de dose
≤ 30 kg	40	40
31 - 34 kg	45	45
35 - 38 kg	50	Caneta 1: 25 Caneta 2: 25
39 - 42 kg	55	Caneta 1: 30 Caneta 2: 25
43 - 46 kg	60	Caneta 1: 30 Caneta 2: 30
47 - 50 kg	65	Caneta 1: 35 Caneta 2: 30
51 - 53 kg	70	Caneta 1: 35 Caneta 2: 35
54 - 57 kg	75	Caneta 1: 40 Caneta 2: 35
58 - 61 kg	80	Caneta 1: 40 Caneta 2: 40
62 - 65 kg	85	Caneta 1: 45 Caneta 2: 40
66 - 69 kg	90	Caneta 1: 45 Caneta 2: 45

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

Artrite Psoriásica (pacientes adultos com 18 anos de idade ou mais)

TREMFYA® é administrado por injeção subcutânea. A dose recomendada é de 100 mg na Semana 0, Semana 4 e, posteriormente, a cada 8 semanas. Para pacientes com alto risco de dano articular de acordo com o julgamento médico, a dose de 100 mg a cada 4 semanas pode ser considerada (vide “Resultados de Eficácia”).

TREMFYA® pode ser administrado sozinho ou em combinação com um medicamento antirreumático modificador do curso da doença

(MMCD) sintético convencional (por exemplo, metotrexato).

A descontinuação do tratamento deve ser considerada em doentes que não apresentem qualquer resposta após 24 semanas de tratamento.

Artrite psoriásica (pacientes pediátricos com 12 anos de idade ou mais)

TREMFYA® é administrado por injeção subcutânea na Semana 0, Semana 4 e, posteriormente, a cada 8 semanas.

1) Para pacientes pesando 70 kg ou mais, a dose recomendada é 100 mg, administrado usando a seringa preenchida de 1 mL.

2) Para pacientes pesando menos de 70 kg, a dose recomendada de guselcumabe é peso-dependente, até um máximo de 90 mg, administrado usando uma ou duas canetas aplicadoras preenchidas de 45 mg/0,45 mL, conforme mostrado na Tabela 23 acima.

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

Colite Ulcerativa (pacientes adultos com 18 anos idade de ou mais)

Indução:

A dose de indução recomendada de TREMFYA® é de:

200 mg administrada por infusão intravenosa durante um período de pelo menos uma hora na Semana 0, Semana 4 e Semana 8,

ou

400 mg administrada por injeção subcutânea (administrados na forma de duas injeções consecutivas de 200 mg cada) 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.

Doença de Crohn (pacientes adultos com 18 anos de idade ou mais)

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.

Modo de Administração

Psoríase em placas e Artrite Psoriásica

TREMFYA® não se destina à autoadministração pediátrica.

Uso subcutâneo. Se possível, devem ser evitadas as áreas da pele com psoríase como locais de injeção.

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.

Para instruções sobre o modo de preparação do medicamento antes da administração, veja a seção de precauções especiais para o manuseio e a seção de Instruções de Uso.

Colite Ulcerativa

Indução:

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 intravenosa, vide bula da apresentação em frasco-ampola (TREMFYA® 200 mg/20 mL).

Manutenção:

Uso subcutâneo.

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.

Para instruções sobre o modo de preparação do medicamento antes da administração, veja a seção de precauções especiais para descarte

e manuseio, e a seção de Instruções de Uso.

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 intravenosa, vide bula da apresentação em frasco-ampola (**TREMFYA**[®] 200 mg/ 20 mL).

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.

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.

Para instruções sobre o modo de preparação do medicamento antes da administração, veja a seção de precauções especiais para descarte e manuseio, e a seção de Instruções de Uso.

Precauções especiais para descarte e manuseio

Após retirar a seringa preenchida da geladeira, mantenha a seringa preenchida dentro da embalagem e deixe atingir a temperatura ambiente aguardando 30 minutos antes de injetar **TREMFYA**[®]. A seringa preenchida não deve ser agitada.

Antes da utilização, recomenda-se efetuar uma inspeção visual da seringa preenchida. A solução deve ser límpida, incolor a amarelo clara e pode conter algumas pequenas partículas brancas ou translúcidas. **TREMFYA**[®] não deve ser utilizado se a solução estiver turva ou com alteração da coloração ou se contiver partículas grandes.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduo deve ser eliminado de acordo com as exigências locais.

Populações especiais

- Pacientes pediátricos (17 anos de idade ou menos)

Psoríase em placas

A segurança e eficácia de **TREMFYA**[®] foi estabelecida em pacientes pediátricos de 12 a 17 anos de idade com psoríase em placas moderada a grave. A segurança e eficácia de **TREMFYA**[®] não foi estabelecida em indivíduos pediátricos menores de 12 anos de idade com psoríase em placas.

Artrite psoriásica

O uso de **TREMFYA**[®] em pacientes pediátricos de 12 a 17 anos de idade com artrite psoriásica juvenil é suportado pelas evidências de estudos bem controlados de **TREMFYA**[®] em indivíduos adultos e pediátricos com psoríase em placas e adultos com artrite psoriásica,

incluindo dados de eficácia, segurança e farmacocinética. A segurança e eficácia de **TREMFYA**[®] não foi estabelecida em indivíduos pediátricos com menos de 12 anos de idade com artrite psoriásica.

Colite ulcerativa

A segurança e eficácia de **TREMFYA**[®] em pacientes pediátricos com colite ulcerativa não foram avaliadas. Não há dados disponíveis.

Doença de Crohn

A segurança e eficácia de **TREMFYA**[®] em pacientes pediátricos com doença de Crohn não foram avaliadas. Não há dados disponíveis.

- Idosos (65 anos ou mais)

Dos 6257 pacientes com psoríase em placa, artrite psoriásica, colite ulcerativa e doença de Crohn expostos a **TREMFYA**[®] nos estudos clínicos de Fase 2 e Fase 3, um total de 367 pacientes tinham 65 anos ou mais, e 38 pacientes tinham 75 anos de idade ou mais. Não foram observadas diferenças gerais de segurança ou eficácia entre pacientes mais velhos e mais jovens que receberam **TREMFYA**[®]. Entretanto, o número de pacientes com 65 anos de idade ou mais não foi suficiente para determinar se pacientes idosos respondem de forma diferente de pacientes mais jovens (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

Seringa preenchida de 100 mg



DISPOSITIVO DE USO ÚNICO

Importante

TREMFYA[®] apresenta-se como uma seringa preenchida de uso único contendo uma dose de 100 mg. Cada seringa preenchida de **TREMFYA**[®] pode ser usada apenas uma vez. Jogue a seringa preenchida usada fora (consulte a Etapa 3) após uma dose, mesmo se houver medicamento deixado nela. Não reutilize a seringa preenchida de **TREMFYA**[®].

O médico é responsável por decidir se o paciente ou um cuidador poderá aplicar as injeções de **TREMFYA**[®] em casa, após receber treinamento sobre o modo correto de preparar e injetar **TREMFYA**[®] usando a seringa preenchida antes de tentar a injeção.

Para pacientes pediátricos, **TREMFYA**[®] deve ser administrado por um médico, um enfermeiro ou um cuidador adulto que tenha aprendido a maneira certa de administrar as injeções pelo médico.

Leia estas Instruções para uso antes de usar a seringa preenchida de **TREMFYA**[®] e a cada vez que tiver uma nova administração. Pode haver novas informações. Converse com seu paciente sobre sua condição médica e seu tratamento. Leia também a bula do Paciente com cuidado antes de iniciar a injeção e discuta quaisquer perguntas que o paciente possa ter.

A seringa preenchida de **TREMFYA®** destina-se a injeção sob a pele, não no músculo ou na veia. Após a injeção, a agulha será retraída no corpo do dispositivo e será bloqueada.



