

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

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

Colite Ulcerativa (UC)

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

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

Estudo de indução QUASAR: QUASAR IS

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

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

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

O desfecho primário foi a remissão clínica, definida pela mMS na Semana 12. Os desfechos secundários na Semana 12 incluíram remissão sintomática, cicatrização endoscópica (melhora endoscópica), resposta clínica, cicatrização histológica-endoscópica da mucosa e resposta da fadiga (ver Tabela 1).

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

Tabela 1: Proporção de Pacientes que Alcançaram Desfechos de Eficácia na Semana 12 no QUASAR IS

Desfecho	Placebo (N=280)	200 mg de TREMFYA [®] em Infusão Intravenosa ^a (N=421)	Diferença do Tratamento (IC de 95%)
Remissão clínica^b			
População Total	22 (8%)	95 (23%)	15% (10%, 20%)^c
Virgens de terapia biológica e inibidor de JAK ^d	16/137 (12%)	64/202 (32%)	

Falha com terapia biológica e/ou inibidor de JAK prévio ^e	5/136 (4%)	26/208 (13%)	
Remissão sintomática^f			
População Total	58 (21%)	210 (50%)	29% (23%, 36%)^c
Virgens de terapia biológica e inibidor de JAK ^d	36/137 (26%)	122/202 (60%)	
Falha com terapia biológica e/ou inibidor de JAK prévio ^e	19/136 (14%)	80/208 (39%)	
Cicatrização endoscópica (Melhora endoscópica)^g			
População Total	31 (11%)	113 (27%)	16% (10%, 21%)^c
Virgens de terapia biológica e inibidor de JAK ^d	23/137 (17%)	77/202 (38%)	
Falha com terapia biológica e/ou inibidor de JAK prévio ^e	7/136 (5%)	31/208 (15%)	
Resposta clínica^h			
População Total	78 (28%)	259 (62%)	34% (27%, 41%)^c
Virgens de terapia biológica e inibidor de JAK ^d	48/137 (35%)	144/202 (71%)	
Falha com terapia biológica e/ou inibidor de JAK prévio ^e	27/136 (20%)	107/208 (51%)	
Cicatrização histológica-endoscópica da mucosaⁱ			
População Total	21 (8%)	99 (24%)	16% (11%, 21%)^c
Virgens de terapia biológica e inibidor de JAK ^d	15/137 (11%)	66/202 (33%)	
Falha com terapia biológica e/ou inibidor de JAK prévio ^e	6/136 (4%)	28/208 (13%)	
Resposta da fadiga^j			
População Total	60 (21%)	173 (41%)	20% (13%, 26%)^c
Virgens de terapia biológica e inibidor de JAK ^d	40/137 (29%)	84/202 (42%)	
Falha com terapia biológica e/ou inibidor de JAK prévio ^e	18/136 (13%)	80/208 (38%)	

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Subscore de Sangramento Retal e Subscore de Frequência de Evacuações

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

Estudo de Manutenção: QUASAR MS

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

O desfecho primário foi a remissão clínica, definida pela mMS na Semana 44. Os desfechos secundários na Semana 44 incluíram, entre outros, remissão sintomática, cicatrização endoscópica (melhora endoscópica), remissão clínica livre de corticosteroides, cicatrização histológica-endoscópica da mucosa e resposta da fadiga (ver Tabela 2). Proporções significativamente maiores de pacientes tiveram remissão clínica em ambos os grupos tratados com TREMFYA[®] em comparação ao grupo placebo na Semana 44.

