# Versão para o Mercado Público

**IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

**SIMPONI®**

golimumabe Solução injetável

Nova seringa aplicadora, mesmo produto.

**APRESENTAÇÃO**

Solução injetável de 50 mg/0,5 mL de golimumabe, em embalagem com 1 seringa preenchida.

**USO SUBCUTÂNEO**

**USO ADULTO**

**COMPOSIÇÃO**

**SIMPONI® 50 mg/0,5 mL**

Cada seringa preenchida contém 50 mg de golimumabe em 0,5 mL de solução injetável.

Excipientes: sorbitol, histidina, polissorbato 80 e água para injetáveis. Não contém conservantes.

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

**ATENÇÃO: RISCO DE INFECÇÕES GRAVES**
Veja o item "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES" dessa bula para mais informações.
Infecções graves que levaram à hospitalização ou óbito, como a tuberculose, septicemia bacteriana, fúngica invasiva e outras infecções oportunistas, ocorreram em pacientes recebendo **SIMPONI®**.
**SIMPONI®** deve ser descontinuado se o paciente desenvolver uma infecção grave ou septicemia.
Submeter o paciente a exames para identificação de tuberculose latente; se positivo, iniciar um tratamento para a tuberculose antes de começar a utilizar **SIMPONI®**.
Monitorar todos os pacientes quanto ao desenvolvimento de tuberculose ativa durante o tratamento com **SIMPONI®**, mesmo se o teste de tuberculose latente inicial for negativo.

**1. INDICAÇÕES**

**Artrite reumatoide:**

**SIMPONI®**, em combinação com metotrexato (MTX), é indicado para:

- o tratamento da artrite reumatoide ativa em pacientes adultos, quando a resposta à terapia com medicamento antirreumático modificador da doença (DMARD), incluindo MTX, foi inadequada;

- o tratamento da artrite reumatoide ativa em pacientes adultos não tratados previamente com MTX.

**SIMPONI®**, em combinação com metotrexato, também demonstrou reduzir a taxa de progressão do dano articular, conforme avaliação por raio-X, melhorar a função física e a qualidade de vida relacionada à saúde.

**SIMPONI®** pode ser usado em pacientes previamente tratados com um ou mais inibidor(es) de TNF.

**Artrite psoriásica:**

**SIMPONI®**, isoladamente ou em combinação com MTX, é indicado para:

O tratamento de artrite psoriásica ativa em pacientes adultos, quando a resposta à terapia prévia com DMARD foi inadequada. **SIMPONI®** também demonstrou melhorar a função física e a qualidade de vida relacionada à saúde.

**Espondilite anquilosante:**

**SIMPONI®** é indicado para:

O tratamento da espondilite anquilosante ativa em pacientes adultos quando a resposta à terapia convencional foi inadequada. **SIMPONI®** também demonstrou melhorar a função física e a qualidade de vida relacionada à saúde.

**Espondiloartrite axial não radiográfica:**

**SIMPONI®** é indicado para:

• Reduzir os sinais e sintomas;

• Melhorar a mobilidade da coluna vertebral;

• Melhorar a função física;

• Melhorar a saúde em relação à qualidade de vida;

em pacientes adultos com espondiloartrite axial não radiográfica ativa e grave com sinais objetivos de inflamação, conforme indicado pela elevação da proteína C-reativa (PCR) e/ou evidência por ressonância magnética (MRI), os quais apresentaram uma resposta inadequada ou intolerância a medicamentos anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs).

**Colite ulcerativa:**

**SIMPONI®** é indicado em pacientes adultos com colite ulcerativa ativa de moderada a grave, que sejam intolerantes ou que tenham tido uma resposta inadequada às terapias convencionais incluindo aminosalicilatos orais, corticosteroides orais, azatioprina ou 6-mercaptopurina para:

- Induzir e manter a resposta clínica;
- Melhorar a aparência endoscópica da mucosa durante a indução;
- Induzir a remissão clínica;
- Alcançar e manter a remissão clínica em pacientes que respondem à terapia de indução.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

**Artrite reumatoide:** A eficácia e segurança de **SIMPONI®** foram avaliadas em três estudos multicêntricos, randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo em mais de 1.500 pacientes ≥ 18 anos de idade com AR moderada a gravemente ativa e diagnosticada segundo os critérios do American

College of Rheumatology (ACR) pelo menos 3 meses antes da triagem. Os pacientes tinham, pelo menos, 4 articulações dolorosas e 4 edemaciadas. **SIMPONI®** foi administrado subcutaneamente nas doses de 50 mg ou 100 mg, com ou sem MTX, a cada 4 semanas. Dados de eficácia controlados por placebo foram coletados e analisados até a semana 24.

O estudo GO-FORWARD avaliou 444 pacientes com AR ativa apesar de receberem uma dose estável de, pelo menos, 15 mg/semana de MTX e que não haviam sido previamente tratados com um agente anti-TNF. Os pacientes foram randomizados para receber placebo + MTX (n = 133), **SIMPONI®** 50 mg + MTX (n = 89), **SIMPONI®** 100 mg + MTX (n = 89) ou monoterapia com 100 mg de **SIMPONI®** + placebo (n = 133).

O estudo GO-AFTER avaliou 445 pacientes que haviam sido previamente tratados com um ou mais agentes anti-TNF: adalimumabe, etanercepte ou infliximabe. Os pacientes foram randomizados para receber placebo (n = 150), **SIMPONI®** 50 mg (n = 147) ou **SIMPONI®** 100 mg (n = 148). Foi permitido que os pacientes continuassem a utilizar uma terapia concomitante com droga antirreumática modificadora da doença (DMARD), MTX, sulfassalazina e/ou hidroxicloroquina durante o estudo. A descontinuação de terapias anti-TNF anteriores pode ter ocorrido por motivos incluindo falta de eficácia (59%), intolerância (17%) e/ou outros motivos que não a segurança e a eficácia (39%).

O estudo GO-BEFORE avaliou 637 pacientes com AR ativa sem tratamento prévio com MTX e não tratados previamente com um agente anti-TNF. Os pacientes foram randomizados para receber placebo + MTX (n = 160), **SIMPONI®** 50 mg + MTX (n = 159), **SIMPONI®** 100 mg + MTX (n = 159) ou monoterapia com 100 mg de **SIMPONI®** + placebo (n = 159). No caso dos pacientes recebendo MTX, este foi administrado em uma dose de 10 mg/semana começando na Semana 0, que foi aumentada para 20 mg/semana na Semana 8.

O desfecho coprimário do estudo GO-FORWARD e o primário do GO-AFTER foram a porcentagem de pacientes que conseguiram resposta ACR 20 na Semana 14. O outro desfecho coprimário do estudo GO-FORWARD foi a melhora desde o período inicial na pontuação do Questionário de Avaliação de Saúde (HAQ) na Semana 24. O desfecho primário para o estudo GO-BEFORE foi a porcentagem de pacientes que conseguiram resposta ACR 50 na Semana 24. Além dos desfechos primários, foram realizadas avaliações adicionais sobre o impacto do tratamento de **SIMPONI®** nos sinais e sintomas de artrite, função física e qualidade de vida relacionada à saúde.

Os principais resultados para a dose de 50 mg são mostrados nas Tabelas 1, 2 e 3 a seguir. Em geral, não foi observada nenhuma diferença clinicamente significativa nas medidas de eficácia entre os esquemas de dosagem de 50 mg e 100 mg de **SIMPONI®**.

**Sinais e sintomas**

Em todos os estudos Fase 3 com AR, uma porcentagem maior de pacientes tratados com **SIMPONI®** conseguiu respostas ACR e Pontuação de Atividade de Doença 28 (DAS28) nas Semanas 14 e 24 do que aqueles dos grupos controle. Foram observadas respostas na primeira avaliação (Semana 4) após a administração inicial de **SIMPONI®**, que se mantiveram até a Semana 24.

**Tabela 1: Principais resultados de eficácia dos estudos GO-FORWARD, GO-AFTER e GO-BEFORE**

| | GO-FORWARD<br>AR ativa apesar de MTX | | GO-AFTER<br>AR ativa, previamente tratada com um ou mais agente(s) anti-TNF | | GO-BEFORE<br>AR ativa, sem tratamento prévio com MTX | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo + MTX | **SIMPONI®** 50 mg + MTX | Placebo | **SIMPONI®** 50 mg | Placebo + MTX | **SIMPONI®** 50 mg + MTX |
| n[a] | 133 | 89 | 150 | 147 | 160 | 159 |
| **Responsivos, % de pacientes** | | | | | | |
| **ACR 20** | | | | | | |
| Semana 14 | 33% | 55%* | 18% | 35%* | NA | NA |
| Semana 24 | 28% | 60%* | 16% | 31%* p = 0,002 | 49% | 62% p = 0,028 |
| **ACR 50** | | | | | | |
| Semana 14 | 10% | 35%* | 7% | 15% p = 0,021 | NA | NA |
| Semana 24 | 14% | 37%* | 4% | 16%* | 29% | 40% p = 0,042[b] |
| **ACR 70** | | | | | | |
| Semana 14 | 4% | 14% p = 0,008 | 2% | 10% p = 0,005 | NA | NA |
| Semana 24 | 5% | 20%* | 2% | 9% p = 0,009 | 16% | 24% p = 0,064 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Resposta DAS28[c]** | | | | | | |
| Semana 14 | 52% | 74%* | 29% | 56%* | NA | NA |
| Semana 24 | 47% | 74%* | 22% | 47%* | 61% | 76% p = 0,005 |
| **Remissão de DAS28[c]** | | | | | | |
| Semana 14 | 13% | 35%* | 6% | 14% p = 0,028 | NA | NA |
| Semana 24 | 15% | 37%* | 5% | 15% p = 0,006 | 28% | 38% p = 0,05 |

[a]: N reflete os pacientes randomizados; o número real de pacientes avaliáveis para cada desfecho pode variar segundo o ponto no tempo.

*: $p \leq 0,001$

[b]: Esse valor de p (50 mg vs. placebo) não deve ser interpretado como tendo implicação de significância estatística, já que o valor de p para a análise primária (grupos combinados de **SIMPONI®** 50 e 100 mg vs. placebo) não foi estatisticamente significativo (p = 0,053) e uma abordagem hierárquica foi utilizada para as análises estatísticas.

[c]: Usando PCR.

NA: Não aplicável, já que os dados não foram coletados na Semana 14 nesse estudo.

Nos estudos GO-FORWARD e GO-AFTER, todos os componentes individuais dos critérios de resposta ACR [número de articulações dolorosas e edemaciadas, avaliação da dor segundo o paciente, avaliação global da atividade da doença segundo o paciente e o médico, índice de incapacidade (segundo medição por HAQ) e PCR] foram significativamente melhores nos pacientes tratados com **SIMPONI®** em comparação com os do controle ($p < 0,001$). Os resultados dos componentes dos critérios da resposta ACR são mostrados na Tabela 2.

**Tabela 2: Melhora em % nos componentes da Resposta ACR nos estudos clínicos em AR GO-FORWARD, GO-AFTER e GO-BEFORE**

| | GO-FORWARD<br>AR ativa apesar de MTX | | GO-AFTER<br>AR ativa, previamente tratada com um ou mais agente(s) anti-TNF | | GO-BEFORE<br>AR ativa, sem tratamento prévio com MTX | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo + MTX | **SIMPONI®** 50 mg + MTX* | Placebo | **SIMPONI®** 50 mg* | Placebo + MTX | **SIMPONI®** 50 mg + MTX |
| n[a] | 133 | 89 | 150 | 147 | 160 | 159 |
| **Número de articulações edemaciadas** | | | | | | |
| Período Inicial | 12,0 | 13,0 | 14 | 15 | 11 | 13 |
| Semana 14 | 38% | 62% | 20% | 44% | NA | NA |
| Semana 24 | 32% | 72% | 1% | 33% | 67% | 76% (p = 0,127) |
| **Número de articulações dolorosas** | | | | | | |
| Período Inicial | 21,0 | 26,0 | 26 | 28 | 26 | 26 |
| Semana 14 | 30% | 60% | 6% | 34% | NA | NA |
| Semana 24 | 21% | 62% | -7% | 29% | 57% | 67% (p = 0,023) |
| **Avaliação de dor segundo o paciente** | | | | | | |
| Período Inicial | 5,7 | 6,1 | 7,1 | 7,0 | 7 | 7 |
| Semana 14 | 18% | 55% | 12% | 25% | NA | NA |
| Semana 24 | 15% | 50% | 4% | 25% | 44% | 52% (p = 0,028) |
| **Avaliação global da atividade da doença segundo o paciente** | | | | | | |
| Período Inicial | 5,3 | 6,0 | 6,7 | 6,8 | 6 | 6 |
| Semana 14 | 15% | 45% | 8% | 29% | NA | NA |
| Semana 24 | 17% | 48% | 2% | 22% | 37% | 50% (p = 0,042) |
| **Avaliação global da atividade da doença segundo o médico** | | | | | | |
| Período Inicial | 5,7 | 6,1 | 6,3 | 6,5 | 6 | 6 |
| Semana 14 | 35% | 55% | 12% | 38% | NA | NA |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Semana 24 | 39% | 62% | 10% | 35% | 63% | 67% (p = 0,206) |
| **Pontuação HAQ** | | | | | | |
| Período Inicial | 1,25 | 1,38 | 1,75 | 1,63 | 1,50 | 1,50 |
| Semana 14 | 10% | 29% | 0% | 13% | NA | NA |
| Semana 24 | 7% | 31% | 0% | 11% | 37% | 44% (p = 0,141) |
| **PCR (mg/dL)** | | | | | | |
| Período Inicial | 0,8 | 1,0 | 1,0 | 0,9 | 1,4 | 1,3 |
| Semana 14 | 2% | 44% | 0% | 37% | NA | NA |
| Semana 24 | 0% | 39% | 0% | 15% | 43% | 57% (p = 0,002) |

*: $p \leq 0,001$ para todas as comparações.

[a]: N reflete os pacientes randomizados; o número real de pacientes avaliáveis para cada desfecho pode variar segundo o ponto no tempo.

NA: Não aplicável, já que não houve coleta de dados na Semana 14 nesse Estudo.

No estudo GO-AFTER, a porcentagem de pacientes que conseguiu uma resposta ACR 20 foi maior para pacientes recebendo **SIMPONI®** 50 mg do que os tratados com placebo, independentemente do motivo relatado para a descontinuação de uma ou mais terapias anti-TNF prévias. Essa diferença foi estatisticamente significativa para pacientes que relataram descontinuação de uma ou mais terapias anti-TNF anteriores por falta de eficácia. Nesse grupo de pacientes, 35% dos tratados com **SIMPONI®** 50 mg versus 18% do grupo de controle conseguiram uma ACR 20 na Semana 14 (p = 0,009). Na Semana 24, as porcentagens foram de 29% em comparação com 16%, respectivamente (p = 0,035).

**Função física e qualidade de vida relacionada à saúde**

A função física e a incapacidade foram avaliadas como um desfecho distinto nos estudos GO-FORWARD e GO-AFTER, usando o índice de incapacidade HAQ. Nesses estudos, **SIMPONI®** demonstrou melhora clínica e estatisticamente significativas HAQ em comparação com o controle do Período Inicial até a Semana 24 (ver Tabela 3).

**Tabela 3: Melhora em HAQ dos estudos GO-FORWARD e GO-AFTER**

| | GO-FORWARD<br>AR ativa apesar de MTX | | GO-AFTER<br>AR ativa, previamente tratada com um ou mais agentes anti-TNF | |
|---|---|---|---|---|
| | Placebo + MTX | **SIMPONI®** 50 mg + MTX [b] | Placebo | **SIMPONI®** 50 mg[b] |
| n[a] | 133 | 89 | 150 | 147 |
| **Pontuação inicial de HAQ** | | | | |
| Média ± DP | 1,32 ± 0,70 | 1,41 ± 0,69 | 1,63 ± 0,63 | 1,58 ± 0,65 |
| Mediana | 1,25 | 1,38 | 1,75 | 1,63 |
| **Melhora no HAQ** | | | | |
| Semana 14 Média ± DP | 0,16 ± 0,49 | 0,42 ± 0,38 | NA | NA |
| Mediana | 0,13 | 0,38[b] | NA | NA |
| Semana 24 Média ± DP | 0,13 ± 0,58 | 0,47 ± 0,55 | 0,03 ± 0,50 | 0,23 ± 0,50 |
| Mediana | 0,13 | 0,38 | 0,00 | 0,13 |

[a]: N reflete os pacientes randomizados; o número real de pacientes avaliáveis quanto a cada desfecho pode variar na linha do tempo.

[b]: $p < 0,001$

NA: Não aplicável, já que esses dados não foram coletados na Semana 14 nesse estudo.

No GO-FORWARD, foram demonstradas melhoras clínicas e estatisticamente significativas na qualidade de vida relacionada à saúde segundo a avaliação pela pontuação de componente físico do SF-36 em pacientes tratados com **SIMPONI®** versus placebo. No GO-FORWARD e GO-AFTER

foram observadas melhoras estatisticamente significativas em produtividade autorrelatada e na fadiga pela avaliação funcional de escala de fadiga de terapia com doença crônica (FACIT-F).

**Artrite psoriásica:** A segurança e eficácia de **SIMPONI®** foram avaliadas em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo (GO-REVEAL) em 405 pacientes adultos com AP ativa (≥ 3 articulações edemaciadas e ≥ 3 articulações dolorosas) apesar de terapia com anti-inflamatório não-esteroidal (AINE) ou DMARD. Os pacientes desse estudo haviam sido diagnosticados com AP há pelo menos 6 meses, com uma lesão de pele psoriásica com diâmetro de pelo menos 2 cm. Foram inscritos pacientes de cada subtipo de artrite psoriásica, incluindo artrite poliarticular sem nódulos reumatoides (43%), artrite periférica assimétrica (30%), artrite na articulação interfalangeana distal (15%), espondilite com artrite periférica (11%) e artrite mutilante (1%). Não foi permitido tratamento prévio com agente anti-TNF. **SIMPONI®** foi administrado subcutaneamente em doses de 50 mg ou 100 mg, com ou sem MTX, a cada 4 semanas. Os pacientes foram designados aleatoriamente para receber placebo (n = 113), **SIMPONI®** 50 mg (n = 146) e **SIMPONI®** 100 mg (n = 146). O desfecho primário foi a porcentagem de pacientes conseguindo resposta ACR 20 na Semana 14. Os dados de eficácia controlados por placebo foram coletados e analisados até a Semana 24.

Os principais resultados para a dose de 50 mg são mostrados na Tabela 4 a seguir. Em geral, não foi observada nenhuma diferença clinicamente significativa nas medidas de eficácia entre os esquemas de dosagem de 50 mg e 100 mg do **SIMPONI®**.

**Tabela 4: Principais resultados de eficácia do estudo GO-REVEAL**

| | Placebo | **SIMPONI®** 50 mg* |
|---|---|---|
| N[a] | 113 | 146 |
| **Responsivos, % de pacientes** | | |
| **ACR 20** | | |
| Semana 14 | 9% | 51% |
| Semana 24 | 12% | 52% |
| **ACR 50** | | |
| Semana 14 | 2% | 30% |
| Semana 24 | 4% | 32% |
| **ACR 70** | | |
| Semana 14 | 1% | 12% |
| Semana 24 | 1% | 19% |
| **DAS28** | | |
| Semana 14 | 24% | 66% |
| Semana 24 | 24% | 64% |
| **PASI 75[b]** | | |
| Semana 14 | 3% | 40% |
| Semana 24 | 1% | 56% |
| | | |
| **Pontuação inicial de HAQ** | | |
| Média ± DP | 1,03 ± 0,55 | 0,98 ± 0,65 |
| Mediana | 1,00 | 1,00 |
| **Melhora em HAQ** | | |
| Semana 14 Média ± DP | 0,04 ± 0,44 | 0,31 ± 0,50 |
| Mediana | 0,00 | 0,25 |
| Semana 24 Média ± DP | -0,01 ± 0,49 | 0,33 ± 0,55 |
| Mediana | 0,00 | 0,25 |
| *: p < 0,05 para todas as comparações; os cálculos do valor de p são baseados em comparações dos valores medianos para variáveis contínuas. | | |

| | Placebo | **SIMPONI**® 50 mg* |
|---|---|---|
| [a]: N reflete os pacientes randomizados; o número real de pacientes avaliáveis quanto a cada desfecho pode variar na linha do tempo. | | |
| [b]: Baseado no subconjunto de pacientes com ≥ 3% envolvimento de BSA no Período Inicial. | | |

Foram observadas melhoras nas principais medições de atividade de doença na primeira avaliação (Semana 4) após a administração inicial de **SIMPONI**® e foram mantidas até a Semana 24. Respostas semelhantes de ACR 20 na semana 14 foram observadas em pacientes com diferentes subtipos de AP, incluindo artrite poliarticular sem nódulos reumatoides, artrite periférica assimétrica, artrite na articulação interfalangeana distal e espondilite com artrite periférica. O número de pacientes com artrite mutilante foi pequeno demais para permitir uma avaliação significativa. As respostas observadas nos grupos tratados com **SIMPONI**® foram semelhantes em pacientes recebendo e não recebendo MTX concomitante.

Foram observadas melhoras nos parâmetros da atividade periférica característica da artrite psoriásica (por exemplo, número de articulações edemaciadas, número de articulações dolorosas, dactilite e entesite) nos pacientes tratados com **SIMPONI**®. De modo semelhante, os tratados com **SIMPONI**® também demonstraram melhora significativa na psoríase de pele e unhas, segundo a avaliação pelo Índice de Gravidade e Extensão da Psoríase (PASI), alteração percentual desde o período inicial no Índice de Gravidade da Psoríase nas Unhas (NAPSI) e melhora na Avaliação Global pelo Médico da unha (PGA).

O tratamento com **SIMPONI**® resultou em melhora significativa na função física segundo a avaliação do HAQ, assim como melhoras significativas na qualidade de vida relacionada à saúde, segundo a avaliação pelos escores resumidos de componentes físicos e mentais do SF-36. A produtividade autorrelatada teve uma melhora significativa e o tempo ausente do trabalho pelos cuidadores foi significativamente reduzido.

**Espondilite anquilosante:** A segurança e eficácia de **SIMPONI**® foram avaliadas em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo (GO-RAISE) em 356 pacientes adultos com espondilite anquilosante ativa (definida como um escore de Índice de Atividade de Espondilite Anquilosante de Bath (BASDAI) ≥ 4 e uma pontuação na escala visual analógica (VAS) para dor total nas costas de ≥ 4, em uma escala de 0 a 10 cm). Os pacientes recrutados nesse estudo tinham sintomas de doença ativa apesar de terapia atual ou prévia com AINE ou DMARD e não haviam recebido tratamento prévio com anti-TNF. Os pacientes com anquilose completa da coluna foram excluídos da participação do estudo. **SIMPONI**® foi administrado subcutaneamente em doses de 50 mg ou 100 mg a cada 4 semanas. Os pacientes foram randomizados aleatoriamente para receber placebo (n = 78), **SIMPONI**® 50 mg (n = 138) e **SIMPONI**® 100 mg (n = 140). O desfecho primário foi a porcentagem de pacientes que conseguiram uma melhora de 20% nos critérios de resposta para Avaliação da Espondilite Anquilosante (ASAS 20) na Semana 14. Os dados de eficácia controlados por placebo foram coletados e analisados até a Semana 24.

Os principais resultados para a dose de 50 mg são mostrados na Tabela 5 a seguir. Em geral, não foi observada nenhuma diferença clinicamente significativa nas medidas de eficácia entre os esquemas de dosagem com 50 mg e 100 mg de **SIMPONI**®.

**Tabela 5: Principais resultados de eficácia do estudo GO-RAISE**.

| | Placebo | **SIMPONI**® 50 mg* |
|---|---|---|
| N[a] | 78 | 138 |
| **Responsivos, % de pacientes** | | |
| **ASAS 20** | | |
| Semana 14 | 22% | 59% |
| Semana 24 | 23% | 56% |
| **ASAS 40** | | |
| Semana 14 | 15% | 45% |
| Semana 24 | 15% | 44% |
| **ASAS 5/6** | | |
| Semana 14 | 8% | 50% |
| Semana 24 | 13% | 49% |
| **BASDAI 50** | | |

| | Placebo | **SIMPONI®** 50 mg* |
|---|---|---|
| Semana 14 | 15% | 46% |
| Semana 24 | 15% | 51% |
| **BASDAI 70** | | |
| Semana 14 | 5% | 29% |
| Semana 24 | 8% | 30% |
| **BASDAI 90** | | |
| Semana 14 | 1% | 10% |
| Semana 24 | 1% | 15% |
| | | |
| **BASFI (0-10): alteração mediana desde o período inicial** | | |
| Período Inicial, (mediana) | 4,9 | 5,0 |
| Semana 14 | 0,1 | -1,4 |
| Semana 24 | 0,4 | -1,6 |

*: $p \leq 0{,}001$ para todas as comparações com exceção de BASDAI 90 na Semana 14, em que $p = 0{,}017$.

[a]: N reflete os pacientes randomizados; o número real de pacientes avaliáveis quanto a cada desfecho pode variar na linha do tempo.

Comparado com o placebo, o tratamento com **SIMPONI®** resultou em uma melhora significativa nos sinais e sintomas, conforme demonstrado pelos escores ASAS e BASDAI nas Semanas 14 e 24. Os pacientes tratados com **SIMPONI®** conseguiram uma melhora significativamente maior em todos os componentes de ASAS 20 em comparação ao placebo. Foram observadas melhoras nas principais medidas de atividade da doença na primeira avaliação (Semana 4) após a administração inicial de **SIMPONI®**, mantidas até a Semana 24. Foi observada uma eficácia consistente em pacientes, independentemente do antígeno HLA-B27 ou níveis iniciais de PCR, segundo avaliação pelas respostas ASAS 20 na Semana 14. Uma porcentagem maior de pacientes tratados com **SIMPONI®** atingiu um nível baixo de atividade da doença (definido como um valor < 2 em uma escala de 0-10 cm em cada um dos quatro parâmetros de resposta ASAS 20) na semana 14 (23%) em comparação com os pacientes tratados com placebo (5%, $p < 0{,}001$), mantida até a Semana 24.

O tratamento com **SIMPONI®** resultou em melhoras significativas na função física, conforme avaliado pelas alterações desde o período inicial no Índice Funcional de Espondilite Anquilosante de Bath (BASFI) nas Semanas 14 e 24. A melhora mediana em BASFI na Semana 14 foi de 1,4 no grupo que recebeu 50 mg de **SIMPONI®**, em comparação com agravamento de 0,1 no grupo placebo ($p < 0{,}001$). A melhora na função física foi mantida até a Semana 24 nos pacientes tratados com **SIMPONI®**. A qualidade de vida relacionada à saúde, conforme medição pela pontuação do componente físico do SF-36, também teve uma melhora significativa nas Semanas 14 e 24. Melhoras significativas também foram observadas no sono (segundo medição pelo Questionário de Avaliação do Sono de Jenkins) e produtividade autorrelatada.

**Espondiloartrite axial não radiográfica:** A segurança e eficácia de **SIMPONI®** 50 mg foram avaliadas em um estudo (GO AHEAD) multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo controlado (até a Semana 16), avaliando o tratamento com **SIMPONI®** 50 mg administrado por via subcutânea a cada 4 semanas em 197 pacientes adultos com espondiloartrite axial não radiográfica ativa grave (definidos como aqueles pacientes que estavam de acordo com os critérios ASAS de classificação de espondiloartrite axial, mas não estavam de acordo com os critérios modificados de New York para espondilite anquilosante). Na Semana 16, os pacientes iniciaram um período aberto em que todos receberam **SIMPONI®** 50 mg administrado por via subcutânea a cada 4 semanas até a Semana 48 com avaliações de eficácia realizadas até a Semana 52 e acompanhamento de segurança até a Semana 60. Aproximadamente 93% dos pacientes que estavam recebendo **SIMPONI®** no início da fase de extensão aberta (Semana 16) permaneceram em tratamento até o final do estudo (Semana 52).