Informação de armazenamento

Armazenar em geladeira de 2° à 8°C. **Não congelar.**

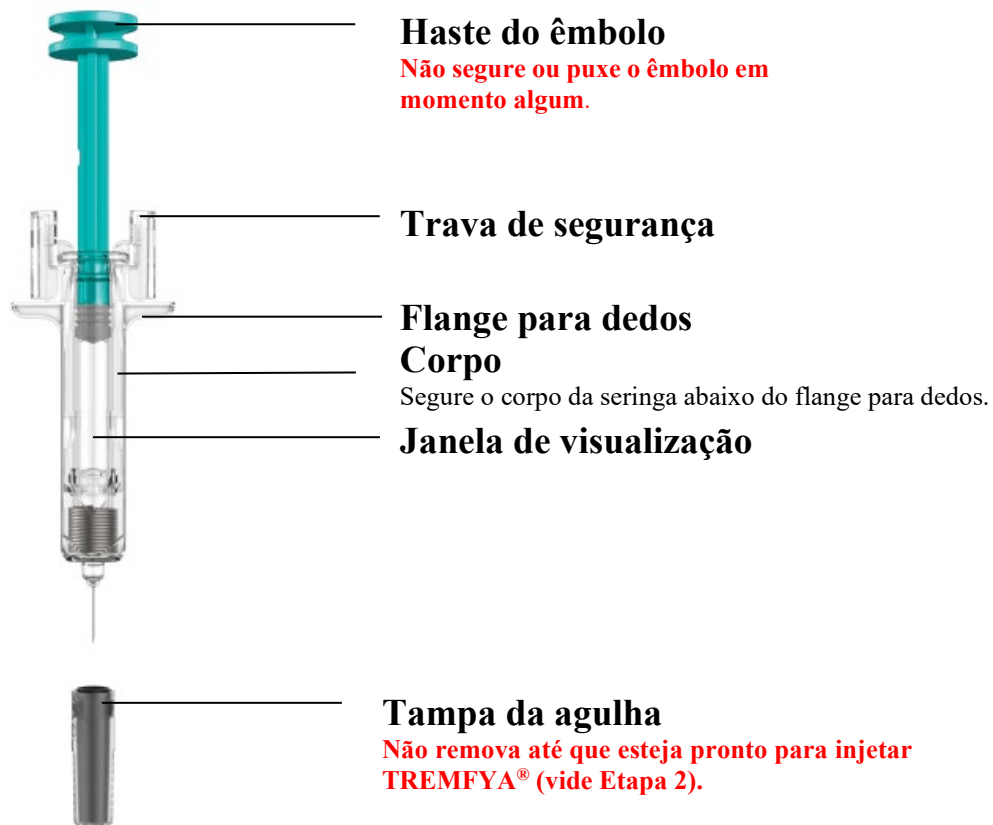
Mantenha TREMFYA® e todos os medicamentos fora do alcance das crianças.

Não agite a seringa preenchida em momento algum.

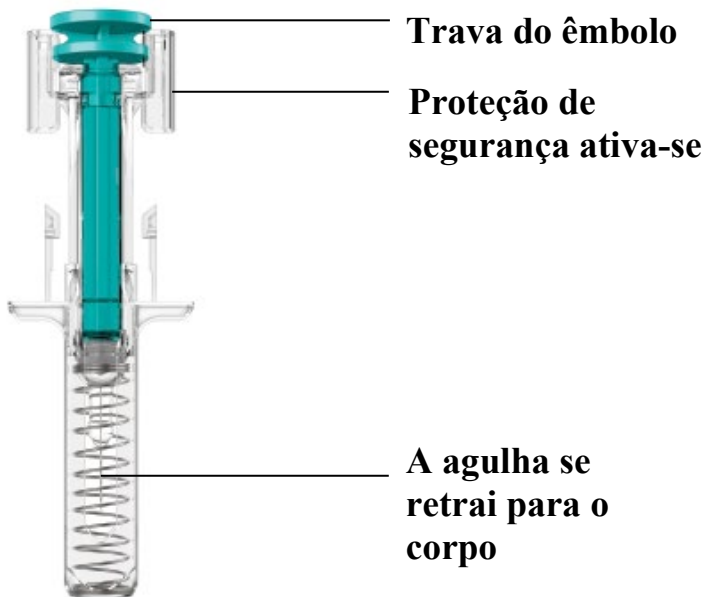
Mantenha a seringa preenchida na embalagem original para protegê-la da luz e de danos físicos.

Visão geral da Seringa preenchida de 100 mg

Antes da injeção



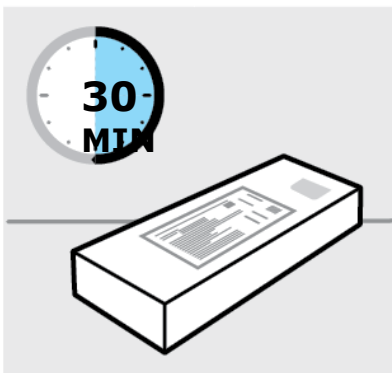
Depois da injeção



Você vai precisar destes suprimentos:

- 1 swab com álcool
- 1 bola de algodão ou compressa de gaze
- 1 curativo adesivo
- 1 recipiente para objetos cortantes (vide Etapa 3)

1. Preparo para injeção



Inspecione o cartucho

Remova o cartucho com a seringa preenchida da geladeira. Mantenha a seringa preenchida no cartucho e deixe-o sobre uma superfície plana à temperatura ambiente por **pelo menos 30 minutos** antes do uso.

Não aqueça de maneira alguma.

Verifique a data de validade ('VAL') no cartucho.

Não use se a data de validade estiver vencida.

Não prossiga com a injeção se a embalagem estiver violada.



Escolha o local da injeção

Selecione as seguintes áreas para injeção:

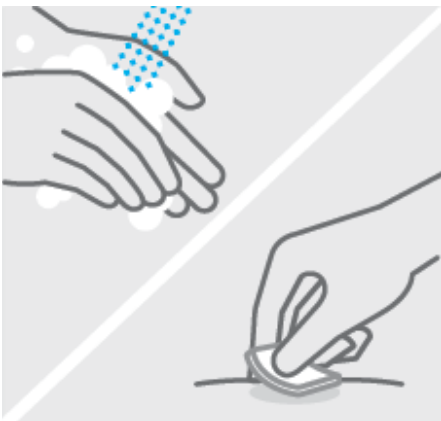
- **Frente das coxas** (recomendado)
- Região inferior do abdômen

Não use a área de 5 centímetros ao redor do umbigo.

- Parte de trás dos braços.

Não injetar na pele se estiver edemaciada, machucada, vermelha, escamosa ou dura.

Não injetar em áreas com cicatrizes ou estrias.

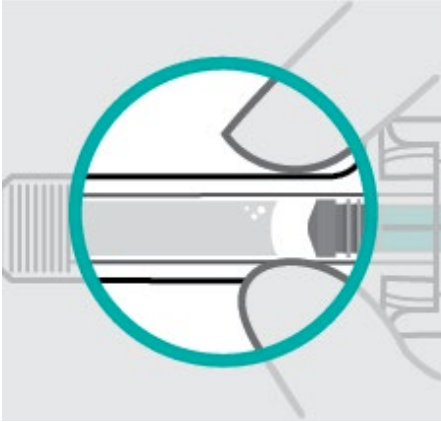


Limpe o local da injeção

Lave bem suas mãos com sabão e água morna.

Limpe o local de injeção escolhido com um swab com álcool e deixe secar.

Não toque, ventile ou assopre no local da injeção depois de limpá-lo.



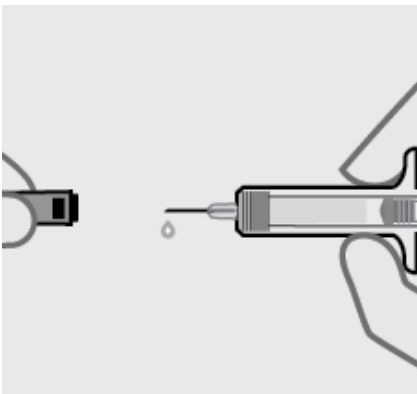
Inspecione o líquido

Retire a seringa preenchida do cartucho.

Verifique o líquido na janela de visualização. Este deve ser incolor a amarelo-claro e pode conter pequenas partículas brancas ou claras. Você também poderá ver uma ou mais bolhas de ar. Isso é normal.

Não injetar se o líquido estiver turvo ou descolorido ou se tiver partículas grandes.

2. Injetar TREMFYA® usando a seringa preenchida



Remova a tampa da agulha

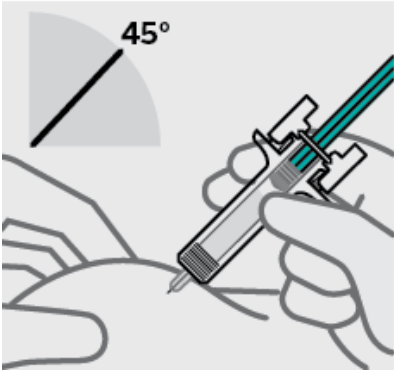
Segure a seringa pelo corpo e puxe a tampa da agulha diretamente. É normal ver uma gota de líquido.

Injetar dentro de 5 minutos após remover a tampa da agulha.

Não coloque a tampa da agulha de volta, pois isso pode danificar a agulha.

Não toque a agulha ou deixe-a tocar em qualquer superfície.

Não use a seringa preenchida de TREMFYA® se cair.