Tabela 2: 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%	29%

				(17%, 34%) ^e	(20%, 38%) ^e
Virgens de terapia biológica e inibidor de JAK ^f	28/108 (26%)	53/105 (50%)	54/96 (56%)		
Falha com terapia biológica e/ou inibidor de JAK prévio ^g	5/75 (7%)	31/77 (40%)	35/88 (40%)		
Cicatrização endoscópica (Melhora endoscópica)^j					
População Total ^d	36 (19%)	93 (49%)	98 (52%)	30% (21%, 38%) ^e	31% (22%, 40%) ^e
Virgens de terapia biológica e inibidor de JAK ^f	28/108 (26%)	56/105 (53%)	57/96 (59%)		
Falha com terapia biológica e/ou inibidor de JAK prévio ^g	6/75 (8%)	35/77 (45%)	37/88 (42%)		
Cicatrização histológica-endoscópica da mucosa (Melhora histológica endoscópica da mucosa)^k					
População Total ^d	32 (17%)	82 (44%)	91 (48%)	26% (17%, 34%) ^e	30% (21%, 38%) ^e
Virgens de terapia biológica e inibidor de JAK ^f	25/108 (23%)	52/105 (50%)	54/96 (56%)		
Falha com terapia biológica e/ou inibidor de JAK prévio ^g	6/75 (8%)	29/77 (38%)	34/88 (39%)		
Resposta clínica^l					
População Total ^d	82 (43%)	146 (78%)	142 (75%)	34% (25%, 43%) ^e	31% (21%, 40%) ^e
Virgens de terapia biológica e inibidor de JAK ^f	58/108 (54%)	87/105 (83%)	78/96 (81%)		
Falha com terapia biológica e/ou inibidor de JAK prévio ^g	21/75 (28%)	54/77 (70%)	59/88 (67%)		
Manutenção da Remissão Clínica na Semana 44 em pacientes que alcançaram remissão clínica 12 semanas após a indução					
População Total ^d	20/59 (34%)	40/66 (61%)	50/69 (72%)	26% (9%, 43%) ^e	38% (23%, 54%) ^e
Virgens de terapia biológica e inibidor de JAK ^f	14/41 (34%)	28/43 (65%)	38/48 (79%)		
Falha com terapia biológica e/ou inibidor de JAK prévio ^g	4/15 (27%)	12/20 (60%)	10/18 (56%)		
Normalização endoscópica^m					
População Total ^d	29 (15%)	65 (35%)	64 (34%)	18% (10%, 27%) ^e	17% (9%, 25%) ^e
Virgens de terapia biológica e inibidor de JAK ^f	22/108 (20%)	40/105 (38%)	40/96 (42%)		
Falha com terapia biológica e/ou inibidor de JAK prévio ^g	6/75 (8%)	24/77 (31%)	21/88 (24%)		
Resposta da fadigaⁿ					
População Total ^d	56 (29%)	95 (51%)	82 (43%)	20% (11%, 29%) ^e	13% (3%, 22%) ^e
Virgens de terapia biológica e inibidor de JAK ^f	39/108 (36%)	54/105 (51%)	51/96 (53%)		

Falha com terapia biológica e/ou inibidor de JAK prévio ^g	14/75 (19%)	36/77 (47%)	28/88 (32%)		
--	-------------	-------------	-------------	--	--

- ^a 100 mg de TREMFYA[®] na forma de injeção subcutânea a cada 8 semanas após o regime de indução.
- ^b 200 mg de TREMFYA[®] na forma de injeção subcutânea a cada 4 semanas após o regime de indução.
- ^c Subscore de frequência de evacuações de 0 ou 1 sem aumento desde o período basal, subscore de sangramento retal de 0 e subscore de endoscopia de 0 ou 1 sem friabilidade presente na endoscopia.
- ^d Pacientes que alcançaram resposta clínica 12 semanas após a administração intravenosa de TREMFYA[®] no estudo de indução QUASAR ou no estudo de determinação de dose de indução QUASAR.
- ^e $p < 0,001$, diferença de tratamento ajustada (IC de 95%) com base no método de Cochran-Mantel-Haenszel ajustado para fatores de estratificação de randomização.
- ^f Mais 7 pacientes no grupo placebo, 6 pacientes no grupo de 100 mg de TREMFYA[®] e 6 pacientes no grupo de 200 mg de TREMFYA[®] foram expostos previamente, mas não apresentaram falha com terapia biológica ou inibidor de JAK.
- ^g Inclui resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a terapia biológica (bloqueadores de TNF, vedolizumabe) e/ou inibidor de Janus quinase (JAK) para colite ulcerativa.
- ^h Subscore de frequência de evacuações de 0 ou 1 sem aumento desde o período basal e subscore de sangramento retal de 0.
- ⁱ Não requer nenhum tratamento com corticosteroides por pelo menos 8 semanas antes da semana 44 e também atende os critérios de remissão clínica na Semana 44.
- ^j Subscore de endoscopia de 0 ou 1 sem friabilidade presente na endoscopia.
- ^k Combinação de cicatrização histológica [infiltração de neutrófilos em $< 5\%$ das criptas, sem destruição de criptas e sem erosões, ulcerações ou tecido de granulação de acordo com o sistema de classificação Geboes] e cicatrização endoscópica (melhora endoscópica) conforme definido acima.
- ^l Diminuição desde o período basal de indução na Pontuação Mayo modificada de $\geq 30\%$ e ≥ 2 pontos, com uma redução de ≥ 1 ponto desde o período basal no subscore de sangramento retal ou subscore de sangramento retal de 0 ou 1.
- ^m Subscore de endoscopia de 0.
- ⁿ A fadiga foi avaliada usando o Formulário resumido PROMIS-Fadiga 7a. A resposta da fadiga foi definida como uma melhora de ≥ 7 pontos desde o período basal de indução, o que é considerado clinicamente relevante.

