

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tremfya 100 mg solução injetável em seringa pré-cheia
Tremfya 100 mg solução injetável em caneta pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Tremfya 100 mg solução injetável em seringa pré-cheia.

Cada seringa pré-cheia contém 100 mg de guselcumab em 1 ml de solução.

Tremfya 100 mg solução injetável em caneta pré-cheia.

Cada caneta pré-cheia contém 100 mg de guselcumab em 1 ml de solução.

O guselcumab é um anticorpo monoclonal (mAc) de imunoglobulina G1 lambda (IgG1 λ) totalmente humano produzido em células de *Chinese Hamster Ovary* (CHO) utilizando a tecnologia do ADN recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injeção)

A solução é límpida e incolor a ligeiramente amarela.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Psoríase em placas

Tremfya é indicado para o tratamento da psoríase em placas, moderada a grave, em adultos que são candidatos a terapêutica sistémica.

Artrite psoriática

Tremfya, em monoterapia ou em combinação com metotrexato (MTX), está indicado no tratamento da artrite psoriática ativa em doentes adultos que tiveram uma reposta inadequada ou que demonstraram ser intolerantes a uma terapêutica prévia com medicamentos anti-reumáticos modificadores da doença (DMARD) (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Este medicamento deverá ser utilizado sob a orientação e supervisão de um médico com experiência no diagnóstico e tratamento das condições para as quais está indicado.

Posologia

Psoríase em placas

A dose recomendada é de 100 mg por injeção subcutânea nas semanas 0 e 4, seguida de uma dose de manutenção a cada 8 semanas (q8w).

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

Artrite psoriática

A dose recomendada é de 100 mg por injeção subcutânea nas semanas 0 e 4, seguida de uma dose de manutenção a cada 8 semanas. Para doentes com elevado risco de lesões articulares, de acordo com a avaliação clínica, pode ser considerada uma dose de 100 mg a cada 4 semanas (q4w) (ver secção 5.1).

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

Populações especiais

Idosos (≥ 65 anos)

Não é necessário ajuste posológico (ver secção 5.2).

A informação acerca de doentes com idade ≥ 65 anos é limitada e a informação acerca de doentes com idade ≥ 75 anos é muito limitada (ver secção 5.2).

Compromisso renal e hepático

Tremfya não foi estudado nestas populações de doentes. Não podem ser efetuadas quaisquer recomendações posológicas. Para mais informação sobre a eliminação do guselcumab, ver secção 5.2.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Tremfya em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

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

Após treino apropriado sobre a técnica de injeção subcutânea, os doentes podem injetar Tremfya se o médico considerar adequado. No entanto, o médico deve assegurar um seguimento clínico adequado dos doentes. Os doentes devem ser instruídos a injetar a quantidade total de solução de acordo com as “Instruções de Utilização” incluídas na embalagem.

Para instruções sobre o modo de preparação do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade grave à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Infeções ativas clinicamente relevantes (por exemplo, tuberculose ativa; ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e número de lote do medicamento administrado devem ser rigorosamente registados.

Infeções

Guselcumab pode aumentar o risco de infeção. O tratamento não deve ser iniciado em doentes com qualquer infeção ativa clinicamente relevante até resolução da infeção ou até que esteja devidamente tratada.

Os doentes tratados com guselcumab devem ser instruídos a procurar aconselhamento médico se

surgirem sinais ou sintomas de infecção aguda ou crónica clinicamente relevantes. Se um doente desenvolver uma infecção grave ou clinicamente relevante ou não esteja a responder à terapêutica convencional, o doente deve ser cuidadosamente monitorizado e o tratamento deve ser descontinuado até à resolução da infecção.

Avaliação pré-tratamento de tuberculose

Antes de iniciar o tratamento, os doentes devem ser avaliados quanto a infecção por tuberculose (TB). Os doentes que recebem guselcumab devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de TB ativa durante e após o tratamento. A terapêutica antituberculosa deve ser considerada antes de iniciar o tratamento em doentes com história prévia de TB latente ou ativa, nos quais não é possível confirmar um curso terapêutico adequado.

Hipersensibilidade

Durante a experiência pós-comercialização, foram notificadas reações de hipersensibilidade graves, incluindo anafilaxia (ver secção 4.8). Algumas reações graves de hipersensibilidade ocorreram vários dias após o tratamento com guselcumab, incluindo casos com urticária e dispneia. Caso ocorra uma reação de hipersensibilidade grave, a administração de guselcumab deve ser descontinuada imediatamente e deve ser iniciada terapêutica apropriada.

Elevação das transaminases hepáticas

Em estudos clínicos de artrite psoriática, foi observado um aumento da incidência de elevação das enzimas hepáticas em doentes tratados com guselcumab a cada 4 semanas (q4w) em comparação com doentes tratados com guselcumab a cada 8 semanas (q8w) ou com placebo (ver secção 4.8).

Ao prescrever guselcumab q4w para tratamento da artrite psoriática, é recomendado avaliar as enzimas hepáticas na *baseline* e posteriormente, de acordo com a monitorização de rotina do doente. Se forem observados aumentos da alanina aminotransferase (ALT) ou da aspartato aminotransferase (AST) e caso se suspeite de lesão hepática induzida por fármaco, deve interromper-se temporariamente o tratamento até que este diagnóstico seja excluído.

Imunizações

Antes de iniciar a terapêutica, é necessário considerar a realização de todas as imunizações adequadas, de acordo com as atuais recomendações de imunização. As vacinas vivas não devem ser utilizadas concomitantemente em doentes tratados com guselcumab. Não existem dados disponíveis sobre a 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, pelo menos, 2 semanas após a vacinação. Os prescritores devem consultar os Resumos das Características do Medicamento da vacina específica para obter informação e orientação adicionais acerca da utilização concomitante de agentes imunossupressores pós-vacinação.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações com substratos CYP450

Num estudo de Fase 1 realizado em doentes com psoríase em placas, moderada a grave, as alterações nas exposições sistémicas (C_{max} e AUC_{inf}) de midazolam, S-varfarina, omeprazol, dextrometorfano e cafeína após uma dose única de guselcumab não foram clinicamente relevantes, indicando que as interações entre guselcumab e os substratos de várias enzimas CYP (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP1A2) são improváveis. Não é necessário ajuste posológico na administração concomitante de guselcumab e substratos CYP450.

Terapêutica imunossupressora ou fototerapia concomitante

Em estudos de psoríase, a segurança e eficácia de guselcumab em combinação com agentes imunossupressores, incluindo medicamentos biológicos ou fototerapia, não foram avaliadas.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

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

A quantidade de dados sobre a utilização de guselcumab em mulheres grávidas é inexistente. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou ao desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3). Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Tremfya durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se o guselcumab é excretado no leite humano. Sabe-se que as IgGs humanas são excretadas no leite materno durante os primeiros dias após o nascimento e que a sua concentração diminui logo depois; conseqüentemente, o risco para o lactente durante esse período não pode ser excluído. Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a abstenção da terapêutica com Tremfya, tendo em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher. Ver secção 5.3 para obter informação sobre a excreção de guselcumab no leite animal (macaco *cynomolgus*).

Fertilidade

O efeito do guselcumab na fertilidade humana não foi avaliado. Estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos em relação à fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Tremfya sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes foram as infeções do trato respiratório em aproximadamente 14% dos doentes nos estudos clínicos de psoríase e artrite psoriática.

Tabela de reações adversas

A tabela 1 apresenta a lista de reações adversas provenientes de estudos clínicos de psoríase e de artrite psoriática, bem como da experiência pós-comercialização. As reações adversas são classificadas por classes de sistemas de órgãos e frequência em conformidade com a terminologia MedDRA, utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1: Lista de reações adversas

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas
Infecções e infestações	Muito frequentes	Infecções do trato respiratório
	Pouco frequentes	Infecções por herpes simplex
	Pouco frequentes	Tinha
	Pouco frequentes	Gastroenterite
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequentes	Hipersensibilidade
	Pouco frequentes	Anafilaxia
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Cefaleia
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Diarreia
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequentes	Urticária
	Pouco frequentes	Erupção cutânea
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Frequentes	Artralgia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes	Reações no local de injeção
Exames complementares de diagnóstico	Frequentes	Transaminases aumentadas
	Pouco frequentes	Número de neutrófilos diminuído

Descrição de reações adversas selecionadas*Transaminases aumentadas*

Em dois estudos clínicos de artrite psoriática de Fase III, ao longo do período controlado com placebo, foram notificados mais frequentemente acontecimentos adversos de aumento das transaminases (incluindo ALT aumentada, AST aumentada, enzima hepática aumentada, transaminases aumentadas, prova da função hepática alterada, hipertransaminasemia) nos grupos tratados com guselcumab (8,6% no grupo q4w e 8,3% no grupo q8w) que no grupo de placebo (4,6%). Ao longo de 1 ano, os acontecimentos adversos de aumento das transaminases (como acima) foram relatados em 12,9% dos doentes no grupo q4w e em 11,7% dos doentes no grupo q8w.