Posicione os dedos e insira a agulha

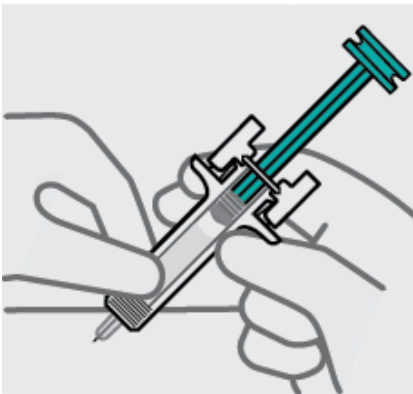
Coloque o polegar, o indicador e o dedo médio **diretamente sob a flange para os dedos**, como mostrado.

Não toque o êmbolo ou a área acima do flange para os dedos, pois isso pode fazer com que o dispositivo de segurança da agulha seja ativado.

Use a outra mão para formar uma prega na pele no local da injeção. Posicione a seringa em aproximadamente um ângulo de 45 graus com a pele.

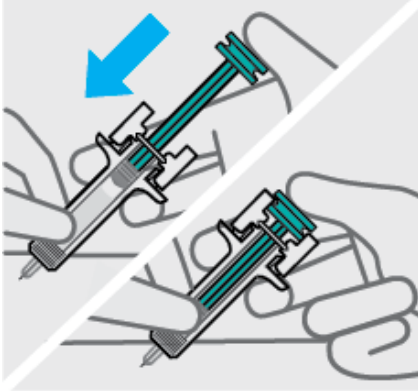
É importante formar uma prega de pele suficiente para **injetar o medicamento sob a pele** e não no músculo.

Insira a agulha com um movimento rápido, como um dardo.



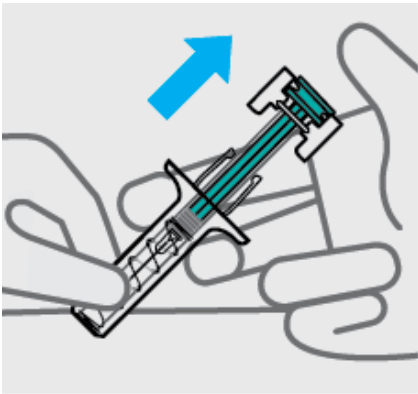
Solte a prega de pele e reposicione a mão

Use sua mão livre para segurar o corpo da seringa.



Pressione o êmbolo

Coloque o polegar da mão oposta sobre o êmbolo e pressione-o **todo para baixo até o fim**.



Solte a pressão do êmbolo

O protetor de segurança cobrirá a agulha e a travará, removendo a agulha da sua pele.

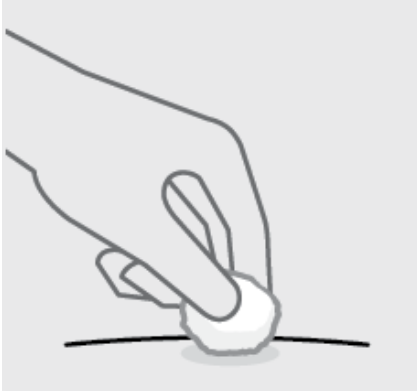
3. Depois da injeção



Descarte a seringa preenchida usada

Coloque a seringa usada em um recipiente para descarte de objetos cortantes imediatamente após o uso.

Certifique-se de descartar o recipiente de acordo com as instruções locais quando ele estiver cheio.



Verifique o local da injeção

Pode haver uma pequena quantidade de sangue ou líquido no local da injeção. Mantenha pressão sobre a sua pele com uma bola de algodão ou gaze até que o sangramento pare.

Não esfregue o local da injeção.

Se necessário, cubra o local da injeção com um curativo.

A injeção está agora completa!

Seringa preenchida de 200 mg



USO ÚNICO

Importante

TREMFYA® é apresentado na forma de uma seringa preenchida de uso único contendo uma dose de 200 mg.

Seu médico irá te dizer se você precisará de 1 ou 2 seringas preenchidas.

Caso o médico decida que você ou um cuidador seja capaz de aplicar suas injeções de TREMFYA® em casa, você deverá receber treinamento sobre a forma certa de preparar e injetar TREMFYA® usando a seringa preenchida.

Leia estas Instruções de Uso antes de usar a seringa preenchida de TREMFYA® e sempre que receber uma nova seringa. Pode haver novas informações. Este manual de instruções não substitui uma conversa com seu médico sobre sua condição médica ou seu tratamento.

Por favor, leia atentamente as instruções de aplicação antes de iniciar a injeção do medicamento e discuta quaisquer dúvidas que possa ter com seu médico ou enfermeiro.

Cada seringa preenchida de TREMFYA® só pode ser usada uma única vez. Descarte a seringa preenchida usada (ver Etapa 4) após uma dose, mesmo que ainda contenha medicamento nela. Não reutilize sua seringa preenchida de TREMFYA®.

A seringa preenchida de TREMFYA® destina-se à injeção sob a pele, não no músculo ou na veia. Após a injeção, a agulha se retrairá para o dispositivo e travará no lugar.



Informações de armazenamento

Armazenar em geladeira de 2°C à 8°C. **Não congelar.**

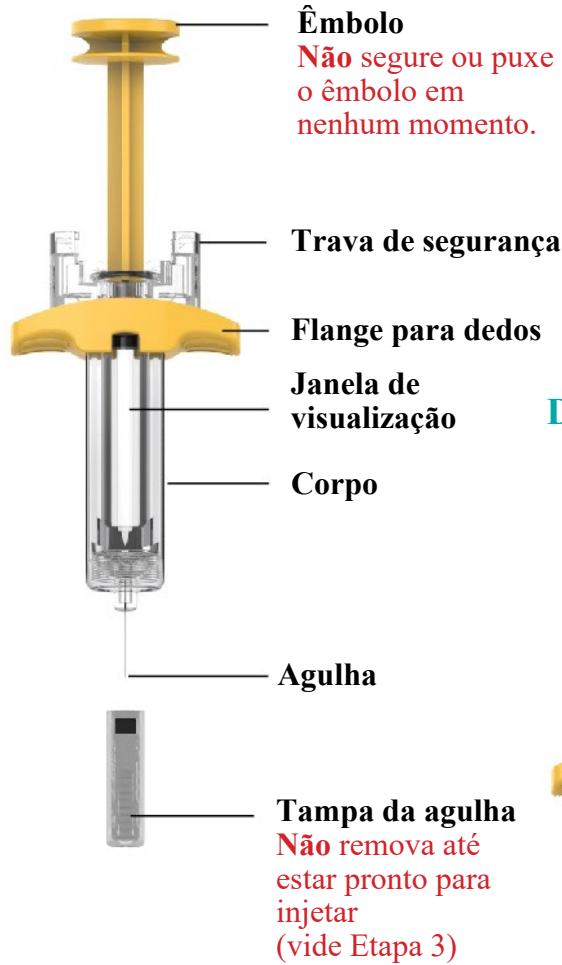
Não agitar sua seringa preenchida.

Mantenha a seringa preenchida na embalagem original para protegê-la da luz e de danos físicos.

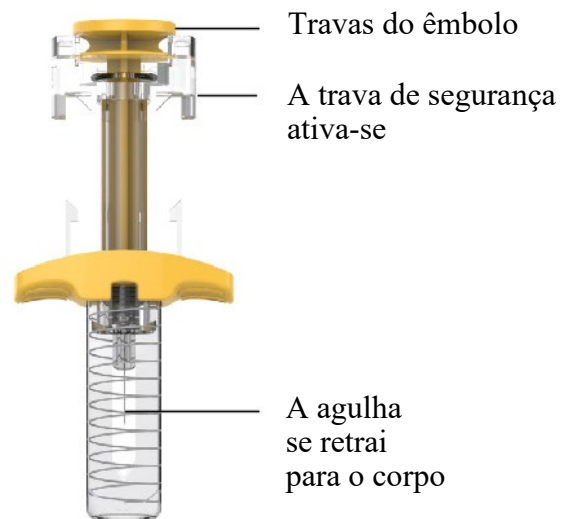
Mantenha TREMFYA® e todos os medicamentos fora do alcance de crianças.

Visão geral da seringa preenchida de 200 mg

Antes do uso



Depois do uso



Você precisará de:

- 1 ou 2 seringas preenchidas com base na dose prescrita pelo seu médico

A embalagem não contém:

- Algodão higienizante com álcool
- Bolas de algodão ou compressas de gaze
- Curativos adesivos
- Recipiente para objetos cortantes (Vide Etapa 4)

1. Preparação



Verifique a sua dose para ver se necessitará utilizar 1 ou 2 seringas preenchidas e inspecione a(s) embalagem(s)

Retire a(s) embalagem(s) com a seringa preenchida da geladeira.

Verifique a data de validade ('VAL').

Não utilize a seringa preenchida se a data de validade tiver vencida ou se a embalagem estiver violada.

Em caso de dúvida ou identificação de algum problema relacionado ao medicamento, entre em contato com seu médico ou farmacêutico para instruções de como proceder.