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

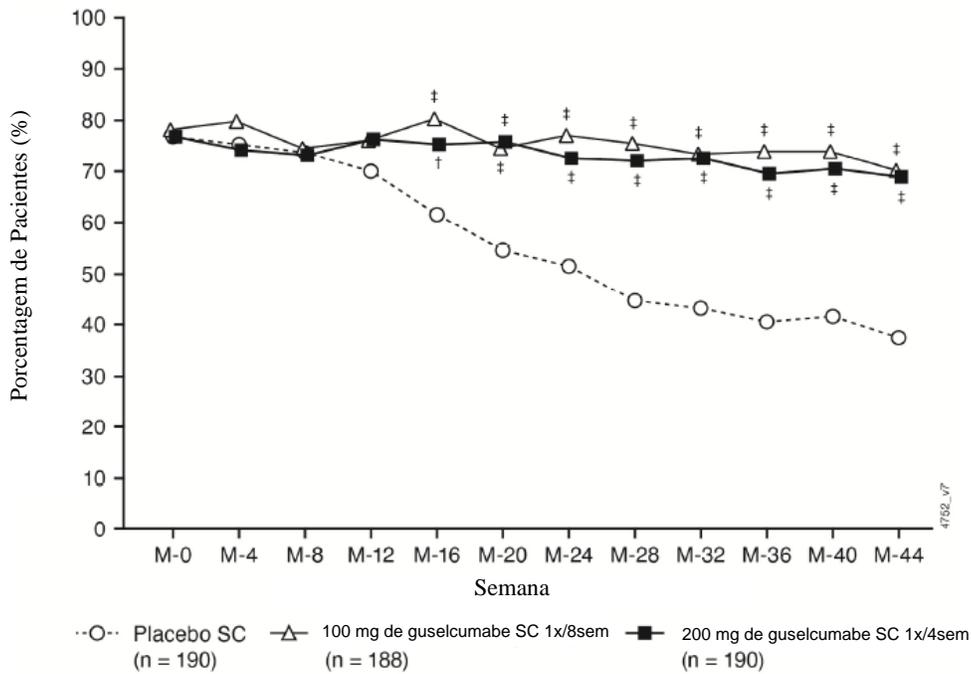
No QUASAR MS, pacientes com alta carga inflamatória após a conclusão da administração de indução tiveram benefício adicional com 200 mg de TREMFYA[®] SC 1x/4sem em comparação com 100 mg SC 1x/8sem. Diferenças numéricas clinicamente significativas de $> 15\%$ foram observadas entre os dois grupos de dose 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 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 1):

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



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

Respondedores a TREMFYA® na Semana 24

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

Recaptação 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 ≤ 250 mg/kg foi alcançada por uma proporção maior de pacientes tratados com 100 mg de TREMFYA® SC a cada 8 semanas ou 200 mg SC a cada semanas em comparação com placebo na Semana 44 (31% e 35% vs. 11%, respectivamente).

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

Qualidade de Vida Relacionada à Saúde

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

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

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

Cirurgias e hospitalizações relacionadas a colite ulcerativa (UC)

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

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

Referências bibliográficas

1. A Phase 2b/3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Protocol to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab in Participants with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis QUASAR.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

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 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 e colite ulcerativa por meio do bloqueio da via da citocina IL-23.

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

Efeitos farmacodinâmicos

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

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

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

Propriedades Farmacocinéticas

- Absorção

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

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

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

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

Após a dose de manutenção subcutânea de 100 mg de TREMFYA® a cada 8 semanas ou 200 mg de TREMFYA® a cada 4 semanas em pacientes com colite ulcerativa, as concentrações séricas médias no estado de equilíbrio de TREMFYA® foram de aproximadamente 1,4 mcg/mL e 10,7 mcg/mL, respectivamente.