Com base em análises laboratoriais, a maioria dos aumentos das transaminases (ALT e AST) foram ≤ 3 x o limite superior do normal (LSN). Os aumentos das transaminases > 3 a ≤ 5 x o LSN e > 5 x o LSN foram de baixa frequência, ocorrendo mais frequentemente no grupo guselcumab q4w em comparação com o grupo guselcumab q8w (Tabela 2). Foi observado um padrão de frequência semelhante, por gravidade e por grupo de tratamento, até ao final do estudo clínico de 2 anos de artrite psoriática de Fase III.

Tabela 2: Frequência de doentes com aumentos pós-basais das transaminases em dois estudos clínicos de artrite psoriática de Fase III

	Até à semana 24 ^a			Até 1 ano ^b	
	Placebo N = 370 ^c	guselcumab 100 mg q8w N = 373 ^c	guselcumab 100 mg q4w N = 371 ^c	guselcumab 100 mg q8w N = 373 ^c	guselcumab 100 mg q4w 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 com placebo

^b doentes inicialmente aleatorizados para o placebo e que passaram a receber guselcumab não estão incluídos

^c número de doentes com, pelo menos, uma avaliação pós-basal para o teste laboratorial específico no mesmo período

Nos estudos clínicos de psoríase, ao longo de 1 ano, a frequência dos aumentos das transaminases (ALT e AST) para a dose de guselcumab q8w foi semelhante à observada na dose de guselcumab q8w nos estudos clínicos de artrite psoriática. Ao longo de 5 anos, a incidência de elevação das transaminases não aumentou por ano de tratamento com guselcumab. A maioria dos aumentos das transaminases foram ≤ 3 x LSN.

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

Número de neutrófilos diminuído

Em dois estudos clínicos de artrite psoriática de Fase III, ao longo do período controlado com placebo, o acontecimento adverso, número de neutrófilos diminuído, foi notificado mais frequentemente no grupo tratado com guselcumab (0,9%) que no grupo com placebo (0%). Ao longo de 1 ano, o acontecimento adverso, número de neutrófilos diminuído, foi reportado em 0,9% dos doentes tratados com guselcumab. Na maioria dos casos, a diminuição no número de neutrófilos no sangue foi ligeira, transitória, não esteve associada a infeção e não levou à descontinuação do tratamento.

Gastroenterite

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

Reações no local de injeção

Em dois estudos clínicos de psoríase de Fase III, 0,7% das injeções de guselcumab e 0,3% das injeções de placebo foram associadas a reações no local de injeção, até à Semana 48. Até à semana 264, 0,4% das injeções de guselcumab foram associadas a reações no local da injeção. As reações no local de injeção foram, geralmente, de intensidade ligeira a moderada, nenhuma foi grave e uma levou à descontinuação de guselcumab.

Em dois estudos clínicos de artrite psoriática de Fase III, até à Semana 24, o número de indivíduos que notificou 1 ou mais reações no local de injeção foi baixo e ligeiramente superior nos grupos guselcumab que no grupo de placebo; 5 (1,3%) indivíduos no grupo guselcumab q8w, 4 (1,1%) indivíduos no grupo guselcumab q4w e 1 (0,3%) indivíduo no grupo de placebo. Um indivíduo descontinuou guselcumab devido a uma reação no local de injeção durante o período controlado com placebo dos estudos clínicos de artrite psoriática. Ao longo de 1 ano, a proporção de indivíduos que notificaram 1 ou mais reações no local de injeção foi de 1,6% e 2,4% nos grupos guselcumab q8w e q4w, respetivamente. De uma forma geral, a taxa de injeções associadas a reações no local de injeção observada em estudos clínicos de artrite psoriática durante o período controlado com placebo foi semelhante às taxas observadas em estudos clínicos de psoríase.

Imunogenicidade

A imunogenicidade de guselcumab foi avaliada utilizando um imunoensaio sensível e tolerante a fármacos.

Nas análises de Fase II e Fase III agrupadas em doentes com psoríase e artrite psoriática, 5% (n = 145) dos doentes tratados com guselcumab desenvolveram anticorpos anti-fármaco até às 52 semanas de tratamento. Dos doentes que desenvolveram anticorpos anti-fármaco, aproximadamente 8% (n = 12) apresentaram anticorpos que foram classificados como neutralizantes, o que equivale a 0,4% de todos os doentes tratados com guselcumab. Nas análises combinadas da Fase III, em doentes com psoríase, aproximadamente 15% dos doentes tratados com guselcumab desenvolveram anticorpos anti-fármaco até às 264 semanas de tratamento. Dos doentes que desenvolveram anticorpos anti-fármaco, aproximadamente 5% apresentaram anticorpos que foram classificados como neutralizantes, o que equivale a 0,76% de todos os doentes tratados com guselcumab. Os anticorpos anti-fármaco não foram associados a uma menor eficácia ou desenvolvimento de reações no local de injeção.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

e-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Foram administradas doses únicas intravenosas de guselcumab de até 987 mg (10 mg/kg) em voluntários saudáveis e foram administradas doses únicas subcutâneas de guselcumab de até 300 mg em doentes com psoríase em placas em estudos clínicos sem toxicidade limitante da dose. No caso de sobredosagem, o doente deve ser monitorizado em relação a quaisquer sinais ou sintomas de reações adversas e deve ser administrado de imediato tratamento sintomático apropriado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Mecanismo de ação

O guselcumab é um anticorpo monoclonal (mAc) IgG1 λ humano que se liga de forma seletiva à proteína interleucina 23 (IL-23) com elevada especificidade e afinidade. A IL-23 é uma citocina que está envolvida nas respostas imune e inflamatória. Bloqueando a IL-23 de se ligar ao seu recetor, o guselcumab inibe a sinalização celular e a libertação de citocinas pró-inflamatórias dependentes da IL-23.

Os níveis de IL-23 presentes na pele dos doentes com psoríase em placas encontram-se elevados. Nos modelos *in vitro*, o guselcumab demonstrou inibir a bioatividade da IL-23, ao bloquear a sua interação com o recetor de superfície celular da IL-23, interrompendo a sinalização, a ativação e as cascatas de

citocina mediadas pela IL-23. O guselcumab exerce efeitos clínicos na psoríase em placas e na artrite psoriática através do bloqueio da via da citocina IL-23.

Efeitos farmacodinâmicos

Num estudo de Fase I, o tratamento com guselcumab resultou na redução da expressão dos genes da via IL-23/Th17 e dos perfis de expressão dos genes associados à psoríase, conforme demonstrado pelas análises de ARNm obtidas a partir de biopsias de pele lesionada de doentes com psoríase em placas na Semana 12, em comparação com a avaliação basal. No mesmo estudo de Fase I, o tratamento com guselcumab resultou na melhoria das medidas histológicas da psoríase na Semana 12, incluindo reduções na espessura epidérmica e densidade das células T. Além disso, em estudos de Fase II e Fase III de psoríase em placas, foram observados níveis séricos reduzidos de IL-17A, IL-17F e IL-22 em doentes tratados com guselcumab em comparação com placebo. Estes resultados são consistentes com o benefício clínico observado com o tratamento com guselcumab na psoríase em placas.

Em doentes com artrite psoriática, em estudos de Fase III, os níveis séricos basais das proteínas de fase aguda proteína C-reativa, amiloide A sérica e IL-6 e das citocinas efetoras Th17 IL-17A IL-17F e IL-22 encontravam-se elevados. Guselcumab diminuiu os níveis destas proteínas nas 4 semanas após o início do tratamento. Guselcumab reduziu adicionalmente os níveis destas proteínas até à Semana 24, em comparação com os níveis basais e também com o placebo.

Eficácia e segurança clínicas

Psoríase em placas

A eficácia e a segurança do guselcumab foram avaliadas em três estudos de Fase III aleatorizados, com dupla ocultação e controlados por ativo, realizados em doentes adultos com psoríase em placas moderada a grave, que eram candidatos a fototerapia ou terapêutica sistémica.