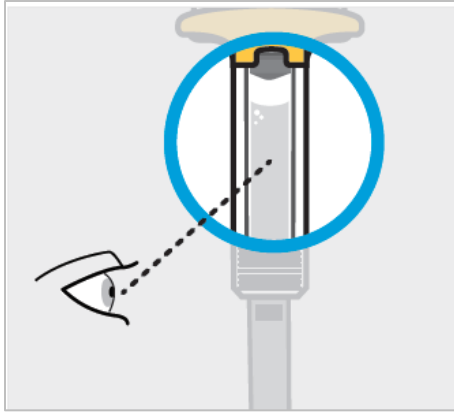


Deixe que TREMFYA® chegue à temperatura ambiente

Deixe o cartucho sobre uma superfície plana à temperatura ambiente por aproximadamente **30 minutos** antes do uso.

Não aqueça a seringa preenchida de nenhum outro modo.

2. Prepare-se para sua injeção



Inspecione o líquido na janela de visualização para ver que ele é incolor a amarelo-claro

Retire a seringa preenchida da embalagem.

Verifique o líquido pela janela de visualização. Ele deve ser incolor a amarelo-claro e pode conter pequenas partículas brancas ou claras. Você também poderá ver bolhas de ar. Isso é normal.

Não injete se o líquido:

- estiver turvo ou
- descolorido ou
- tiver partículas grandes

Não use a seringa preenchida se ela tiver caído.

Em caso de dúvida ou identificação de algum problema relacionado ao medicamento, entre em contato com seu médico ou farmacêutico para instruções de como proceder.



Escolha o local da injeção

Escolha entre as seguintes áreas para a injeção:

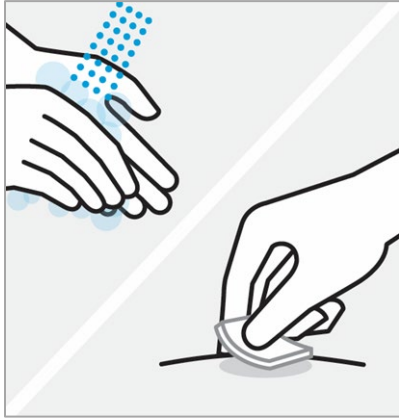
- Frente das coxas
- Região inferior do abdômen

Não use a área de 5 centímetros ao redor do umbigo

- Parte de trás dos braços (se o cuidador estiver aplicando a injeção em você)

Se você precisar administrar 2 injeções para completar a dose, escolha áreas diferentes ou deixe pelo menos 5 centímetros entre os locais de injeção.

Não injete na pele se ela estiver sensível, machucada, vermelha, escamosa, espessa ou dura.
Evite áreas com cicatrizes ou estrias.



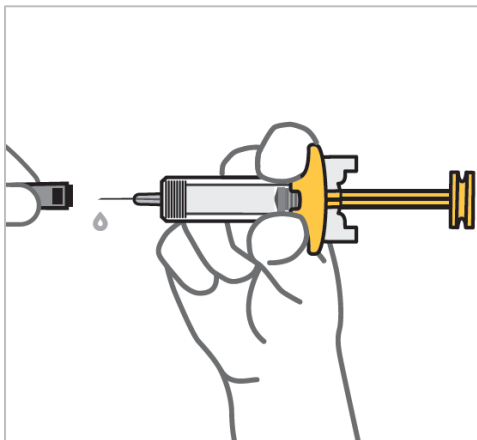
Lave as mãos e limpe o local da injeção

Lave bem as mãos com sabão e água morna.

Limpe o local da injeção escolhido com um algodão higienizante com álcool e deixe secar.

Não toque, ventile ou assopre no local da injeção depois de limpá-lo.

3. Injetar TREMFYA® usando a seringa preenchida



Remova a tampa da agulha quando estiver pronto para a injeção

Segure a seringa preenchida pelo corpo e puxe a tampa da agulha para fora.

É normal ver algumas gotas de líquido.

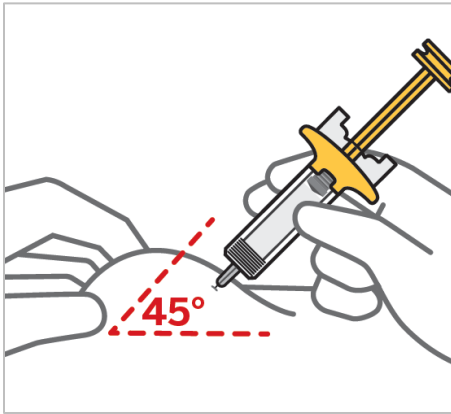
Injete TREMFYA® dentro de 5 minutos após remover a tampa da agulha.

Não coloque a tampa da agulha de volta, pois isso pode danificar a agulha ou causar um ferimento por picada de agulha.

Não toque a agulha ou deixe-a tocar em qualquer superfície.

Não use a seringa preenchida se ela tiver caído. Entre em contato com seu médico ou farmacêutico para receber uma nova seringa preenchida.

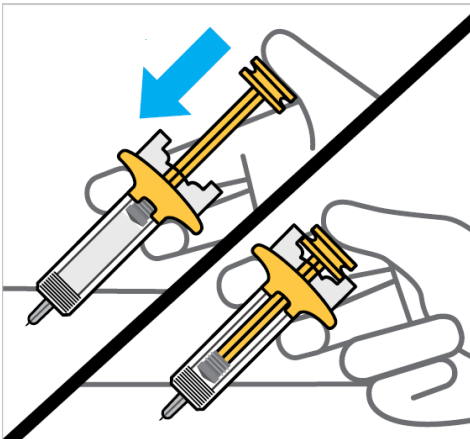
Não segure ou puxe o êmbolo em nenhum momento.



Aperte o local da injeção e insira a agulha em um ângulo de aproximadamente 45 graus.

É importante pegar pele suficiente para injetar sob a pele e não no músculo.

Insira a agulha com um movimento rápido, como um dardo.



Pressione lentamente o êmbolo até ele parar para injetar todo o líquido.

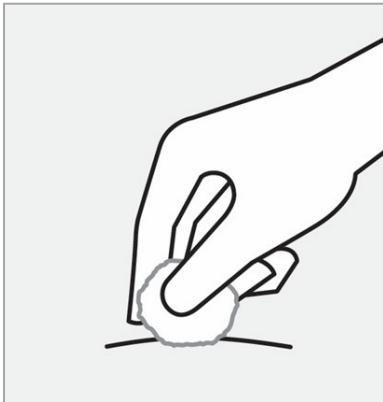
Você sentirá alguma resistência ao pressionar o êmbolo, isso é normal.



Libere a pressão do êmbolo para remover a agulha da pele
A agulha se retrairá para o dispositivo e travará no lugar.

Se a dose prescrita necessitar de duas injeções, repita os Passos 2 a 4 com a segunda seringa preenchida.

4. Depois da injeção



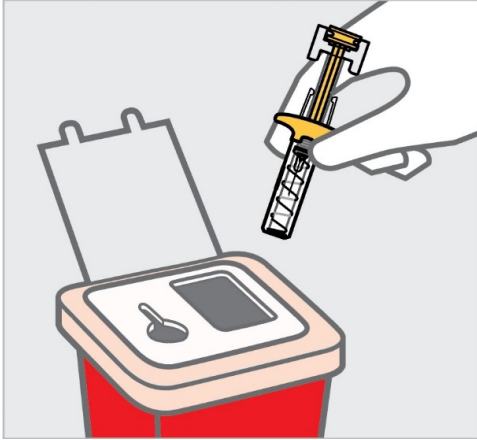
Verifique o local da injeção

Pode haver uma pequena quantidade de sangue ou líquido no local da injeção.

Mantenha pressão sobre o local da injeção com uma bola de algodão ou compressas de gaze até que o sangramento pare.

Não esfregue o local da injeção. Se necessário, cubra o local da injeção com um curativo.

Agora a injeção está completa!



Descarte a seringa preenchida usada

Coloque a seringa usada em um recipiente para descarte de objetos cortantes imediatamente após o uso.

Certifique-se de descartar o recipiente de acordo com as orientações do seu médico ou enfermeiro quando ele estiver cheio.

Não jogue fora (descarte) sua seringa preenchida em seu lixo doméstico.

Não recicle seu recipiente de descarte de objetos cortantes usado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

A reação adversa medicamentosa mais comum foi infecção do trato respiratório superior (a partir de 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, colite ulcerativa e doença de Crohn.

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 GALAXY 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), ASTRO, GALAXI 2, GALAXI 3 e GRAVITI) em 6.257 pacientes, incluindo 2.711 com psoríase em placas, 1.229 pacientes com artrite psoriásica, 1.228 pacientes com colite ulcerativa e 1.089 pacientes com doença de Crohn. A duração da exposição à TREMFYA® é apresentada na Tabela 24.