Os pacientes incluídos neste estudo apresentavam doença ativa, definida como um BASDAI ≥ 4 cm e uma VAS para dor nas costas total de ≥ 4 cm, cada um em uma escala de 0 a 10 cm, e que apresentaram uma resposta inadequada ao tratamento com AINE ou eram intolerantes ao tratamento com AINE.

Os pacientes que apresentavam sacroileíte bilateral Grau 2 ou sacroileíte unilateral Grau 3 ou Grau 4 nas radiografias convencionais, foram excluídos do estudo. Os pacientes que receberam previamente bloqueadores TNF-alfa ou quaisquer agentes biológicos, também foram excluídos do estudo.

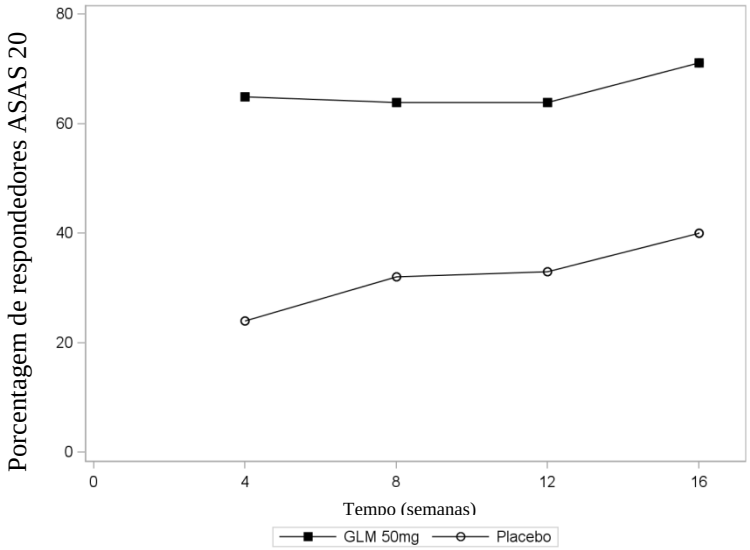
Os pacientes foram distribuídos randomicamente para placebo (n = 100) ou **SIMPONI®** 50 mg (n = 97). O desfecho primário foi a resposta ASAS 20 na Semana 16. Os principais desfechos secundários incluíram resposta ASAS 40 na Semana 16, resposta BASDAI 50 na Semana 16, remissão parcial ASAS na Semana 16, e mudança na pontuação MRI para articulações sacroilíacas no Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) do basal até a Semana 16.

As análises foram realizadas em ambas as populações Todos Tratados (TT, N = 197) e Sinais Objetivos de Inflamação (SOI, N = 158). A população SOI foi definida por PCR elevado acima do limite superior da normalidade e/ou evidências atuais de sacroileíte na ressonância magnética basal.

**Redução dos sinais e sintomas**

O tratamento com **SIMPONI®** 50 mg resultou em melhora nos sinais e sintomas como demonstrada nos desfechos principais na Semana 16 (Tabela 6). Uma proporção significativamente maior dos pacientes atingiram ASAS 20, ASAS 40, ASAS 5/6 e BASDAI 50 no grupo **SIMPONI®** 50 mg, em comparação ao placebo ($p < 0,0001$). Além disso, uma proporção significativamente maior dos pacientes atingiram remissão parcial ASAS e ASDAS-C < 1,3 com **SIMPONI®** 50 mg em comparação ao placebo ($p < 0,05$). Melhora significativa em ASAS 20 foi observada desde a primeira avaliação (Semana 4, $p < 0,0001$) após a admnistração inicial de **SIMPONI®** 50 mg (Figura 1).

**Figura 1: Porcentagem de indivíduos que atingiram ASAS 20 - Todos Tratados (TT)**




Resultados significativos para esses mesmos desfechos também foram demonstrados na população SOI (Tabela 6). Melhoras semelhantes em todos os desfechos principais acima foram observadas na Semana de 16 a 52 entre os pacientes que permaneceram no estudo e estavam sendo tratados com **SIMPONI®** 50 mg nas populações TT e SOI.

**Tabela 6: Porcentagem de pacientes com espondiloartrite axial não radiográfica com respostas ASAS, BASDAI e ASDAS-C; pacientes randomizados e tratados**

| TT | Placebo (N=100) | SIMPONI® 50 mg (N=97) |
|---|---|---|
| **ASAS 20 (% respondedores)** | | |

| | | |
|---|---|---|
| Semana 16 | 40% | 71%** |
| **ASAS 40 (% respondedores)** | | |
| Semana 16 | 23% | 57%** |
| **ASAS remissão parcial (%respondedores)** | | |
| Semana 16 | 18% | 33%* |
| **ASAS 5/6[a] (%respondedores)** | | |
| Semana 16 | 23% | 54%** |
| **BASDAI 50 (%respondedores)** | | |
| Semana 16 | 30% | 58%** |
| **ASDAS-C[ab] < 1,3 (%respondedores)** | | |
| Semana 16 | 13% | 33%* |
| | | |
| **SOI** | **Placebo (N=80)** | **SIMPONI® 50 mg* (N=78)** |
| **ASAS 20 (% respondedores)** | | |
| Semana 16 | 38% | 77% ** |
| **ASAS 40 (% respondedores)** | | |
| Semana 16 | 23% | 60%** |
| **ASAS remissão parcial (% respondedores)** | | |
| Semana 16 | 19% | 35%* |
| **ASAS 5/6 [a] (% respondedores)** | | |
| Semana 16 | 23% | 63%** |
| **BASDAI 50 (% respondedores)** | | |
| Semana 16 | 29% | 59%** |
| **ASDAS-C[ab] < 1,3 (% respondedores)** | | |
| Semana 16 | 16% | 35%* |

- p < 0,05 para comparação de **SIMPONI®** 50 mg versus placebo.

** p < 0,0001 para comparação de **SIMPONI®** 50 mg versus placebo.

[a] Não controlado por erro de Tipo I.

[b] Pontuação da atividade da doença espondilite anquilosante pela proteína C-reativa (TT Placebo, N = 90; TT **SIMPONI®** 50 mg, N = 88; SOI Placebo, N = 71; SOI **SIMPONI®** 50 mg, N = 71).

Resposta ASAS 20 (Anderson et al, 2001) foi definida como:
(1) Uma melhora de ≥ 20% do basal e uma melhora absoluta do basal de pelo menos 1 em uma escala de 0 a 10 cm em pelo menos 3 dos 4 seguintes domínios: avaliação global do paciente, avaliação da dor (dor nas costas total), pontuação BASFI, ou inflamação (média de 2 questões do BASDAI relativa à rigidez matinal);
(2) Ausência de deterioração em relação ao basal (deterioração definida como ≥ 20% de agravamento e agravamento absoluto de pelo menos 1 em uma escala de 0 a 10 cm) no potencial domínio restante.
ASAS 40: é definido como uma melhora ≥ 40% de 3 de 4 domínios, com uma melhora absoluta de, pelo menos, 2 em uma escala de 0 a 10 cm, e ausência de agravamento no domínio restante.
ASAS Remissão Parcial: cada um dos 4 domínios de ASAS 20 tem uma pontuação inferior a 2
ASAS 5/6 que é definido como 20% ou mais de melhora em qualquer 5 dos 6 domínios de dor nas costas total (VAS), escore global do paciente (VAS), função (BASFI), rigidez matinal (média das 2 últimas questões de BASDAI), proteína C-reativa e medição de flexão lateral lombar;
BASDAI: auto-avaliação individual usando VAS (0 a 10 cm) com os seguintes critérios: fadiga, dor na coluna, dor nas articulações, entesite, rigidez matinal qualitativa e rigidez matinal quantitativa.

Pacientes tratados com **SIMPONI®** 50 mg alcançaram melhoras significativamente maiores em comparação ao placebo nas populações TT e SOI de Avaliação Global do Paciente, total de dor nas costas, inflamação, dor noturna nas costas, proteína C reativa, e ASDAS-PCR (Tabela 7). Melhoras semelhantes nestes desfechos foram observadas na Semana 52 entre os pacientes que permaneceram no estudo e foram tratados com **SIMPONI®** 50 mg nas populações TT e SOI.

**Tabela 7: Estudo de espondiloartrite axial não radiográfica: melhora nos sinais e sintomas; pacientes randomizados e tratados**

| **TT** | **Placebo** | **SIMPONI® 50 mg** | **valor p** |
|---|---|---|---|
| **Avaliação Global do Paciente da atividade da doença[a] (cm): mudança a partir do basal** | | | |
| N[b] | 96 | 93 | |
| Basal (mediana) | 6,4 | 7,3 | |
| Semana 16 (mediana) | -1,1 | -4,2 | |
| Semana16 (média ± EP) | -1,5 ± 0,3 | -3,7 ± 0,3 | p<0,0001 |
| **Dor nas costas total [a] (cm): mudança a partir do basal** | | | |
| N[b] | 97 | 93 | |
| Basal (mediana) | 6,4 | 7,2 | |
| Semana 16 (mediana) | -1,5 | -4,2 | |
| Semana16 (média ± EP) | -2,0 ± 0,3 | -4,1 ± 0,3 | p<0,0001 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Inflamação [a,c] (cm): mudança a partir do basal na rigidez matinal** | | | |
| N [b] | 96 | 93 | |
| Basal (mediana) | 5,8 | 7,1 | |
| Semana 16 (mediana) | -1,3 | -4,0 | |
| Semana16 (média ± EP) | -1,8 ± 0,2 | -3,8 ± 0,2 | p<0,0001 |
| **Dor noturna nas costas[a] (cm): mudança a partir do basal** | | | |
| N [b] | 97 | 93 | |
| Basal (mediana) | 6,5 | 7,8 | |
| Semana 16 (mediana) | -0,7 | -5,2 | |
| Semana16 (média ± EP) | -1,7 ± 0,3 | -4,4 ± 0,3 | p<0,0001 |
| **Proteína C-reativa[d] (mg/dL): mudança a partir do basal** | | | |
| N [b] | 91 | 88 | |
| Basal (mediana) | 0,5 | 0,4 | |
| Semana 16 (mediana) | 0,0 | -0,0 | |
| Semana16 (média ± EP) | -0,4 ± 0,2 | -1,0 ± 0,2 | p=0,0003 |
| **ASDAS-PCR pontuação: mudança a partir do basal** | | | |
| N [b] | 90 | 88 | |
| Basal (mediana) | 3,3 | 3,5 | |
| Semana 16 (mediana) | -0,6 | -1,7 | |
| Semana16 (média ± EP) | -0,6 ± 0,1 | -1,7 ± 0,1 | p<0,0001 |
| | | | |
| **SOI** | **Placebo** | **SIMPONI® 50 mg** | **valor p** |
| **Avaliação Global do Patiente da atividade da doença[a] (cm): mudança a partir do basal** | | | |
| N [b] | 77 | 76 | |
| Basal (mediana) | 6,6 | 7,4 | |
| Semana 16 (mediana) | -0,8 | -4,4 | |
| Semana16 (média ± EP) | -1,4 ± 0,4 | -3,9 ± 0,4 | p<0,0001 |
| **Dor nas costas total[a] (cm): mudança a partir do basal** | | | |
| N [b] | 78 | 76 | |
| Basal (mediana) | 6,5 | 7,3 | |
| Semana 16 (mediana) | -1,3 | -4,4 | |
| Semana16 (média ± EP) | -1,9 ± 0,3 | -4,2 ± 0.3 | p<0,0001 |
| **Inflamação [a,c] (cm): mudança a partir do basal na rigidez matinal** | | | |
| N [b] | 77 | 76 | |
| Basal (mediana) | 5,9 | 6,9 | |
| Semana 16 (mediana) | -1,3 | -4,0 | |
| Semana16 (média ± EP) | -1,7 ± 0,3 | -4,0 ± 0,3 | p<0,0001 |
| **Dor noturna nas costas [a] (cm): mudança a partir do basal** | | | |
| N [b] | 78 | 76 | |
| Basal (mediana) | 6,8 | 7,9 | |
| Semana 16 (mediana) | -0,8 | -5,6 | |
| Semana16 (média ± EP) | -1,8 ± 0,3 | -4,7 ± 0,3 | p<0,0001 |
| **Proteína C-reativa [d] (mg/dL): mudança a partir do basal** | | | |
| N [b] | 72 | 71 | |
| Basal (mediana) | 0,8 | 0,7 | |
| Semana 16 (mediana) | 0,0 | -0,4 | |
| Semana16 (média ± EP) | -0,50 ± 0,2 | -1,2 ± 0,2 | p=0,0004 |
| **ASDAS-PCR pontuação: mudança a partir do basal** | | | |
| N [b] | 71 | 71 | |
| Basal (mediana) | 3,4 | 3,6 | |
| Semana 16 (mediana) | -0,5 | -2,0 | |
| Semana16 (média ± EP) | -0,6 ± 0,1 | -1,8 ± 0,1 | p<0,0001 |

[a] Escala Visual Analógica (com 0 = "melhor" e 10 = "pior"). A diminuição/negativação da pontuação é indicativo de melhora.
[b] N reflete a quantidade de pacientes no basal e dados na Semana 16.
[c] Média das 2 últimas questões das 6 questões BASDAI.
[d] Faixa normal 0-0,9 mg/dL.
EP = Erro Padrão

ASDAS-PCR: Índice da pontuação da atividade da doença espondilite anquilosante contendo PCR

A entesite foi avaliada pelo índice de pontuação MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score). A melhora média estatisticamente significativa em relação ao basal pelo índice de pontuação MASES na Semana 16 foi demonstrada na população TT (Tabela 8). Respostas similares de MASES foram observadas na Semana 24 e na Semana 52 entre os pacientes que permaneceram no estudo e tratados com **SIMPONI®** 50 mg nas populações TT e SOI.

**Tabela 8: Estudo espondiloartrite axial não radiográfica: Pontuação Entesite: pacientes randomizados e tratados**

| **TT** | **Placebo** | **SIMPONI® 50 mg** | **valor p** |
|---|---|---|---|
| **Índice MASES (faixa 0-13): mudança a partir do basal** | | | |
| N[a] | 97 | 92 | |
| Basal (mediana) | 2,0 | 2,0 | |
| Semana 16 (mediana) | 0,0 | -1,0 | |
| Semana16 (média ± EP) | -0,7 ± 0,3 | -1,4 ± 0,3 | p=0,0302 |
| | | | |
| **SOI** | **Placebo** | **SIMPONI®50 mg** | **valor p** |
| **Índice MASES (faixa 0-13): mudança a partir do basal** | | | |
| N[a] | 77 | 75 | |
| Basal (mediana) | 2,0 | 2,0 | |
| Semana 16 (mediana) | 0,0 | -1,0 | |
| Semana16 (média ± EP) | -0,8 ± 0,3 | -1,4 ± 0,3 | NS |

[a] N reflete a quantidade de pacientes no basal e dados na Semana 16.
MASES: Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score: Há 13 locais que estão sendo medidos. Todos os locais são classificados como 0 ou 1 (0-não doloroso, 1-doloroso). MASES é a soma de todas as pontuações dos locais (de 0 a 13).
EP = Erro Padrão
NS = Não significativo

**Melhora na variação de movimento**

Variação de movimento e mobilidade da coluna vertebral foi avaliada por BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) e na expansão da parede torácica no início do estudo e na Semana 16. Melhora média estatisticamente significativa em BASMI foi observada na Semana 16 no grupo **SIMPONI®** 50 mg, comparado ao grupo placebo. Melhora estatisticamente significativa na BASMI também foi observada na população SOI no grupo **SIMPONI®** 50 mg em comparação ao grupo placebo (Tabela 9). Melhoras similares de BASMI foram observadas na Semana 24 e na Semana 52 entre os pacientes que permaneceram no estudo e tratados com **SIMPONI®** 50 mg nas populações TT e SOI.

**Tabela 9: Estudo de espondiloartrite axial não radiográfica: Análise da mobilidade da coluna: pacientes randomizados e tratados**

| **TT** | **Placebo** | **SIMPONI® 50 mg** | **valor p** |
|---|---|---|---|
| **BASMI (0-10 cm): mudança a partir do basal** | | | |
| N[a] | 100 | 94 | |
| Basal (mediana) | 2,2 | 2,2 | |
| Semana 16 (mediana) | 0,0 | -0,4 | |
| Semana16 média ± EP) | -0,1 ± 0,1 | -0,5 ± 0,1 | p<0,0001 |
| **Expansão da parede torácica (cm): mudança a partir do basal** | | | |
| N[a] | 97 | 90 | |
| Basal (mediana) | 5,0 | 5,0 | |
| Semana 16 (mediana) | 0,0 | 0,5 | |
| Semana16 (média ± EP) | 0,0 ± 0,2 | 0,3 ± 0,2 | NS |
| | | | |
| **SOI** | **Placebo** | **SIMPONI® 50 mg** | **valor p** |
| **BASMI (0-10 cm): mudança a partir do basal** | | | |
| N[a] | 80 | 77 | |
| Basal (mediana) | 2,0 | 2,2 | |
| Semana 16 (mediana) | 0,0 | -0,4 | |
| Semana16 (média ± EP) | -0,1 ± 0,1 | -0,5 ± 0,1 | p=0,0002 |
| **Expansão da parede do peito (cm): mudança a partir do basal** | | | |
| N[a] | 78 | 73 | |
| Basal (mediana) | 4,6 | 5,0 | |
| Semana 16 (mediana) | 0,0 | 0,3 | |
| Semana16 (média ± EP) | 0,0 ± 0,2 | 0,3 ± 0,2 | NS |

[a] N reflete a quantidade de pacientes no basal e dados na Semana 16.
Valores normais de mobilidade da coluna: expansão torácica: >6,5 cm em homen, >4,5 cm em mulheres, idade de 35-45 anos.
EP = Erro Padrão
NS = Não significativo

**Inibição de inflamação em MRI**

As análises na pontuação MRI para as articulações sacroilíacas no SPARCC do basal até a Semana 16 foram realizadas em indivíduos com medições de ressonância magnética no início do estudo e na Semana 16. No grupo de indivíduos que completaram a Semana 16, uma diminuição

significativamente maior do valor basal foi observada para os indivíduos que receberam **SIMPONI®** 50 mg em comparação àqueles que receberam placebo (p <0,0001). Resultados estatisticamente significativos também foram observados na população SOI (Tabela 10).

**Tabela 10: Inibição da inflamação em articulações sacroiliacas medida por MRI Mudança média a partir do basal**

| **TT** | **Placebo (N=87)** [a] | **SIMPONI® 50 mg (N=74)** [a] |
|---|---|---|
| SPARCC [b] Pontuação MRI articulações sacroiliacas | -0,9 | -5,3* [c] |
| **SOI** | **Placebo (N=69)** [a] | **SIMPONI® 50 mg (N=61)** [a] |
| SPARCC Pontuação MRI articulações sacroiliacas | -1,2 | -6,4* [c] |

* p<0,0001 para **SIMPONI®** 50 mg em comparação ao placebo.
[a] N reflete a quantidade de pacientes com dados do período basal e da Semana 16.
[b] Spondyloarthritis Research Consortium of Canada.
[c] Baseado no teste de Mann-Whitney.

**Melhora na função física**

A função física foi avaliada através do BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) no início do estudo e na Semana 16. Pacientes tratados com **SIMPONI®** 50 mg relataram melhoras estatisticamente significativas na função física em comparação ao placebo. Na população SOI, melhora na BASFI na Semana 16 também foi observada no grupo **SIMPONI®** 50 mg, em comparação ao grupo placebo (Tabela 11). Melhoras similares de BASFI foram observadas até a Semana 52, entre os pacientes que permaneceram no estudo e foram tratados com **SIMPONI®** 50 mg nas populações TT e SOI.

**Tabela 11: Estudo de espondiloartrite axial não radiográfica: Análise de melhora em BASFI; pacientes randomizados e tratados**

| **TT** | **Placebo (N=97)** [a] | **SIMPONI® 50 mg (N=93)** [a] | **valor p** |
|---|---|---|---|
| **BASFI (0-10 cm): mudança a partir do basal** | | | |
| Basal (mediana) | 5,0 | 5,2 | |
| Semana 16 (mediana) | -0,4 | -2,6 | |
| Semana16 média ± EP) | -0,9 ± 0,2 | -2,6 ± 0,2 | p<0,0001 |
| **SOI** | **Placebo (N=78)** [a] | **SIMPONI® 50 mg (N=76)** [a] | **valor p** |
| **BASFI (0-10 cm): mudança a partir do basal** | | | |
| Basal (mediana) | 5,1 | 5,2 | |
| Semana 16 (mediana) | -0,4 | -2,9 | |
| Semana16 média ± EP) | -0,9 ± 0,2 | -2,8 ± 0,3 | p<0,0001 |

[a] N reflete a quantidade de pacientes com dados do período basal e da Semana 16.
EP = Erro Padrão.
Média de 10 questões BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index). Uma pontuação decrescente/negativa é indicativa de melhora no BASFI.

**Melhora na saúde relacionada à qualidade de vida**

A qualidade de vida relacionada à saúde foi medida pelo SF-36 (Short Form Health Survey 36) Sumário de Componentes Físico e Mental, ASQoL (Ankylosing Spondylitis Quality of Life questionnaire), EQ-5D (EuroQoL 5 Dimensions questionnaire) Index Score, EQ-5D Health State Score e WPAI (Work Productivity and Impairment surveys) no início do estudo e na Semana 16 (Tabela 12) e na Semana 52.

Os pacientes tratados com **SIMPONI®** 50 mg apresentaram melhora média estatisticamente significativa a partir do basal na pontuação do sumário do componente físico SF-36 (PCS) em comparação ao placebo na Semana 16 (Tabela 12). A melhoria observada na Semana 16 entre os pacientes tratados com **SIMPONI®** 50 mg continuou nos pacientes que permaneceram no estudo na Semana 52.

Na pontuação SF-36 do sumário do componente mental (MCS), os pacientes tratados com **SIMPONI®** 50 mg apresentaram melhora média estatisticamente significativa a partir do basal em comparação ao placebo na Semana 16 (Tabela 12). A melhoria observada na Semana 16 entre os pacientes tratados com **SIMPONI®** 50 mg continuou nos pacientes que permaneceram no estudo na Semana 52.

Em ASQoL, os pacientes tratados com **SIMPONI®** 50 mg apresentaram melhora média estatisticamente significativa a partir do basal em comparação ao placebo na Semana 16 (Tabela 12). A melhoria observada na Semana 16 entre os pacientes tratados com **SIMPONI®** 50 mg continuou nos pacientes que permaneceram no estudo e na Semana 52.

Na pontuação índice EQ-5D, os pacientes tratados com **SIMPONI®** 50 mg apresentaram melhora média significativamente maior a partir do basal em comparação ao placebo na Semana 16. A melhoria observada na Semana 16 entre os pacientes tratados com **SIMPONI®** 50 mg continuou nos pacientes que permaneceram no estudo na Semana 52.

Na pontuação EQ-5D Health State Score, os pacientes tratados com **SIMPONI®** 50 mg apresentaram melhora média estatisticamente significativa a partir do basal em comparação ao placebo na Semana 16 (Tabela 12). A melhoria observada na Semana 16 entre os pacientes tratados com **SIMPONI®** 50 mg continuou nos pacientes que permaneceram no estudo na Semana 52.

Melhoras médias estatisticamente significativas também foram observadas na população SOI para todas as medidas de qualidade de vida relacionada à saúde acima (Tabela 12). As melhorias observadas na Semana 16 entre os pacientes tratados com **SIMPONI®** 50 mg na população SOI continuaram nos pacientes que permaneceram no estudo na Semana 52.

Produtividade no trabalho e na rotina do lar foi avaliada no início e na Semana 16, como relatado por pesquisas WPAI de medição de Percentual de Tempo de Trabalho Perdico devido à Saúde, Percentual de Incapacidade durante o Trabalho devido à Saúde, Percentual Total de Incapacidade devido à Saúde e Percentual de Incapacidade da Atividade devido à Saúde. Pacientes tratados com **SIMPONI®** 50 mg relataram pioras significativamente maiores na incapacidade total de trabalho e na incapacidade de atividade em comparação ao placebo. Na população SOI, pioras estatisticamente significativas também foram observadas na incapacidade durante o trabalho, incapacidade de trabalho total e na incapacidade de atividade (Tabela 12). As pioras observadas na Semana 16 entre os pacientes tratados com **SIMPONI®** 50 mg nas populações TT e SOI continuaram nos pacientes que permaneceram no estudo na Semana 52.