VOYAGE 1 e VOYAGE 2

Dois estudos (VOYAGE 1 e VOYAGE 2) avaliaram a eficácia e segurança do guselcumab *versus* placebo e adalimumab em 1.829 doentes adultos. Os doentes aleatorizados para guselcumab (N = 825) receberam 100 mg nas Semanas 0 e 4, e a cada 8 semanas (q8w) daí em diante até à Semana 48 (VOYAGE 1) e até à Semana 20 (VOYAGE 2). Os doentes aleatorizados para adalimumab (N = 582) receberam 80 mg na Semana 0 e 40 mg na Semana 1, seguidos de 40 mg em semanas alternadas (q2w) até à Semana 48 (VOYAGE 1) e à Semana 23 (VOYAGE 2). Em ambos os estudos, os doentes aleatorizados para placebo (N = 422) receberam guselcumab 100 mg nas Semanas 16, 20 e q8w daí em diante. No VOYAGE 1, todos os doentes, incluindo os aleatorizados para o adalimumab na semana 0, começaram a receber guselcumab a cada 8 semanas na semana 52 sem ocultação. No VOYAGE 2, os doentes aleatorizados para guselcumab na Semana 0, que foram respondedores ao *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) 90 na Semana 28, foram novamente aleatorizados para continuar o tratamento com guselcumab cada 8 semanas (tratamento de manutenção) ou para receber placebo (tratamento de descontinuação). Os doentes que descontinuaram o tratamento, reiniciaram o guselcumab (doseado no momento do novo tratamento, 4 semanas depois e a cada 8 semanas daí em diante), quando observada uma diminuição de pelo menos 50% da melhoria PASI, na semana 28. Os doentes aleatorizados para o adalimumab na semana 0, que não responderam PASI 90, receberam guselcumab nas semanas 28, 32 e a cada 8 semanas daí em diante. No VOYAGE 2, todos os doentes começaram a receber guselcumab a cada 8 semanas, sem ocultação, 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 basal do índice PASI de 19 em ambos os estudos, uma mediana basal do Índice Dermatológico de Qualidade de Vida (DLQI) de 14 e 14,5, uma pontuação basal de doença grave segundo a Avaliação Global do Investigador (IGA) em 25% e 23% dos doentes, e antecedentes de artrite psoriática em 19% e 18% dos doentes, respetivamente.

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

A eficácia do guselcumab foi avaliada em relação à doença global da pele, doença local (couro cabeludo, mão e pé e unhas), qualidade de vida e resultados reportados pelos doentes. Os objetivos co-primários no VOYAGE 1 e 2 foram a proporção de doentes que alcançaram uma pontuação IGA de eliminação da doença ou doença mínima (IGA 0/1) e uma resposta PASI 90 na Semana 16 *versus* placebo (ver Tabela 3).

Doença global da pele

O tratamento com guselcumab resultou em melhorias significativas nas medidas da atividade da doença, em comparação com o placebo e o adalimumab na Semana 16 e em comparação com o adalimumab nas Semanas 24 e 48. Os principais resultados de eficácia para os objetivos primários e secundários *major* do estudo encontram-se apresentados na Tabela 3 abaixo.

Tabela 3: Resumo da respostas clínicas nos estudos VOYAGE 1 e VOYAGE 2

	Número de doentes (%)					
	Placebo (N = 174)	VOYAGE 1		Placebo (N = 248)	VOYAGE 2	
		guselcumab (N = 329)	adalimumab (N = 334)		guselcumab (N = 496)	adalimumab (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) ^e	-	442 (89,1)	176 (71,0) ^e
PASI 90	-	264 (80,2)	177 (53,0) ^b	-	373 (75,2)	136 (54,8) ^b
PASI 100	-	146 (44,4)	83 (24,9) ^e	-	219 (44,2)	66 (26,6) ^e
IGA 0/1	-	277 (84,2)	206 (61,7) ^b	-	414 (83,5)	161 (64,9) ^b
IGA 0	-	173 (52,6)	98 (29,3) ^b	-	257 (51,8)	78 (31,5) ^b
Semana 48						
PASI 75	-	289 (87,8)	209 (62,6) ^e	-	-	-
PASI 90	-	251 (76,3)	160 (47,9) ^b	-	-	-
PASI 100	-	156 (47,4)	78 (23,4) ^e	-	-	-
IGA 0/1	-	265 (80,5)	185 (55,4) ^b	-	-	-
IGA 0	-	166 (50,5)	86 (25,7) ^b	-	-	-

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

^b p < 0,001 para comparações entre guselcumab e adalimumab, para os objetivos secundários *major*.

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

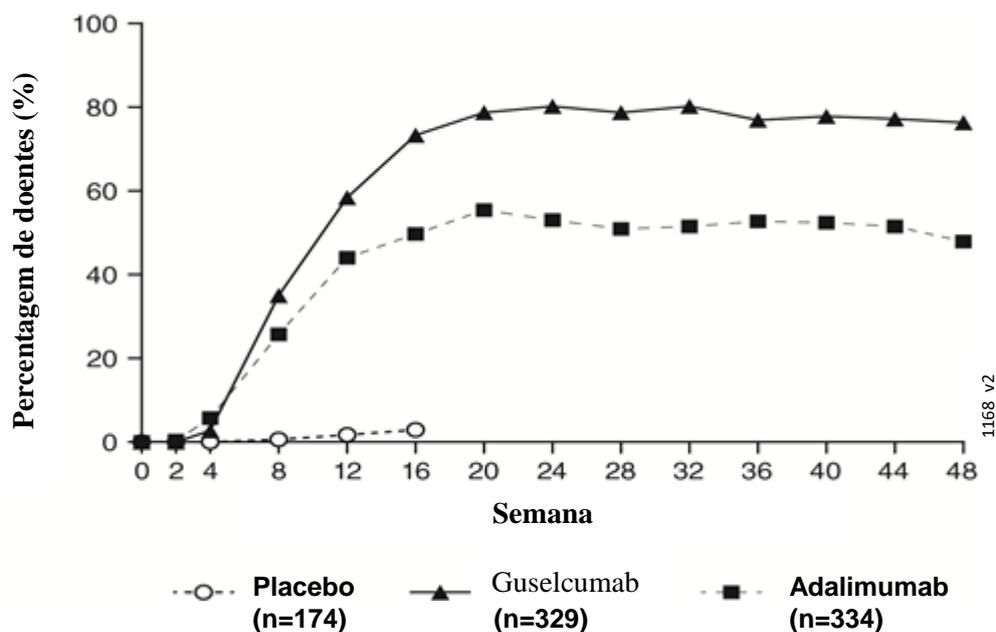
^d Não foram efetuadas comparações entre guselcumab e adalimumab.

^e p < 0,001 para comparações entre guselcumab e adalimumab.

Resposta ao longo do tempo

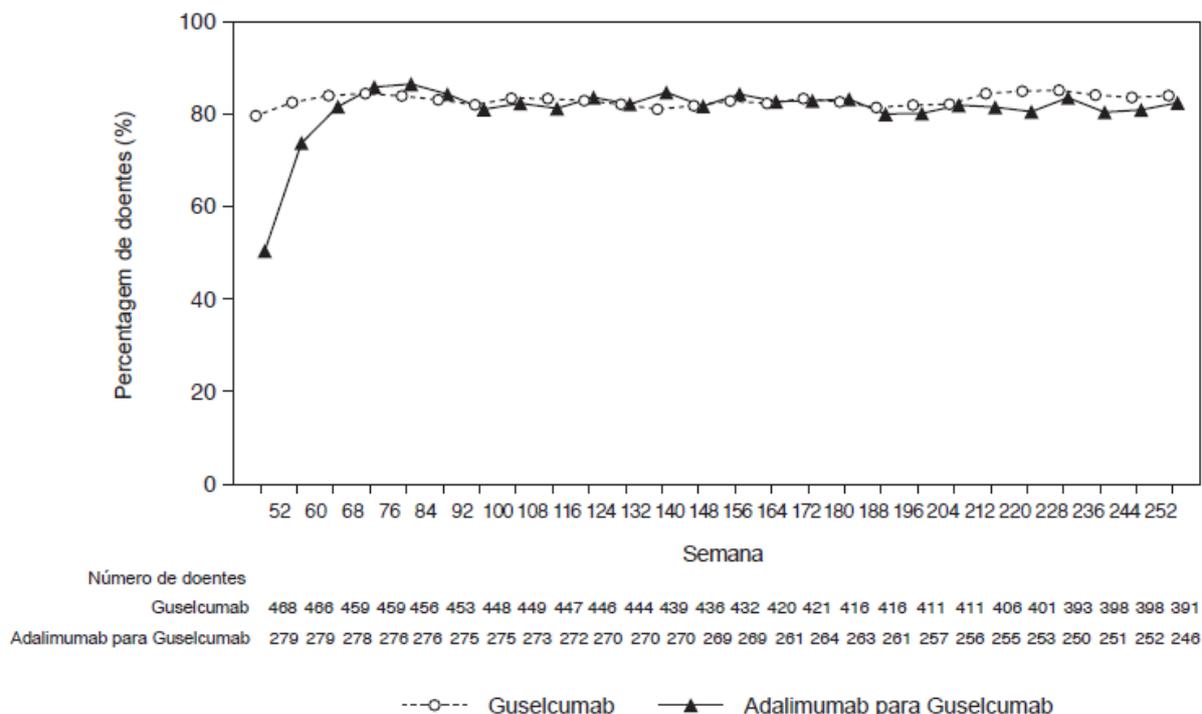
O guselcumab demonstrou um início rápido de eficácia, com uma melhoria percentual significativamente superior no PASI em comparação com o placebo logo na Semana 2 (p < 0,001). A percentagem de doentes que alcançaram uma resposta PASI 90 foi numericamente superior para o guselcumab em comparação com o adalimumab com início na Semana 8, sendo o máximo da diferença atingido aproximadamente na Semana 20 (VOYAGE 1 e 2) e mantido até à Semana 48 (VOYAGE 1). (ver Figura 1).