Duração da exposição	Número de pacientes
≥ 1 ano	4.632 ^a
≥ 2 anos	1.953 ^b
≥ 3 anos	1.482 ^c

≥ 4 anos	1.393 ^c
≥ 5 anos	950 ^c
^a estudos de psoríase em placas, artrite psoriásica, colite ulcerativa e doença de Crohn. ^b estudos de psoríase em placas e artrite psoriásica. ^c estudos de psoríase em placas.	

A Tabela 25 fornece uma lista das reações adversas dos estudos clínicos de psoríase, artrite psoriásica, doença de Crohn e colite ulcerativa bem como reações adversas 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 25: 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	Comum	Erupção cutânea
	Incomum	Úrticária
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo	Comum	Artralgia
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Comum	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 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 $\leq 3 \times$ limite superior da normalidade (LSN). Aumentos das transaminases de > 3 a $\leq 5 \times$ LSN e $> 5 \times$ 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 26). Um padrão semelhante da frequência por severidade e por grupo de tratamento foi observado até o final do estudo clínico de 2 anos Fase III de artrite psoriásica.

Tabela 26: 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 $\leq 3 \times$ LSN	30,0%	28,2%	35,0%	33,5%	41,2%
>3 to $\leq 5 \times$ 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 $\leq 3 \times$ LSN	20,0%	18,8%	21,6%	22,8%	27,8%
>3 to $\leq 5 \times$ 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 4 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 $< 3 \times$ LSN.

Na maioria dos casos, o aumento das transaminases foi transitente 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) $\geq 3 \times$ 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) $\geq 3 \times$ 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 guselcumabe.

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.

No estudo clínico de manutenção de fase 3 para 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.

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.

- Imunogenicidade

A imunogenicidade de guselcumabe foi avaliada utilizando um imunoensaio 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 agrupadas de Fase 2 e 3 em pacientes com colite ulcerativa que foram tratados com indução intravenosa seguida de manutenção subcutânea, 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. Na análise de Fase 3 até a Semana 24 em pacientes com colite ulcerativa que foram tratados com indução subcutânea seguida de manutenção subcutânea, 9% (n=24) dos pacientes tratados com guselcumabe desenvolveram anticorpos antidroga. Dos pacientes que desenvolveram anticorpos antidroga, 13% (n=3) tinham anticorpos que foram classificados como anticorpos neutralizantes, o que equivale a 1% dos indivíduos tratados com guselcumabe. Os anticorpos antidroga não foram associados a uma menor eficácia ou ao desenvolvimento de reações no local da injeção.

Nas análises agrupadas 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.

No estudo PROTOSTAR, 18% (n=21) dos indivíduos pediátricos com psoríase em placas tratados com TREMFYA® desenvolveram anticorpos antidroga até a semana 44. Dos indivíduos que desenvolveram anticorpos antidroga, nenhum apresentou anticorpos classificados como neutralizantes. Anticorpos a guselcumabe não foram associados com alterações em farmacocinéticas, eficácia clínica ou desenvolvimento de reações no local da injeção. Entretanto, o baixo número de indivíduos que foram positivos para anticorpos a guselcumabe é muito pequeno para conclusões definitivas sobre o impacto na eficácia e segurança de guselcumabe.

População pediátrica

Psoríase em placas

TREMFYA® foi avaliado em um estudo clínico com controle ativo e placebo em indivíduos pediátricos com psoríase em placa moderada a grave (PROTOSTAR). Esse estudo clínico avaliou a segurança por até 52 semanas em 120 indivíduos de 6 a 17 anos de idade. O perfil de segurança de TREMFYA® neste estudo foi consistente com o perfil de segurança relatado nos estudos de psoríase em placa em adultos.

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 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.- Brasil

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO.



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 30/03/2026.

EUPI 2510

CCDS 2505

USPI 2411

VPS PFS TV 14.0

HISTÓRICO DE BULAS											Johnson & Johnson Innovative Medicine
Dados da submissão eletrônica				Dados da petição que altera bula				Dados das alterações de bulas			
Produto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas	
Tremfya (guselcumabe)	26/3/2018	0233852-18-1	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão inicial de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	31/3/2017	0527147/17-9	Registro de Medicamento Novo	26/3/2018	Bula Inicial	VP01.2/VP01.2	100 MG SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS DISP SEGURANÇA X 1 ML	
Tremfya (guselcumabe)	05/03/2019	0393226/19-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	05/03/2019	0393226/19-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	05/03/2019	VP: 4 e 8 VPS: 5 e 9	VP02/VP02	100 MG SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS DISP SEGURANÇA X 1 ML	
Tremfya (guselcumabe)	19/11/2019	3187474/19-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	19/11/2019	3187474/19-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	19/11/2019	VP: 8 e Dizeres Legais VPS: 9 e Dizeres Legais	VP TV 2.0/VPS TV 2.0	100 MG SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS DISP SEGURANÇA X 1 ML	
Tremfya (guselcumabe)	11/5/2020	1472815/20-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	19/9/2019	2218325/19-6	1922 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica	11/5/2020	VP: 1, 4, 6 e 8 VPS: 1, 2, 3, 5, 6, 8 e 9	VP TV 3.0/VPS TV 3.0	100 MG SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS DISP SEGURANÇA X 1 ML	
Tremfya (guselcumabe)	19/6/2020	1954598/20-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	19/6/2020	1954598/20-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	19/6/2020	VP: 4 e 8 VPS: 2, 5 e 9	VP TV 4.0/VPS TV 4.0	100 MG SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS DISP SEGURANÇA X 1 ML	
Tremfya (guselcumabe)	31/12/2020	4651822/20-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	31/12/2020	4651822/20-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	31/12/2020	VP: 4 e 6 VPS: 5, 8 e 9	VP TV 5.0/VPS TV 5.0	100 MG SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS DISP SEGURANÇA X 1 ML	
Tremfya (guselcumabe)	19/8/22	4577201/22-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	19/08/2022	4577201/22-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	19/08/2022	VP: 4, 6 e 8 VPS: 2, 3, 5, 6, 8, 9 e 10	VP TV 6.0/VPS TV 6.0	100 MG SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS DISP SEGURANÇA X 1 ML	
Tremfya (guselcumabe)	26/8/24	1171331/24-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	26/8/24	1171331/24-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	26/8/24	VP: Dizeres Legais VPS: Dizeres Legais	VP TV 8.0/VPS TV 8.0	100 MG SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS DISP SEGURANÇA X 1 ML	
Tremfya (guselcumabe)	5/11/24	1528652/24-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	26/4/24	0562857/24-1 0562789/24-3	11967 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77a. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica 11922 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 36. Alteração da descrição ou composição do produto terminado - Maior	04/11/2024	VP: Apresentações, 1, 2, 4, 6, 8 e Dizeres Legais VPS: Apresentações, 1, 2, 3, 5, 6, 8, 9, 10 e Dizeres Legais	VP TV 9.0/VPS TV 9.0	100 MG SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS DISP SEGURANÇA X 1 ML	
Tremfya (guselcumabe)	25/3/25	0407668/25-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	17/7/24	0969684/24-9 0969034/24-4	11967 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77a. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica 11966 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 76. Alteração de posologia	24/03/2025	VP: 1, 2, 4, 5, 6, 8 e Dizeres Legais VPS: 1, 2, 3, 6, 7, 8, 9 e Dizeres Legais	VP_TV 10.0/VPS_TV 10.0	100 MG SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS DISP SEGURANÇA X 1 ML	
Tremfya (guselcumabe)	7/4/25	0478352/25-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	7/4/25	0478352/25-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	7/4/25	VP: 4, 5, 8 e Dizeres Legais VPS: 3, 5, 7, 8 e Dizeres Legais	VP TV 11.0/VPS TV 11.0	100 MG SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS DISP SEGURANÇA X 1 ML	
Tremfya (guselcumabe)	23/09/2025	1260172/25-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	23/09/2025	1260172/25-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	23/09/2025	VP: 4 e Dizeres Legais VPS: 5 e Dizeres Legais	VP TV 12.0/VPS TV 12.0	100 MG SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS DISP SEGURANÇA X 1 ML	
Tremfya (guselcumabe)	14/01/2026	0040219/26-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	13/12/2023	1716061/24-8	11966 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 76. Alteração de posologia	22/12/2025	VP: 6 e 8 VPS: 2, 3, 8 e 9	VP TV 13.0/VPS TV 13.0	100 MG SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS DISP SEGURANÇA X 1 ML 200 MG SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS DISP SEGURANÇA X 2 ML	
Tremfya (guselcumabe)	14/01/2026	0040219/26-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	14/01/2026	0040219/26-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	14/01/2026	VP: 4, 6 e 8 VPS: 2, 3, 8 e 9	VP TV 13.0/VPS TV 13.0	100 MG SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS DISP SEGURANÇA X 1 ML 200 MG SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS DISP SEGURANÇA X 2 ML	
Tremfya (guselcumabe)	30/03/2026	xxxxxxx/xx-x	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	03/02/2025	0155168/25-0	11969 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77c. Ampliação de uso	30/03/2026	VP: Identificação do Medicamento, 1, 6 e 8 VPS: Identificação do Medicamento, 1, 2, 3, 8 e 9	VP TV 14.0/VPS TV 14.0	100 MG SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS DISP SEGURANÇA X 1 ML	
Tremfya (guselcumabe)	30/03/2026	xxxxxxx/xx-x	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	03/02/2025	0155231/25-7	11969 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77c. Ampliação de uso	30/03/2026	VP: Identificação do Medicamento, 1, 6 e 8 VPS: Identificação do Medicamento, 1, 2, 3, 8 e 9	VP TV 14.0/VPS TV 14.0	100 MG SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS DISP SEGURANÇA X 1 ML	

TREMFYA[®]
(guselcumabe)
frasco-ampola

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

solução para diluição para infusão

200 mg/20 mL

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).