**Tabela 12: Estudo de espondiloartrite axial não radiográfica: Análise da qualidade de vida relacionada à saúde: pacientes randomizados e tratados**

| TT | Placebo | SIMPONI® 50 mg | valor p |
|---|---|---|---|
| **SF-36 PCS** | | | |
| N [a] | 96 | 91 | |
| Basal | | | |
| Média ± DP | 35,0 ± 8,7 | 32,9 ± 8,1 | |
| Mediana | 35,6 | 33,0 | |
| Semana 16, melhora a partir do basal | | | |
| Média ± EP [b] | 3,7 ± 0,8 | 10,3 ± 0,8 | p<0,0001 |
| Mediana | 2,5 | 9,7 | |
| **SF-36 MCS** | | | |
| N [a] | 96 | 91 | |
| Basal | | | |
| Média ± DP | 41,6 ± 11,1 | 41,1 ± 11,9 | |
| Mediana | 41,4 | 41,7 | |
| Semana 16, melhora a partir do basal | | | |
| Média ± EP [b] | 1,6 ± 1,1 | 5,9 ± 1,1 | p=0,0034 |
| Mediana | 2,0 | 4,9 | |
| **ASQoL** | | | |
| N [a] | 100 | 94 | |
| Basal | | | |
| Média ± DP | 10,2 ± 4,6 | 11,1 ± 4,5 | |
| Mediana | 11,0 | 12,0 | |
| Semana 16, melhora a partir do basal | | | |
| Média ± EP [b] | -1,8 ± 0,5 | -5,2 ± 0,5 | p<0,0001 |
| Mediana | -1,0 | -4,0 | |
| **Pontuação Índice EQ-5D** | | | |
| N [a] | 100 | 94 | |
| Basal | | | |
| Média ± DP | 0,4 ± 0,3 | 0,4 ± 0,3 | |
| Mediana | 0,5 | 0,6 | |
| Semana 16, melhora a partir do basal | | | |
| Média ± EP [b] | 0,1 ± 0,0 | 0,3 ± 0,0 | p<0,0001 |
| Mediana | 0,1 | 0,2 | |
| **Pontuação EQ-5D Health State Score VAS (cm)** | | | |
| N [a] | 100 | 94 | |
| Basal | | | |
| Média ± DP | 5,1 ± 2,1 | 4,5 ± 2,2 | |
| Mediana | 5,0 | 4,5 | |
| Semana 16, melhora a partir do basal | | | |
| Média ± EP [b] | 0,6 ± 0,2 | 2,1 ± 0,2 | p<0,0001 |
| Mediana | 0,0 | 2,0 | |
| **WPAI: Percentual de Trabalho Perdido devido à Saúde** | | | |
| N [a] | 58 | 58 | |
| Basal | | | |
| Média ± DP | 13,4 ± 25,8 | 11,3 ± 24,0 | |
| Mediana | 0 | 0 | |
| Semana 16, melhora a partir do basal | | | |
| Média ± DP [b] | 0,9 ± 27,9 | -5,8 ± 16,3 | NS |
| Mediana | 0 | 0 | |
| **WPAI: Percentual de Incapacidade durante o Trabalho devido à Saúde** | | | |
| N [a] | 58 | 63 | |
| Basal | | | |
| Média ± DP | 49,3 ± 26,4 | 43,7 ± 29,0 | |
| Mediana | 50,0 | 40,0 | |
| Semana 16, melhora a partir do basal | | | |
| Média ± DP [b] | -14,0 ± 28,7 | -22,4 ± 25,8 | NSE |
| Median | -10,0 | -20,0 | |
| **WPAI: Percentual Total de Incapacidade de Trabalho devido à Saúde** | | | |
| N [a] | 57 | 57 | |
| Basal | | | |
| Média ± DP | 53,2 ± 27,1 | 43,0 ± 29,9 | |
| Mediana | 53,9 | 40,0 | |
| Semana 16, melhora a partir do basal | | | |
| Média ± DP [b] | -11,7 ± 28,2 | -21,1 ± 24,7 | p=0,0391 [c] |
| Mediana | -8,0 | -20,0 | |
| **WPAI: Percentual de Compromentimento da Atividade devido à Saúde** | | | |
| N [a] | 100 | 93 | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Basal | | | |
| Média ± DP | 54,4 ± 24,7 | 55,1 ± 25,7 | |
| Mediana | 60,0 | 60,0 | |
| Semana 16, melhora a partir do basal | | | |
| Média ± DP [b] | -8,6 ± 27,6 | -24,9 ± 29,5 | p<0,0001 [c] |
| Mediana | -10,0 | -20,0 | |
| | | | |
| **SOI** | **Placebo** | **SIMPONI® 50 mg** | **valor p** |
| **SF-36 PCS** | | | |
| N [a] | 78 | 74 | |
| Basal | | | |
| Média ± DP | 35,1 ± 8,9 | 33,0 ± 8,3 | |
| Mediana | 35,1 | 33,1 | |
| Semana 16, melhora a partir do basal | | | |
| Média ± EP [b] | 3,7 ± 0,9 | 10,4 ± 0,9 | p<0,0001 |
| Mediana | 2,5 | 9,7 | |
| **SF-36 MCS** | | | |
| N [a] | 78 | 74 | |
| Basal | | | |
| Média ± DP | 42,2 ± 11,0 | 40,9 ± 11,4 | |
| Mediana | 42,1 | 41,1 | |
| Semana 16, melhora a partir do basal | | | |
| Média ± EP [b] | 1,0 ± 1,2 | 5,6 ± 1,3 | p=0,0065 |
| Mediana | 0,7 | 4,9 | |
| **ASQoL** | | | |
| N [a] | 80 | 77 | |
| Basal | | | |
| Média ± DP | 10,2 ± 4,8 | 10,9 ± 4,4 | |
| Mediana | 11,0 | 12,0 | |
| Semana 16, melhora a partir do basal | | | |
| Média ± EP [b] | -1,8 ± 0,5 | -5,1 ± 0,5 | p<0,0001 |
| Mediana | -1,0 | -5,0 | |
| **Pontuação Índice EQ-5D** | | | |
| N [a] | 80 | 77 | |
| Basal | | | |
| Média ± DP | 0,4 ± 0,3 | 0,4 ± 0,3 | |
| Mediana | 0,5 | 0,6 | |
| Semana 16, melhora a partir do basal | | | |
| Média ± EP [b] | 0,1 ± 0,0 | 0,3 ± 0,0 | p=0,0004 |
| Mediana | 0,1 | 0,2 | |
| **Pontuação EQ-5D Health State Score VAS (cm)** | | | |
| N [a] | 80 | 77 | |
| Basal | | | |
| Média ± DP | 5,2 ± 2,1 | 4,6 ± 2,2 | |
| Mediana | 5,0 | 4,7 | |
| Semana 16, melhora a partir do basal | | | |
| Média ± EP [b] | 0,5 ± 0,3 | 2,0 ± 0,3 | p<0,0001 |
| Mediana | 0,0 | 2,0 | |
| **WPAI: Percentual de Tempo de Trabalho Perdido devido à Saúde** | | | |
| N [a] | 46 | 47 | |
| Basal | | | |
| Média ± DP | 15,5 ± 28,2 | 12,8 ± 26,1 | |
| Mediana | 0 | 0 | |
| Semana 16, melhora a partir do basal | | | |
| Média ± DP [b] | 2,1 ± 30,9 | -6,0 ± 17,6 | NSE |
| Mediana | 0 | 0 | |
| **WPAI: Percentual de Incapacidade durante o Trabalho devido à Saúde** | | | |
| N [a] | 46 | 51 | |
| Basal | | | |
| Média ± DP | 50,4 ± 26,8 | 45,9 ± 28,4 | |
| Mediana | 50,0 | 50,0 | |
| Semana 16, melhora a partir do basal | | | |
| Média ± DP [b] | -11,7 ± 29,8 | -23,3 ± 26,5 | p=0,0194 [c] |
| Mediana | -10,0 | -20,0 | |
| **WPAI: Percentual Total de Incapacidade do Trabalho devido à Saúde** | | | |
| N [a] | 45 | 46 | |
| Basal | | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Média ± DP | 54,6 ± 27,6 | 45,5 ± 29,3 | |
| Mediana | 58,3 | 45,0 | |
| Semana 16, melhora a partir do basal | | | |
| Média ± DP [b] | -8,4 ± 28,5 | -21,2 ± 24,7 | p=0,0090 [c] |
| Mediana | -4,8 | -20,0 | |
| **WPAI: Percentual de Incapacidade da Atividade devido à Saúde** | | | |
| N [a] | 80 | 76 | |
| Basal | | | |
| Média ± DP | 52,9 ± 24,6 | 57,5 ± 24,3 | |
| Mediana | 55,0 | 60,0 | |
| Semana 16, melhora a partir do basal | | | |
| Média ± DP [b] | -6,8 ± 28,9 | -25,5 ± 28,7 | p<0,0001 [c] |
| Mediana | -10,0 | -20,0 | |

[a] N reflete a quantidade de pacientes como dados do período basal e da Semana 16.
[b] Derivado a partir de modelo estatistico.
[c] Baseado no teste de Mann-Whitney.
DP = Desvio Padrão
EP = Erro Padrão
NS = Não significativo

O valor médio para as pontuações dos componentes físicos (PCS) e pontuações dos componentes mentais (MCS) do SF-36 é de 50 ± 10 cada para a população geral dos EUA. O intervalo é de 0 (pior) a 100 (melhor).

ASQoL: Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire é um instrumento específico da doença usado para medir a QoL (Qualidade de Vida) na população de paciente cm Espondilite Anquilosante. É composto por 18 itens que requerem uma resposta sim ou não às questões relacionadas ao impacto da dor sobre o sono, humor, motivação, capacidade de lidar, atividades da vida diária, independência, relacionamentos e vida social. EQ-5D: questionário EuroQoL-5D Health questionnaire compreendendo 5 dimensões: mobilidade, autocuidado, atividades usuais, dor/desconforto e ansiedade/depressão.

Índice EQ-5D: pontuação ponderada (5D + VAS):

WPAI: Índice de produtividade do trabalho e incapacidade: mede tempo perdido no trabalho, incapacidade do trabalho e incapacidade das atividades regulares devido à saúde total e sintomas. O WPAI é avaliado em relação à medidas de percepções gerais de saúde, papel físico, papel emocional, dor, gravidade dos sintomas, medidas globais de trabalho e interferência com a atividade regular.

**Colite ulcerativa**: A segurança e a eficácia de **SIMPONI®** foram avaliadas em dois estudos clínicos multicêntricos, randomizados, duplo-cegos, controlados com placebo em pacientes com ≥ 18 anos de idade.

O estudo de indução (PURSUIT 1) avaliou pacientes com colite ulcerativa moderada a gravemente ativa (escore Mayo 6 a 12; subescore de endoscopia ≥ 2) que haviam apresentado uma resposta inadequada a, ou falharam em tolerar, terapias convencionais, ou eram dependentes de corticosteroides. O estudo foi uma combinação de estudo de Fase 2 (determinação de dose) e de Fase 3 (confirmação de dose). Na parte de determinação de dose do estudo, os pacientes foram randomizados para um de 4 grupos de tratamento: 400 mg de **SIMPONI®** por via subcutânea na Semana 0 e 200 mg na Semana 2 (400/200 mg), 200 mg de **SIMPONI®** por via subcutânea na Semana 0 e 100 mg na Semana 2 (200/100 mg), 100 mg de **SIMPONI®** por via subcutânea na Semana 0 e 50 mg na Semana 2 (100/50 mg) ou placebo por via subcutânea nas Semanas 0 e 2. Na parte de confirmação de dose do estudo, a eficácia foi avaliada em 761 pacientes que foram randomizados para receber 400 mg de **SIMPONI®** por via subcutânea na Semana 0 e 200 mg na Semana 2, 200 mg de **SIMPONI®** via subcutânea na Semana 0 e 100 mg na Semana 2, ou placebo via subcutânea nas Semanas 0 e 2. A administração de doses estáveis concomitantes de aminossalicilatos orais, corticosteroides e/ou agentes imunomoduladores foi permitida. O desfecho primário foi a resposta clínica na Semana 6. Os principais desfechos secundários foram remissão clínica, cicatrização da mucosa e a melhora no escore IBDQ, todos na Semana 6.

Os resultados do estudo de manutenção (PURSUIT 2-Maintenance) foram baseados na avaliação de 456 pacientes que alcançaram resposta clínica a partir da indução prévia com **SIMPONI®**. Os pacientes foram randomizados para receber 50 mg de **SIMPONI®**, 100 mg de **SIMPONI®** ou placebo, administrados por via subcutânea a cada 4 semanas. A administração de doses estáveis concomitantes de aminossalicilatos orais e/ou agentes imunomoduladores foi permitida. Os corticosteroides deveriam ter suas doses diminuídas no início do estudo de manutenção. Neste estudo, foi avaliada

a eficácia de **SIMPONI®** até a Semana 54. Pacientes que completaram o estudo de manutenção até à Semana 54 continuaram o tratamento de extensão do estudo, para avaliação da eficácia até à Semana 216.

Em ambos os estudos, resposta clínica e remissão clínica foram definidas com base no escore Mayo, que consiste de quatro subescores: frequência de evacuações, sangramento retal, achados de endoscopia e avaliação global pelo médico. Cada subescore é classificado em uma escala de 0 a 3, indicando atividade normal (0) a grave (3). O escore Mayo é a soma dos 4 subescores. Resposta clínica foi definida como uma diminuição de ≥ 30% e ≥ 3 pontos no escore Mayo a partir da Semana 0 de indução, acompanhada por uma diminuição no subescore de sangramento retal de ≥ 1 ou um subescore de sangramento retal de 0 ou 1. Remissão clínica foi definida como um escore Mayo ≤ 2 pontos, com nenhum subescore individual > 1. Cicatrização da mucosa foi definida como um escore de endoscopia (do escore Mayo) de 0 ou 1.

A qualidade de vida relacionada à saúde foi avaliada usando-se o IBDQ, o SF-36 e o EQ-5D. O IBDQ é um questionário especificamente desenhado para pacientes com doença inflamatória intestinal. O SF-36 é um questionário de estado de saúde geral que tem sido amplamente utilizado em várias doenças e condições para avaliar o bem-estar físico e mental dos pacientes. O EQ-5D é um instrumento padronizado não específico de doença para descrever e avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde.

A avaliação da eficácia na extensão do estudo baseou-se em mudanças no uso de corticosteroides, na Avaliação Global do Médico (PGA) da atividade da doença e na melhora da qualidade de vida, conforme medido pelo "Inflammatory Bowel Disease Questionnaire" - (IBDQ).

**Tabela 13: Principais resultados de eficácia de PURSUIT-Induction e PURSUIT-Maintenance**

| **PURSUIT-Induction** | | | |
|---|---|---|---|
| | **Placebo**<br>N = 251 | **SIMPONI®**<br>**200/100 mg**<br>N = 253 | |
| **Porcentagem de pacientes** | | | |
| Pacientes em resposta clínica na semana 6[a] | 30% | 51%** | |
| Pacientes em remissão clínica na semana 6[b] | 6% | 18%** | |
| Pacientes com cicatrização da mucosa na semana 6[c] | 29% | 42%* | |
| **PURSUIT-Maintenance** | | | |
| | **Placebo**[d]<br>N = 154 | **SIMPONI®**<br>**50 mg**<br>N = 151 | **SIMPONI®**<br>**100 mg**<br>N = 151 |
| **Porcentagem de pacientes** | | | |
| Manutenção da resposta (Pacientes em resposta clínica durante a semana 54)[e] | 31% | 47%* | 50%** |
| Remissão sustentada (Pacientes em remissão clínica na semana 30 e semana 54)[f] | 16% | 23%[g] | 28%* |

N = número de pacientes
** p ≤ 0,001
* p ≤ 0,01
a definido como uma diminuição do basal no escore Mayo em ≥ 30% e ≥ 3 pontos, acompanhada por uma diminuição no subescore de sangramento retal de ≥ 1 ou subescore de sangramento retal de 0 ou 1.
b Definido como escore de Mayo ≤ 2 pontos, sem subescore individual > 1

c Definido como 0 ou 1 no subescore de endoscopia do escore de Mayo.

d Somente indução com **SIMPONI®**.

e Os pacientes foram avaliados para a atividade de doença em UC por escore de Mayo parcial a cada 4 semanas (a perda de resposta foi confirmada por endoscopia). Portanto, um paciente que manteve a resposta estava em um estado de resposta clínica contínua em cada avaliação até a semana 54.

f O paciente tinha de estar em remissão tanto nas semanas 30 quanto 54 (sem demonstrar perda de resposta em qualquer momento até a semana 54) para alcançar uma remissão durável.

g Em pacientes com peso inferior a 80 kg, uma maior proporção de pacientes que receberam terapia de manutenção de 50 mg apresentaram remissão clínica sustentada em comparação com aqueles que receberam placebo.

Mais pacientes tratados com **SIMPONI®** demonstraram cicatrização sustentada da mucosa (pacientes com cicatrização mucosa tanto na semana 30 quanto na semana 54) no grupo de 50 mg (42%, p <0,05) e no grupo de 100 mg (42%, p <0,005) em comparação com pacientes no grupo placebo (27%).

Entre os 54% dos pacientes (247/456) que receberam corticosteroides concomitantes no início da PURSUIT-Maintenance, a proporção de pacientes que mantiveram a resposta clínica até a semana 54 e não estavam recebendo corticosteroides concomitantes na semana 54 foi maior no grupo de 50 mg (38%, 30/78) e no grupo de 100 mg (30%, 25/82) em comparação com o grupo placebo (21%, 18/87). A proporção de pacientes que eliminaram os corticosteroides na semana 54 foi maior no grupo de 50 mg (41%, 32/78) e 100 mg (33%, 27/82) em comparação com o grupo placebo (22%, 19/87). Entre os pacientes que entraram na extensão do estudo, a proporção de indivíduos que permaneceram livres de corticosteroides foi geralmente mantida até a semana 216.

Os pacientes que não obtiveram resposta clínica na semana 6 nos estudos PURSUIT-Induction receberam dose de **SIMPONI®** 100 mg a cada 4 semanas no estudo PURSUIT-Maintenance. Na semana 14, 28% desses pacientes obtiveram resposta definida pelo escore parcial de Mayo (diminuído em ≥ 3 pontos em comparação com o início da indução). Na Semana 54, os desfechos clínicos observados nesses pacientes foram semelhantes aos desfechos clínicos relatados para os pacientes que obtiveram resposta clínica na Semana 6.

Na semana 6, **SIMPONI®** melhorou significativamente a qualidade de vida, conforme medido pela alteração do basal em uma medida específica da doença, IBDQ (questionário inflamatório da doença intestinal). Entre os pacientes que receberam o tratamento de manutenção de **SIMPONI®**, a melhoria da qualidade de vida medida pelo IBDQ foi mantida até a semana 54.

Aproximadamente 63% dos pacientes que receberam **SIMPONI®** no início da extensão do estudo (semana 56) permaneceram em tratamento até o final do estudo (última administração de golimumabe na semana 212).

**Desfechos clínicos durante o tratamento de indução**

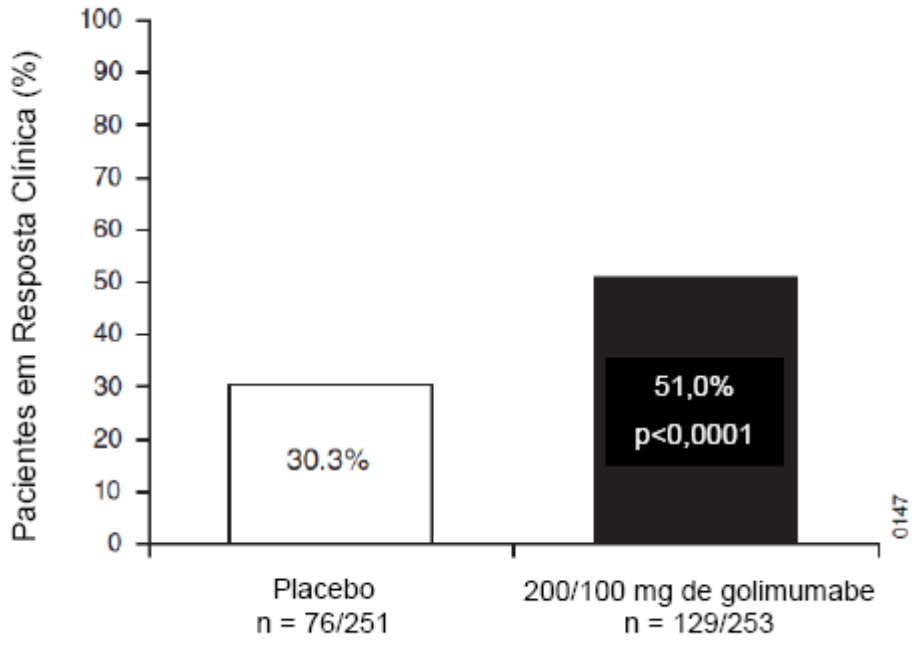
Os resultados desta seção são baseados nos pacientes randomizados durante a parte de confirmação de dose do PURSUIT 1.

Uma porcentagem significativamente maior de pacientes no grupo de **SIMPONI®** alcançou resposta clínica, remissão clínica e cicatrização da mucosa quando comparado com o placebo na Semana 6. Além disso, os pacientes no grupo de **SIMPONI®** demonstraram uma melhora significativamente maior no escore IBDQ quando comparados com o placebo.

**Resposta clínica**

No estudo PURSUIT 1, a proporção de pacientes que alcançaram resposta clínica até a Semana 6 foi significativamente maior no grupo de 200/100 mg de **SIMPONI®**, 51,0%, comparado com o grupo placebo, 30,0%; p <0,0001 (Figura 2; Tabela 13).

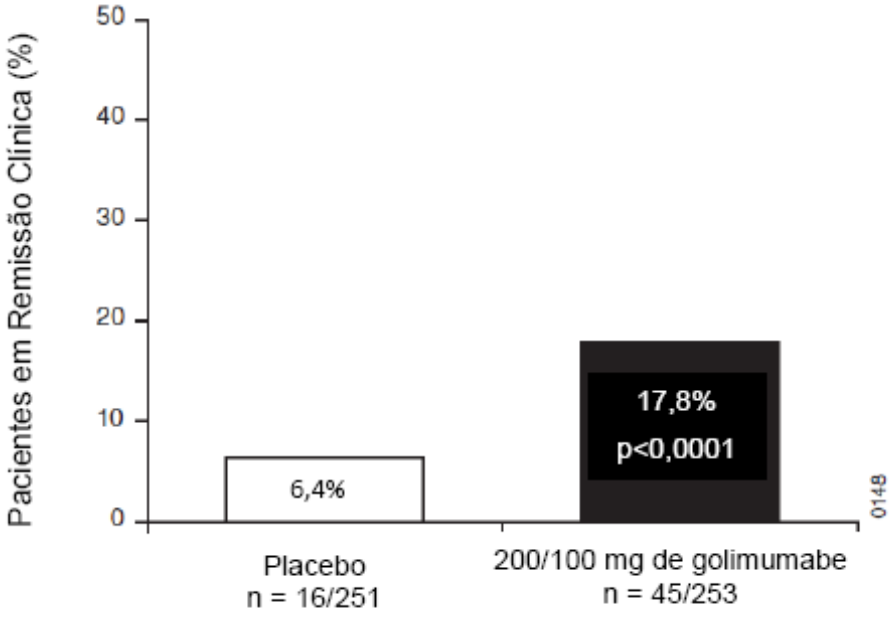
**Figura 2: Porcentagem de pacientes com colite ulcerativa que alcançaram resposta clínica na Semana 6; pacientes randomizados.**




**Remissão clínica**

No PURSUIT 1, uma proporção significativamente maior de pacientes no grupo de 200/100 mg de **SIMPONI®** estava em remissão clínica na Semana 6, 17,8%, comparado com o grupo placebo, 6,4%; p <0,0001 (Figura 3; Tabela 13).

**Figura 3: Porcentagem de pacientes com colite ulcerativa em remissão clínica na Semana 6; pacientes randomizados.**




**Cicatrização da mucosa**

No PURSUIT 1, uma proporção significativamente maior de pacientes no grupo de 200/100 mg de **SIMPONI®** alcançou cicatrização da mucosa na Semana 6, 42,3%, comparado com o grupo placebo, 28,7%; p = 0,0014 (Tabela 14).

**Tabela 14 PURSUIT 1: Proporção de pacientes que alcançaram resposta clínica, remissão clínica e cicatrização da mucosa durante a indução**

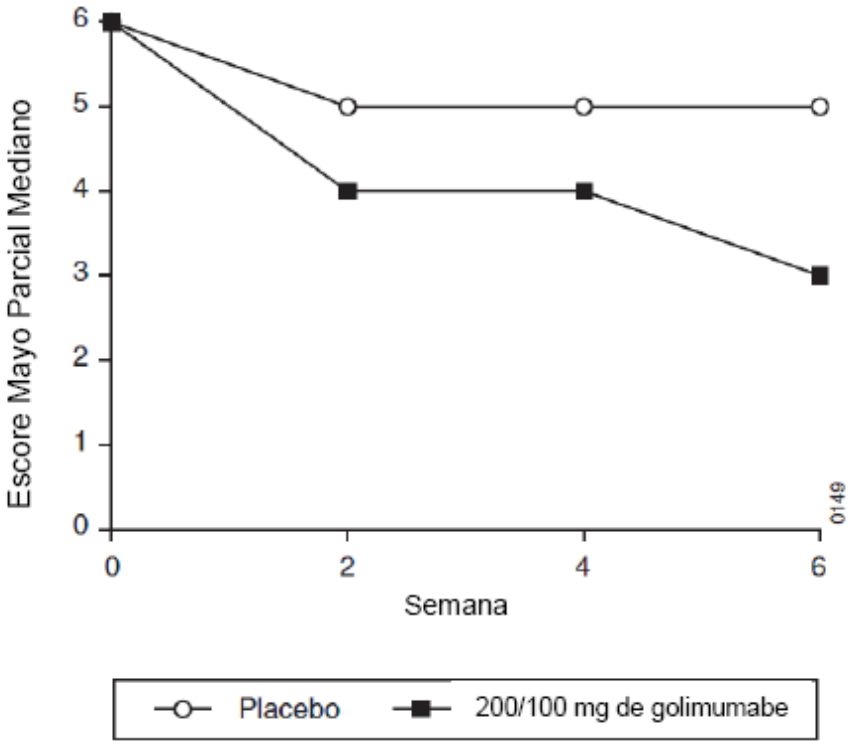
| | **Placebo N = 251** | **SIMPONI® 200/100 mg N = 253** | **Valor de p** |
|---|---|---|---|
| Pacientes em resposta clínica[a,d] na Semana 6 | 30,3% | 51,0% | <0,0001 |
| Pacientes em remissão clínica[b,d] na Semana 6 | 6,4% | 17,8% | <0,0001 |
| Pacientes com cicatrização da mucosa[c,d] na Semana 6 | 28,7% | 42,3% | 0,0014 |

[a] Definida como uma diminuição em relação ao basal no escore Mayo de ≥ 30% e ≥ 3 pontos, acompanhada por uma diminuição no subescore de sangramento retal de ≥ 1 ou um subescore de sangramento retal de 0 ou 1.
[b] Definida como um escore Mayo ≤ 2 pontos, com nenhum subescore individual > 1.
[c] Definida como 0 ou 1 no subescore de endoscopia do escore Mayo.
[d] Os pacientes que tiveram uma alteração proibida em medicações concomitantes para colite ulcerativa, uma ostomia ou colectomia, ou que descontinuaram o agente em estudo devido a uma falta de efeito terapêutico, são considerados como não estando em resposta clínica, remissão clínica ou cicatrização da mucosa do momento do evento em diante.

**Escore Mayo parcial**

No PURSUIT 1, uma maior redução no escore Mayo parcial foi evidente já na Semana 2 no grupo de 200/100 mg de **SIMPONI®** comparado com o grupo placebo, e esta redução foi mantida até a Semana 6.

**Figura 4: Escore Mayo parcial mediano até a Semana 6; pacientes randomizados.**




**Medidas de qualidade de vida relacionada à saúde**

No estudo PURSUIT 1, a melhora média no escore IBDQ na Semana 6 foi significativamente maior no grupo de 200/100 mg de **SIMPONI®**, 27,0 ± 33,72, comparado com o grupo placebo, 14,8 ± 31,25; p <0,0001 (Tabela 15). Melhoras similares também foram observadas em todos os 4 escores dimensionais (ou seja, intestinais, emocionais, sistêmicos e sociais) do IBDQ (p ≤ 0,0005 para todas as comparações entre o grupo de 200/100 mg de **SIMPONI®** e o grupo placebo).

**Tabela 15 PURSUIT 1: Melhora no Escore IBDQ**

| | **Placebo N = 250** | **SIMPONI® 200/100 mg N = 252** | **Valor de p** |
|---|---|---|---|
| Alteração em relação ao basal no escore IBDQ[a,b] na Semana 6 (média ± DP) | 14,8 ± 31,25 | 27,0 ± 33,72 | < 0,0001 |

[a] Questionário de doença inflamatória intestinal específico da doença.
[b] Os pacientes que tiveram uma alteração proibida em medicações concomitantes para colite ulcerativa, uma ostomia ou colectomia, ou que descontinuaram o agente em estudo devido a uma falta de efeito terapêutico antes da visita na Semana 6 tiveram seus valores basais replicados até a Semana 6.

Na Semana 6 do PURSUIT 1, uma proporção significativamente maior de pacientes no grupo de 200/100 mg apresentou: uma melhora maior do que 20 pontos em relação ao basal no IBDQ comparado com o grupo placebo na Semana 6 (50,6% vs. 35,5%, p = 0,0006) e uma melhora na dimensão de dor/desconforto do EQ-5D comparado com o grupo placebo (30,0% vs. 15,1%, p < 0,0001). Além disso, o aumento médio no escore resumido do componente físico do SF-36 e no escore resumido do componente mental do SF-36 foi significativamente maior no grupo de 200/100 mg de **SIMPONI®** comparado com o grupo placebo (4,51 vs. 2,51, p = 0,0009 e 4,57 vs. 1,60, p = 0,0017, respectivamente).