Figura 1: Percentagem de doentes que alcançaram uma resposta PASI 90 até à semana 48 por visita (doentes aleatorizados na semana 0) no VOYAGE 1



No VOYAGE 1, os doentes a receber tratamento contínuo com guselcumab, mantiveram a resposta PASI 90 da semana 52 até à semana 252. Nos doentes aleatorizados tratados com adalimumab na semana 0 que passaram para o guselcumab na semana 52, a resposta PASI 90 aumentou desde a semana 52 até à semana 76 e foi mantida até à semana 252 (ver a Figura 2).

Figura 2: Percentagem de doentes que alcançaram uma resposta PASI 90 por visita na fase sem ocultação no estudo VOYAGE 1



A eficácia e a segurança do guselcumab foram demonstradas independentemente da idade, género, raça, peso corporal, localização das placas, intensidade basal do PASI, artrite psoriática concomitante

e tratamento prévio com uma terapêutica biológica. O guselcumab foi eficaz em doentes que não tinham sido submetidos previamente a terapêutica convencional sistémica e a terapêutica biológica e em doentes previamente expostos a terapêutica biológica.

No VOYAGE 2, 88,6% dos doentes que receberam tratamento de manutenção com guselcumab foram respondedores PASI 90 na Semana 48, em comparação com 36,8% dos doentes que tinham descontinuado o tratamento na Semana 28 ($p < 0,001$). A perda de resposta PASI 90 foi observada logo nas 4 semanas após a descontinuação do tratamento com guselcumab, com uma mediana de tempo para a perda de resposta PASI 90 de, aproximadamente, 15 semanas. Dos doentes que tinham descontinuado o tratamento e reiniciaram subsequentemente tratamento com o guselcumab, 80% recuperaram a resposta PASI 90, quando avaliada 20 semanas após o início do novo tratamento.

No VOYAGE 2, dos 112 doentes aleatorizados tratados com adalimumab que não alcançaram uma resposta PASI 90 na Semana 28, 66% e 76% alcançaram a resposta PASI 90 após 20 e 44 semanas de tratamento com guselcumab, respetivamente. Não foram observados novos resultados de segurança em doentes que transitaram de adalimumab para guselcumab. Adicionalmente, de entre os 95 doentes aleatorizados tratados com guselcumab que não alcançaram uma resposta PASI 90 na Semana 28, 36% e 41% alcançaram a resposta PASI 90 após 20 e 44 semanas de tratamento contínuo com guselcumab, respetivamente.

Doença local

No VOYAGE 1 e 2, foram observadas melhorias significativas na psoríase do couro cabeludo, das mãos e pés, e das unhas (conforme avaliado pelos *Scalp-specific Investigator Global Assessment* [ss-IGA], *Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet* [hf-PGA], *Fingernail Physician's Global Assessment* [f-PGA] e *Nail Psoriasis Severity Index* [NAPSI], respetivamente) em doentes tratados com guselcumab, em comparação com doentes tratados com placebo na Semana 16 ($p < 0,001$, Tabela 4). O guselcumab demonstrou superioridade em relação ao adalimumab na psoríase do couro cabeludo e palmoplantar na Semana 24 (VOYAGE 1 e 2) e Semana 48 (VOYAGE 1) ($p \leq 0,001$, exceto na psoríase palmoplantar na Semana 24 [VOYAGE 2] e na Semana 48 [VOYAGE 1], $p < 0,05$).

Tabela 4: Resumo das respostas da doença local nos estudos VOYAGE 1 e VOYAGE 2

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Placebo	guselcumab	adalimumab	Placebo	guselcumab	adalimumab
ss-IGA (N)^a	145	277	286	202	408	194
ss-IGA 0/1 ^b , n (%)						
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
hf-PGA 0/1 ^b , n (%)						
Semana 16	6 (14,0)	66 (73,3) ^e	53 (55,8) ^d	9 (14,3)	88 (77,2) ^e	40 (71,4) ^d
f-PGA (N)^a	88	174	173	123	246	124
f-PGA 0/1, n (%)						
Semana 16	14 (15,9)	68 (39,1) ^e	88 (50,9) ^d	18 (14,6)	128 (52,0) ^e	74 (59,7) ^d
NAPSI (N)^a	99	194	191	140	280	140
Melhoria percentual, média (SD)						
Semana 16	-0,9 (57,9)	34,4 (42,4) ^e	38,0 (53,9) ^d	1,8 (53,8)	39,6 (45,6) ^e	46,9 (48,1) ^d

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

^b Inclui apenas doentes que alcançaram uma melhoria na pontuação ≥ 2 relativamente à avaliação basal no ss-IGAe/ou hf-PGA.

^c $p < 0,001$ para comparações entre guselcumab e o placebo para os objetivos secundários *major*.

^d Não foram efetuadas comparações entre guselcumab e adalimumab.

^e $p < 0,001$ para comparações entre guselcumab e o placebo.

Qualidade de vida relacionada com a saúde / Resultados reportados pelos doentes

Nos estudos VOYAGE 1 e 2, foram observadas melhorias significativamente superiores na qualidade de vida relacionada com a saúde, conforme medida pelo Índice Dermatológico de Qualidade de Vida (DLQI), e nos sintomas (prurido, dor, ardor, picada e tensão dermatológica) e sinais (secura, fissuras,

descamação, vermelhidão e sangramento da pele) de psoríase reportados pelo doente, conforme medido pelo *Psoriasis Symptoms and Signs Diary* (PSSD), em doentes tratados com guselcumab em comparação com doentes com placebo na Semana 16 (Tabela 5). Os sinais de melhoria nos resultados reportados pelos doentes foram mantidos até à Semana 24 (VOYAGE 1 e 2) e à Semana 48 (VOYAGE 1). No VOYAGE 1, os doentes a receber tratamento contínuo com guselcumab, mantiveram estas melhorias, na fase sem ocultação, até à semana 252 (Tabela 6).

Tabela 5: Resumo dos resultados reportados pelos doentes na semana 16 nos estudos VOYAGE 1 e VOYAGE 2

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Placebo	guselcumab	adalimumab	Placebo	guselcumab	adalimumab
DLQI , doentes com pontuação basal	170	322	328	248	495	247
Alteração face a 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 PSSD , doentes 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 PSSD , doentes 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 comparações entre guselcumab e placebo.

^b Não foram efetuadas comparações entre guselcumab e adalimumab.

^c p < 0,001 para comparações entre guselcumab e placebo para os objetivos secundários *major*.

Tabela 6: Resumo dos resultados reportados pelos doentes na fase sem ocultação no estudo VOYAGE 1

	guselcumab			adalimumab-guselcumab		
	Semana 76	Semana 156	Semana 252	Semana 76	Semana 156	Semana 252
DLQI doentes com pontuação basal > 1, n doentes com DLQI 0/1	445 337 (75,7%)	420 308 (73,3%)	374 272 (72,7%)	264 198 (75,0%)	255 190 (74,5%)	235 174 (74,0%)
Pontuação de sintomas PSSD , doentes com pontuação basal > 0	347	327	297	227	218	200
Pontuação de sintomas = 0, n (%)	136 (39,2%)	130 (39,8%)	126 (42,4%)	99 (43,6%)	96 (44,0%)	96 (48,0%)
Pontuação de sinais PSSD , doentes com pontuação basal > 0	347	327	297	228	219	201
Pontuação de sinais = 0, n (%)	102 (29,4%)	94 (28,7%)	98 (33,0%)	71 (31,1%)	69 (31,5%)	76 (37,8%)