Crítérios 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 ^e	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 ^c	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 ^c	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)	Indução	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 ^c	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 ^c	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 ^e	5/27 (19%)	56/123 (46%)	
Falha anterior com biológicos ^f	7/39 (18%)	64/150 (43%)	
Remissão clínica ^e 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 ^e	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 ^e 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 ^g	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%) ^j
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 ⁱ					

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 uestequinumabe 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 ^e	14/56 (25%)	52/105 (50%)	
- Falha anterior com biológicos ^f	9/53 (17%)	65/108 (60%)	
Resposta Endoscópica^g na Semana 12			
- População Total	25 (21%)	95 (41%)	20% (10%, 30%) ^d
- Virgens de tratamento com biológicos ^e	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 três estudos de Fase 3 multicêntricos, randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo (estudo de indução intravenosa QUASAR, estudo de manutenção QUASAR e estudo de indução subcutânea ASTRO) 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), inibidores de Janus quinase (JAK) e/ou moduladores do receptor de esfingosina-1-fosfato -S1PRM- (apenas aplicável para ASTRO). 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, subescore de sangramento retal de 0 e subescore 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 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 Injeção Subcutânea ^a N=188	200 mg de TRMFYA [®] 1x/4sem Injeção Subcutânea ^b N=190	Diferença do Tratamento vs. Placebo (IC de 95%)	
				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%	31%

				(23%, 42%) ^e	(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 ^p	36 (19%)	93 (49%)	98 (52%)	30% (21%, 38%) ^e	31% (22%, 40%) ^e
Virgens de terapia biológica e inibidor de JAK ^q	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%) ^m	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^o					
População Total ^d	56 (29%)	95 (51%)	82 (43%)	20% (11%, 29%) ^e	13% (3%, 22%) ^m
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 $p < 0,01$, diferença de tratamento ajustada (IC de 95%) com base no método de Cochran-Mantel-Haenszel ajustado para fatores de estratificação de randomização.

ⁿ Subscore de endoscopia de 0.

^o 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.

^p Pacientes que alcançaram remissão clínica 12 semanas após a administração intravenosa de **TREMFYA**[®] tanto no estudo de indução QUASAR quanto no estudo de determinação de dose de indução QUASAR.

^q Mais 3 pacientes no grupo placebo, 3 pacientes no grupo **TREMFYA**[®] 100 mg e 3 pacientes no grupo **TREMFYA**[®] 200 mg foram previamente expostos, mas não apresentaram falha a terapia biológica ou inibidor de JAK.

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 **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).

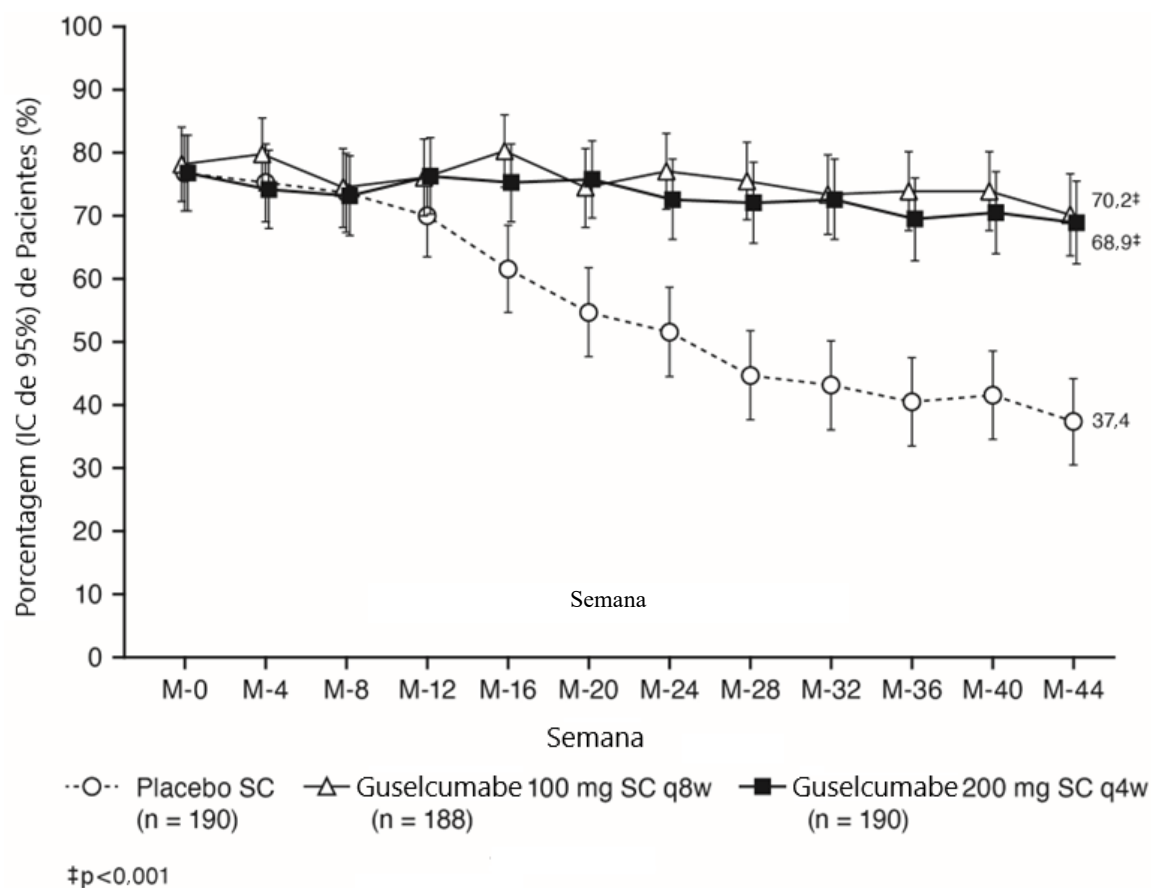
O QUASAR MS também incluiu pacientes com mMS basal de 4, incluindo ES de 2 ou 3 e RBS ≥ 1 que alcançaram resposta clínica 12 semanas após a administração intravenosa de **TREMFYA**[®] no QUASAR IS ou no estudo de determinação de dose de indução

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



Respondedores ao tratamento estendido com **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 (67%) 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 \leq 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 \leq 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 \leq 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 PROMIS-1109-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.

ASTRO

No ASTRO, os pacientes foram randomizados em uma razão de 1:1:1 para receber a indução subcutânea de 400 mg de **TREMFYA**[®] nas semanas 0, 4 e 8, seguido por manutenção subcutânea de 200 mg de **TREMFYA**[®] a cada 4 semanas; ou indução subcutânea de 400 mg de **TREMFYA**[®] nas semanas 0, 4 e 8, seguido por manutenção subcutânea de **TREMFYA**[®] a cada 8 semanas; ou placebo.

Um total de 418 pacientes foram avaliados. A idade mediana dos pacientes foi de 40 anos (variando de 18 a 80 anos); 38,8% eram do sexo feminino; e 64,6% identificados como brancos, 28,9% asiáticos e 3,1% como negros ou afro-americanos.

Os pacientes inscritos foram autorizados a usar doses estáveis de aminosalicilatos orais, imunomoduladores (AZA, 6-MP, MTX) e/ou corticosteroides orais (até 20 mg/dia de prednisona ou equivalente). Na linha de base, 77,3% dos pacientes estavam recebendo aminosalicilatos, 20,1% dos pacientes estavam recebendo imunomoduladores e 32,8% dos pacientes estavam recebendo corticosteroides. Terapias biológicas concomitantes, inibidores de JAK ou S1PRM não foram permitidos. Um total de 40,2% dos pacientes tinha anteriormente falhado no tratamento com pelo menos uma terapia biológica, inibidor de JAK e/ou S1PRM, 58,1% não haviam sido expostos a biológicos, inibidores de JAK ou S1PRM, e 1,7% já havia recebido, mas não falhado a um inibidor biológico, JAK ou S1PRM.