**Desfechos clínicos durante o tratamento de manutenção**

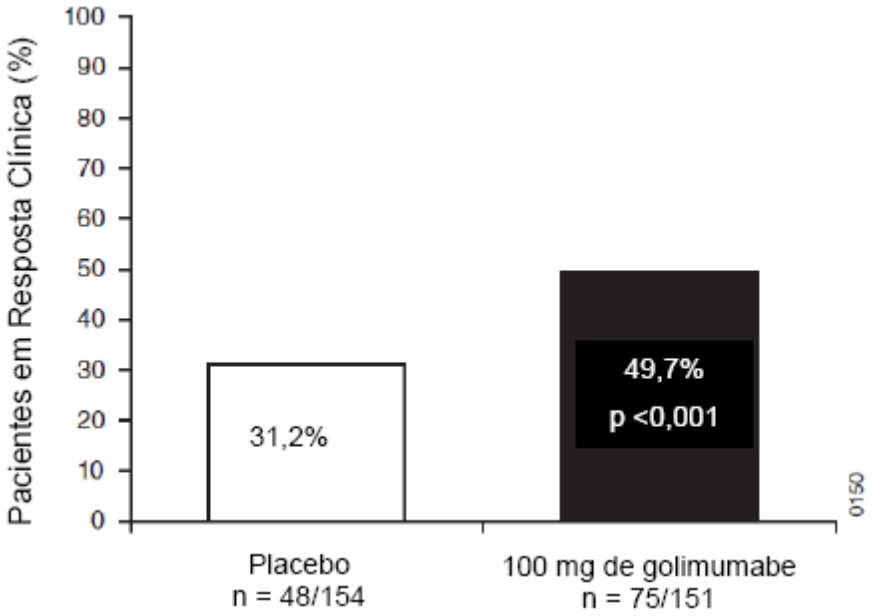
Os resultados descritos nesta seção são baseados nos pacientes que alcançaram resposta clínica com **SIMPONI®** a partir da indução prévia com golimumabe (n = 456).

A proporção de pacientes que mantiveram resposta clínica até a Semana 54 foi significativamente maior no grupo de 100 mg de **SIMPONI®** comparado com o grupo placebo. Adicionalmente, a proporção de pacientes em resposta clínica que alcançaram remissão clínica e cicatrização da mucosa tanto na Semana 30 quanto na Semana 54 foi significativamente maior no grupo de 100 mg de **SIMPONI®** comparado com o grupo placebo.

**Manutenção de resposta clínica até a Semana 54**

Os pacientes foram avaliados para atividade da doença colite ulcerativa pelo escore Mayo parcial a cada 4 semanas (perda de resposta foi confirmada por endoscopia). Dessa forma, um paciente que manteve resposta estava em um estado de resposta clínica contínua em cada avaliação até a Semana 54. No estudo PURSUIT 2, a proporção de pacientes que mantiveram resposta clínica até a Semana 54 foi significativamente maior no grupo de 100 mg de **SIMPONI®**, 49,7%, comparado com o grupo placebo, 31,2%; p < 0,001 (Figura 5; Tabela 16).

**Figura 5: Porcentagem de pacientes com colite ulcerativa que mantiveram resposta clínica até a Semana 54; pacientes randomizados.**




| **Tabela 16 PURSUIT 2: Resposta Clínica durante o Tratamento de Manutenção** | | | |
|---|---|---|---|
| | **Placebo N = 154** | **SIMPONI® 100 mg N = 151** | **Valor de p** |
| Pacientes em resposta clínica[a,b] até a Semana 54 | 31,2% | 49,7% | < 0,001 |

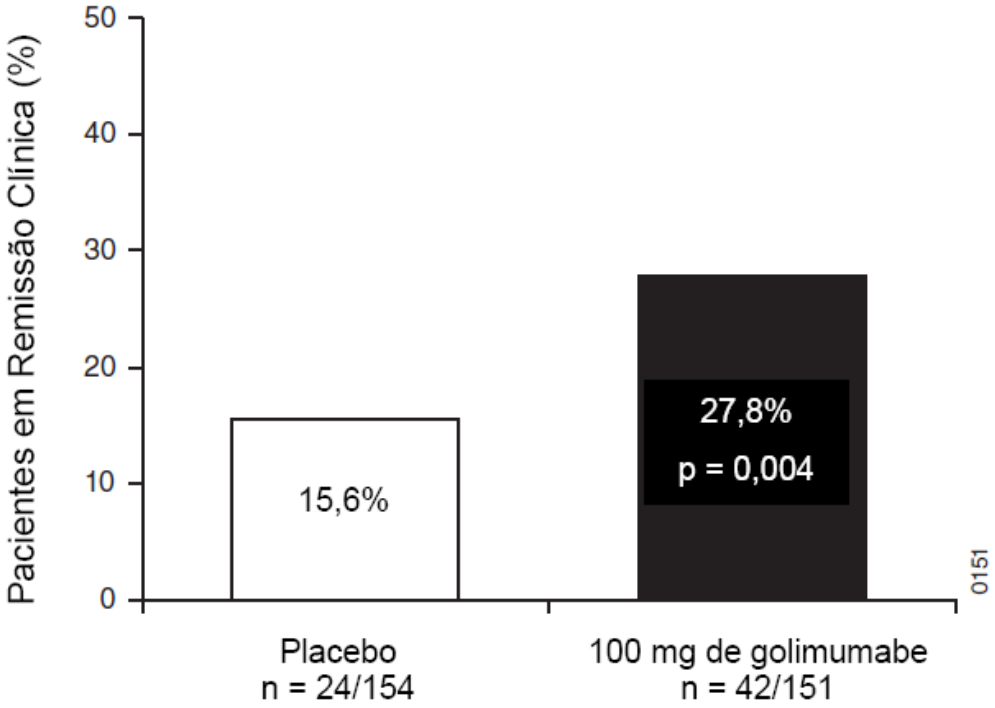
[a] Definida como uma diminuição no escore Mayo a partir da Semana 0 de indução de ≥ 30% e ≥ 3 pontos, acompanhada por uma diminuição no subescore de sangramento retal de ≥ 1 ou um subescore de sangramento retal de 0 ou 1.

[b] Os pacientes que tiveram uma alteração proibida em medicações concomitantes para colite ulcerativa, uma ostomia ou colectomia, um ajuste de dose ou que descontinuaram o agente em estudo devido a uma falta de efeito terapêutico são considerados como não estando em resposta clínica do momento do evento em diante.

**Remissão clínica**

Um paciente deveria estar em remissão tanto na Semana 30 quanto na Semana 54 (sem demonstrar uma perda de resposta em qualquer momento até a Semana 54) para alcançar remissão duradoura. No PURSUIT 2, a proporção de pacientes em remissão clínica tanto na Semana 30 quanto na Semana 54 foi significativamente maior no grupo de 100 mg de **SIMPONI®**, 27,8%, comparado com o grupo placebo, 15,6%, p = 0,004 (Figura 6; Tabela 17).

**Figura 6: Porcentagem de pacientes com colite ulcerativa em remissão clínica tanto na Semana 30 quanto na Semana 54; pacientes randomizados.**




| Tabela 17 PURSUIT 2: Remissão Clínica durante o Tratamento de Manutenção | | | |
|---|---|---|---|
| | **Placebo N = 154** | **SIMPONI® 100 mg N = 151** | **Valor de p** |
| Pacientes em remissão clínica[a,b] tanto na Semana 30 quanto na Semana 54 | 15,6% | 27,8% | = 0,004 |

[a] Definida como um escore Mayo ≤ 2 pontos, com nenhum subescore individual > 1.
[b] Os pacientes que tiveram uma alteração proibida em medicações concomitantes para colite ulcerativa, uma ostomia ou colectomia, um ajuste de dose ou que descontinuaram o agente em estudo devido a uma falta de efeito terapêutico, são considerados como não estando em remissão clínica do momento do evento em diante.

No PURSUIT 2, a proporção de pacientes em remissão clínica na Semana 54 foi maior no grupo de 100 mg de **SIMPONI®** (33,8%) comparado com o grupo placebo, (22,1%).

- Cicatrização da mucosa

No estudo PURSUIT 2, a proporção de pacientes com cicatrização da mucosa tanto na Semana 30 quanto na Semana 54 foi maior no grupo de 100 mg de **SIMPONI®**, 42,4%, comparado com o grupo placebo, 26,6%; p = 0,002 (Tabela 18).

| Tabela 18 PURSUIT 2: Cicatrização da Mucosa durante o Tratamento de Manutenção | | | |
|---|---|---|---|
| | **Placebo (N = 154)** | **SIMPONI® 100 mg (N = 151)** | **Valor de p** |
| Pacientes com cicatrização da mucosa[a,b] tanto na Semana 30 quanto na Semana 54 | 26,6% | 42,4% | 0,002 |

[a] Definida como 0 ou 1 no subescore de endoscopia do escore Mayo.
[b] Os pacientes que tiveram uma alteração proibida em medicações concomitantes para colite ulcerativa, uma ostomia ou colectomia, um ajuste de dose ou que descontinuaram o agente em estudo devido a uma falta de efeito terapêutico são considerados como não apresentando cicatrização da mucosa do momento do evento em diante.

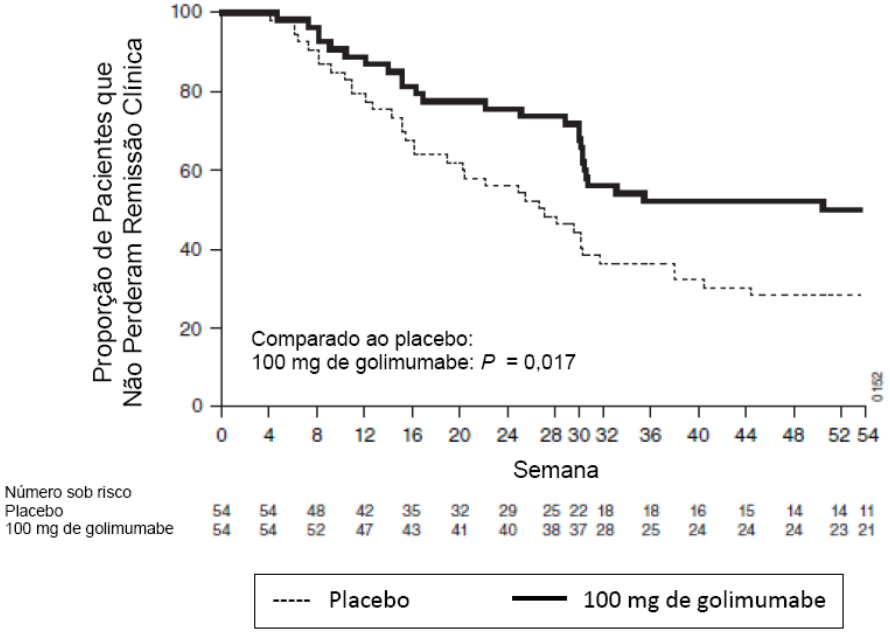
Entre os pacientes que entraram no estudo PURSUIT 2 com cicatrização da mucosa, a proporção de pacientes que mantiveram cicatrização da mucosa tanto na Semana 30 quanto na Semana 54 foi maior no grupo de 100 mg de **SIMPONI®** (44,6%) comparado com o grupo placebo (31,1%).

No PURSUIT 2, a proporção de pacientes com cicatrização da mucosa na Semana 54 foi maior no grupo de 100 mg de **SIMPONI®** (46,4%) comparado com o grupo placebo (28,6%).

- Manutenção de remissão clínica

Entre os pacientes que entraram para o estudo PURSUIT 2 em remissão clínica (35%, 160/456), a proporção de pacientes que mantiveram remissão clínica até a Semana 54 foi maior no grupo de 100 mg de **SIMPONI®** (38,9%, 21/54) comparado com o grupo placebo (24,1%, 13/54; p = 0,098). Uma análise post-hoc demonstrou que o tempo até a perda de remissão clínica foi maior no grupo de 100 mg de **SIMPONI®** comparado com o placebo (tempo mediano foi de 50 semanas comparado com 27 semanas, respectivamente).

**Figura 7: Curva de Kaplan-Meier para o tempo até perda de remissão clínica; pacientes randomizados que estavam em remissão clínica na Semana 0 do PURSUIT 2.**




No estudo PURSUIT 2, a proporção de pacientes que mantiveram remissão clínica até a Semana 30 foi maior no grupo de 100 mg de **SIMPONI®** (53,7%) comparado com o grupo placebo (33,3%).

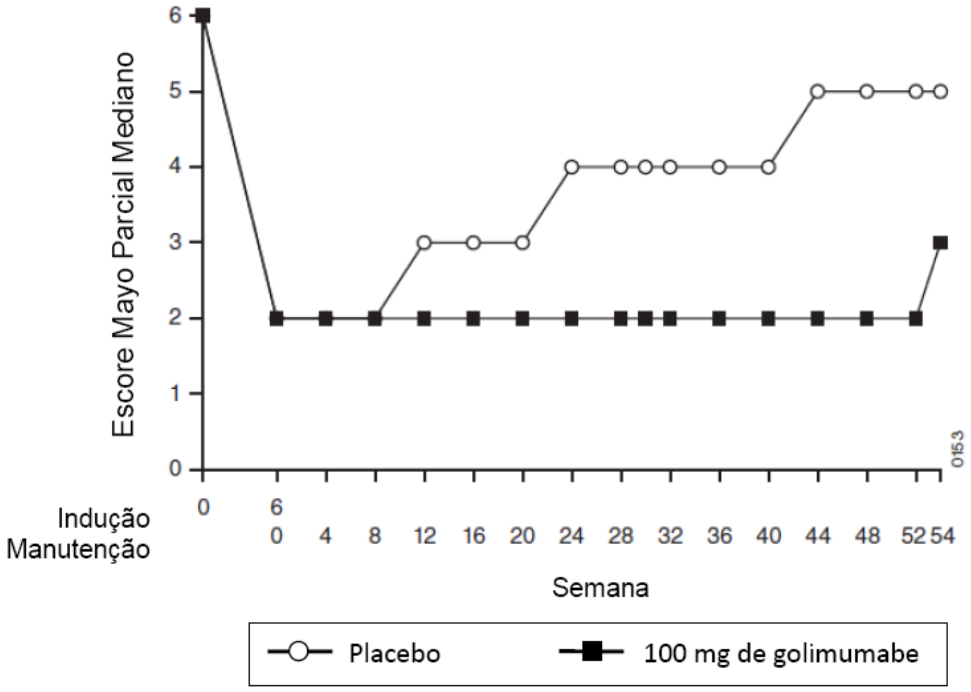
- Eliminação de corticosteroides

No estudo PURSUIT 2, entre os pacientes que estavam recebendo corticosteroides concomitantes no basal (54%, 247/456), a proporção de pacientes em remissão clínica e não recebendo corticosteroides concomitantes na Semana 54 foi similar no grupo de 100 mg (23,2%, 19/82) comparado com o grupo placebo (18,4%, 16/87). Entretanto, análises post-hoc mostraram que a proporção de pacientes que mantiveram resposta clínica até a Semana 54 e que não estavam recebendo corticosteroides concomitantes na Semana 54 foi numericamente maior no grupo de 100 mg (30,5%, 25/82) comparado com o grupo placebo (20,7%, 18/87). Além disso, a proporção de pacientes que haviam eliminado corticosteroides na Semana 54 foi numericamente maior no grupo de 100 mg (32,9%, 27/82) comparado com o grupo placebo (21,8%, 19/87).

- Escores Mayo parciais até a Semana 54

Os escores Mayo parciais medianos na Semana 0 (do estudo PURSUIT 2) foram mantidos no grupo de 100 mg de **SIMPONI®** até a Semana 52 (com um pequeno aumento na Semana 54); o escore Mayo parcial mediano no grupo placebo aumentou após a Semana 8 e continuou a aumentar ao longo do tempo até um valor na Semana 54 se aproximando do valor antes da indução com golimumabe (Figura 8).

**Figura 8: Escore Mayo parcial mediano até a Semana 54; pacientes randomizados.**




- Subescores Mayo

A proporção de pacientes no estudo PURSUIT 2 que mantiveram melhora em cada subescore Mayo da Semana 0 até a Semana 54 foi maior no grupo de 100 mg comparado com o grupo placebo (Tabela 19). Entre os pacientes que entraram no estudo de extensão, a proporção de indivíduos com atividade da doença inativa ou leve como avaliado pelo médico através do subescore de avaliação global da pontuação Mayo foi mantida na maior parte dos pacientes até a Semana 216.

**Tabela 19** **Proporção de pacientes com subescores Mayo indicando doença inativa ou leve na Semana 0 de indução até a Semana 54 do estudo de manutenção; pacientes randomizados no estudo PURSUIT 2.**

| | **Placebo N = 154** | **SIMPONI® 100 mg N = 151** |
|---|---|---|
| **Frequência de Evacuações** | | |
| Semana 0 de indução | 11,7% | 15,9% |
| Estudo de manutenção | | |
| Semana 0 | 85,1% | 80,1% |
| Semana 30 | 46,1% | 66,2% |
| Semana 54 | 40,3% | 62,9% |
| **Sangramento Retal** | | |
| Semana 0 de indução | 44,8% | 37,7% |
| Estudo de manutenção | | |
| Semana 0 | 98,7% | 100,0% |
| Semana 30 | 71,4% | 78,1% |
| Semana 54 | 66,2% | 74,8% |
| **Avaliação Global pelo Médico** | | |
| Semana 0 de indução | 1,3% | 1,3% |
| Estudo de manutenção | | |

| **Tabela 19** | **Proporção de pacientes com subescores Mayo indicando doença inativa ou leve na Semana 0 de indução até a Semana 54 do estudo de manutenção; pacientes randomizados no estudo PURSUIT 2.** | |
|---|---|---|
| | **Placebo N = 154** | **SIMPONI® 100 mg N = 151** |
| Semana 0 | 83,1% | 83,4% |
| Semana 30 | 44,2% | 65,6% |
| Semana 54 | 39,0% | 57,6% |
| **Achados de Endoscopia** | | |
| Semana 0 de indução | 0% | 0% |
| Estudo de manutenção | | |
| Semana 0 | 70,1% | 74,2% |
| Semana 30 | 38,3% | 60,3% |
| Semana 54 | 34,4% | 55,0% |

- Qualidade de vida relacionada à saúde

Entre os pacientes com uma melhora maior do que 20 pontos no IBDQ no início do PURSUIT 2 a partir da Semana 0 de um estudo de indução, uma proporção maior de pacientes no grupo de 100 mg de **SIMPONI®** manteve melhora no IBDQ até a Semana 54, 40,0%, comparado com o grupo placebo, 27,8%; p = 0,051.

**Análises de eficácia por Categoria Peso Corporal**

Os resultados de eficácia foram analisados em subpopulações de indivíduos com base em um corte de peso corporal de 80kg. Usando o peso corporal de 80 kg como ponto de corte, o desfecho primário e os principais desfechos secundários selecionados do estudo C0524T18 foram analisados para avaliar a eficácia de 50 mg a cada 4 semanas em comparação com a dose de manutenção de 100 mg a cada 4 semanas em indivíduos com menor e maior peso corporal. Estes desfechos incluíram:

- Resposta clínica até a Semana 54
- Remissão clínica na Semana 30 e na Semana 54
- Cicatrização da mucosa na Semana 30 e na Semana 54

Para as análises “post-hoc” destes subgrupos pelo peso corporal, valores *p* nominais são apresentados sem ajuste para multiplicidade. Deve notar-se que o estudo não foi desenhado para detectar diferenças de tratamento para estes subgrupos. Portanto, a interpretação dos resultados é baseada na significância clínica em oposição a valores p nominais.

Na Tabela 20 são apresentados os resultados de eficácia para a dose de 50 mg a cada 4 semanas e as doses de manutenção de 100 mg a cada 4 semanas em indivíduos com base em um peso corporal de corte de 80 kg. Indivíduos com um peso corporal <80 kg demonstraram taxas semelhantes de resposta clínica, remissão clínica e cicatrização de mucosa entre os grupos recebendo doses de 50 mg e 100 mg de golimumabe no estudo de manutenção C0524T18.

Entre os indivíduos com um peso corporal ≥ 80 kg, a eficácia da dose de 100 mg de golimumabe a cada 4 semanas pareceu ser notavelmente maior do que a dose de 50 mg a cada 4 semanas para cada desfecho avaliado.

**Tabela 20: Número de indivíduos que alcançaram o desfecho primário e os principais desfechos secundários selecionados por peso corporal (< 80 kg vs ≥ 80 kg) na Semana 0 no estudo de indução; análise populacional primária no estudo C0524T18**

| | Peso corporal < 80 kg | | | Peso corporal ≥ 80 kg | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo | golimumabe | | Placebo | golimumabe | |
| | | 50 mg | 100 mg | | 50 mg | 100 mg |
| Análise primária da população do estudo C0524T18 | 107 | 109 | 101 | 49 | 44 | 53 |
| Indivíduos com resposta clínica na semana 54[a,b] | 32 (2,.9%) | 54 (49,5%) | 50 (49,5%) | 17 (34,7%) | 18 (4,.9%) | 28 (52,8%) |
| p-valor | | 0,011 | 0,002 | | 0,317 | 0,066 |
| Indivíduos com resposta clínica em ambas semanas 30 e 54[a,b] | 15 (14,0%) | 29 (26,6%) | 29 (28,7%) | 9 (18,4%) | 7 (15,9%) | 15 (28,3%) |
| p-valor | | 0,042 | 0,004 | | 0,973 | 0,290 |
| Indivíduos com cicatrização da mucosa em ambas semanas 30 e 54[a,b] | 28 (26,2%) | 48 (44,0%) | 42 (41,6%) | 14 (28,6%) | 16 (36,4%) | 25 (47,2%) |
| p-valor | | 0,017 | 0,006 | | 0,279 | 0,074 |

[a] Para indivíduos que tiveram uma mudança proibida de acordo com o protocolo na medicação para Colite Ulcerativa, uma ostomia ou colectomia, um ajuste de dose, ou que deixaram o agente em estudo devido à ausência de efeito terapêutico antes da visita da semana 54,considerou-se que os respectivos desfechos não foram atingidos.

[b] Para indivíduos que não apresentaram todos os 4 subescores de Mayo na semana 30 ou na semana 54, considerou-se que não atingiram a resposta clínica ou remissão clínica; para os indivíduos que apresentaram um subescore endoscópico ausente na semana 30 ou na semana 54, considerou-se que não obtiveram cicatrização da mucosa

**Imunogenicidade**

Após a administração subcutânea em pacientes com artrite reumatoide, artrite psoriásica ou espondilite anquilosante, anticorpos contra **SIMPONI®**, quase todos neutralizantes *in vitro*, foram detectados em 5% dos pacientes tratados com **SIMPONI®** até a Semana 52. Taxas similares foram mostradas entre indicações reumatológicas. O tratamento concomitante com metotrexato resultou em uma proporção menor de pacientes com anticorpos contra **SIMPONI®** do que nos pacientes recebendo **SIMPONI®** sem metotrexato (aproximadamente 3% versus 8%, respectivamente).

Após a administração subcutânea em pacientes com espondiloartrite axial não radiográfica, anticorpos contra **SIMPONI®**, todos neutralizantes in vitro, foram detectados em 4% dos pacientes tratados com **SIMPONI®** até a Semana 16. Após a administração subcutânea em pacientes com colite ulcerativa, anticorpos contra **SIMPONI®** foram detectados em 2,7% dos pacientes tratados com **SIMPONI®** até a Semana 54. Sessenta e oito por cento (68%) dos pacientes positivos para anticorpos apresentaram anticorpos neutralizantes *in vitro*. O tratamento concomitante com imunomoduladores (azatioprina ou 6-mercaptopurina ou metotrexato) resultou em uma proporção menor de pacientes com anticorpos contra **SIMPONI®** do que os pacientes recebendo **SIMPONI®** sem imunomoduladores (1,3% versus 3,4%, respectivamente).

O pequeno número de pacientes positivos para anticorpos contra **SIMPONI®** limita a capacidade de se traçar conclusões definitivas a respeito da relação entre anticorpos contra golimumabe e eficácia clínica ou medidas de segurança.

Os dados refletem a porcentagem de pacientes cujos resultados de testes foram considerados positivos para anticorpos contra **SIMPONI®** em um ensaio ELISA, e são altamente dependentes da sensibilidade e especificidade do ensaio. Adicionalmente, a incidência observada de positividade para anticorpos em um ensaio pode ser influenciada por vários fatores, incluindo manuseio da amostra, momento de coleta da amostra, medicações concomitantes e doença subjacente. Por essas razões, a comparação da incidência de anticorpos contra **SIMPONI®** com a incidência de anticorpos contra outros produtos pode ser enganosa.

**Referências bibliográficas:**


1. Kavanaugh A, McInnes A, Mease P, et al. Golimumab, a New Human Tumor Necrosis Factor _ Antibody, Administered Every Four Weeks as a Subcutaneous Injection in Psoriatic Arthritis Twenty-Four–Week Efficacy and Safety Results of a Randomized, Placebo-Controlled Study. Arthritis & Rheumatism, 60 (4):976–986 DOI 10.1002/art.24403.

2. Smolen JS, Kay J, Doyle MK, Landewé L, et al, for the GO-AFTER Study Investigators. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor α inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. Lancet 2009; 374: 210–221.

3. Inman RD, Davis, Jr.JC, van der Heijde D, Diekman L, et al. Efficacy and Safety of Golimumab in Patients With Ankylosing Spondylitis Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Trial.Arthritis & Rheumatism, 2008; 58(11): 3402–3412 [DOI 10.1002/art.23969]

4. Emery P, Fleischmann RM, Moreland LW et al. Golimumab, a Human Anti–Tumor Necrosis Factor Monoclonal Antibody, Injected Subcutaneously Every Four Weeks in Methotrexate-Naive Patients With Active Rheumatoid Arthritis Twenty-Four–Week Results of a Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Golimumab Before Methotrexate as First-Line Therapy for Early-Onset Rheumatoid Arthritis. Arthritis & Rheumatism. 2009; 60(8):2272–2283. [DOI 10.1002/art.24638]

5. Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, et al. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor a given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. Ann Rheum Dis 2009; 68:789–796. [doi:10.1136/ard.2008.099010]

6. Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, et al Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: 52-week results of the *GO-FORWARD* study.

7. William J. Sandborn, Brian G. Feagan, Colleen Marano, et al., for the PURSUIT-SC study group. Subcutaneous Golimumab Induces Clinical Response and Remission in Patients With Moderate to Severe Ulcerative Colitis. Gastroenterology, 2013; DOI:PII: S0016-5085(13)00846-9. 10.1053/j.gastro.2013.05.048.

8. William J. Sandborn, Brian G. Feagan, Colleen Marano, et al., for the PURSUIT-Maintenance study group. Subcutaneous Golimumab Maintains Clinical Response in Patients with Moderate-To-Severe Ulcerative Colitis. Gastroenterology, 2013; DOI:PII: S0016-5085(13)00886-X. 10.1053/j.gastro.2013.06.010.

Informamos que não foram realizados estudos comparativos entre golimumabe e outros anti-TNF, inviabilizando assim comparações de eficácia e segurança entre eles.

## 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O golimumabe é um anticorpo monoclonal humano IgG1kappa produzido por uma linhagem celular de hibridoma murino com tecnologia de DNA recombinante.