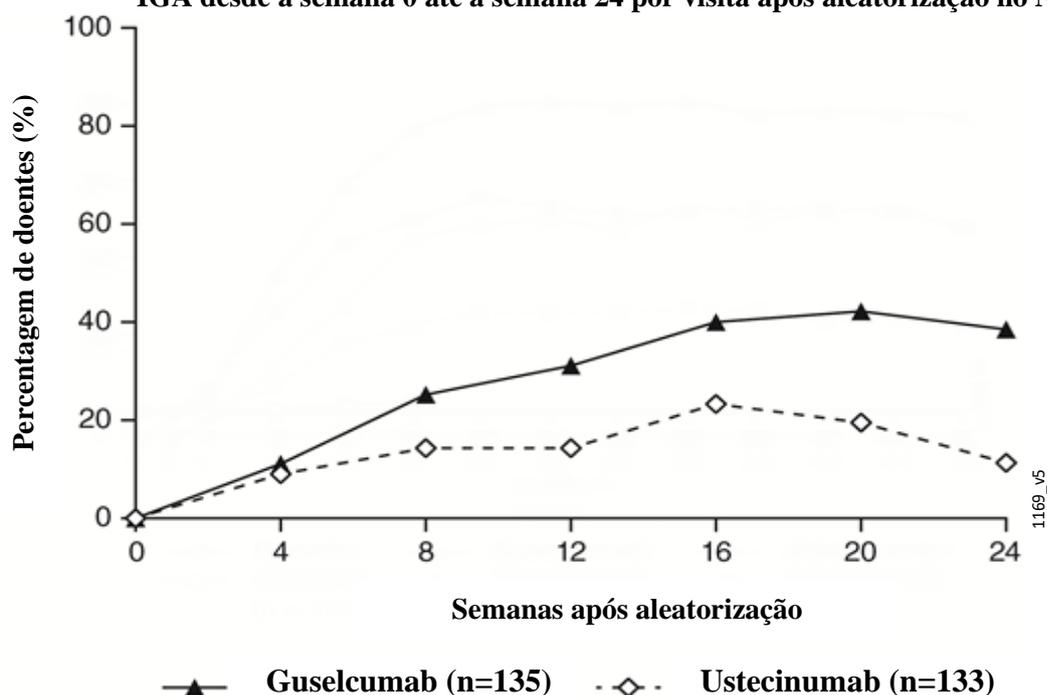
No VOYAGE 2, os doentes em tratamento com guselcumab apresentaram uma melhoria significativamente superior face a avaliação basal, na qualidade de vida relacionada com a saúde, ansiedade e depressão, e nas medidas de limitação do trabalho, em comparação com o placebo, na Semana 16, conforme medido pelo questionário *36-item Short Form (SF-36) health survey*, pela *Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)* e pelo *Work Limitations Questionnaire (WLQ)*, respetivamente. As melhorias no SF-36, HADS e WLQ foram mantidas até à Semana 48 e na fase sem ocultação até à Semana 252 entre os doentes aleatorizados para terapêutica de manutenção na Semana 28.

NAVIGATE

O estudo NAVIGATE analisou a eficácia de guselcumab em doentes com resposta inadequada (ou seja, que não alcançaram uma resposta de "eliminação da doença" ou "doença mínima" definida pelo IGA ≥ 2) ao ustecinumab na Semana 16. Todos os doentes (N = 871) receberam ustecinumab sem ocultação (45 mg \leq 100 kg e 90 mg $>$ 100 kg) nas Semanas 0 e 4. Na Semana 16, 268 doentes com pontuação IGA ≥ 2 foram aleatorizados para continuar o tratamento com ustecinumab (N = 133) q12w, ou para iniciar o tratamento com guselcumab (N = 135) nas Semanas 16, 20 e q8w daí em diante. As características basais dos doentes aleatorizados foram semelhantes às observadas nos VOYAGE 1 e 2.

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

Figura 3: Percentagem de doentes que alcançaram uma pontuação IGA de “Eliminação da doença” (0) ou “Doença mínima” (1) e, pelo menos, um grau de melhoria de 2 no IGA desde a semana 0 até à semana 24 por visita após aleatorização no NAVIGATE



ECLIPSE

A eficácia e segurança do guselcumab foram também avaliadas num estudo com dupla ocultação em comparação com secucinumab. Os doentes foram aleatorizados para receber guselcumab (N = 534; 100 mg nas semanas 0, 4 e cada 8 semanas daí em diante), ou secucinumab (N = 514; 300 mg nas semanas 0, 1, 2, 3, 4, e cada 4 semanas daí em diante). A última dose foi na semana 44 para ambos os grupos em tratamento.

As características basais da doença foram consistentes com uma população de psoríase em placas moderada a grave, com uma mediana da ASC de 20%, uma mediana da pontuação PASI de 18 e uma pontuação de IGA grave para 24% dos doentes.

O guselcumab mostrou superioridade em relação ao secucinumab como aferido pelo objetivo primário da resposta PASI 90 na semana 48 (84,5% *versus* 70,0%, $p < 0,001$). As taxas comparativas de resposta PASI, encontram-se apresentadas na Tabela 7.

Tabela 7: Taxas de resposta PASI no ECLIPSE

	Número de doentes (%)	
	guselcumab (N = 534)	secucinumab (N = 514)
Objetivo Primário		
Resposta PASI 90 na semana 48	451 (84,5%) ^a	360 (70,0%)
Objetivos Secundários Major		
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%)

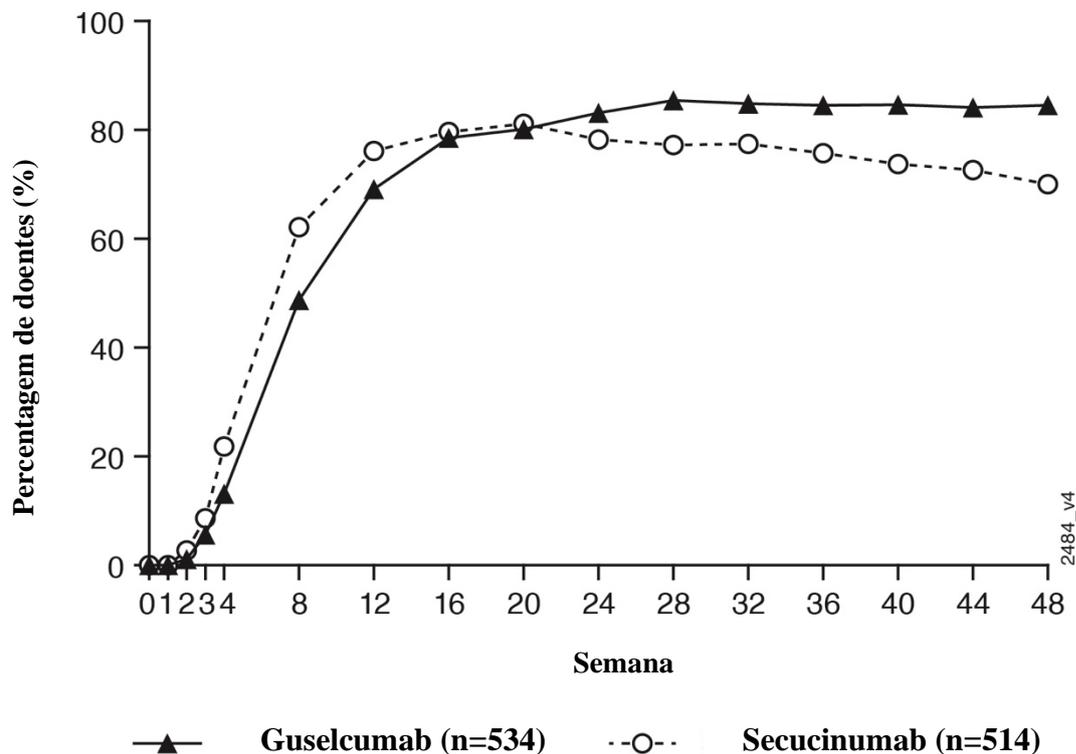
^a $p < 0,001$ para superioridade

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

^c não foi realizado teste estatístico formal

As taxas de resposta PASI 90 até à semana 48 do guselcumab e secucinumab encontram-se representadas na Figura 4.

Figura 4: Percentagem de doentes que alcançaram uma resposta PASI 90 até à semana 48 por visita (doentes aleatorizados na semana 0) no ECLIPSE



Artrite psoriática (AP)

Foi demonstrado que guselcumab melhora os sinais e sintomas, a função física e a qualidade de vida relacionada com a saúde e reduz a taxa de progressão de lesões articulares periféricas em doentes adultos com AP ativa.

DISCOVER 1 e DISCOVER 2

Dois estudos de Fase III aleatorizados, de dupla ocultação, controlados com placebo (DISCOVER 1 e DISCOVER 2) avaliaram a eficácia e segurança de guselcumab *versus* placebo em doentes adultos com AP ativa (≥ 3 articulações tumefactas e ≥ 3 articulações dolorosas e níveis de proteína C-reativa (PCR) ≥ 0.3 mg/dl no DISCOVER 1 e ≥ 5 articulações tumefactas e ≥ 5 articulações dolorosas e níveis de PCR ≥ 0.6 mg/dl no DISCOVER 2), apesar da terapêutica com DMARD convencionais sintéticos (cs), apremilast ou medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). Os doentes nestes estudos tinham sido diagnosticados com AP com base nos Critérios de Classificação para a Artrite Psoriática (*Classification Criteria for Psoriatic Arthritis* [CASPAR]) com duração mediana de 4 anos. Foram recrutados doentes com diferentes subtipos de AP para ambos os estudos, incluindo artrite poliarticular sem evidência de nódulos reumatoides (40%), espondilite com artrite periférica (30%), artrite periférica assimétrica (23%) envolvimento interfalângico distal (7%) e artrite mutilante (1%). Mais de 65% e 42% dos doentes tinham entesite e dactilite basais, respetivamente, e mais de 75% dos doentes tinham psoríase com ASC (área de superfície corporal) $\geq 3\%$. DISCOVER 1 e DISCOVER 2 avaliaram 381 e 739 doentes, respetivamente, que receberam tratamento com guselcumab 100 mg administrado nas Semanas 0 e 4 e depois a cada 8 semanas (q8w) ou guselcumab 100 mg q4w, ou placebo. Na Semana 24, os indivíduos que tinham recebido placebo em ambos os estudos passaram a receber guselcumab 100 mg a cada 4 semanas. Aproximadamente 58% dos doentes em ambos os estudos continuaram a receber doses estáveis de MTX (≤ 25 mg/semana). Em ambos os estudos, mais de 90% dos doentes tinham sido tratados anteriormente com DMARDcs. No estudo DISCOVER 1, 31% dos doentes tinham sido previamente tratados com anti-TNF α . No DISCOVER 2, nenhum doente recebeu tratamento prévio com terapêutica biológica.