No ASTRO, o desfecho primário foi remissão clínica na Semana 12, conforme definido pelo mMS. Os desfechos secundários na Semana 12 incluíram remissão sintomática, melhora endoscópica, resposta clínica e melhora da mucosa histológica-endoscópica (ver Tabela 9). Os desfechos secundários na Semana 24 incluíram remissão clínica e melhora endoscópica (ver Tabela 10).

Tabela 9: Proporção de pacientes que atingiram os desfechos de eficácia na Semana 12 no ASTRO

Desfecho	Placebo (N=139)	400 mg de TREMFYA[®] Injeção subcutânea (N=279)	Diferença de tratamento vs Placebo (IC de 95%)^b
Remissão Clínica^c			
População Total	9 (6%)	77 (28%)	21% (15%; 28%) ^d

Virgens de terapia biológica, inibidores de JAK e S1PRM ^c	7/79 (9%)	59/164 (36%)	
Falha com terapia biológica, inibidores de JAK, e/ou S1PRM prévio ^f	2/56 (4%)	18/112 (16%)	
Remissão Sintomática^g			
População Total	29 (21%)	143 (51%)	30% (22%, 39%) ^d
Virgens de tratamento com biológico, inibidores de JAK e S1PRM ^c	20/79 (25%)	97/164 (59%)	
Falha com terapia biológica, inibidores de JAK, e/ou S1PRM prévio ^f	8/56 (14%)	46/112 (41%)	
Melhora Endoscópica^h			
População Total	18 (13%)	104 (37%)	24% (17%; 32%) ^d
Virgens de tratamento com biológico, inibidores de JAK e S1PRM ^c	14/79 (18%)	75/164 (46%)	
Falha com terapia biológica, inibidores de JAK, e/ou S1PRM prévio ^f	4/56 (7%)	27/112 (24%)	
Resposta Clínicaⁱ			
População Total	48 (35%)	183 (66%)	31% (22%; 40%) ^d
Virgens de tratamento com biológicos, inibidores de JAK e S1PRM ^c	33/79 (42%)	117/164 (71%)	
Falha a terapia biológica, inibidores de JAK, e/ou S1PRM prévio ^f	14/56 (25%)	64/112 (57%)	
Melhora de mucosa endoscópica-histológica^j			
População total	15 (11%)	85 (30%)	20% (12%; 27%) ^d
Virgens de tratamento com biológicos, inibidores de JAK, e S1PRM ^c	11/79 (14%)	63/164 (38%)	
Falha com terapia biológica, inibidores de JAK e/ou S1PRM prévio ^f	4/56 (7%)	21/112 (19%)	

^a Indução subcutânea de TREMFYA[®] 400 mg na Semana 0, Semana 4 e Semana 8

^b A diferença de tratamento ajustada e os ICs basearam-se na diferença de risco comum através da utilização de pesos de estrato de Mantel-Haenszel e do estimador de variância de Sato. As variáveis de estratificação utilizadas foram histórico de falha com terapia biológica, inibidor de JAK e/ou S1PRM (Sim ou Não) e subescore endoscópico Mayo no início do estudo (moderado [2] ou grave [3]).

^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.

^d p < 0.001

^e Mais 4 pacientes no grupo placebo e 3 pacientes no grupo TREMFYA[®] foram expostos previamente, mas não apresentaram falha com terapia biológica, inibidor de JAK ou S1PRM.

^f Inclui resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância à terapia biológica (bloqueadores de TNF, vedolizumabe), inibidor de JAK e/ou S1PRM para colite ulcerativa.

^g Um subscore de frequência de evacuações de 0 ou 1 e sem aumento desde o período basal da indução e um subscore de sangramento retal de 0.

^h Subscore de endoscopia de 0 ou 1 sem friabilidade

ⁱ Diminuição desde o período basal na Pontuação de 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.

^j Subscore de endoscopia de 0 ou 1 sem friabilidade e pontuação de Geboes $\leq 3,1$ (indicando infiltração de neutrófilos em $< 5\%$ das criptas, sem destruição de criptas e sem erosões, ulcerações ou tecido de granulação).

Tabela 10: Proporção de pacientes que atingiram os desfechos de eficácia na Semana 24 no ASTRO o

Desfecho	Placebo (N=139)	400 mg de TREMIFYA	400 mg de TREMIFYA [®]	Diferença de Tratamento vs Placebo (IC de 95%) ^c	
		Indução subcutânea 100 mg a cada 8 semanas Injeção subcutânea ^a (N=139)	Indução subcutânea 200 mg a cada 4 semanas Injeção subcutânea ^b (N=140)	100 mg de TREMIFYA [®]	200 mg de TREMIFYA [®]
Remissão clínica^d					
População total	13 (9%)	49 (35%)	51 (36%)	26% (17%, 35%)	27% (18%, 36%) ^e
Virgens de terapia biológica, inibidor de JAK e S1PRM ^f	10/79 (13%)	40/81 (49%)	36/83 (43%)		
Falha com terapia biológica, inibidores de JAK e/ou S1PRM prévio ^g	3/56 (5%)	9/57 (16%)	15/55 (27%)		
Melhora endoscópica^h					
População Total	17 (12%)	56 (40%)	63 (45%)	28% (18%, 38%)	33% (23%, 42%) ^e
Virgens de terapia biológica, inibidores de JAK, e S1PRM ^f	14/79 (18%)	44/81 (54%)	43/83 (52%)		
Falha com terapia biológica, inibidores de JAK e/ou S1PRM prévio ^g	3/56 (5%)	11/57 (19%)	20/55 (36%)		

^a Indução de 400 mg **TREMFYA**® na forma de injeção subcutânea nas Semanas 0, 4 e 8, seguida de manutenção de 100 mg de **TREMFYA**® na forma de injeção subcutânea a cada 8 semanas

^b Indução de 400 mg de **TREMFYA**® na forma de injeção subcutânea nas Semanas 0, 4 e 8, seguida de manutenção de 200 mg de **TREMFYA**® na forma de injeção subcutânea a cada 4 semanas.

^c A diferença de tratamento ajustada e os ICs foram baseados na diferença de risco comum pelo uso de pesos do estrato de Mantel-Haenszel e estimador de variância de Sato. As variáveis de estratificação utilizadas foram histórico de falha com terapia biológica, inibidor de JAK e/ou S1PRM (Sim ou Não), e subescore de endoscopia Mayo na linha de base (moderada [2] ou grave [3]).

^d Subescore de frequência de evacuações de 0 ou 1 sem aumento desde o período basal, subescore de sangramento retal de 0 e um subescore de endoscopia de 0 ou 1 sem friabilidade.

^e $p < 0.001$.

^f Mais 4 pacientes no grupo placebo, 1 paciente no grupo de 100 mg de **TREMFYA**® e 2 pacientes no grupo de 200 mg de **TREMFYA**® foram expostos previamente, mas não apresentaram falha com terapia biológica, inibidor de JAK ou S1PRM.

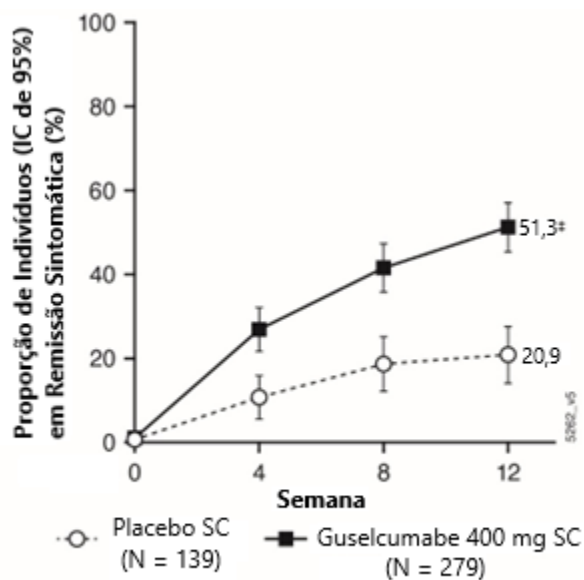
^g Inclui resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância à terapia biológica (bloqueadores de TNF, vedolizumabe), inibidor de JAK e/ou S1PRM para colite ulcerativa.

^h Subescore de endoscopia de 0 ou 1 sem friabilidade.

Remissão sintomática ao longo do tempo

No ASTRO, a remissão sintomática é definida como subescore de frequência de evacuações de 0 ou 1 e sem aumento desde o período basal da indução e de subescore de sangramento retal de 0 observados até a Semana 12. Uma proporção maior de pacientes no grupo de **TREMFYA**® alcançou remissão sintomática comparado ao grupo placebo (Figura 2):

Figura 2: Proporção de pacientes em remissão sintomática até a Semana 12 em ASTRO



[‡] $p < 0,001$

Subscores de sangramento retal e de Frequência de Evacuações

Diminuições nos subscores de sangramento retal e de frequência de evacuações foram observadas no início da Semana 2 em pacientes tratados com **TREMFYA**® comparado ao grupo placebo.