### Mecanismo de ação

O golimumabe é um anticorpo monoclonal humano que forma complexos de alta afinidade e estabilidade com formas bioativas solúveis e transmembranais do fator de necrose tumoral humano (TNF), que impede a ligação do TNF com seus receptores. Nenhuma ligação a outros ligantes da superfamília TNF foi observada; em particular, o golimumabe não se liga à linfotoxina humana nem a neutraliza. O TNF-alfa é sintetizado principalmente por monócitos ativados, macrófagos e células T como uma proteína transmembrana que se autoassocia para formar um homotrímero bioativo e é rapidamente liberado da superfície celular por proteólise. A ligação do TNF aos receptores p55 ou p75 de TNF leva ao agrupamento dos domínios citoplasmáticos do receptor e inicia a sinalização. O TNF foi identificado como uma citocina sentinela chave que é produzida em resposta a vários estímulos e, subsequentemente, promove a resposta inflamatória através da ativação das vias de apoptose dependentes de caspases e dos fatores de transcrição fator nuclear (NF)-kappaB e proteína ativadora-1 (AP-1). O TNF também modula a resposta imunológica através de seu papel na organização de células imunológicas em centros germinativos.

Uma expressão elevada de TNF foi associada a doenças inflamatórias crônicas, como artrite reumatoide, e espondiloartrites, como artrite psoriásica e espondilite anquilosante, e é um importante mediador da inflamação articular e do dano estrutural, que são característicos dessas doenças.

### Propriedades farmacodinâmicas

Pré-clínicas:

A ligação do golimumabe ao TNF humano neutralizou a expressão das moléculas de adesão de superfície celular induzidas por TNF, em especial das células endoteliais humanas, tais como: E-selectina, molécula de adesão das células vasculares (VCAM)-1 e molécula de adesão intracelular (ICAM)-1. A secreção de interleucina (IL)-6, IL-8 e fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF) induzida pelo TNF a partir das células endoteliais humanas também foi inibida pelo golimumabe. De forma semelhante outros anticorpos IgG1 humanos, o golimumabe é capaz de se ligar a receptores Fc e ativar o complemento. Entretanto, nenhuma lise celular mediada pelo golimumabe foi observada com monócitos humanos estimulados por lipopolissacarídeos (LPS) com a adição de células do complemento ou efetoras. Além disso, não foi detectada nenhuma apoptose induzida pelo golimumabe em células mononucleares do sangue humano periférico estimuladas por LPS. O efeito de golimumabe *in vivo* foi testado em um modelo de artrite experimental de camundongo transgênico para TNF humano. O tratamento com golimumabe produziu um retardo estatisticamente significativo no início de sintomas clínicos comparado aos camundongos não tratados, assim como uma redução significativa na doença articular.

Clínicos:

- Biomarcadores na artrite reumatoide, artrite psoriásica, espondilite anquilosante e espondilite axial não radiográfica:

Em estudos clínicos de Fase 3 com administração subcutânea, marcadores de inflamação e metabolismo ósseo e cartilaginoso foram avaliados nos soros de pacientes com artrite reumatoide, artrite psoriásica e espondilite anquilosante antes e após o início do tratamento com **SIMPONI®**.

No estudo GO-AHEAD, apenas os níveis de PCR foram avaliados. São relatados a seguir apenas aqueles marcadores onde foram observadas diferenças significativas (valores de $p < 0,05$) no grupo de pacientes tratados com **SIMPONI®** combinado (50 mg e 100 mg com ou sem metotrexato) comparado com pacientes tratados com placebo/placebo + metotrexato. A relação entre os dados relatados dos biomarcadores e os mecanismos pelos quais golimumabe exerce seus efeitos clínicos não foi estabelecida.

- Artrite reumatoide

Na primeira avaliação (Semana 4) após a primeira administração de **SIMPONI®**, **SIMPONI®** foi eficaz em modular marcadores selecionados de inflamação e metabolismo ósseo em pacientes com artrite reumatoide ativa. Em pacientes com artrite reumatoide (artrite reumatoide ativa apesar de terapia com metotrexato, pacientes previamente tratados com outras terapias anti-TNF-alfa e pacientes sem tratamento prévio com metotrexato), o tratamento com **SIMPONI®**/**SIMPONI®** + metotrexato resultou em reduções significativas nos níveis de marcadores inflamatórios selecionados (tais como IL-6, TNF-alfa, MMP-3, ICAM-1 e VEGF) já na Semana 4 comparado ao grupo tratado com placebo/placebo + metotrexato, e essas alterações geralmente se mantiveram nas Semanas 14/24. Nos grupos de tratamento com **SIMPONI®**/**SIMPONI®** + metotrexato, também foram observadas melhoras nos níveis de PCR (proteína-C reativa) em relação aos grupos de tratamento com placebo/placebo + metotrexato. O tratamento com **SIMPONI®**/**SIMPONI®** + metorexato também resultou em diminuições significativas nos níveis de Fator Reumatoide (FR) nas Semanas 14/24 comparado com o tratamento com placebo/placebo + metotrexato. Em pacientes com artrite reumatoide ativa apesar de terapia com metotrexato, o tratamento com **SIMPONI®** + metotrexato resultou em alterações significativas nos níveis de marcadores selecionados de metabolismo ósseo (aumento nos níveis de osteocalcina e PINP e diminuições nos níveis de DPD) na Semana 4 em comparação com placebo + metotrexato. Essas alterações em biomarcadores são consistentes com uma melhora nos processos da doença, com redução da inflamação, aumento do crescimento ósseo e diminuição da reabsorção óssea.

- Artrite psoriásica, espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não radiográfica

Nos estudos de Fase 3 de artrite psoriásica e espondilite anquilosante, na primeira avaliação (Semana 4) após a primeira administração de **SIMPONI®**, ocorreram reduções significativas em marcadores selecionados de inflamação [IL-6, MMP-3, ICAM-1, VEGF, IL-8 (artrite psoriásica), TNF-alfa (espondilite anquilosante)], e alterações significativas em marcadores selecionados de metabolismo ósseo (aumentos em osteocalcina e PINP e diminuições nos níveis de DPD) em comparação com o placebo. A redução nos níveis de IL-6, VEGF, IL-8 e

ICAM-1 se mantiveram na Semana 24 em pacientes tratados com **SIMPONI®** com artrite psoriásica e espondilite anquilosante, e isso não ocorreu com o TNF-alfa. Nos estudos de artrite psoriásica, espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não radiográfica, nos grupos de tratamento com **SIMPONI®**, também foi observada melhora nos níveis de PCR em relação ao grupo de tratamento com placebo. Essas alterações em biomarcadores são consistentes com uma melhora nos processos de doença, com redução da inflamação, aumento do crescimento ósseo e diminuição da reabsorção óssea.

**Propriedades farmacocinéticas**

Absorção:

Após a administração subcutânea de **SIMPONI®** em indivíduos sadios ou pacientes com artrite reumatoide, o tempo para alcançar concentrações séricas máximas ($T_{máx}$) variou de 2 a 6 dias. Uma injeção subcutânea de 50 mg de **SIMPONI®** em indivíduos sadios produziu uma concentração sérica máxima média ± desvio padrão ($C_{máx}$) de 3,1 ± 1,4 mcg/mL. Tanto a $C_{máx}$ quanto a área sob a curva da concentração-tempo (AUC) aumentou proporcionalmente com doses na faixa de 50 a 400 mg após uma única administração subcutânea.

Após uma única injeção subcutânea de 100 mg em indivíduos sadios, a absorção de **SIMPONI®** foi similar no antebraço, abdômen, e coxa, com uma biodisponibilidade média absoluta de 51%. Como **SIMPONI®** exibiu, aproximadamente, uma farmacocinética proporcional à dose após administração subcutânea, espera-se que a biodisponibilidade absoluta de uma dose de 50 mg ou 200 mg de **SIMPONI®** seja semelhante à da dose de 100 mg.

Após uma administração intravenosa única de 2 mg/kg de **SIMPONI®**, foi observada uma $C_{máx}$ média de 44,4 ± 11,3 mcg/mL em pacientes com artrite reumatoide.

Distribuição:

Após uma administração intravenosa única, o volume de distribuição médio foi estimado em 115 ± 19 mL/kg em indivíduos sadios, e 151 ± 61 mL/kg em pacientes com artrite reumatoide. O volume de distribuição para **SIMPONI®** indica que **SIMPONI®** é distribuído principalmente no sistema circulatório com distribuição extravascular limitada.

Metabolismo:

A exata via metabólica de **SIMPONI®** é desconhecida.

Eliminação:

Após uma única administração intravenosa, estima-se que a depuração sistêmica de **SIMPONI®** seja de 6,9 ± 2,0 mL/dia/kg em indivíduos sadios e 7,6 ± 2,0 mL/dia/kg em pacientes com artrite reumatoide.

A meia-vida terminal foi consistente entre as vias de administração subcutânea e intravenosa de **SIMPONI®**. A meia-vida terminal foi estimada como sendo de 12 ± 3 dias em indivíduos sadios e foi observada uma meia-vida semelhante em pacientes com artrite reumatoide, artrite psoriásica, espondilite anquilosante ou colite ulcerativa.

Após um tratamento de 6 meses com **SIMPONI®** pela via de administração subcutânea em pacientes com artrite reumatoide, o uso concomitante de metotrexato reduziu a depuração aparente de **SIMPONI®** em 36%; entretanto, após administração intravenosa, não foi observado efeito apreciável de metotrexato sobre a depuração de **SIMPONI®**. A análise de farmacocinética da população indicou que o uso concomitante de medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais, corticosteroides orais ou sulfassalazina não influenciou a depuração aparente de **SIMPONI®** após administração subcutânea.

A análise de farmacocinética da população mostrou que, após a administração subcutânea de **SIMPONI®**, os pacientes com maiores níveis de proteína-C reativa tendiam a apresentar uma depuração aparente maior de **SIMPONI®**. Pacientes com maiores níveis de proteína-C reativa eram mais propensos a terem menores concentrações séricas de vale de **SIMPONI®** após a sua administração por via subcutânea. Por outro lado, o nível de proteína-C reativa não demonstrou qualquer efeito sobre a depuração de **SIMPONI®** após administrações intravenosas de 2 mg/mL de **SIMPONI®** na Semana 0, Semana 4 e a cada 8 semanas, consecutivamente.

Pacientes que desenvolveram anticorpos contra **SIMPONI®** após administração subcutânea ou intravenosa geralmente apresentaram baixas concentrações séricas de **SIMPONI®** no estado de equilíbrio.

**Linearidade de dose**

Após administração intravenosa única em pacientes com artrite reumatoide, **SIMPONI®** exibiu farmacocinética aproximadamente proporcional à dose ao longo de um intervalo de dose de 0,1 a 10,0 mg/kg. Após uma dose subcutânea única em pacientes saudáveis, também foi observada farmacocinética proporcional à dose em um intervalo de dose de 50 mg a 400 mg.

**Dose única versus doses múltiplas**

Os perfis de concentrações séricas-tempo de **SIMPONI®** foram geralmente previsíveis após administrações únicas ou múltiplas por via subcutâneas ou intravenosas.

Quando 50 mg de **SIMPONI®** foi administrado por via intravenosa em pacientes com artrite reumatoide, artrite psoriásica ou espondilite anquilosante a cada 4 semanas, as concentrações séricas alcançaram o estado de equilíbrio na Semana 12. Com o uso concomitante de metotrexato, o tratamento com 50 mg de **SIMPONI®** a cada 4 semanas resultou em uma concentração sérica média no estado de equilíbrio de aproximadamente 0,4 ± 0,3 mcg/mL em pacientes virgens de tratamento com artrite reumatoide ativa, aproximadamente 0,6 ± 0,4 mcg/mL em pacientes com artrite reumatoide ativa apesar de terapia com metotrexato, aproximadamente 0,5 ± 0,5 mcg/mL em pacientes com artrite reumatoide ativa previamente tratados com

biológicos anti-TNF, aproximadamente 0,5 ± 0,4 mcg/mL em pacientes com artrite psoriásica ativa e aproximadamente 0,8 ± 0,4 mcg/mL em pacientes com espondilite anquilosante. Pacientes com artrite reumatoide, artrite psoriásica ou espondilite anquilosante que não receberam metotrexato concomitante apresentaram concentrações séricas 30% menores de **SIMPONI®** do que aqueles que receberam **SIMPONI®** com metotrexato.

Quando 2 mg/kg de **SIMPONI®** foram administrados por via intravenosa em pacientes com artrite reumatoide na Semana 0, Semana 4 e a cada 8 semanas consecutivamente, as concentrações séricas alcançaram o estado de equilíbrio na Semana 12. Em pacientes usando metotrexato concomitante, o tratamento com 2 mg/kg de **SIMPONI®** por via intravenosa a cada 8 semanas resultou em concentração sérica média no estado de equilíbrio de aproximadamente 0,4 ± 0,4 mcg/mL em pacientes com artrite reumatoide ativa apesar de terapia com metotrexato.

A média do estado de equilíbrio das concentrações séricas de golimumabe em pacientes com espondiloartrite axial não radiográfica foram semelhantes à observada em pacientes com espondilite anquilosante após a administração subcutânea de 50 mg de golimumabe a cada 4 semanas.

Após doses de indução de 200 mg e 100 mg de **SIMPONI®** por via subcutânea na Semana 0 e Semana 2, respectivamente, e doses de manutenção de 100 mg de **SIMPONI®** por via subcutânea a cada 4 semanas consecutivamente em pacientes com colite ulcerativa, as concentrações séricas de golimumabe alcançaram o estado de equilíbrio em aproximadamente 14 semanas após o início da terapia. O tratamento com 100 mg de **SIMPONI®** por via subcutânea a cada 4 semanas durante a manutenção resultou em uma concentração sérica média no estado de equilíbrio de aproximadamente 1,8 ± 1,1 mcg/mL. O uso concomitante de imunomoduladores não teve qualquer efeito aparente sobre os níveis de golimumabe no estado de equilíbrio quando 100 mg de **SIMPONI®** foram administrados por via subcutânea a cada 4 semanas em pacientes com colite ulcerativa.

**Efeito do peso sobre a farmacocinética**

As análises de farmacocinética da população mostraram que há uma tendência em relação a uma maior depuração aparente de **SIMPONI®** com o aumento do peso. Como resultado, pacientes com peso maior tendem a apresentar menores concentrações séricas no estado de equilíbrio de **SIMPONI®** após administração subcutânea de uma dose de 50 mg ou 100 mg; entretanto, entre as populações de artrite reumatoide, artrite psoriásica e espondilite anquilosante, um benefício de tratamento com 50 mg de **SIMPONI®** foi observado para todos os subgrupos por quartis de peso sem diferenças significativas na eficácia clínica entre esses subgrupos.

Após a administração intravenosa, pacientes com maior peso corporal tendiam a apresentar concentrações plasmáticas maiores do que em pacientes com pesos corporais menores quando golimumabe foi administrado com base em mg/kg (peso corporal). Entretanto, com base na análise de farmacocinética da população, não houve diferenças clinicamente relevantes sobre a exposição de golimumabe após a administração por via intravenosa de 2 mg/kg de golimumabe em pacientes ao longo de um intervalo de diferentes pesos corporais.

**Populações especiais**

**Gênero**

Não foram observadas diferenças farmacocinéticas relacionadas ao gênero com **SIMPONI®** após a correção para os pesos corporais dos pacientes.

**Idosos (≥ 65 anos)**

Os parâmetros farmacocinéticos de **SIMPONI®** não foram influenciados pela idade em pacientes adultos. Pacientes com idade ≥ 65 anos apresentaram depuração aparente de **SIMPONI®** semelhante à de pacientes com idade < 65 anos.

**Etnia**

Não foram observadas diferenças farmacocinéticas relacionadas à etnia entre pacientes caucasianos e asiáticos.

**Insuficiência renal ou hepática**

Não existem dados farmacocinéticos disponíveis em pacientes com função renal ou hepática comprometidas.

**Doses mensais**

Os 5 estudos de Fase 3 de administração por via subcutânea avaliaram a segurança e a eficácia de **SIMPONI®** no esquema de dose a cada 4 semanas, entretanto, uma janela de 3 a 7 dias foi prospectivamente permitida. Os pacientes deveriam receber um total de 13 doses ao longo de 1 ano quando **SIMPONI®** é administrado a cada 4 semanas ao invés de 12 doses quando administradas mensalmente. Isso resulta em uma dose mensal calculada de 54 mg versus 50 mg, respectivamente, e equivale a uma diferença aproximada de 8% na exposição de golimumabe.

## 4. CONTRAINDICAÇÕES

**Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes.**

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

**Infecções**

Houve relatos de infecções bacterianas (incluindo septicemia e pneumonia), micobacterianas (tuberculose), fúngicas invasivas e oportunistas, incluindo mortes, em pacientes recebendo agentes bloqueadores de TNF, incluindo **SIMPONI®**. Os pacientes frequentemente apresentaram doença disseminada ao invés de doença localizada. Algumas dessas infecções graves ocorreram em pacientes recebendo terapia imunossupressora concomitante que, além de sua doença subjacente, podia predispô-los às infecções. No caso de pacientes que residiram em regiões em que infecções fúngicas invasivas, como histoplasmose, coccidioidomicose ou blastomicose, são endêmicas (ou viajaram para essas regiões), os benefícios e os riscos do tratamento com **SIMPONI®** devem ser cuidadosamente considerados antes de iniciar ou continuar a terapia com **SIMPONI®**. Nos pacientes de risco tratados com **SIMPONI®** deve-se suspeitar de infecção fúngica invasiva caso desenvolvam doença sistêmica grave. Os testes de antígeno e anticorpo podem ser negativos em alguns pacientes com infecção ativa. Deve ser considerada terapia antifúngica empírica apropriada, enquanto o diagnóstico minucioso é realizado. A decisão para a terapia antifúngica empírica deve ser feita, se possível, em consulta com um médico com experiência em diagnóstico e tratamento de infecções fúngicas invasivas e devem ser considerados tanto o risco de infecção fúngica severa, como os riscos da terapia antifúngica.

**SIMPONI®** não deve ser administrado a pacientes com infecção ativa e clinicamente importante. Recomenda-se cautela ao considerar o uso de **SIMPONI®** em pacientes com uma infecção crônica ou histórico de infecção recorrente. Os pacientes devem ser aconselhados a evitar a exposição a fatores de risco potenciais para infecção, quando apropriado.

- Tuberculose

Os pacientes devem ser avaliados quanto a fatores de risco para tuberculose (incluindo contato próximo com uma pessoa com tuberculose ativa) e testados quanto à infecção de tuberculose latente antes do tratamento com **SIMPONI®**. O tratamento das infecções de tuberculose latente deve ser iniciado antes da terapia com **SIMPONI®**.

O tratamento contra tuberculose deve ser considerado antes de iniciar a administração de **SIMPONI®** em pacientes com histórico de tuberculose latente ou ativa, em que o tratamento adequado não pode ser confirmado.

Os testes para tuberculose latente podem gerar resultados falso-negativos, especialmente em pacientes imunocomprometidos ou gravemente doentes. Antes de iniciar a administração de **SIMPONI®**, o tratamento para tuberculose latente deve ser considerado em pacientes que têm fatores de risco significativos para tuberculose, apesar do teste negativo para tuberculose latente. A decisão de iniciar o tratamento contra tuberculose nesses pacientes só deve ser tomada após consulta com um médico com experiência no tratamento de tuberculose e levando em consideração tanto o risco da infecção de tuberculose latente quanto da terapia contra tuberculose.

Nos pacientes recebendo **SIMPONI®**, a tuberculose foi frequentemente apresentada como uma doença disseminada ou extrapulmonar. Ocorreram casos de tuberculose ativa em pacientes tratados com **SIMPONI®** durante e após o tratamento para tuberculose latente.

Os pacientes recebendo **SIMPONI®** devem ser monitorados rigorosamente quanto aos sinais e sintomas de tuberculose ativa, incluindo pacientes que apresentaram resultado de teste negativo para tuberculose latente, pacientes que estão em tratamento para tuberculose latente, ou pacientes que foram previamente tratados para infecção de tuberculose.

**Malignidades**

Não é conhecido o papel potencial da terapia bloqueadora de TNF no desenvolvimento de malignidades. Deve-se tomar cuidado ao considerar a terapia bloqueadora de TNF para pacientes com histórico de malignidade, ou quando se considera a continuação do tratamento em pacientes que desenvolvem malignidade.

- Malignidade Pediátrica

Após a comercialização, foram descritos casos de malignidades, alguns deles fatais, entre crianças, adolescentes e adultos jovens (até 22 anos de idade) que receberam agentes bloqueadores de TNF (início do tratamento com idade ≤ 18 anos) para tratar artrite idiopática juvenil, doença de Crohn ou outras condições. Aproximadamente a metade dos relatos foi de linfomas. Os outros casos representaram uma variedade de diferentes malignidades e incluíram aquelas que geralmente não são observadas em crianças e adolescentes. A maioria desses pacientes estava recebendo concomitantemente medicamentos imunossupressores, tais como metotrexato, azatioprina ou 6-mercaptopurina. O papel dos bloqueadores do TNF no desenvolvimento de malignidades em crianças e adolescentes ainda não está claro.

- Linfoma

Nos períodos controlados de estudos clínicos de todos os agentes bloqueadores de TNF, incluindo **SIMPONI®**, mais casos de linfoma foram observados entre os pacientes recebendo tratamento com anti-TNF em comparação aos pacientes do grupo controle. Durante os estudos clínicos de Fase 2 e 3 de **SIMPONI®** em artrite reumatoide, artrite psoriásica e espondilite anquilosante, a incidência de linfoma em pacientes tratados com **SIMPONI®** foi maior do que a esperada na população em geral. Pacientes com artrite reumatoide e outras doenças inflamatórias crônicas, especialmente aqueles com doença altamente ativa e/ou exposição crônica a terapias imunossupressoras, podem estar sob risco maior (até várias vezes) do que a população em geral para o desenvolvimento de linfoma, mesmo na ausência de terapia bloqueadora de TNF.

Foram relatados casos raros de linfoma hepatoesplênico de células T em pacientes tratados com outros agentes bloqueadores de TNF. Este raro tipo de linfoma de células T possui uma evolução muito agressiva e é frequentemente fatal. Quase todos esses casos ocorreram em pacientes com doença de Crohn ou colite ulcerativa. A maioria dos casos ocorreu em adolescentes e jovens adultos do sexo masculino. Quase todos esses pacientes receberam tratamento com azatioprina ou 6-mercaptopurina concomitante a um bloqueador de TNF no momento ou antes do diagnóstico. O risco potencial com a combinação de azatioprina ou 6-mercaptopurina e **SIMPONI®** deve ser cuidadosamente considerado. Um risco de desenvolvimento de linfoma hepatoesplênico de células T em pacientes tratados com bloqueadores de TNF não pode ser excluído.

- Leucemia

Foram relatados casos de leucemia aguda e crônica com o uso de bloqueadores de TNF, incluindo **SIMPONI®**, no tratamento da artrite reumatoide e outras indicações. Mesmo na ausência de tratamento com bloqueador de TNF, os pacientes com artrite reumatoide podem estar sob risco maior (aproximadamente 2 vezes), em comparação com a população em geral, para o desenvolvimento de leucemia.

- Malignidades com exceção do linfoma

Nos períodos controlados dos estudos clínicos de Fase 2 e Fase 3 de **SIMPONI®** em artrite reumatoide, artrite psoriásica, espondilite anquilosante e colite ulcerativa, a incidência de malignidades não-linfoma (excluindo câncer de pele não-melanoma) foi semelhante entre os grupos tratados com **SIMPONI®** e o grupo controle.

Em um estudo clínico exploratório que avaliou o uso de **SIMPONI®** em pacientes com asma persistente grave, houve mais relatos de malignidades em pacientes tratados com **SIMPONI®** em comparação aos pacientes do grupo controle. A significância desse achado é desconhecida.

- Displasia/carcinoma de cólon

Não se sabe se o tratamento com **SIMPONI®** influencia o risco de desenvolver displasia ou câncer de cólon. Todos os pacientes com colite ulcerativa que apresentam risco aumentado para displasia ou carcinoma de cólon (por exemplo, pacientes com colite ulcerativa de longa data ou colangite esclerosante primária), ou que apresentam um histórico de displasia ou carcinoma de cólon devem ser avaliados para displasia em intervalos regulares antes da terapia e durante todo o curso da doença. Esta avaliação deve incluir colonoscopia e biópsias de acordo com as recomendações locais. Em pacientes com displasia recentemente diagnosticada tratados com **SIMPONI®**. Os riscos e os benefícios para cada paciente devem ser cuidadosamente revistos e deve-se levar em consideração se a terapia deve ser continuada.

- Cânceres de pele

Foram relatados melanoma e carcinoma das células de Merkel em pacientes tratados com agentes bloqueadores de TNF, incluindo **SIMPONI®** (vide "Reações adversas").

Recomenda-se um exame periódico da pele para todos os pacientes, particularmente para aqueles com fatores de risco para câncer de pele.

**Reativação do vírus da hepatite B**

Conforme observado com o uso de outros medicamentos imunossupressores, o uso de agentes bloqueadores de TNF, incluindo **SIMPONI®**, foi associado à reativação do vírus da hepatite B (HBV) em pacientes portadores crônicos do vírus (ou seja, positivos para antígeno de superfície). Os pacientes devem ser submetidos a teste para infecção pelo vírus da hepatite B antes de iniciar o tratamento com imunossupressores, incluindo **SIMPONI®**. Para os pacientes com resultado positivo para antígeno de superfície para hepatite B, recomenda-se uma consulta com um médico com experiência no tratamento da hepatite B. Os portadores crônicos de hepatite B devem ser adequadamente avaliados e monitorados antes e durante o tratamento com **SIMPONI®**, assim como por vários meses após a sua descontinuação.

**Insuficiência cardíaca congestiva**

Casos de agravamento da insuficiência cardíaca congestiva e de seu aparecimento foram relatados com o uso de bloqueadores de TNF, incluindo **SIMPONI®**. Alguns casos tiveram desfechos fatais. **SIMPONI®** não foi estudado em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva e deve ser usado com cautela nesses pacientes. Caso se tome a decisão de administrar **SIMPONI®** a pacientes com insuficiência cardíaca, eles devem ser monitorados rigorosamente durante a terapia e **SIMPONI®** deve ser descontinuado se houver novos sintomas ou agravamento da insuficiência cardíaca.

**Distúrbios desmielinizantes**

O uso de agentes bloqueadores de TNF foi associado a casos de novo início ou exacerbação de sintomas clínicos e/ou evidência radiográfica de distúrbios desmielinizantes do sistema nervoso central, incluindo esclerose múltipla e distúrbios desmielinizantes periféricos, incluindo síndrome de Guillain-Barré. Os médicos devem ter cautela ao considerar o uso de bloqueadores de TNF, incluindo **SIMPONI®**, em pacientes com distúrbios desmielinizantes do sistema nervoso central ou periférico. A descontinuação de **SIMPONI®** deve ser considerada na presença destes distúrbios.

**Processos autoimunes**

O tratamento com bloqueadores de TNF, incluindo **SIMPONI®**, pode resultar na formação de anticorpos antinucleares (ANA) e, raramente, no desenvolvimento de uma síndrome semelhante ao Lúpus. Se o paciente desenvolver sintomas sugestivos de síndrome semelhante ao Lúpus após o tratamento com **SIMPONI®**, o tratamento deve ser descontinuado.

**Administração concomitante de SIMPONI® com anacinra**

Foram observadas infecções graves e neutropenia em estudos clínicos com uso concomitante de anacinra e outro agente bloqueador de TNF, etanercepte, sem benefício clínico adicional. Devido à natureza dos eventos adversos observados com essa terapia combinada, toxicidades semelhantes também podem resultar da combinação de anacinra e outros agentes bloqueadores de TNF. Portanto, a combinação de **SIMPONI®** e anacinra não é recomendada.

**Administração concomitante de SIMPONI® com abatacepte**

Nos estudos clínicos, a administração concomitante de agentes bloqueadores de TNF e abatacepte foi associada a um risco aumentado de infecções, incluindo infecções graves em comparação com a administração de agentes bloqueadores de TNF isoladamente, sem benefício clínico adicional. Devido à natureza dos eventos adversos observados com a combinação de agentes bloqueadores de TNF e a terapia com abatacepte, a combinação de **SIMPONI®** e abatacepte não é recomendada.