- 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 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_{\max} 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.

- Pacientes Pediátricos

A farmacocinética de guselcumabe em pacientes pediátricos não foi estabelecida.

Populações especiais

- Pacientes pediátricos

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

- Idosos

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

As análises farmacocinéticas da população em pacientes com psoríase em placa, artrite psoriásica e colite ulcerativa (UC) 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) e C_{max} que foram, pelo menos 23 vezes as exposições clínicas máximas após a dose de 200 mg administrada por via intravenosa. 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.

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

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.

- 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*).

- 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”).

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Os médicos que acompanham pacientes sob imunossupressão devem estar alertas quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando, assim, todos os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.

Atenção: Este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de diabetes.

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 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

Este medicamento deve ser armazenado sob refrigeração (temperatura entre 2°C e 8°C), protegido da luz. Não congelar. Não agitar. Armazenar na embalagem original até o momento do uso.

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.

Colite Ulcerativa

Indução:

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

Manutenção:

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

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

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

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

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

Modo de Administração

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.

Populações especiais

- Pacientes pediátricos

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

- Idosos

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

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

- Insuficiência renal ou hepática

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

INSTRUÇÕES DE USO

Frasco-ampola

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

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

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

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

1. Retire e descarte 20 mL da solução de cloreto de sódio a 0,9% da bolsa de infusão de 250 mL, equivalente ao volume de **TREMFYA**[®] a ser adicionado.
2. Retire 20 mL de **TREMFYA**[®] do frasco-ampola e adicione à bolsa de infusão intravenosa de 250 mL de solução de cloreto de sódio a 0,9%, para uma concentração final de 0,8 mg/mL. Misture suavemente a solução diluída. Descarte o frasco com qualquer solução restante.
3. 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 de aproximadamente 8% dos pacientes nos estudos de colite ulcerativa até 15% dos pacientes nos estudos clínicos de psoríase e artrite psoriásica).

O perfil geral de segurança em pacientes tratados com TREMFYA® foi similar para pacientes com psoríase, artrite psoriásica 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 indução de variação de dose QUASAR) e Fase 3 (VOYAGE 1, VOYAGE 2, NAVIGATE, ORION, ECLIPSE, DISCOVER 1, DISCOVER 2, estudo de indução QUASAR (IS) e estudo de manutenção QUASAR (MS)) em 4837 pacientes, incluindo 2711 com psoríase em placas, 1229 pacientes com artrite psoriásica, e 897 indivíduos com colite ulcerativa. A duração da exposição à TREMFYA® é apresentada na Tabela 5.

Tabela 5: Exposição a longo prazo de TREMFYA® em estudos de Fase 2 e Fase 3	
Duração da exposição	Número de pacientes
≥ 1 ano	3731 ^a
≥ 2 anos	1953 ^b
≥ 3 anos	1482 ^c
≥ 4 anos	1393 ^c
≥ 5 anos	950 ^c
^a estudos de psoríase em placas, artrite psoriásica e colite ulcerativa. ^b estudos de psoríase em placas e artrite psoriásica. ^c estudos de psoríase em placas.	

A Tabela 6 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 6: 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
Investigações	Comum	Aumento das transaminases
	Incomum	Diminuição da contagem de neutrófilos
Distúrbios do sistema imunológico	Rara	Hipersensibilidade
	Rara	Anafilaxia
Distúrbios do sistema nervoso	Comum	Cefaleia
Distúrbios gastrointestinais	Comum	Diarreia
Distúrbios dos tecidos cutâneo e subcutâneo	Incomum	Urticária
	Comum	Erupção cutânea
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo	Comum	Artralgia
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Incomum	Reações no local de injeção

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 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 7). 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 7: Frequência de pacientes com aumento das transaminases pós-linha de base em dois estudos clínicos Fase 3 de artrite psoriásica

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

>5 x LSN	1,1%	0,5%	1,6%	0,5%	1,6%
----------	------	------	------	------	------

^a período controlado por placebo

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

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

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

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

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

- Imunogenicidade

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

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

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

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

10. SUPERDOSE

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

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

DIZERES LEGAIS

MS – 1.1236.3418

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

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

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

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



® Marca registrada

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 04/11/2024.



EUPI 2404

CCDS 2408

VPS IV TV 3.0