Sinais e sintomas

O tratamento com guselcumab resultou em melhorias significativas nas medidas de atividade da doença, em comparação com placebo, à Semana 24. O objetivo primário em ambos os estudos foi a percentagem de doentes que alcançaram uma resposta ACR (*American College of Rheumatology*) 20 à Semana 24. A tabela 8 mostra os resultados principais de eficácia.

Tabela 8: Respostas clínicas no DISCOVER 1 e DISCOVER 2

	Placebo (N = 126)	DISCOVER 1		Placebo (N = 246)	DISCOVER 2	
		guselcumab 100 mg q8w (N = 127)	guselcumab 100 mg q4w (N = 128)		guselcumab 100 mg q8w (N = 248)	guselcumab 100 mg q4w (N = 245)
Resposta ACR 20						
Semana 16	25,4%	52,0% ^b	60,2% ^b	33,7%	55,2% ^g	55,9% ^c
Diferença vs. placebo (IC 95%)	-	26,7 (15,3; 38,1)	34,8 (23,5; 46,0)	-	21,5 (13,1; 30,0)	22,2 (13,7; 30,7)
Semana 24	22,2%	52,0% ^a	59,4% ^a	32,9%	64,1% ^a	63,7% ^a
Diferença vs. placebo (IC 95%)	-	29,8 (18,6; 41,1)	37,1 (26,1; 48,2)	-	31,2 (22,9; 39,5)	30,8 (22,4; 39,1)
Resposta ACR 50						
Semana 16	12,7%	22,8% ^d	26,6% ^c	9,3%	28,6% ^g	20,8% ^c
Diferença vs. placebo (IC 95%)	-	10,2 (1,0; 19,3)	13,9 (4,4; 23,4)	-	19,3 (12,6; 25,9)	11,5 (5,2; 17,7)
Semana 24	8,7%	29,9% ^b	35,9% ^b	14,2%	31,5% ^g	33,1% ^c
Diferença vs. placebo (IC 95%)	-	21,4 (12,1; 30,7)	27,2 (17,6; 36,8)	-	17,2 (10,0; 24,4)	18,8 (11,5; 26,1)
Resposta ACR 70						
Semana 24	5,6%	11,8% ^d	20,3% ^b	4,1%	18,5% ^g	13,1% ^c
Diferença vs. placebo (IC 95%)	-	6,4 (-0,3; 13,1)	14,8 (6,9; 22,7)	-	14,5 (9,1; 19,9)	9,0 (4,1; 13,8)
DAS 28 (PCR) alteração média MQⁱ desde valor basal						
Semana 24 ^c	-0,70	-1,43 ^b	-1,61 ^b	-0,97	-1,59 ^b	-1,62 ^b
Diferença vs. placebo (IC 95%)	-	-0,73 (-0,98; -0,48)	-0,91 (-1,16; -0,66)	-	-0,61 (-0,80; -0,43)	-0,65 (-0,83; -0,47)
Atividade Mínima da Doença (AMD)						
Semana 24	11,1%	22,8% ^f	30,5% ^e	6,1%	25,0% ^e	18,8% ^e
Diferença vs. placebo (IC 95%)	-	11,9 (2,9; 20,9)	19,3 (9,7; 28,9)	-	18,9 (12,8; 25,0)	12,7 (7,0; 18,4)
Doentes com ASC ≥ 3% e IGA ≥ 2						
	n = 78	n = 82	n = 89	n = 183	n = 176	n = 184
Resposta IGA^h						
Semana 24	15,4%	57,3% ^b	75,3% ^b	19,1%	70,5% ^b	68,5% ^b
Diferença vs. placebo (IC 95%)	-	42,0 (28,9; 55,1)	60,0 (48,3; 71,8)	-	50,9 (42,2; 59,7)	49,8 (41,2; 58,4)
Resposta PASI 90						
Semana 16	10,3%	45,1% ^e	52,8% ^e	8,2%	55,1% ^e	53,8% ^e
Diferença vs. placebo (IC 95%)	-	34,9 (22,2; 47,6)	42,6 (30,5; 54,8)	-	46,6 (38,4; 54,8)	45,6 (37,6; 53,6)
Semana 24	11,5%	50,0% ^e	62,9% ^e	9,8%	68,8% ^e	60,9% ^e

Diferença vs. placebo (IC 95%)	-	38,6 (25,8; 51,4)	51,7 (39,7; 63,7)	-	58,6 (50,6; 66,6)	51,3 (43,2; 59,3)
--------------------------------	---	----------------------	----------------------	---	----------------------	----------------------

^a p < 0,001 (objetivo primário)

^b p < 0,001 (objetivo secundário major)

^c p = 0,006 (objetivo secundário major)

^d estatisticamente não significativo p = 0,086 (objetivo secundário major)

^e p nominal < 0,001

^f p nominal = 0,012

^g não foi formalmente testado no procedimento de teste hierárquico, p nominal < 0,001 (objetivo secundário major)

^h definido como uma resposta IGA de 0 (limpa) ou 1 (mínima) e redução de ≥ 2 níveis relativamente aos valores basais de IGA na psoríase

ⁱ Alteração média MQ = alteração média dos mínimos quadrados

A resposta clínica foi mantida até à Semana 52, conforme avaliado pelas taxas de resposta ACR 20/50/70, DAS 28 (PCR), AMD, IGA e PASI 90 no DISCOVER 1 e DISCOVER 2 (ver tabela 9).

Tabela 9: Respostas clínicas em DISCOVER 1 e DISCOVER 2 na semana 52^a

	DISCOVER 1		DISCOVER 2	
	guselcumab 100 mg q8w	guselcumab 100 mg q4w	guselcumab 100 mg q8w	guselcumab 100 mg q4w
ACR 20				
N ^b	112	124	234	228
% Resposta	67,9%	75,8%	79,1%	75,9%
ACR 50				
N ^b	113	124	234	228
% Resposta	43,4%	55,6%	51,3%	49,1%
ACR 70				
N ^b	114	124	234	228
% Resposta	28,9%	29,8%	29,5%	28,1%
DAS 28 (PCR) alteração desde valor basal				
N ^c	112	123	234	227
Média (DP)	-2,03 (1,250)	-1,99 (1,062)	-2,08 (1,121)	-2,11 (1,128)
AMD				
N ^b	112	124	234	228
% Resposta	33,9%	40,3%	32,9%	36,8%
Doentes com ASC $\geq 3\%$ e IGA ≥ 2 no valor basal				
Resposta IGA				
N ^b	75	88	170	173
% Resposta	69,3%	83,0%	77,1%	84,4%
PASI 90				
N ^b	75	88	170	173
% Resposta	66,7%	76,1%	77,1%	81,5%

^a Não existiu braço de placebo a partir da Semana 24.

^b Indivíduos avaliáveis com estado de resposta observável.

^c Indivíduos para os quais foi observada uma alteração em relação ao valor basal.

A resposta clínica foi mantida até à Semana 100, conforme avaliado pelas taxas de resposta ACR 20/50/70, DAS 28 (PCR), AMD, IGA e PASI 90 no DISCOVER 2 (ver Tabela 10).

Tabela 10: Respostas clínicas no DISCOVER 2 na semana 100^a

	guselcumab 100 mg q8w	guselcumab 100 mg q4w
ACR 20		
N ^b	223	219

% Resposta	82,1%	84,9%
ACR 50		
N ^b	224	220
% Resposta	60,7%	62,3%
ACR 70		
N ^b	224	220
% Resposta	39,3%	38,6%
DAS 28 (PCR) alteração desde valor basal		
N ^c	223	219
Média (DP)	-2,37 (1,215)	-2,36 (1,120)
AMD		
N ^b	224	220
% Resposta	44,6%	42,7%
Doentes com ASC ≥ 3% e IGA ≥ 2 no valor basal		
Resposta IGA		
N ^b	165	170
% Resposta	76,4%	82,4%
PASI 90		
N ^b	164	170
% Resposta	75,0%	80,0%

^a Não existiu braço de placebo a partir da Semana 24.