**Administração concomitante de SIMPONI® com outros medicamentos biológicos**

Não há informação suficiente sobre o uso concomitante de **SIMPONI®** com outros medicamentos biológicos usados para tratar as mesmas condições de **SIMPONI®**. O uso concomitante de **SIMPONI®** com estes medicamentos biológicos não é recomendado devido à possibilidade de aumento do risco de infecção.

**Troca entre medicamentos biológicos**

Ao trocar um medicamento biológico por outro, os pacientes devem continuar a ser monitorados, uma vez que a sobreposição da atividade biológica pode aumentar ainda mais o risco de infecção.

**Reações hematológicas**

Foram relatadas pancitopenia, leucopenia, neutropenia, agranulocitose e trombocitopenia em pacientes tratados com agentes bloqueadores de TNF, incluindo **SIMPONI®**. Recomenda-se cautela em pacientes tratados com **SIMPONI®** que apresentam, ou apresentaram no passado, citopenias significativas.

**Vacinas de vírus vivos/Agentes terapêuticos infecciosos**

Os pacientes tratados com **SIMPONI®** podem receber vacinas concomitantes, com exceção das vacinas de vírus vivos. Os dados disponíveis sobre a resposta à vacinação com vacinas de vírus vivos, ou sobre a transmissão secundária de infecção por vacinas de vírus vivos, são limitados em pacientes recebendo terapia anti-TNF. O uso de vacinas de vírus vivos pode resultar em infecções clínicas, incluindo infecções generalizadas.

O uso de outros agentes terapêuticos infecciosos, tais como bactérias vivas atenuadas (por exemplo, instilação da bexiga com BCG para o tratamento de câncer) pode resultar em infecções clínicas, incluindo infecções generalizadas. Não é recomendado que agentes terapêuticos infecciosos sejam administrados com **SIMPONI®**.

**Vacinas de vírus inativados**

Os pacientes com artrite psoriásica tratados com **SIMPONI®** em um estudo de Fase 3 em artrite psoriásica foram capazes de desenvolver respostas imunológicas eficazes de células B para a vacina polissacarídea pneumocócica. Números semelhantes de pacientes com artrite psoriásica recebendo ou não **SIMPONI®** tiveram, pelo menos, um aumento de 2 vezes nos títulos de anticorpos. As proporções de pacientes com resposta à vacina pneumocócica foram menores entre os pacientes tratados com **SIMPONI®** e os pacientes do grupo controle recebendo metotrexato em comparação com aqueles que não receberam metotrexato. No geral, os dados indicam que **SIMPONI®** não suprime a resposta imunológica humoral a essa vacina.

**Reações alérgicas**

**- Sensibilidade ao látex**

A tampa da agulha na seringa preenchida contém borracha natural seca (um derivado do látex), que pode causar reações alérgicas em indivíduos sensíveis ao látex.

- Reações de hipersensibilidade

Na experiência pós-comercialização, reações sistêmicas graves de hipersensibilidade (incluindo reação anafilática) foram relatadas após a administração de **SIMPONI®**. Algumas dessas reações ocorreram após a primeira administração de **SIMPONI®**. Se ocorrerem reação anafilática ou outras reações alérgicas graves, a administração de **SIMPONI®** deve ser descontinuada imediatamente e um tratamento adequado deve ser instituído.

**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.**

**Populações especiais**

- Uso geriátrico

Nos estudos de Fase 3 em artrite reumatoide, artrite psoriásica e espondilite anquilosante, não foram observadas diferenças gerais nos eventos adversos, eventos adversos graves e nas infecções graves em pacientes com 65 anos ou mais que receberam **SIMPONI®**, em comparação com pacientes mais jovens. Em colite ulcerativa, o número de pacientes com 65 anos de idade ou mais não foi suficiente para determinar se estes pacientes respondem de forma diferente de outros pacientes com idades de 18 a 65 anos. Uma vez que existe uma maior incidência de infecções na população idosa em geral, recomenda-se cautela ao se tratar idosos. No estudo de espondiloartrite axial não radiográfica não havia pacientes com 65 anos ou mais.

**Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas**

Não foram conduzidos estudos sobre os efeitos na capacidade de dirigir veículos e de operar máquinas.

**Carcinogênese, mutagênese, diminuição da fertilidade**

Estudos de longo prazo com golimumabe em animais não conduziram à avaliação de potencial carcinogênico ou de seus efeitos sobre a fertilidade. Um estudo de fertilidade conduzido em ratos usando anticorpo análogo de rato anti-TNF não demonstrou impacto sobre a fertilidade. Não foram conduzidos estudos de mutagenicidade com golimumabe.

**Gravidez e Lactação**

**Uso durante a gravidez (Categoria B)**

Foi conduzido um estudo de toxicologia embriofetal, no qual macacas *cynomolgus* grávidas foram tratadas com golimumabe durante o primeiro trimestre com doses de até 50 mg/kg duas vezes por semana (mais de 500 vezes maior, em termos da relação entre dose/peso corporal, que a dose clínica proposta de 50 mg a cada 4 semanas). A média do pico de concentração sérica materna obtida neste estudo (1576 mcg/mL) é mais de 900 vezes maior que o valor mediano da $C_{máx}$ no estado de equilíbrio (1,71 mcg/mL) após a administração de 50 mg a cada 4 semanas, por via subcutânea, em pacientes com artrite reumatoide, artrite psoriásica e espondilite anquilosante. As amostras do sangue do cordão umbilical coletadas no final do segundo trimestre mostraram que os fetos foram expostos ao golimumabe durante a gestação. As concentrações séricas fetais foram iguais a aproximadamente 50% das concentrações séricas maternas. Neste estudo, a exposição ao golimumabe *in utero* não produziu defeitos no desenvolvimento dos fetos.

Um estudo do desenvolvimento pré-natal e pós-natal foi conduzido em macacas *cynomolgus* grávidas tratadas com golimumabe durante o segundo e o terceiro trimestres e durante a lactação. O golimumabe estava presente no soro do neonato a partir do nascimento e por até seis meses após o parto. A média do pico de concentração sérica materna obtido neste estudo (1482 mcg/mL) é mais de 860 vezes maior que o valor mediano da $C_{máx}$ no estado de equilíbrio (1,71 mcg/mL) após a administração subcutânea de 50 mg a cada 4 semanas em pacientes com artrite reumatoide, artrite psoriásica e espondilite anquilosante. A exposição ao golimumabe durante a gestação e durante o período pós-natal não causou defeitos de desenvolvimento nos bebês. No entanto, os estudos de reprodução e de desenvolvimento em animais nem sempre são preditivos da resposta em seres humanos.

O golimumabe atravessa a placenta. Após o tratamento com outro anticorpo monoclonal bloqueador de TNF durante a gravidez, o anticorpo foi detectado por até seis meses no soro de bebês nascidos de pacientes tratadas. Consequentemente, estes bebês podem estar sob risco aumentado de infecção. A administração de vacinas vivas em bebês expostos ao golimumabe *in utero* não é recomendada durante os seis meses posteriores à última injeção de golimumabe administrada na gestante.

Não se sabe se **SIMPONI®** pode causar dano ao feto quando administrado em mulheres grávidas ou se pode afetar a capacidade de reprodução. **SIMPONI®** só deve ser administrado em gestantes se for claramente necessário.

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

**Uso durante a lactação**

No estudo do desenvolvimento pré-natal e pós-natal em macacas *cynomolgus*, no qual o golimumabe foi administrado durante a gravidez e a lactação, golimumabe foi detectado no leite materno em concentrações que eram aproximadamente 350 vezes menores que as concentrações séricas maternas. Não se sabe se golimumabe é excretado no leite materno humano ou absorvido sistemicamente após a ingestão. Uma vez que muitos medicamentos e as imunoglobulinas são excretados no leite humano, e devido ao potencial de **SIMPONI®** para causar reações adversas em lactentes, deve-se decidir entre descontinuar a amamentação ou descontinuar o medicamento, levando em consideração a importância do medicamento para a mãe.

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa específicos com **SIMPONI®**.

**Uso concomitante de SIMPONI® com outros medicamentos biológicos**

A combinação de **SIMPONI®** com outros medicamentos biológicos usados para tratar as mesmas condições de **SIMPONI®**, incluindo anacinra e abatacepte, não é recomendada.

**Vacinas de vírus vivos/Agentes terapêuticos infecciosos**

Vacinas de vírus vivos não devem ser administradas concomitantemente a **SIMPONI®**.

Agentes terapêuticos infecciosos não devem ser administrados concomitantemente a **SIMPONI®**.

**O metotrexato**

Não foi observado efeito significativo do metotrexato na depuração de **SIMPONI®** administrado por via intravenosa. Após a administração subcutânea, o uso concomitante de metotrexato resultou em concentrações maiores de **SIMPONI®** no estado de equilíbrio em pacientes com artrite reumatoide, artrite psoriásica ou espondilite anquilosante. No entanto, os dados não sugerem uma necessidade de ajuste de dose de **SIMPONI®** ou metotrexato.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar sob refrigeração (entre 2ºC e 8°C). Proteger da luz. Não congelar. Não agitar. Manter a seringa preenchida na embalagem original a fim de protegê-la da luz.

O prazo de validade do medicamento é de 36 meses a partir da data de 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**

**SIMPONI®** é uma solução límpida a ligeiramente opaca e incolor a levemente amarelada. Essa aparência não é incomum nas soluções que contêm proteína.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

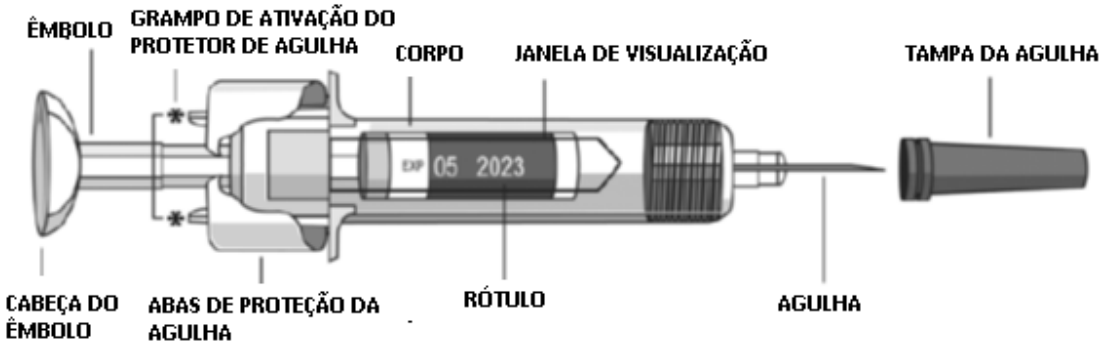
## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

**Modo de usar**

Para aplicar **SIMPONI®** seringa preenchida é necessário que você seja instruído sobre a forma correta de aplicação. Tenha certeza de ter recebido todas as instruções necessárias antes de aplicar **SIMPONI®** seringa preenchida. Antes de aplicar, leia atentamente as instruções do modo de usar.

Etapa 1: Preparando-se para utilizar a seringa preenchida

A figura a seguir mostra como é a seringa preenchida:




**Segurar a seringa preenchida pelo corpo da seringa.**

**NÃO** segurar a seringa preenchida pela cabeça do êmbolo, êmbolo, abas de proteção da agulha ou tampa da agulha.

**NÃO** puxar o êmbolo para trás em nenhum momento.

**NÃO** agitar a seringa preenchida em nenhum momento.

**NÃO** remover a tampa da agulha da seringa preenchida até que seja instruído a fazê-lo.

**NÃO** tocar os grampos de ativação do protetor de agulha (indicado pelos asteriscos * na primeira ilustração) para impedir o fechamento prematuro da agulha pelo protetor da agulha.

**Verificar a data de validade**

Verifique a data de validade (indicada por “VAL

no rótulo olhando através da janela de visualização localizada dentro do corpo da seringa preenchida.

Se você não conseguir ver a data de validade através da janela, segure a seringa preenchida pelo seu corpo e gire a tampa da agulha para alinhar a data de validade na janela de visualização.

Você também pode verificar a data de validade impressa na embalagem externa do produto.

Se o prazo de validade estiver vencido, **NÃO** use a seringa preenchida.

**Aguardar 30 minutos**

Para garantir uma aplicação apropriada, deixar a seringa preenchida atingir a temperatura ambiente fora da embalagem externa por 30 minutos antes do uso. Manter longe do alcance de crianças.

**NÃO** aquecer a seringa preenchida de nenhuma outra maneira (por exemplo, **NÃO** colocar em um aparelho de micro-ondas ou em água quente).

**NÃO** retirar a tampa da agulha da seringa preenchida enquanto estiver deixando o produto atingir a temperatura ambiente.

**NÃO** é recomendado retornar a seringa preenchida para o refrigerador, pois isso pode afetar a qualidade do produto. **NÃO** retirar a seringa preenchida do refrigerador se o produto não for administrado.

**Preparar o material adicional**

Preparar o material adicional necessário para a aplicação. Este inclui uma compressa com álcool, bola de algodão ou gaze e um recipiente adequado para descartar seringas.

**Verificar a solução injetável na seringa preenchida**

Segurar **SIMPONI®** seringa preenchida pelo corpo com a agulha tampada apontando para baixo.

Olhar pela janela de visualização da seringa preenchida. Certificar-se de que o líquido é límpido a ligeiramente opaco e incolor a levemente amarelado. Se você não conseguir ver o líquido através da janela de visualização, segurar a seringa preenchida pelo corpo e girar a tampa da agulha para alinhar o líquido com a janela de visualização.

Você também poderá notar uma bolha de ar – isto é normal.

**NÃO** usar se o líquido estiver com a coloração alterada, turvo ou se apresentar partículas.

**Etapa 2: Escolher e preparar o local da aplicação**

**Escolher o local da aplicação**

O local da aplicação recomendado é a parte da frente no meio da coxa (ver figura):

Você também pode utilizar a parte baixa do abdome abaixo do umbigo. Não utilizar a área circular próxima ao umbigo.

A injeção também pode ser aplicada na área externa dos braços (ver figura).

**NÃO** aplicar nas áreas em que a pele estiver sensível, contundida, vermelha, escamosa ou dura. Evitar áreas com cicatrizes ou estrias

- Se um cuidador estiver administrando a injeção, o cuidador também poderá usar a área externa dos braços superiores.
- Se múltiplas injeções forem necessárias para uma única administração, as injeções devem ser administradas em diferentes locais do corpo.

**Preparar o local da aplicação**

Lavar bem as mãos com sabão e água morna.

Limpar o local da aplicação com um algodão com álcool.

**NÃO** tocar novamente a área antes da aplicação. Deixar a pele secar antes de aplicar.

**NÃO** abanar ou soprar a área limpa.

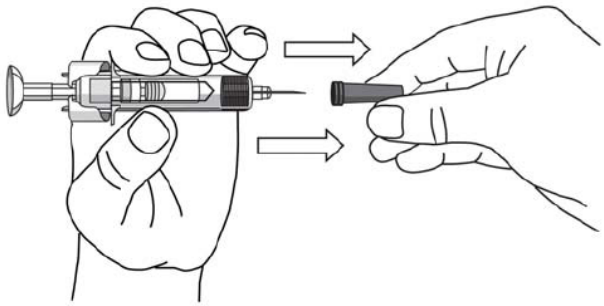
**Etapa 3: Aplicando SIMPONI®**

**NÃO** retirar a tampa da agulha até que esteja tudo pronto para a aplicação de **SIMPONI®** seringa preenchida. A solução deverá ser aplicada dentro de 5 minutos após a tampa ter sido retirada.

**Retirar a tampa da agulha**

**NÃO** tocar no êmbolo durante a remoção da tampa da agulha.

Quando estiver pronto para a injeção, segurar o corpo da seringa preenchida com uma das mãos e remover a tampa da agulha em linha reta.



Jogar a tampa da agulha no lixo.

Você pode observar uma bolha de ar na seringa preenchida. Você **NÃO** precisa retirar a bolha de ar.

Você também poderá ver uma gota do líquido na ponta da agulha. Isso é normal

**NÃO** tocar na agulha ou deixar que ela toque em nenhuma superfície.

**NÃO** usar a seringa preenchida se ela cair sem estar tampada.

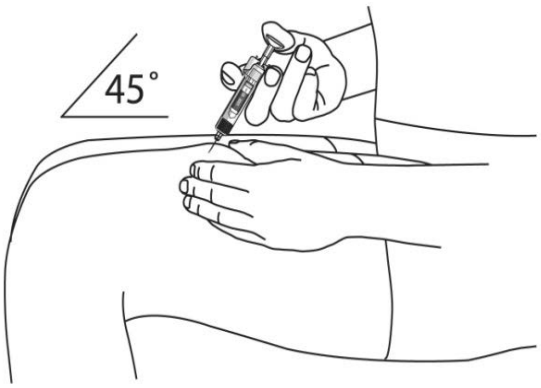
**Posicionar a seringa preenchida e aplicar SIMPONI®**

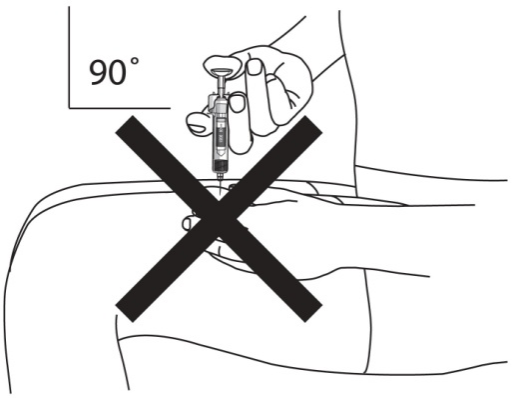
Segurar o corpo da seringa preenchida com uma das mãos entre o dedo médio e o indicador e colocar o polegar na posição para empurrar a cabeça do êmbolo.

**NÃO** puxar o êmbolo para trás em nenhum momento.

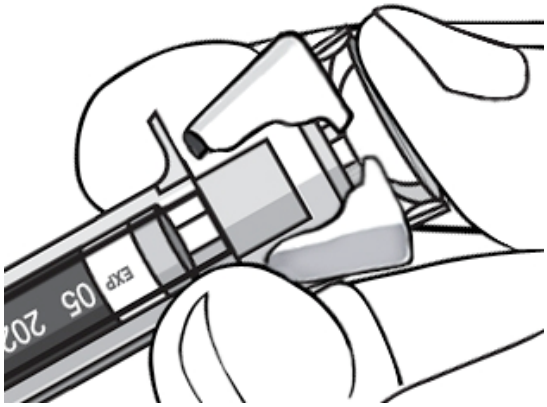
Usar a outra mão para pinçar gentilmente a área da pele que você já limpou. Segurar firmemente.

Colocar a agulha em um ângulo de aproximadamente 45 graus da pele pinçada. Com um movimento único e rápido, inserir a agulha através da pele pinçada até onde ela for.



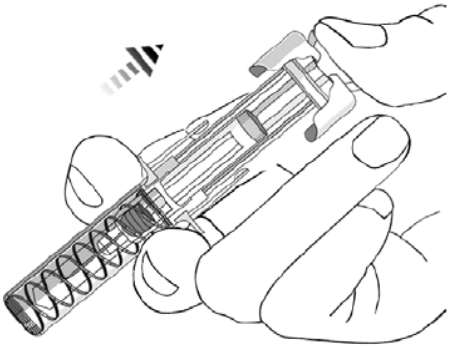




Aplicar toda a medicação utilizando o polegar para empurrar a cabeça do êmbolo até que ela se posicione completamente entre as abas de proteção da agulha.




Quando o êmbolo for empurrado ao máximo, continuar mantendo o polegar pressionando o êmbolo, retirar a agulha da pele e soltar a pele.

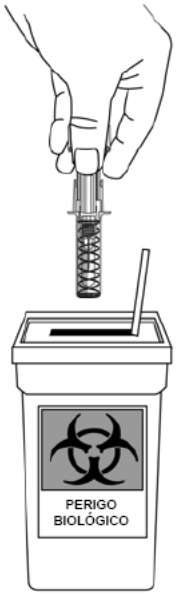
Lentamente, retirar seu polegar do êmbolo. Isso fará com que a seringa vazia se mova para cima até que toda a agulha esteja coberta pelo protetor de agulha, conforme mostrado na figura.



**Etapa 4: Após a aplicação**

**Descarte da seringa vazia**

Descartar imediatamente a seringa vazia em recipiente adequado para objetos pontiagudos cortantes. Não jogá-la em lixo comum. Para sua segurança e saúde, e para a segurança de outras pessoas, as agulhas e seringas usadas **NUNCA** devem ser reutilizadas. Descarte o recipiente de objetos cortantes de acordo com as regulamentações locais.




**Usar bola de algodão ou gaze**

Pode haver uma pequena quantidade de sangue ou líquido no local da aplicação, o que é normal.

Pressionar uma bola de algodão ou gaze no local da aplicação e segurar por 10 segundos.

**NÃO** esfregar o local da aplicação.

Cobrir o local da aplicação com um pequeno curativo adesivo, se necessário.

**Posologia**

**SIMPONI®** seringa preenchida é fornecido na forma de uma solução estéril em uma seringa de vidro com uma agulha de aço fixa. A tampa da agulha é feita de borracha natural seca contendo látex.

O tratamento com **SIMPONI®** deve ser iniciado e supervisionado por profissionais qualificados, com experiência no diagnóstico e no tratamento de artrite reumatoide, artrite psoriásica ou espondilite anquilosante.

**Adultos (≥ 18 anos)**

**Artrite reumatoide**

**SIMPONI®** 50 mg é administrado na forma de uma injeção subcutânea uma vez ao mês, sempre no mesmo dia de cada mês.

**Artrite psoriásica**

**SIMPONI®** 50 mg é administrado na forma de uma injeção subcutânea uma vez ao mês, sempre no mesmo dia de cada mês.

**Espondilite anquilosante**

**SIMPONI®** 50 mg é administrado na forma de uma injeção subcutânea uma vez ao mês, sempre no mesmo dia de cada mês.

**Espondiloartrite axial não radiográfica**

**SIMPONI®** 50 mg administrado na forma de uma injeção subcutânea uma vez ao mês, sempre no mesmo dia de cada mês.

**Colite ulcerativa**

Para pacientes com peso corporal maior ou igual a 80 kg, 200 mg de **SIMPONI®** são administrados na forma de uma injeção subcutânea na Semana 0, seguidos de 100 mg na Semana 2 e então, 100 mg a cada 4 semanas, consecutivamente.

Para pacientes com peso corporal menor que 80 kg, 200 mg de **SIMPONI®** são administrados na forma de uma injeção subcutânea na Semana 0, seguidos de 100 mg na Semana 2. Pacientes que tiveram uma resposta adequada devem receber 50 mg na Semana 6 e a cada 4 semanas, consecutivamente. Pacientes que tiveram uma resposta inadequada podem se beneficiar continuando com 100 mg na Semana 6 e a cada 4 semanas, consecutivamente.

Durante o tratamento de manutenção, o uso de corticosteroides pode ser diminuído de acordo com os guias de práticas clínicas. Os dados disponíveis sugerem que a resposta clínica é geralmente atingida dentro de 12-14 semanas de tratamento (depois de 4 doses). A continuação da terapêutica deve ser reconsiderada nos pacientes que não apresentarem evidência de benefício terapêutico durante este período de tempo.

**Pacientes idosos (≥ 65 anos)**

Não requer nenhum ajuste de dose nos idosos.

**Pacientes pediátricos (< 18 anos)**

A segurança e a eficácia de **SIMPONI®** não foram estabelecidas em pacientes pediátricos com menos de 18 anos, portanto, não há recomendação de dose.

**Pacientes com função renal comprometida**

Não foram conduzidos estudos específicos em pacientes com comprometimento da função renal.

**Pacientes com função hepática comprometida**

Não foram conduzidos estudos específicos em pacientes com comprometimento da função hepática.

**Instruções de administração e descarte do material:** São fornecidas instruções completas para a administração de **SIMPONI®** no item **Modo de usar**. Os pacientes devem ser instruídos a aplicar a quantidade total de **SIMPONI®** de acordo com as diretrizes providenciadas no item **Modo de usar**. Na ausência de estudos de compatibilidade, **SIMPONI®** não deve ser misturado com outros medicamentos. Todo o produto remanescente ou material utilizado deve ser descartado de modo seguro em recipientes de descarte adequados.

**Conduta em caso de esquecimento de dose:** Se o paciente não aplicar a dose de **SIMPONI®** na data planejada, a dose omitida deve ser aplicada assim que possível. Os pacientes devem ser orientados a não aplicar dose dobrada para compensar a dose omitida.

Após aplicar a dose omitida; a próxima dose deve ser administrada com base na orientação a seguir:

- Se a dose omitida tiver **menos** de 2 semanas de atraso, o paciente deve aplicar a dose omitida e realizar a próxima dose mantendo a programação de data original.

- Se a dose omitida tiver **mais** de 2 semanas de atraso, o paciente deve aplicar a dose omitida e realizar a próxima dose em uma nova programação mensal, a partir da data desta última aplicação.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

Nesta seção, as reações adversas são apresentadas. As reações adversas são eventos adversos que foram considerados razoavelmente associados ao uso de golimumabe com base em uma avaliação abrangente das informações de eventos adversos. Uma relação causal com o golimumabe não pode ser estabelecida com confiança para casos individuais. Além disso, devido aos estudos clínicos serem conduzidos sob condições amplamente variadas, as taxas de reações adversas observadas nos estudos clínicos de um medicamento não podem ser comparadas diretamente com as taxas de estudos clínicos de outro medicamento e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

Os dados de segurança dos estudos clínicos Fase 2 e 3 estão disponíveis para 6161 pacientes tratados com **SIMPONI®**, incluindo 3090 com artrite reumatoide, 634 com artrite psoriásica, 768 com espondilite anquilosante, 1245 com colite ulcerativa, 231 com asma persistente grave e 193 com espondiloartrite axial não radiográfica ativa. As reações adversas, observadas com **SIMPONI®**, estão resumidas na Tabela 21.