Avaliação histológica e endoscópica

Normalização do aspecto endoscópico da mucosa (remissão endoscópica) foi definida como ES de 0. Na Semana 12 do ASTRO, a normalização endoscópica foi alcançada em 17% dos pacientes tratados com indução subcutânea de 400 mg de **TREMFYA**[®] em comparação com 4% dos pacientes no grupo placebo. Na Semana 24 do ASTRO, a normalização endoscópica foi alcançada em 21% e 26% dos pacientes tratados com indução subcutânea de 400 mg de **TREMFYA**[®] seguido de 100 mg de **TREMFYA**[®] administrados por injeção subcutânea na Semana 16, e posteriormente a cada 8 semanas, ou 200 mg de **TREMFYA**[®] administrados por injeção subcutânea na Semana 12, e posteriormente a cada 4 semanas, respectivamente, em comparação com 4% dos pacientes no grupo placebo.

Dor abdominal e urgência intestinal

Uma proporção maior de pacientes tratados com indução subcutânea de 400 mg de **TREMFYA**[®] em comparação com placebo não teve dor abdominal (56% vs 31%), e nenhuma urgência intestinal (49% vs 24%) na Semana 12.

Fadiga

A fadiga foi avaliada com o Sistema de Informações de Medição de resultados relatados pelo paciente (domínio de fadiga PROMIS 29), isto é, forma curta de Fadiga 4a (PROMIS-Fadiga SF 4a). O tratamento com 400 mg de **TREMFYA**[®] por via subcutânea resultou em maior alteração média da linha de base e melhora clinicamente significativa (≥ 7 pontos) na fadiga conforme medido pelo PROMIS-Fadiga SF 4a na Semana 12 do ASTRO quando comparado com pacientes do grupo placebo (43% vs. 32%), e na Semana 24 do ASTRO com manutenção subcutânea de 100 mg de **TREMFYA**[®] a cada 8 semanas e 200 mg de **TREMFYA**[®] a cada 4 semanas em comparação com pacientes do grupo placebo (41% e 44% vs. 23%, respectivamente).

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.
4. Janssen Research & Development, LLC. (s/f). A Phase 3, 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 Ulcerative Colitis. Clinicaltrials.gov. Retrieved on December 02, 2024, from: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05528510?term=ASTRO&intr=guselkumab&rank=1>

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunossupressores, 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, amiloide 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 ($C_{\text{máx}}$) 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. As concentrações séricas de guselcumabe não parecem se acumular ao longo do tempo quando administradas subcutaneamente a cada 8 semanas.

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.

A farmacocinética de **TREMFYA**[®] em pacientes com colite ulcerativa e doença de Crohn foi semelhante.

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 68,3 mcg/mL em pacientes com colite ulcerativa e 70,5 mcg/mL em pacientes com doença de Crohn.

Após o regime de dose de indução subcutânea recomendado de **TREMFYA**[®] 400 mg nas semanas 0, 4 e 8, o pico médio da concentração sérica de guselcumabe foi estimada como sendo 28,8 mcg/mL em paciente com colite ulcerativa e 27,7 mcg/mL em pacientes com doença de Crohn. A exposição sistêmica total (AUC) após os regimes de dose de indução recomendados foi similar após a indução subcutânea e intravenosa.

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 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 doença de Crohn, as concentrações séricas mínimas médias de guselcumabe no estado estacionário foram de aproximadamente 1,2 mcg/mL e 10,1 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 AINs, 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 pacientes com psoríase em placa expostos ao guselcumabe 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 ao 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 populacionais 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 dispneia. 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 imunossupressores 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 administrada por infusão intravenosa durante um período de pelo menos uma hora na Semana 0, Semana 4 e Semana 8,

ou

400 mg administrada por injeção subcutânea (administrados na forma de duas injeções consecutivas de 200 mg cada) a 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

Dos 6257 pacientes com psoríase em placa, artrite psoriática, colite ulcerativa e doença de Crohn expostos a **TREMFYA**[®] nos estudos clínicos de Fase 2 e Fase 3, um total de 367 pacientes tinham 65 anos ou mais, e 38 pacientes tinham 75 anos de idade ou mais. Não foram observadas diferenças gerais de segurança ou eficácia entre pacientes mais velhos e mais jovens que receberam **TREMFYA**[®]. Entretanto, o número de pacientes com 65 anos de idade ou mais não foi suficiente para determinar se pacientes idosos respondem de forma diferente de pacientes mais jovens (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 intravenosa**

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. Inspeção 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), ASTRO, GALAXI 2, GALAXI 3 e GRAVITI) em 6.257 pacientes, incluindo 2.711 com psoríase em placas, 1.229 pacientes com artrite psoriásica, 1.228 indivíduos com colite ulcerativa e 1.089 pacientes com doença de Crohn. A duração da exposição à **TREMFYA**[®] é apresentada na Tabela 11.

Duração da exposição	Número de pacientes
≥ 1 ano	4.632 ^a
≥ 2 anos	1.953 ^b
≥ 3 anos	1.482 ^c
≥ 4 anos	1.393 ^c

≥ 5 anos	950 ^c
^a estudos de psoríase em placas, artrite psoriásica, colite ulcerativa e doença de Crohn. ^b estudos de psoríase em placas e artrite psoriásica. ^c estudos de psoríase em placas.	

A Tabela 12 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 12: 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	Comum	Erupção cutânea
	Incomum	Urticária
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo	Comum	Artralgia
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Comum	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 13). 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 13: 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 4 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) ≥3x 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) ≥3x 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 imunoensaio 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 que foram tratados com indução intravenosa seguida de manutenção subcutânea, 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. Na análise de Fase 3 até a Semana 24 em pacientes com colite ulcerativa que foram tratados com indução subcutânea seguida de manutenção subcutânea, 9% (n=24) dos pacientes tratados com guselcumabe desenvolveram anticorpos antidroga. Dos pacientes que desenvolveram anticorpos antidroga, 13% (n=3) tinham anticorpos que foram classificados como anticorpos neutralizantes, o que equivale a 1% dos indivíduos 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

Johnson & Johnson Innovative Medicine

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 14/01/2026.



EUPI 2510

CCDS 2505

VPS IV TV 7.0

HISTÓRICO DE BULAS											Johnson & Johnson Innovative Medicine
Dados da submissão eletrônica				Dados da petição que altera bula				Dados das alterações de bulas			
Produto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas	
Tremfya Vial (guselcumabe)	5/11/24	1528652/24-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	26/4/24	0562857/24-1 0562898/24-9 0562919/24-5	11967 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77a. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica 11964 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 75a. Inclusão ou substituição da via de administração 11922 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 36. Alteração da descrição ou composição do produto terminado - Maior	4/11/24	Bula Inicial da nova apresentação	VP_IV TV 3.0/ VPS_IV TV 3.0	1200 MG SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS X 20 ML	
Tremfya Vial (guselcumabe)	25/3/25	0407668/25-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	17/7/24	0969684/24-9 0969034/24-4	11967 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77a. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica 11966 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 76. Alteração de posologia	24/3/25	VP: 1, 2, 4, 5, 6, 8 e Dizeres Legais VPS: 1, 2, 3, 6, 7, 8, 9 e Dizeres Legais	VP_IV TV 4.0/VPS_IV TV 4.0	1200 MG SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS X 20 ML	
Tremfya Vial (guselcumabe)	7/4/25	0478352/25-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	7/4/25	0478352/25-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	04/07/2025	VP: 4, 5, 6, 7, 8 e Dizeres Legais VPS: 3, 5, 7, 8 e Dizeres Legais	VP_IV TV 5.0/VPS_IV TV 5.0	1200 MG SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS X 20 ML	
Tremfya Vial (guselcumabe)	23/09/2025	1260172/25-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	23/09/2025	1260172/25-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	23/09/2025	VP: 4 e Dizeres Legais VPS: 5 e Dizeres Legais	VP_IV TV 6.0/VPS_IV TV 6.0	1200 MG SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS X 20 ML	
Tremfya Vial (guselcumabe)	14/01/2026	0040219/26-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	13/12/2023	1716061/24-8	11966 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 76. Alteração de posologia	22/12/2025	VP: 6 e 8 VPS: 2, 3, 8 e 9	VP_IV TV 7.0/VPS_IV TV 7.0	1200 MG SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS X 20 ML	
Tremfya Vial (guselcumabe)	14/01/2026	0040219/26-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	14/01/2026	0040219/26-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	14/01/2026	VP: 4, 6 e 8 VPS: 2, 3, 8 e 9	VP_IV TV 7.0/VPS_IV TV 7.0	1200 MG SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS X 20 ML	