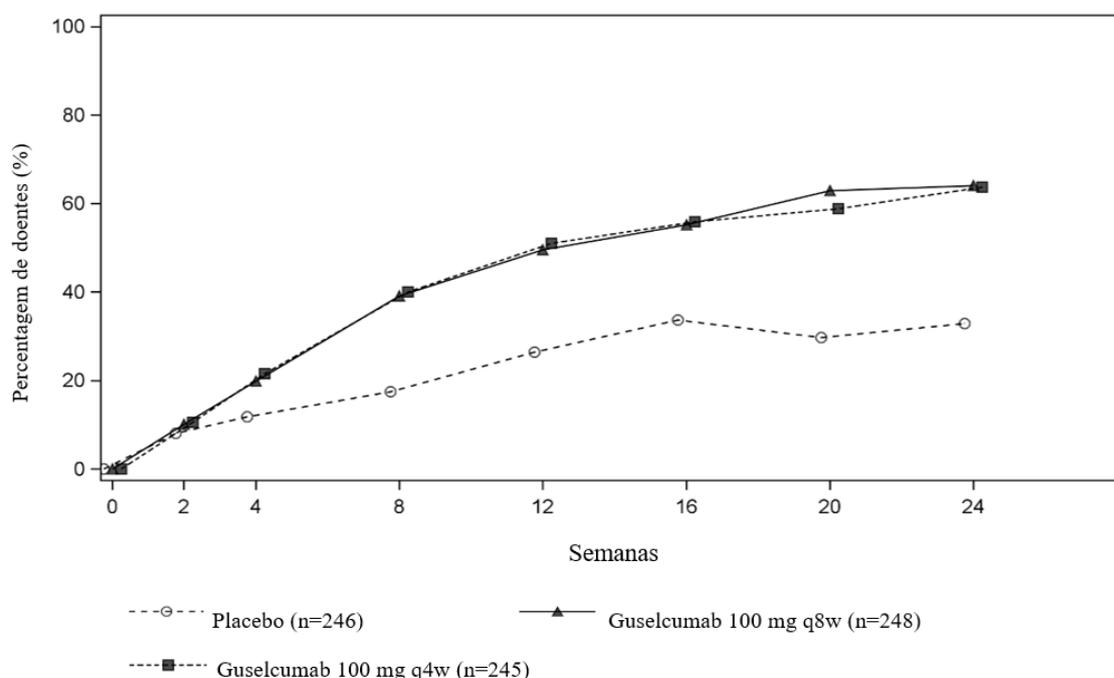
^b Indivíduos avaliáveis com um estado de resposta observável.

^c Indivíduos para os quais foi observada uma alteração em relação ao valor basal.

Resposta ao longo do tempo

No DISCOVER 2, foi observada uma resposta ACR 20 maior em ambos os grupos de guselcumab em comparação com placebo logo a partir da semana 4 e a diferença de tratamento entre os grupos continuou a aumentar até à Semana 24 (Figura 5).

Figura 5: Resposta ACR 20 por visita até à semana 24 no DISCOVER 2



No DISCOVER 2, em indivíduos a receber tratamento contínuo com guselcumab na semana 24, a resposta ACR 20 foi mantida desde a Semana 24 até à Semana 52 (ver figura 6). Em indivíduos a

receber tratamento contínuo com guselcumab na Semana 52, a resposta ACR 20 foi mantida desde a Semana 52 até à Semana 100 (ver figura 7).

Figura 6: Resposta ACR 20 por visita desde a semana 24 até à semana 52 no DISCOVER 2

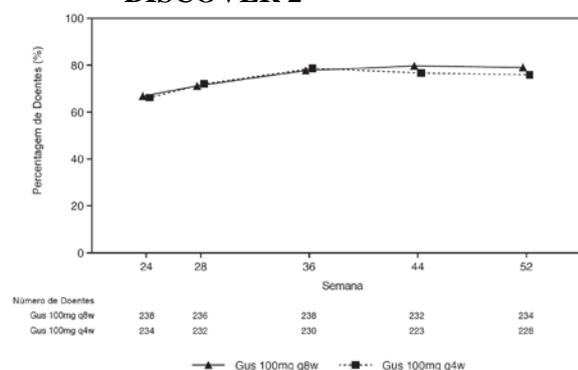
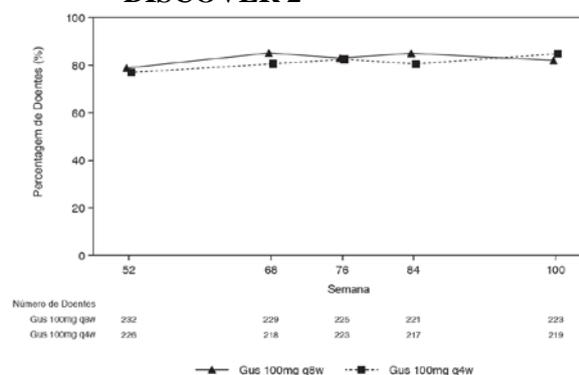


Figura 7: Resposta ACR 20 por visita desde a semana 52 até à semana 100 no DISCOVER 2



As respostas observadas nos grupos de guselcumab foram semelhantes independentemente do uso concomitante de DMARDcs, incluindo MTX (DISCOVER 1 e 2). Adicionalmente, a análise da idade, do género, da raça, do peso corporal, da utilização prévia de DMARDcs (DISCOVER 1 e 2) e da utilização prévia de anti-TNF α (DISCOVER 1) não identificou diferenças na resposta a guselcumab nestes subgrupos.

Nos DISCOVER 1 e 2, foram registadas melhorias em todos os componentes das pontuações ACR, incluindo a avaliação da dor pelo doente. À semana 24, em ambos os estudos, a proporção de doentes que alcançaram uma resposta nos critérios de resposta modificados para AP (PsARC), foi maior nos grupos de guselcumab em comparação com o placebo. As respostas PsARC mantiveram-se desde a Semana 24 à Semana 52 no DISCOVER 1 e à Semana 100 no DISCOVER 2.

A dactilite e a entesite foram avaliadas tendo por base dados agrupados do DISCOVER 1 e 2. Na Semana 24, entre os doentes com dactilite basal, a proporção de indivíduos com resolução de dactilite foi maior no grupo de tratamento de guselcumab q8w (59,4%, $p < 0,001$ nominal) e no grupo q4w (63,5%, $p = 0,006$) comparado com placebo (42,2%). Na Semana 24, entre os doentes com entesite basal, a proporção de indivíduos com resolução de entesite foi maior no grupo de tratamento de guselcumab q8w (49,6%, $p < 0,001$ nominal) e no grupo q4w (44,9%, $p = 0,006$) comparado com o placebo (29,4%). À semana 52, as proporções de indivíduos com resolução de dactilite (81,2% no grupo q8w e 80,4% no grupo q4w) e resolução de entesite (62,7% no grupo q8w e 60,9% no grupo q4w) mantiveram-se. No DISCOVER 2, entre os indivíduos com dactilite e entesite basais, a proporção de doentes com resolução de dactilite (91,1% no grupo q8w e 82,9% no grupo q4w) e resolução de entesite (77,5% no grupo q8w e 67,7% no grupo q4w) manteve-se na Semana 100.

No DISCOVER 1 e 2, os doentes tratados com guselcumab que tinham como manifestação primária espondilite com artrite periférica apresentaram uma melhoria superior, desde a baseline, no *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI), comparado com placebo, à Semana 24. A melhoria no BASDAI manteve-se desde a Semana 24 à Semana 52 no DISCOVER 1 e à Semana 100 no DISCOVER 2.

Resposta radiográfica

No DISCOVER 2, a inibição da progressão de dano estrutural foi avaliada radiograficamente e expressa como a variação média desde *baseline* na pontuação total da escala de van der Heijde-Sharp (vdH-S) modificada. Na Semana 24, o grupo de guselcumab q4w demonstrou uma menor progressão radiográfica estatisticamente significativa e o grupo de guselcumab q8w demonstrou uma progressão numericamente inferior que placebo (Tabela 11). O benefício observado com o regime de tratamento guselcumab q4w na progressão radiográfica (isto é, uma variação média relativamente à *baseline* mais reduzida na pontuação total da escala vdH-S modificada no grupo q4w *versus* placebo) foi mais

pronunciado em doentes que apresentavam níveis elevados de proteína C-reativa e um elevado número de articulações com erosão na *baseline*.

Tabela 11: Variação desde a *baseline* na pontuação total da escala vdH-S modificada à semana 24 no DISCOVER 2

	N	Alteração média LS ^c (95% IC ^d) desde a <i>baseline</i> na pontuação total da escala vdH-S modificada à Semana 24
Placebo	246	0,95 (0,61; 1,29)
guselcumab 100 mg q8w	248	0,52 ^a (0,18; 0,86)
guselcumab 100 mg q4w	245	0,29 ^b (-0,05; 0,63)

^a estatisticamente não significativo p = 0,068 (objetivo secundário major)

^b p = 0,006 (objetivo secundário major)

^c Variação média LS = variação média dos quadrados mínimos

^d IC = intervalo de confiança

Na Semana 52 e na Semana 100, a **variação média desde a *baseline* na pontuação total da escala vdH-S modificada** foi semelhante nos grupos de guselcumab q8w e q4w (Tabela 12).