As reações adversas, nas classes de sistema/órgão, estão listadas de acordo com a frequência, usando a seguinte convenção: Muito comum (≥ 1/10); Comum (≥ 1/100, < 1/10); Incomum (≥ 1/1.000, < 1/100); Rara (≥ 1/10.000, < 1/1.000, incluindo relatos isolados); Desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

**Tabela 21: Resumo de reações adversas a golimumabe em estudos clínicos**

| | |
|---|---|
| **Infecções e infestações** | |
| Muito comum | Infecção do trato respiratório superior (nasofaringite, faringite, laringite e rinite) |
| Comum | Infecções bacterianas (tais como celulite), infecção do trato respiratório inferior (pneumonia), infecções virais (tais como gripe e herpes), bronquite, sinusite, infecções fúngicas superficiais, abscesso |
| Incomum | Septicemia (incluindo choque séptico), pielonefrite |
| Rara | Histoplasmose, coccidioidomicose, tuberculose, infecções oportunistas (infecções invasivas fúngicas, bacterianas, micobacterianas atípicas e protozoárias), reativação de hepatite B, pneumocistose, artrite bacteriana, bursite infecciosa |
| **Neoplasias benignas e malignas** | |
| Rara | Linfoma, leucemia |
| Desconhecida | Malignidade pediátrica |
| **Exames laboratoriais** | |
| Comum | Aumento na alanina aminotransferase, aumento na aspartato aminotransferase |
| Incomum | Diminuição na contagem de neutrófilos |
| **Distúrbios do sangue e sistema linfático** | |
| Comum | Leucopenia (incluindo neutropenia), anemia |
| Incomum | Trombocitopenia, pancitopenia |

| | |
|---|---|
| **Distúrbios do sistema imunológico** | |
| Comum | Autoanticorpos positivos, reações alérgicas não-graves |
| **Distúrbios do sistema nervoso** | |
| Comum | Tontura, parestesia |
| Rara | Distúrbios desmielinizantes (central e periférico) |
| **Distúrbios cardíacos** | |
| Rara | Insuficiência cardíaca congestiva (novo início ou piora) |
| **Distúrbios vasculares** | |
| Comum | Hipertensão |
| Rara | Vasculite (sistêmica) |
| **Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino** | |
| Incomum | Doença intersticial pulmonar |
| **Distúrbios gastrintestinais** | |
| Incomum | Constipação |
| **Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo** | |
| Comum | Erupção cutânea, alopecia |
| Incomum | Psoríase: nova ou piora; palmar/plantar e pustular |
| Rara | Vasculite (cutânea) |
| **Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo** | |
| Rara | Síndrome semelhante ao lúpus |
| **Distúrbios gerais e condições no local de administração** | |
| Comum | Pirexia, reação no local da aplicação (eritema no local da aplicação, urticária, endurecimento, dor, hematoma, prurido, irritação, parestesia) |

**Infecções**

No período controlado dos estudos pivotais, a infecção do trato respiratório superior foi a reação adversa mais comum relatada em 12,6% dos pacientes tratados com **SIMPONI®** (incidência por pacientes-ano: 0,61; IC de 95%: 0,55, 0,67) em comparação com 11,0% dos pacientes do grupo controle (incidência por paciente-ano: 0,55; IC de 95%: 0,46, 0,64). Nos períodos controlados e não controlados dos estudos, com uma mediana de acompanhamento de aproximadamente 4 anos, a incidência de infecções no trato respiratório superior por pacientes-ano foi de 0,35 eventos; IC de 95%: 0,34, 0,36, para os pacientes tratados com **SIMPONI®**.

No período controlado dos estudos clínicos pivotais, foram observadas infecções em 23,0% dos pacientes tratados com **SIMPONI®** (incidência por pacientes-ano: 1,32; IC de 95%: 1,23, 1,41) em comparação com 20,2% dos pacientes do grupo controle (incidência por pacientes-ano: 1,22; IC de 95%: 1,09, 1,36). Nos períodos controlados e não controlados dos estudos, com uma mediana de acompanhamento de aproximadamente 4 anos, a incidência de infecções por paciente-ano foi de 0,81 eventos; IC de 95%: 0,79, 0,83, para os pacientes tratados com **SIMPONI®**.

Infecções graves observadas em pacientes tratados com **SIMPONI®** incluíram septicemia, pneumonia, celulite, abscesso, infecções oportunistas e tuberculose. No período controlado dos estudos de artrite reumatoide, artrite psoriásica, espondilite anquilosante, colite ulcerativa e espondiloartrite axial não radiográfica, foram observadas infecções graves em 1,2% dos pacientes tratados com **SIMPONI®** e 1, 2% dos pacientes do grupo controle. A incidência de infecções graves por paciente-ano de acompanhamento no período controlado dos estudos de artrite reumatoide, artrite psoriásica, espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não radiográfica foi de 0,07; IC de 95%: 0,05, 0,11 para o grupo tratado com **SIMPONI®** 100 mg, 0,03; IC de 95%: 0,01, 0,06 para o grupo tratado com 50 mg de **SIMPONI®** e 0,04; IC de 95%: 0,02, 0,07 para o grupo placebo. No período controlado dos estudos de indução de **SIMPONI®** em colite ulcerativa, foram observadas infecções graves em 0,8% dos pacientes tratados com **SIMPONI®** em comparação com 1,5% dos pacientes do grupo placebo. Nos períodos controlados e não controlados dos estudos clínicos pivotais, com uma mediana de acompanhamento de até 3 anos, houve uma maior incidência de infecções graves, incluindo infecções oportunistas e tuberculose em pacientes recebendo 100 mg de **SIMPONI®**, comparado com pacientes recebendo 50 mg de **SIMPONI®**. A incidência por paciente-ano de todas as infecções graves foi de 0,04; IC de 95%: 0,04, 0,05, em pacientes recebendo 100

mg de **SIMPONI®** e 0,03; IC de 95%: 0,02, 0,03, em pacientes recebendo 50 mg de **SIMPONI®**. Estes resultados podem ser confundidos pelo desenho dos estudos clínicos pivotais e diferentes durações de acompanhamento entre os grupos de tratamento.

**Malignidades**

- Linfoma

A incidência de linfoma em pacientes tratados com **SIMPONI®** durante os estudos clínicos pivotais foi maior do que a esperada na população geral. Nos períodos controlados e não controlados desses estudos clínicos, com uma mediana de acompanhamento de até 3 anos, uma maior incidência de linfoma foi observada em pacientes recebendo 100 mg de **SIMPONI®** comparado com pacientes recebendo 50 mg de **SIMPONI®**. Estes resultados podem ser confundidos pelo reduzido número de eventos, desenhos dos estudos clínicos de Fase 3, e diferentes durações de acompanhamento entre os grupos de tratamento. A maioria dos linfomas ocorreu no Estudo 2 de artrite reumatoide, que envolveu pacientes previamente expostos a agentes anti-TNF que tinham doença de maior duração e mais refratária.

- Malignidades com exceção do linfoma

Nos períodos controlados dos estudos clínicos pivotais, a incidência de malignidades não-linfoma (excluindo câncer de pele não melanoma) foi semelhante entre os grupos tratados com **SIMPONI®** e controle. Em aproximadamente 4 anos de acompanhamento, a incidência de malignidades não-linfoma (excluindo câncer de pele não melanoma) foi semelhante à população em geral.

Em um estudo clínico exploratório envolvendo pacientes com asma persistente grave, um número maior de pacientes tratados com **SIMPONI®** apresentou malignidades em comparação com os pacientes do grupo controle. Não se conhece a significância desse achado na população asmática.

Não se sabe o papel em potencial da terapia bloqueadora de TNF sobre o desenvolvimento de malignidades.

**Distúrbios desmielinizantes**

Nos períodos controlados e não controlados dos estudos clínicos pivotais com uma mediana de acompanhamento de até 3 anos, uma maior incidência de desmielinização foi observada em pacientes recebendo 100 mg de **SIMPONI®**, comparado com pacientes recebendo 50 mg de **SIMPONI®**. Estes resultados podem ser confundidos pelo reduzido número de eventos, desenhos dos estudos pivotais, e diferentes durações de acompanhamento entre os grupos de tratamento.

**Elevações nas enzimas hepáticas**

No período controlado dos estudos clínicos pivotais de artrite reumatoide e espondilite anquilosante, ocorreram elevações leves de ALT [> 1 e < 3 x ULN (limite superior do normal)] em proporções semelhantes de pacientes tratados com **SIMPONI®** e pacientes do grupo controle (22,1% a 27,4% dos pacientes); nos estudos em espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não radiográfica, mais pacientes tratados com **SIMPONI®** (26,9%) do que pacientes do grupo controle (10,6%) tiveram elevações leves de ALT. Nos períodos controlados e não controlados dos estudos pivotais de artrite reumatoide e artrite psoriásica, com uma mediana de acompanhamento de aproximadamente 5 anos, a incidência de elevações leves de ALT foi semelhante nos pacientes tratados com **SIMPONI®** e nos pacientes do grupo controle.

Nos períodos controlados dos estudos clínicos pivotais de indução com **SIMPONI®** em colite ulcerativa, elevações leves de ALT (> 1 e < 3 x ULN) ocorreram em proporções semelhantes de pacientes tratados com **SIMPONI®** e pacientes do grupo controle (7,8% e 6,9%, respectivamente). Nos períodos controlados e não controlados dos estudos clínicos pivotais de colite ulcerativa com uma mediana de acompanhamento de aproximadamente 2 anos, a proporção de pacientes com elevações leves de ALT foi de 24,7% em pacientes recebendo **SIMPONI®**.

Nos períodos controlados dos estudos pivotais em artrite reumatoide e espondilite anquilosante, elevações de ALT ≥ 5 x ULN foram incomuns e observadas em um número maior de pacientes tratados com **SIMPONI®** (0,4% a 0,9%) do que naqueles do grupo controle (0,0%). Essa tendência não foi observada na população com artrite psoriásica. Nos períodos controlados e não controlados dos estudos clínicos pivotais em artrite

reumatoide, artrite psoriásica e espondilite anquilosante, com uma mediana de acompanhamento de 5 anos, a incidência de elevações de ALT ≥ 5 x ULN foi similar tanto em pacientes tratados com **SIMPONI®** quanto nos pacientes do grupo controle. A maioria dessas elevações foi assintomática. Não foram notificados casos nos períodos controlado e não controlado do estudo de espondiloartrite axial não radiográfica (até 1 ano).

Nos períodos controlados dos estudos clínicos pivotais de indução com **SIMPONI®** em colite ulcerativa, elevações de ALT ≥ 5 x ULN ocorreram em proporções similares de pacientes tratados com **SIMPONI®** e pacientes tratados com placebo (0,3% e 1,0%, respectivamente). Nos períodos controlados e não controlados dos estudos clínicos pivotais em colite ulcerativa, com uma mediana de acompanhamento de aproximadamente 2 anos, a proporção de pacientes com elevações de ALT ≥ 5 x ULN foi de 0,8% em pacientes recebendo **SIMPONI®**.

**Reações no local da aplicação**

Nos períodos controlados dos estudos clínicos pivotais, 5,4% dos pacientes tratados com **SIMPONI®** tiveram reações no local da aplicação em comparação com 2,0% dos pacientes do grupo controle. A maioria das reações no local da aplicação foi de leve a moderada e a manifestação mais frequente foi eritema no local da aplicação.

Em estudos clínicos controlados de Fase 2 e/ou 3 em artrite reumatoide, artrite psoriásica, espondilite anquilosante, espondiloartrite axial não radiográfica, asma persistente grave, e estudos clínicos de Fase 2/3 em colite ulcerativa, nenhum dos pacientes tratados com **SIMPONI®** desenvolveu reações anafiláticas consideradas relacionadas a **SIMPONI®**.

**Anticorpos antinucleares (ANA)/anticorpos anti-DNA de dupla hélice (dsDNA)**

Nos períodos controlados e não controlados dos estudos clínicos pivotais, com 1 ano de acompanhamento, 3,5% dos pacientes tratados com **SIMPONI®** e 2,3% daqueles do grupo controle eram recém-ANA-positivos (em títulos de 1:160 ou mais). A frequência de anticorpos anti-dsDNA com 1 ano de acompanhamento nos pacientes anti-dsDNA negativos no período inicial foi 1,1%.

**Experiência pós-comercialização**

As frequências fornecidas a seguir refletem as taxas de relatos de reações adversas a medicamentos a partir da experiência pós-comercialização com **SIMPONI®** em todo o mundo, e estimativas precisas da incidência não podem ser realizadas devido aos relatos voluntários a partir de uma população de tamanho incerto. Essas reações adversas são classificadas de acordo com a frequência, utilizando-se a seguinte convenção: Muito comum (≥ 1/10); Comum (≥ 1/100, < 1/10); Incomum (≥ 1/1.000, < 1/100); Rara (≥ 1/10.000, < 1/1.000), Muito Rara (< 1/10.000, incluindo relatos isolados); Desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

**Tabela 22: Reações adversas de pós-comercialização de golimumabe.**

| Classe de Sistema/Órgão | Reação Adversa | Frequência |
|---|---|---|
| Neoplasias benignas e malignas | Melanoma, carcinoma das células de Merkel<br>Linfoma hepatoesplênico de células T* | Rara<br>Desconhecida |
| Distúrbios do Sistema Imunológico | Reações sistêmicas graves de hipersensibilidade (incluindo reação anafilática), sarcoidose | Rara |
| Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo | Reações cutâneas bolhosas<br>Reações liquenoides<br>Esfoliação da pele | Incomum<br>Rara |

* Observada com outros agentes bloqueadores de TNF.

**Atenção: este produto é um medicamento que possui 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 únicas de até 10 mg/kg foram administradas em um estudo clínico sem toxicidade dose-limitante. Em caso de superdose, recomenda-se que o paciente seja monitorado quanto a quaisquer sinais ou sintomas de efeitos adversos e o tratamento sintomático apropriado seja instituído imediatamente.

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

**DIZERES LEGAIS**

MS - 1.1236.3405

Farm. Resp.: Erika Diago Rufino - CRF/SP n° 57.310

Registrado por:

**JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.**

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

Fabricado por:

Baxter Pharmaceutical Solutions LLC – Indiana, EUA

Embalado (emb. secundária) 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

OU

Fabricado 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

SAC
08007011851
www.janssen.com.br

®Marca registrada.

**USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

**VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO.**

**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 22/08/2022**

CCDS 1902

VPS TV 3.0

# Versão para o Mercado Privado

**IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

**SIMPONI®**

golimumabe | Solução injetável

Nova seringa aplicadora, mesmo produto.

**APRESENTAÇÃO**

Solução injetável de 50 mg/0,5 mL de golimumabe, em embalagem com 1 seringa preenchida.

**USO SUBCUTÂNEO**

**USO ADULTO**

**COMPOSIÇÃO**

**SIMPONI® 50 mg/0,5 mL**

Cada seringa preenchida contém 50 mg de golimumabe em 0,5 mL de solução injetável.

Excipientes: sorbitol, histidina, polissorbato 80 e água para injetáveis. Não contém conservantes.

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

**ATENÇÃO: RISCO DE INFECÇÕES GRAVES**
Veja o item "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES" dessa bula para mais informações.
Infecções graves que levaram à hospitalização ou óbito, como a tuberculose, septicemia bacteriana, fúngica invasiva e outras infecções oportunistas, ocorreram em pacientes recebendo **SIMPONI®**.
**SIMPONI®** deve ser descontinuado se o paciente desenvolver uma infecção grave ou septicemia.
Submeter o paciente a exames para identificação de tuberculose latente; se positivo, iniciar um tratamento para a tuberculose antes de começar a utilizar **SIMPONI®**.
Monitorar todos os pacientes quanto ao desenvolvimento de tuberculose ativa durante o tratamento com **SIMPONI®**, mesmo se o teste de tuberculose latente inicial for negativo.

**1. INDICAÇÕES**

**Artrite reumatoide:**

**SIMPONI®**, em combinação com metotrexato (MTX), é indicado para:

- o tratamento da artrite reumatoide ativa em pacientes adultos, quando a resposta à terapia com medicamento antirreumático modificador da doença (DMARD), incluindo MTX, foi inadequada;
- o tratamento da artrite reumatoide ativa em pacientes adultos não tratados previamente com MTX.

**SIMPONI®**, em combinação com metotrexato, também demonstrou reduzir a taxa de progressão do dano articular, conforme avaliação por raio-X, melhorar a função física e a qualidade de vida relacionada à saúde.

**SIMPONI®** pode ser usado em pacientes previamente tratados com um ou mais inibidor(es) de TNF.

**Artrite psoriásica:**

**SIMPONI®**, isoladamente ou em combinação com MTX, é indicado para:

O tratamento de artrite psoriásica ativa em pacientes adultos, quando a resposta à terapia prévia com DMARD foi inadequada. **SIMPONI®** também demonstrou melhorar a função física e a qualidade de vida relacionada à saúde.

**Espondilite anquilosante:**

**SIMPONI®** é indicado para:

O tratamento da espondilite anquilosante ativa em pacientes adultos quando a resposta à terapia convencional foi inadequada. **SIMPONI®** também demonstrou melhorar a função física e a qualidade de vida relacionada à saúde.

**Espondiloartrite axial não radiográfica:**

**SIMPONI®** é indicado para:

• Reduzir os sinais e sintomas;

• Melhorar a mobilidade da coluna vertebral;

• Melhorar a função física;

• Melhorar a saúde em relação à qualidade de vida;

em pacientes adultos com espondiloartrite axial não radiográfica ativa e grave com sinais objetivos de inflamação, conforme indicado pela elevação da proteína C-reativa (PCR) e/ou evidência por ressonância magnética (MRI), os quais apresentaram uma resposta inadequada ou intolerância a medicamentos anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs).

**Colite ulcerativa:**

**SIMPONI®** é indicado em pacientes adultos com colite ulcerativa ativa de moderada a grave, que sejam intolerantes ou que tenham tido uma resposta inadequada às terapias convencionais incluindo aminosalicilatos orais, corticosteroides orais, azatioprina ou 6-mercaptopurina para:

- Induzir e manter a resposta clínica;
- Melhorar a aparência endoscópica da mucosa durante a indução;
- Induzir a remissão clínica;
- Alcançar e manter a remissão clínica em pacientes que respondem à terapia de indução.

## 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

**Artrite reumatoide:** A eficácia e segurança de **SIMPONI®** foram avaliadas em três estudos multicêntricos, randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo em mais de 1.500 pacientes ≥ 18 anos de idade com AR moderada a gravemente ativa e diagnosticada segundo os critérios do American College of Rheumatology (ACR) pelo menos 3 meses antes da triagem. Os pacientes tinham, pelo menos, 4 articulações dolorosas e 4 edemaciadas. **SIMPONI®** foi administrado subcutaneamente nas doses de 50 mg ou 100 mg, com ou sem MTX, a cada 4 semanas. Dados de eficácia controlados por placebo foram coletados e analisados até a semana 24.

O estudo GO-FORWARD avaliou 444 pacientes com AR ativa apesar de receberem uma dose estável de, pelo menos, 15 mg/semana de MTX e que não haviam sido previamente tratados com um agente anti-TNF. Os pacientes foram randomizados para receber placebo + MTX (n = 133), **SIMPONI®** 50 mg + MTX (n = 89), **SIMPONI®** 100 mg + MTX (n = 89) ou monoterapia com 100 mg de **SIMPONI®** + placebo (n = 133).

O estudo GO-AFTER avaliou 445 pacientes que haviam sido previamente tratados com um ou mais agentes anti-TNF: adalimumabe, etanercepte ou infliximabe. Os pacientes foram randomizados para receber placebo (n = 150), **SIMPONI®** 50 mg (n = 147) ou **SIMPONI®** 100 mg (n = 148). Foi permitido que os pacientes continuassem a utilizar uma terapia concomitante com droga antirreumática modificadora da doença (DMARD), MTX, sulfassalazina e/ou hidroxicloroquina durante o estudo. A descontinuação de terapias anti-TNF anteriores pode ter ocorrido por motivos incluindo falta de eficácia (59%), intolerância (17%) e/ou outros motivos que não a segurança e a eficácia (39%).

O estudo GO-BEFORE avaliou 637 pacientes com AR ativa sem tratamento prévio com MTX e não tratados previamente com um agente anti-TNF. Os pacientes foram randomizados para receber placebo + MTX (n = 160), **SIMPONI®** 50 mg + MTX (n = 159), **SIMPONI®** 100 mg + MTX (n = 159) ou monoterapia com 100 mg de **SIMPONI®** + placebo (n = 159). No caso dos pacientes recebendo MTX, este foi administrado em uma dose de 10 mg/semana começando na Semana 0, que foi aumentada para 20 mg/semana na Semana 8.

O desfecho coprimário do estudo GO-FORWARD e o primário do GO-AFTER foram a porcentagem de pacientes que conseguiram resposta ACR 20 na Semana 14. O outro desfecho coprimário do estudo GO-FORWARD foi a melhora desde o período inicial na pontuação do Questionário de Avaliação de Saúde (HAQ) na Semana 24. O desfecho primário para o estudo GO-BEFORE foi a porcentagem de pacientes que conseguiram resposta ACR 50 na Semana 24. Além dos desfechos primários, foram realizadas avaliações adicionais sobre o impacto do tratamento de **SIMPONI®** nos sinais e sintomas de artrite, função física e qualidade de vida relacionada à saúde.

Os principais resultados para a dose de 50 mg são mostrados nas Tabelas 1, 2 e 3 a seguir. Em geral, não foi observada nenhuma diferença clinicamente significativa nas medidas de eficácia entre os esquemas de dosagem de 50 mg e 100 mg de **SIMPONI®**.

**Sinais e sintomas**

Em todos os estudos Fase 3 com AR, uma porcentagem maior de pacientes tratados com **SIMPONI®** conseguiu respostas ACR e Pontuação de Atividade de Doença 28 (DAS28) nas Semanas 14 e 24 do que aqueles dos grupos controle. Foram observadas respostas na primeira avaliação (Semana 4) após a administração inicial de **SIMPONI®**, que se mantiveram até a Semana 24.

**Tabela 1: Principais resultados de eficácia dos estudos GO-FORWARD, GO-AFTER e GO-BEFORE**

| | GO-FORWARD<br>AR ativa apesar de MTX | | GO-AFTER<br>AR ativa, previamente tratada com um ou mais agente(s) anti-TNF | | GO-BEFORE<br>AR ativa, sem tratamento prévio com MTX | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo + MTX | **SIMPONI®** 50 mg + MTX | Placebo | **SIMPONI®** 50 mg | Placebo + MTX | **SIMPONI®** 50 mg + MTX |
| n[a] | 133 | 89 | 150 | 147 | 160 | 159 |
| **Responsivos, % de pacientes** | | | | | | |
| **ACR 20** | | | | | | |
| Semana 14 | 33% | 55%* | 18% | 35%* | NA | NA |
| Semana 24 | 28% | 60%* | 16% | 31%* p = 0,002 | 49% | 62% p = 0,028 |
| **ACR 50** | | | | | | |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Semana 14<br>Semana 24 | 10%<br>14% | 35%*<br>37%* | 7%<br>4% | 15% p = 0,021<br>16%* | NA<br>29% | NA<br>40% p = 0,042[b] |
| **ACR 70** | | | | | | |
| Semana 14<br>Semana 24 | 4%<br>5% | 14% p = 0,008<br>20%* | 2%<br>2% | 10% p = 0,005<br>9% p = 0,009 | NA<br>16% | NA<br>24% p = 0,064 |
| **Resposta DAS28[c]** | | | | | | |
| Semana 14<br>Semana 24 | 52%<br>47% | 74%*<br>74%* | 29%<br>22% | 56%*<br>47%* | NA<br>61% | NA<br>76% p = 0,005 |
| **Remissão de DAS28[c]** | | | | | | |
| Semana 14<br>Semana 24 | 13%<br>15% | 35%*<br>37%* | 6%<br>5% | 14% p = 0,028<br>15% p = 0,006 | NA<br>28% | NA<br>38% p = 0,05 |

[a]: N reflete os pacientes randomizados; o número real de pacientes avaliáveis para cada desfecho pode variar segundo o ponto no tempo.

*: $p \leq 0,001$

[b]: Esse valor de p (50 mg vs. placebo) não deve ser interpretado como tendo implicação de significância estatística, já que o valor de p para a análise primária (grupos combinados de **SIMPONI®** 50 e 100 mg vs. placebo) não foi estatisticamente significativo (p = 0,053) e uma abordagem hierárquica foi utilizada para as análises estatísticas.

[c]: Usando PCR.

NA: Não aplicável, já que os dados não foram coletados na Semana 14 nesse estudo.

Nos estudos GO-FORWARD e GO-AFTER, todos os componentes individuais dos critérios de resposta ACR [número de articulações dolorosas e edemaciadas, avaliação da dor segundo o paciente, avaliação global da atividade da doença segundo o paciente e o médico, índice de incapacidade (segundo medição por HAQ) e PCR] foram significativamente melhores nos pacientes tratados com **SIMPONI®** em comparação com os do controle ($p < 0,001$). Os resultados dos componentes dos critérios da resposta ACR são mostrados na Tabela 2.

**Tabela 2: Melhora em % nos componentes da Resposta ACR nos estudos clínicos em AR GO-FORWARD, GO-AFTER e GO-BEFORE**

| | GO-FORWARD<br>AR ativa apesar de MTX | | GO-AFTER<br>AR ativa, previamente tratada com um ou mais agente(s) anti-TNF | | GO-BEFORE<br>AR ativa, sem tratamento prévio com MTX | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo + MTX | **SIMPONI®** 50 mg + MTX* | Placebo | **SIMPONI®** 50 mg* | Placebo + MTX | **SIMPONI®** 50 mg + MTX |
| n[a] | 133 | 89 | 150 | 147 | 160 | 159 |
| **Número de articulações edemaciadas** | | | | | | |
| Período Inicial<br>Semana 14<br>Semana 24 | 12,0<br>38%<br>32% | 13,0<br>62%<br>72% | 14<br>20%<br>1% | 15<br>44%<br>33% | 11<br>NA<br>67% | 13<br>NA<br>76% (p = 0,127) |
| **Número de articulações dolorosas** | | | | | | |
| Período Inicial<br>Semana 14<br>Semana 24 | 21,0<br>30%<br>21% | 26,0<br>60%<br>62% | 26<br>6%<br>-7% | 28<br>34%<br>29% | 26<br>NA<br>57% | 26<br>NA<br>67% (p = 0,023) |
| **Avaliação de dor segundo o paciente** | | | | | | |
| Período Inicial<br>Semana 14<br>Semana 24 | 5,7<br>18%<br>15% | 6,1<br>55%<br>50% | 7,1<br>12%<br>4% | 7,0<br>25%<br>25% | 7<br>NA<br>44% | 7<br>NA<br>52% (p = 0,028) |
| **Avaliação global da atividade da doença segundo o paciente** | | | | | | |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Período Inicial | 5,3 | 6,0 | 6,7 | 6,8 | 6 | 6 |
| Semana 14 | 15% | 45% | 8% | 29% | NA | NA |
| Semana 24 | 17% | 48% | 2% | 22% | 37% | 50% (p = 0,042) |
| **Avaliação global da atividade da doença segundo o médico** | | | | | | |
| Período Inicial | 5,7 | 6,1 | 6,3 | 6,5 | 6 | 6 |
| Semana 14 | 35% | 55% | 12% | 38% | NA | NA |
| Semana 24 | 39% | 62% | 10% | 35% | 63% | 67% (p = 0,206) |
| **Pontuação HAQ** | | | | | | |
| Período Inicial | 1,25 | 1,38 | 1,75 | 1,63 | 1,50 | 1,50 |
| Semana 14 | 10% | 29% | 0% | 13% | NA | NA |
| Semana 24 | 7% | 31% | 0% | 11% | 37% | 44% (p = 0,141) |
| **PCR (mg/dL)** | | | | | | |
| Período Inicial | 0,8 | 1,0 | 1,0 | 0,9 | 1,4 | 1,3 |
| Semana 14 | 2% | 44% | 0% | 37% | NA | NA |
| Semana 24 | 0% | 39% | 0% | 15% | 43% | 57% (p = 0,002) |
| *: p ≤ 0,001 para todas as comparações. | | | | | | |
| [a]: N reflete os pacientes randomizados; o número real de pacientes avaliáveis para cada desfecho pode variar segundo o ponto no tempo. | | | | | | |
| NA: Não aplicável, já que não houve coleta de dados na Semana 14 nesse Estudo. | | | | | | |

No estudo GO-AFTER, a porcentagem de pacientes que conseguiu uma resposta ACR 20 foi maior para pacientes recebendo **SIMPONI®** 50 mg do que os tratados com placebo, independentemente do motivo relatado para a descontinuação de uma ou mais terapias anti-TNF prévias. Essa diferença foi estatisticamente significativa para pacientes que relataram descontinuação de uma ou mais terapias anti-TNF anteriores por falta de eficácia. Nesse grupo de pacientes, 35% dos tratados com **SIMPONI®** 50 mg versus 18% do grupo de controle conseguiram uma ACR 20 na Semana 14 (p = 0,009). Na Semana 24, as porcentagens foram de 29% em comparação com 16%, respectivamente (p = 0,035).