Tabela 12: Variação desde a *baseline* na pontuação total da escala vdH-S modificada, à semana 52 e à semana 100 no DISCOVER 2

	N ^a	Alteração média (DP ^b) desde a <i>baseline</i> na pontuação total da escala vdH-S modificada
Semana 52		
guselcumab 100 mg q8w	235	0,97 (3,623)
guselcumab 100 mg q4w	229	1,07 (3,843)
Semana 100		
guselcumab 100 mg q8w	216	1,50 (4,393)
guselcumab 100 mg q4w	211	1,68 (7,018)

^a Indivíduos avaliáveis com alteração observada para o período especificado

^b DP = desvio padrão

Nota: não existiu grupo placebo a partir da Semana 24

Função física e qualidade de vida relacionada com a saúde

No DISCOVER 1 e 2, os doentes tratados com guselcumab demonstraram uma melhoria significativa ($p < 0,001$) na função física em comparação com o placebo, conforme avaliado pelo *Health Assessment Questionnaire-Disability Index* (HAQ-DI) à Semana 24. As melhorias no HAQ-DI mantiveram-se desde a Semana 24 à Semana 52 no DISCOVER 1 e à Semana 100 no DISCOVER 2.

Foi observada uma melhoria significativamente maior desde a *baseline* na pontuação SF-36 *Physical Component Summary* (PCS) nos doentes tratados com guselcumab comparado com o placebo à Semana 24 no DISCOVER 1 ($p < 0,001$ para ambos os grupos de guselcumab) e no DISCOVER 2 ($p = 0,006$ para o grupo q4w). À Semana 24, foi observado um maior aumento na pontuação *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue* (FACIT-F) desde a *baseline* nos doentes tratados com guselcumab, comparativamente com placebo, em ambos os estudos. No DISCOVER 2, foram observadas melhorias ao nível da qualidade de vida relacionada com a saúde superiores, conforme avaliado pelo Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (*Dermatology Life Quality Index*, DLQI), nos doentes tratados com guselcumab comparativamente com placebo à Semana 24. As melhorias nas pontuações de SF-36 PCS, FACIT-F e DLQI mantiveram-se desde a Semana 24 à Semana 52 no DISCOVER 1 e à Semana 100 no DISCOVER 2.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com guselcumab em um ou mais subgrupos da população pediátrica na psoríase em placas e artrite psoriática (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após uma injeção única subcutânea de 100 mg em indivíduos saudáveis, o guselcumab atingiu uma média (\pm DP) de concentração sérica máxima (C_{max}) de $8,09 \pm 3,68$ $\mu\text{g/ml}$ em, aproximadamente, 5,5 dias após a administração.

As concentrações séricas de guselcumab no estado estacionário foram alcançadas até à Semana 20 após administrações subcutâneas de 100 mg de guselcumab nas Semanas 0 e 4 e a cada 8 semanas daí em diante. A média (\pm DP) das concentrações séricas mínimas de guselcumab no estado estacionário obtidas em dois estudos de Fase III em doentes com psoríase em placas foi de $1,15 \pm 0,73$ $\mu\text{g/ml}$ e de $1,23 \pm 0,84$ $\mu\text{g/ml}$.

A farmacocinética de guselcumab em indivíduos com artrite psoriática foi semelhante à de indivíduos com psoríase. Após administração subcutânea de 100 mg de guselcumab nas Semanas 0, 4 e a cada 8 semanas a partir daí, a média das concentrações séricas mínimas de guselcumab no estado estacionário foi também, aproximadamente, 1,2 mcg/ml. Após administração subcutânea de 100 mg de guselcumab a cada 4 semanas, a média das concentrações séricas mínimas de guselcumab no estado estacionário foi aproximadamente 3,8 mcg/ml.

A biodisponibilidade absoluta de guselcumab após uma injeção única subcutânea de 100 mg foi estimada em, aproximadamente, 49% nos indivíduos saudáveis.

Distribuição

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

Biotransformação

A via exata através da qual o guselcumab é metabolizado não se encontra caracterizada. Sendo um mAc IgG humano, espera-se que o guselcumab seja degradado em pequenos péptidos e aminoácidos através de vias catabólicas de forma semelhante à da IgG endógena.

Eliminação

A média da depuração sistémica (CL) após uma administração única intravenosa em indivíduos saudáveis variou entre 0,288 e 0,479 l/dia em todos os estudos. A média do tempo de semivida ($T_{1/2}$) do guselcumab foi de, aproximadamente, 17 dias em indivíduos saudáveis e de, aproximadamente, 15 a 18 dias em doentes com psoríase em placas, em todos os estudos.

As análises farmacocinéticas populacionais indicaram que o uso concomitante de AINEs, corticosteroides orais e DMARDcs como o metotrexato, não afetou a depuração de guselcumab.

Linearidade/não linearidade

A exposição sistémica de guselcumab (C_{max} e AUC) aumentou de forma aproximadamente proporcional à dose, após uma injeção única subcutânea em doses que variaram entre 10 mg e 300 mg, em indivíduos saudáveis ou doentes com psoríase em placas.

Doentes idosos

Não foram realizados estudos específicos em doentes idosos. Dos 1.384 doentes com psoríase em placas expostos ao guselcumab em estudos clínicos de Fase III e incluídos na análise farmacocinética populacional, 70 doentes tinham idade igual ou superior a 65 anos, incluindo 4 doentes com idade igual ou superior a 75 anos. Dos 746 doentes com artrite psoriática expostos ao guselcumab em estudos clínicos de Fase III, um total de 38 doentes tinham idade igual ou superior a 65 anos e nenhum doente tinha idade igual ou superior a 75 anos.

As análises farmacocinéticas populacionais em doentes com psoríase em placas e artrite psoriática não indicaram alterações aparentes na CL/F estimada em doentes com idade ≥ 65 anos, em comparação com doentes com idade < 65 anos, o que sugere que não é necessário qualquer ajuste posológico nos doentes idosos.

Doentes com compromisso renal ou hepático

Não foi realizado qualquer estudo específico para determinar o efeito do compromisso renal ou hepático na farmacocinética de guselcumab. É esperado que a eliminação renal de guselcumab na forma inalterada, sendo um mAc IgG, seja baixa e de importância menor; do mesmo modo, não é esperado que o compromisso hepático influencie a eliminação de guselcumab, dado que os mAc IgG são eliminados principalmente por catabolismo intracelular.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, 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*, o guselcumab 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, 49 vezes e > 200 vezes superiores, respetivamente, aos medidos no estudo de farmacocinética clínica humana. 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 a substância ativa era detetável no soro.

Não foram realizados estudos de mutagenicidade e carcinogenicidade com guselcumab.

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Histidina

Monocloridrato de histidina mono-hidratado

Polissorbato 80

Sacarose

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar.

Manter a seringa pré-cheia ou a caneta pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Tremfya 100 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Seringa de vidro pré-cheia com 1 ml de solução com uma agulha fixa e uma proteção de agulha, acoplados num protetor automático da agulha.

Tremfya encontra-se disponível em embalagens com 1 seringa pré-cheia e em embalagens múltiplas contendo 2 (2 embalagens de 1) seringas pré-cheias.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Tremfya 100 mg solução injetável em caneta pré-cheia

Seringa de vidro pré-cheia com 1 ml de solução acoplada numa caneta pré-cheia com um protetor automático da agulha.

Tremfya encontra-se disponível em embalagens contendo 1 caneta pré-cheia e em embalagens múltiplas contendo 2 (2 embalagens de 1) canetas pré-cheias.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Após retirar a seringa pré-cheia ou caneta pré-cheia do frigorífico, mantenha a seringa pré-cheia ou caneta pré-cheia dentro da embalagem e deixe atingir a temperatura ambiente aguardando 30 minutos antes de injetar Tremfya. A seringa pré-cheia ou caneta pré-cheia não deve ser agitada.

Antes da utilização, recomenda-se efetuar uma inspeção visual da seringa pré-cheia ou caneta pré-cheia. A solução deve ser límpida, incolor a ligeiramente amarela e pode conter algumas pequenas partículas brancas ou translúcidas. Tremfya não deve ser utilizado se a solução se apresentar turva ou com alteração da coloração, ou se contiver partículas grandes.

Cada embalagem é fornecida com um folheto de “Instruções de Utilização”, que descreve detalhadamente o modo de preparação e administração da seringa pré-cheia ou caneta pré-cheia.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse

Bélgica

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1234/001 1 seringa pré-cheia
EU/1/17/1234/002 1 caneta pré-cheia
EU/1/17/1234/003 2 canetas pré-cheias
EU/1/17/1234/004 2 seringas pré-cheias

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 10 de novembro de 2017
Data da última renovação:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

07/2022

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.