**Função física e qualidade de vida relacionada à saúde**

A função física e a incapacidade foram avaliadas como um desfecho distinto nos estudos GO-FORWARD e GO-AFTER, usando o índice de incapacidade HAQ. Nesses estudos, **SIMPONI®** demonstrou melhora clínica e estatisticamente significativas HAQ em comparação com o controle do Período Inicial até a Semana 24 (ver Tabela 3).

**Tabela 3: Melhora em HAQ dos estudos GO-FORWARD e GO-AFTER**

| | GO-FORWARD<br>AR ativa apesar de MTX | | GO-AFTER<br>AR ativa, previamente tratada com um ou mais agentes anti-TNF | |
|---|---|---|---|---|
| | Placebo + MTX | **SIMPONI®** 50 mg + MTX [b] | Placebo | **SIMPONI®** 50 mg[b] |
| n[a] | 133 | 89 | 150 | 147 |
| **Pontuação inicial de HAQ** | | | | |
| Média ± DP | 1,32 ± 0,70 | 1,41 ± 0,69 | 1,63 ± 0,63 | 1,58 ± 0,65 |
| Mediana | 1,25 | 1,38 | 1,75 | 1,63 |
| **Melhora no HAQ** | | | | |
| Semana 14 Média ± DP | 0,16 ± 0,49 | 0,42 ± 0,38 | NA | NA |
| Mediana | 0,13 | 0,38[b] | NA | NA |
| Semana 24 Média ± DP | 0,13 ± 0,58 | 0,47 ± 0,55 | 0,03 ± 0,50 | 0,23 ± 0,50 |
| Mediana | 0,13 | 0,38 | 0,00 | 0,13 |

[a]: N reflete os pacientes randomizados; o número real de pacientes avaliáveis quanto a cada desfecho pode variar na linha do tempo.
[b]: p < 0,001
NA: Não aplicável, já que esses dados não foram coletados na Semana 14 nesse estudo.

No GO-FORWARD, foram demonstradas melhoras clínicas e estatisticamente significativas na qualidade de vida relacionada à saúde segundo a avaliação pela pontuação de componente físico do SF-36 em pacientes tratados com **SIMPONI®** versus placebo. No GO-FORWARD e GO-AFTER foram observadas melhoras estatisticamente significativas em produtividade autorrelatada e na fadiga pela avaliação funcional de escala de fadiga de terapia com doença crônica (FACIT-F).

**Artrite psoriásica:** A segurança e eficácia de **SIMPONI®** foram avaliadas em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo (GO-REVEAL) em 405 pacientes adultos com AP ativa (≥ 3 articulações edemaciadas e ≥ 3 articulações dolorosas) apesar de terapia com anti-inflamatório não-esteroidal (AINE) ou DMARD. Os pacientes desse estudo haviam sido diagnosticados com AP há pelo menos 6 meses, com uma lesão de pele psoriásica com diâmetro de pelo menos 2 cm. Foram inscritos pacientes de cada subtipo de artrite psoriásica, incluindo artrite poliarticular sem nódulos reumatoides (43%), artrite periférica assimétrica (30%), artrite na articulação interfalangeana distal (15%), espondilite com artrite periférica (11%) e artrite mutilante (1%). Não foi permitido tratamento prévio com agente anti-TNF. **SIMPONI®** foi administrado subcutaneamente em doses de 50 mg ou 100 mg, com ou sem MTX, a cada 4 semanas. Os pacientes foram designados aleatoriamente para receber placebo (n = 113), **SIMPONI®** 50 mg (n = 146) e **SIMPONI®** 100 mg (n = 146). O desfecho primário foi a porcentagem de pacientes conseguindo resposta ACR 20 na Semana 14. Os dados de eficácia controlados por placebo foram coletados e analisados até a Semana 24.

Os principais resultados para a dose de 50 mg são mostrados na Tabela 4 a seguir. Em geral, não foi observada nenhuma diferença clinicamente significativa nas medidas de eficácia entre os esquemas de dosagem de 50 mg e 100 mg do **SIMPONI®**.

**Tabela 4: Principais resultados de eficácia do estudo GO-REVEAL**

| | Placebo | **SIMPONI®** 50 mg* |
|---|---|---|
| N[a] | 113 | 146 |
| **Responsivos, % de pacientes** | | |
| **ACR 20** | | |
| Semana 14 | 9% | 51% |
| Semana 24 | 12% | 52% |
| **ACR 50** | | |
| Semana 14 | 2% | 30% |
| Semana 24 | 4% | 32% |
| **ACR 70** | | |
| Semana 14 | 1% | 12% |
| Semana 24 | 1% | 19% |
| **DAS28** | | |
| Semana 14 | 24% | 66% |
| Semana 24 | 24% | 64% |
| **PASI 75[b]** | | |
| Semana 14 | 3% | 40% |
| Semana 24 | 1% | 56% |
| | | |
| **Pontuação inicial de HAQ** | | |
| Média ± DP | 1,03 ± 0,55 | 0,98 ± 0,65 |
| Mediana | 1,00 | 1,00 |

| | | Placebo | **SIMPONI**® 50 mg* |
|---|---|---|---|
| **Melhora em HAQ** | | | |
| Semana 14 | Média ± DP | 0,04 ± 0,44 | 0,31 ± 0,50 |
| Mediana | | 0,00 | 0,25 |
| Semana 24 | Média ± DP | -0,01 ± 0,49 | 0,33 ± 0,55 |
| Mediana | | 0,00 | 0,25 |

*: p < 0,05 para todas as comparações; os cálculos do valor de p são baseados em comparações dos valores medianos para variáveis contínuas.

[a]: N reflete os pacientes randomizados; o número real de pacientes avaliáveis quanto a cada desfecho pode variar na linha do tempo.

[b]: Baseado no subconjunto de pacientes com ≥ 3% envolvimento de BSA no Período Inicial.

Foram observadas melhoras nas principais medições de atividade de doença na primeira avaliação (Semana 4) após a administração inicial de **SIMPONI**® e foram mantidas até a Semana 24. Respostas semelhantes de ACR 20 na semana 14 foram observadas em pacientes com diferentes subtipos de AP, incluindo artrite poliarticular sem nódulos reumatoides, artrite periférica assimétrica, artrite na articulação interfalangeana distal e espondilite com artrite periférica. O número de pacientes com artrite mutilante foi pequeno demais para permitir uma avaliação significativa. As respostas observadas nos grupos tratados com **SIMPONI**® foram semelhantes em pacientes recebendo e não recebendo MTX concomitante.

Foram observadas melhoras nos parâmetros da atividade periférica característica da artrite psoriásica (por exemplo, número de articulações edemaciadas, número de articulações dolorosas, dactilite e entesite) nos pacientes tratados com **SIMPONI**®. De modo semelhante, os tratados com **SIMPONI**® também demonstraram melhora significativa na psoríase de pele e unhas, segundo a avaliação pelo Índice de Gravidade e Extensão da Psoríase (PASI), alteração percentual desde o período inicial no Índice de Gravidade da Psoríase nas Unhas (NAPSI) e melhora na Avaliação Global pelo Médico da unha (PGA).

O tratamento com **SIMPONI**® resultou em melhora significativa na função física segundo a avaliação do HAQ, assim como melhoras significativas na qualidade de vida relacionada à saúde, segundo a avaliação pelos escores resumidos de componentes físicos e mentais do SF-36. A produtividade autorrelatada teve uma melhora significativa e o tempo ausente do trabalho pelos cuidadores foi significativamente reduzido.

**Espondilite anquilosante:** A segurança e eficácia de **SIMPONI**® foram avaliadas em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo (GO-RAISE) em 356 pacientes adultos com espondilite anquilosante ativa (definida como um escore de Índice de Atividade de Espondilite Anquilosante de Bath (BASDAI) ≥ 4 e uma pontuação na escala visual analógica (VAS) para dor total nas costas de ≥ 4, em uma escala de 0 a 10 cm). Os pacientes recrutados nesse estudo tinham sintomas de doença ativa apesar de terapia atual ou prévia com AINE ou DMARD e não haviam recebido tratamento prévio com anti-TNF. Os pacientes com anquilose completa da coluna foram excluídos da participação do estudo. **SIMPONI**® foi administrado subcutaneamente em doses de 50 mg ou 100 mg a cada 4 semanas. Os pacientes foram randomizados aleatoriamente para receber placebo (n = 78), **SIMPONI**® 50 mg (n = 138) e **SIMPONI**® 100 mg (n = 140). O desfecho primário foi a porcentagem de pacientes que conseguiram uma melhora de 20% nos critérios de resposta para Avaliação da Espondilite Anquilosante (ASAS 20) na Semana 14. Os dados de eficácia controlados por placebo foram coletados e analisados até a Semana 24.

Os principais resultados para a dose de 50 mg são mostrados na Tabela 5 a seguir. Em geral, não foi observada nenhuma diferença clinicamente significativa nas medidas de eficácia entre os esquemas de dosagem com 50 mg e 100 mg de **SIMPONI**®.

**Tabela 5: Principais resultados de eficácia do estudo GO-RAISE**.

| | Placebo | **SIMPONI**® 50 mg* |
|---|---|---|
| N[a] | 78 | 138 |
| **Responsivos, % de pacientes** | | |
| **ASAS 20** | | |
| Semana 14 | 22% | 59% |
| Semana 24 | 23% | 56% |

| | Placebo | **SIMPONI®** 50 mg* |
|---|---|---|
| **ASAS 40** | | |
| Semana 14 | 15% | 45% |
| Semana 24 | 15% | 44% |
| **ASAS 5/6** | | |
| Semana 14 | 8% | 50% |
| Semana 24 | 13% | 49% |
| **BASDAI 50** | | |
| Semana 14 | 15% | 46% |
| Semana 24 | 15% | 51% |
| **BASDAI 70** | | |
| Semana 14 | 5% | 29% |
| Semana 24 | 8% | 30% |
| **BASDAI 90** | | |
| Semana 14 | 1% | 10% |
| Semana 24 | 1% | 15% |
| | | |
| **BASFI (0-10): alteração mediana desde o período inicial** | | |
| Período Inicial, (mediana) | 4,9 | 5,0 |
| Semana 14 | 0,1 | -1,4 |
| Semana 24 | 0,4 | -1,6 |

*: $p \leq 0{,}001$ para todas as comparações com exceção de BASDAI 90 na Semana 14, em que $p = 0{,}017$.

[a]: N reflete os pacientes randomizados; o número real de pacientes avaliáveis quanto a cada desfecho pode variar na linha do tempo.

Comparado com o placebo, o tratamento com **SIMPONI®** resultou em uma melhora significativa nos sinais e sintomas, conforme demonstrado pelos escores ASAS e BASDAI nas Semanas 14 e 24. Os pacientes tratados com **SIMPONI®** conseguiram uma melhora significativamente maior em todos os componentes de ASAS 20 em comparação ao placebo. Foram observadas melhoras nas principais medidas de atividade da doença na primeira avaliação (Semana 4) após a administração inicial de **SIMPONI®**, mantidas até a Semana 24. Foi observada uma eficácia consistente em pacientes, independentemente do antígeno HLA-B27 ou níveis iniciais de PCR, segundo avaliação pelas respostas ASAS 20 na Semana 14. Uma porcentagem maior de pacientes tratados com **SIMPONI®** atingiu um nível baixo de atividade da doença (definido como um valor < 2 em uma escala de 0-10 cm em cada um dos quatro parâmetros de resposta ASAS 20) na semana 14 (23%) em comparação com os pacientes tratados com placebo (5%, $p < 0{,}001$), mantida até a Semana 24.

O tratamento com **SIMPONI®** resultou em melhoras significativas na função física, conforme avaliado pelas alterações desde o período inicial no Índice Funcional de Espondilite Anquilosante de Bath (BASFI) nas Semanas 14 e 24. A melhora mediana em BASFI na Semana 14 foi de 1,4 no grupo que recebeu 50 mg de **SIMPONI®**, em comparação com agravamento de 0,1 no grupo placebo ($p < 0{,}001$). A melhora na função física foi mantida até a Semana 24 nos pacientes tratados com **SIMPONI®**. A qualidade de vida relacionada à saúde, conforme medição pela pontuação do componente físico do SF-36, também teve uma melhora significativa nas Semanas 14 e 24. Melhoras significativas também foram observadas no sono (segundo medição pelo Questionário de Avaliação do Sono de Jenkins) e produtividade autorrelatada.

**Espondiloartrite axial não radiográfica:** A segurança e eficácia de **SIMPONI®** 50 mg foram avaliadas em um estudo (GO AHEAD) multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo controlado (até a Semana 16), avaliando o tratamento com **SIMPONI®** 50 mg administrado por via subcutânea a cada 4 semanas em 197 pacientes adultos com espondiloartrite axial não radiográfica ativa grave (definidos como aqueles pacientes que estavam de acordo com os critérios ASAS de classificação de espondiloartrite axial, mas não estavam de acordo com os critérios modificados de New York para espondilite anquilosante). Na Semana 16, os pacientes iniciaram um período aberto em que todos receberam **SIMPONI®** 50 mg administrado por via subcutânea a cada 4 semanas até a Semana 48 com avaliações de eficácia realizadas até a Semana 52 e acompanhamento de segurança até a Semana

60. Aproximadamente 93% dos pacientes que estavam recebendo **SIMPONI®** no início da fase de extensão aberta (Semana 16) permaneceram em tratamento até o final do estudo (Semana 52).

Os pacientes incluídos neste estudo apresentavam doença ativa, definida como um BASDAI ≥ 4 cm e uma VAS para dor nas costas total de ≥ 4 cm, cada um em uma escala de 0 a 10 cm, e que apresentaram uma resposta inadequada ao tratamento com AINE ou eram intolerantes ao tratamento com AINE.

Os pacientes que apresentavam sacroileíte bilateral Grau 2 ou sacroileíte unilateral Grau 3 ou Grau 4 nas radiografias convencionais, foram excluídos do estudo. Os pacientes que receberam previamente bloqueadores TNF-alfa ou quaisquer agentes biológicos, também foram excluídos do estudo.

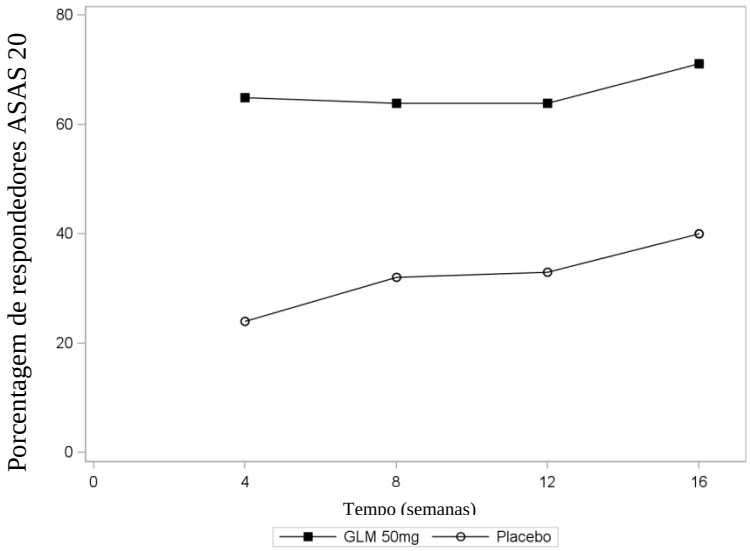
Os pacientes foram distribuídos randomicamente para placebo (n = 100) ou **SIMPONI®** 50 mg (n = 97). O desfecho primário foi a resposta ASAS 20 na Semana 16. Os principais desfechos secundários incluíram resposta ASAS 40 na Semana 16, resposta BASDAI 50 na Semana 16, remissão parcial ASAS na Semana 16, e mudança na pontuação MRI para articulações sacroilíacas no Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) do basal até a Semana 16.

As análises foram realizadas em ambas as populações Todos Tratados (TT, N = 197) e Sinais Objetivos de Inflamação (SOI, N = 158). A população SOI foi definida por PCR elevado acima do limite superior da normalidade e/ou evidências atuais de sacroileíte na ressonância magnética basal.

**Redução dos sinais e sintomas**

O tratamento com **SIMPONI®** 50 mg resultou em melhora nos sinais e sintomas como demonstrada nos desfechos principais na Semana 16 (Tabela 6). Uma proporção significativamente maior dos pacientes atingiram ASAS 20, ASAS 40, ASAS 5/6 e BASDAI 50 no grupo **SIMPONI®** 50 mg, em comparação ao placebo ($p < 0,0001$). Além disso, uma proporção significativamente maior dos pacientes atingiram remissão parcial ASAS e ASDAS-C < 1,3 com **SIMPONI®** 50 mg em comparação ao placebo ($p < 0,05$). Melhora significativa em ASAS 20 foi observada desde a primeira avaliação (Semana 4, $p < 0,0001$) após a admnistração inicial de **SIMPONI®** 50 mg (Figura 1).

**Figura 1: Porcentagem de indivíduos que atingiram ASAS 20 - Todos Tratados (TT)**



Resultados significativos para esses mesmos desfechos também foram demonstrados na população SOI (Tabela 6). Melhoras semelhantes em todos os desfechos principais acima foram observadas na Semana de 16 a 52 entre os pacientes que permaneceram no estudo e estavam sendo tratados com **SIMPONI®** 50 mg nas populações TT e SOI.

**Tabela 6: Porcentagem de pacientes com espondiloartrite axial não radiográfica com respostas ASAS, BASDAI e ASDAS-C; pacientes randomizados e tratados**

| **TT** | **Placebo (N=100)** | **SIMPONI® 50 mg (N=97)** |
|---|---|---|
| **ASAS 20 (% respondedores)** | | |
| Semana 16 | 40% | 71%** |
| **ASAS 40 (% respondedores)** | | |
| Semana 16 | 23% | 57%** |
| **ASAS remissão parcial (%respondedores)** | | |
| Semana 16 | 18% | 33%* |
| **ASAS 5/6[a] (%respondedores)** | | |
| Semana 16 | 23% | 54%** |
| **BASDAI 50 (%respondedores)** | | |
| Semana 16 | 30% | 58%** |
| **ASDAS-C[ab] < 1,3 (%respondedores)** | | |
| Semana 16 | 13% | 33%* |
| | | |
| **SOI** | **Placebo (N=80)** | **SIMPONI® 50 mg* (N=78)** |
| **ASAS 20 (% respondedores)** | | |
| Semana 16 | 38% | 77% ** |
| **ASAS 40 (% respondedores)** | | |
| Semana 16 | 23% | 60%** |
| **ASAS remissão parcial (% respondedores)** | | |
| Semana 16 | 19% | 35%* |
| **ASAS 5/6 [a] (% respondedores)** | | |
| Semana 16 | 23% | 63%** |
| **BASDAI 50 (% respondedores)** | | |
| Semana 16 | 29% | 59%** |
| **ASDAS-C[ab] < 1,3 (% respondedores)** | | |
| Semana 16 | 16% | 35%* |

- $p < 0,05$ para comparação de **SIMPONI®** 50 mg versus placebo.

** $p < 0,0001$ para comparação de **SIMPONI®** 50 mg versus placebo.

[a] Não controlado por erro de Tipo I.

[b] Pontuação da atividade da doença espondilite anquilosante pela proteína C-reativa (TT Placebo, N = 90; TT **SIMPONI®** 50 mg, N = 88; SOI Placebo, N = 71; SOI **SIMPONI®** 50 mg, N = 71).

Resposta ASAS 20 (Anderson et al, 2001) foi definida como:
(1) Uma melhora de ≥ 20% do basal e uma melhora absoluta do basal de pelo menos 1 em uma escala de 0 a 10 cm em pelo menos 3 dos 4 seguintes domínios: avaliação global do paciente, avaliação da dor (dor nas costas total), pontuação BASFI, ou inflamação (média de 2 questões do BASDAI relativa à rigidez matinal);
(2) Ausência de deterioração em relação ao basal (deterioração definida como ≥ 20% de agravamento e agravamento absoluto de pelo menos 1 em uma escala de 0 a 10 cm) no potencial domínio restante.
ASAS 40: é definido como uma melhora ≥ 40% de 3 de 4 domínios, com uma melhora absoluta de, pelo menos, 2 em uma escala de 0 a 10 cm, e ausência de agravamento no domínio restante.
ASAS Remissão Parcial: cada um dos 4 domínios de ASAS 20 tem uma pontuação inferior a 2
ASAS 5/6 que é definido como 20% ou mais de melhora em qualquer 5 dos 6 domínios de dor nas costas total (VAS), escore global do paciente (VAS), função (BASFI), rigidez matinal (média das 2 últimas questões de BASDAI), proteína C-reativa e medição de flexão lateral lombar;
BASDAI: auto-avaliação individual usando VAS (0 a 10 cm) com os seguintes critérios: fadiga, dor na coluna, dor nas articulações, entesite, rigidez matinal qualitativa e rigidez matinal quantitativa.

Pacientes tratados com **SIMPONI®** 50 mg alcançaram melhoras significativamente maiores em comparação ao placebo nas populações TT e SOI de Avaliação Global do Paciente, total de dor nas costas, inflamação, dor noturna nas costas, proteína C reativa, e ASDAS-PCR (Tabela 7). Melhoras semelhantes nestes desfechos foram observadas na Semana 52 entre os pacientes que permaneceram no estudo e foram tratados com **SIMPONI®** 50 mg nas populações TT e SOI.

**Tabela 7:** **Estudo de espondiloartrite axial não radiográfica: melhora nos sinais e sintomas; pacientes randomizados e tratados**

| **TT** | **Placebo** | **SIMPONI® 50 mg** | **valor p** |
|---|---|---|---|
| **Avaliação Global do Paciente da atividade da doença[a] (cm): mudança a partir do basal** | | | |
| N[b] | 96 | 93 | |
| Basal (mediana) | 6,4 | 7,3 | |
| Semana 16 (mediana) | -1,1 | -4,2 | |
| Semana16 (média ± EP) | -1,5 ± 0,3 | -3,7 ± 0,3 | p<0,0001 |
| **Dor nas costas total[a] (cm): mudança a partir do basal** | | | |
| N[b] | 97 | 93 | |
| Basal (mediana) | 6,4 | 7,2 | |
| Semana 16 (mediana) | -1,5 | -4,2 | |
| Semana16 (média ± EP) | -2,0 ± 0,3 | -4,1 ± 0,3 | p<0,0001 |
| **Inflamação[a,c] (cm): mudança a partir do basal na rigidez matinal** | | | |
| N[b] | 96 | 93 | |
| Basal (mediana) | 5,8 | 7,1 | |
| Semana 16 (mediana) | -1,3 | -4,0 | |
| Semana16 (média ± EP) | -1,8 ± 0,2 | -3,8 ± 0,2 | p<0,0001 |
| **Dor noturna nas costas[a] (cm): mudança a partir do basal** | | | |
| N[b] | 97 | 93 | |
| Basal (mediana) | 6,5 | 7,8 | |
| Semana 16 (mediana) | -0,7 | -5,2 | |
| Semana16 (média ± EP) | -1,7 ± 0,3 | -4,4 ± 0,3 | p<0,0001 |
| **Proteína C-reativa[d] (mg/dL): mudança a partir do basal** | | | |
| N[b] | 91 | 88 | |
| Basal (mediana) | 0,5 | 0,4 | |
| Semana 16 (mediana) | 0,0 | -0,0 | |
| Semana16 (média ± EP) | -0,4 ± 0,2 | -1,0 ± 0,2 | p=0,0003 |
| **ASDAS-PCR pontuação: mudança a partir do basal** | | | |
| N[b] | 90 | 88 | |
| Basal (mediana) | 3,3 | 3,5 | |
| Semana 16 (mediana) | -0,6 | -1,7 | |
| Semana16 (média ± EP) | -0,6 ± 0,1 | -1,7 ± 0,1 | p<0,0001 |
| | | | |
| **SOI** | **Placebo** | **SIMPONI® 50 mg** | **valor p** |
| **Avaliação Global do Paciente da atividade da doença[a] (cm): mudança a partir do basal** | | | |
| N[b] | 77 | 76 | |
| Basal (mediana) | 6,6 | 7,4 | |
| Semana 16 (mediana) | -0,8 | -4,4 | |
| Semana16 (média ± EP) | -1,4 ± 0,4 | -3,9 ± 0,4 | p<0,0001 |
| **Dor nas costas total[a] (cm): mudança a partir do basal** | | | |
| N[b] | 78 | 76 | |
| Basal (mediana) | 6,5 | 7,3 | |
| Semana 16 (mediana) | -1,3 | -4,4 | |
| Semana16 (média ± EP) | -1,9 ± 0,3 | -4,2 ± 0.3 | p<0,0001 |
| **Inflamação[a,c] (cm): mudança a partir do basal na rigidez matinal** | | | |
| N[b] | 77 | 76 | |
| Basal (mediana) | 5,9 | 6,9 | |
| Semana 16 (mediana) | -1,3 | -4,0 | |
| Semana16 (média ± EP) | -1,7 ± 0,3 | -4,0 ± 0,3 | p<0,0001 |
| **Dor noturna nas costas[a] (cm): mudança a partir do basal** | | | |
| N[b] | 78 | 76 | |
| Basal (mediana) | 6,8 | 7,9 | |
| Semana 16 (mediana) | -0,8 | -5,6 | |
| Semana16 (média ± EP) | -1,8 ± 0,3 | -4,7 ± 0,3 | p<0,0001 |
| **Proteína C-reativa[d] (mg/dL): mudança a partir do basal** | | | |
| N[b] | 72 | 71 | |
| Basal (mediana) | 0,8 | 0,7 | |
| Semana 16 (mediana) | 0,0 | -0,4 | |
| Semana16 (média ± EP) | -0,50 ± 0,2 | -1,2 ± 0,2 | p=0,0004 |
| **ASDAS-PCR pontuação: mudança a partir do basal** | | | |
| N[b] | 71 | 71 | |
| Basal (mediana) | 3,4 | 3,6 | |
| Semana 16 (mediana) | -0,5 | -2,0 | |
| Semana16 (média ± EP) | -0,6 ± 0,1 | -1,8 ± 0,1 | p<0,0001 |

[a] Escala Visual Analógica (com 0 = “melhor” e 10 = “pior”). A diminuição/negativação da pontuação é indicativo de melhora.
[b] N reflete a quantidade de pacientes no basal e dados na Semana 16.
[c] Média das 2 últimas questões das 6 questões BASDAI.
[d] Faixa normal 0-0,9 mg/dL.
EP = Erro Padrão

ASDAS-PCR: Índice da pontuação da atividade da doença espondilite anquilosante contendo PCR

A entesite foi avaliada pelo índice de pontuação MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score). A melhora média estatisticamente significativa em relação ao basal pelo índice de pontuação MASES na Semana 16 foi demonstrada na população TT (Tabela 8). Respostas similares de MASES foram observadas na Semana 24 e na Semana 52 entre os pacientes que permaneceram no estudo e tratados com **SIMPONI®** 50 mg nas populações TT e SOI.

**Tabela 8: Estudo espondiloartrite axial não radiográfica: Pontuação Entesite: pacientes randomizados e tratados**

| **TT** | **Placebo** | **SIMPONI® 50 mg** | **valor p** |
|---|---|---|---|
| **Índice MASES (faixa 0-13): mudança a partir do basal** | | | |
| N[a] | 97 | 92 | |
| Basal (mediana) | 2,0 | 2,0 | |
| Semana 16 (mediana) | 0,0 | -1,0 | |
| Semana16 (média ± EP) | -0,7 ± 0,3 | -1,4 ± 0,3 | p=0,0302 |
| | | | |
| **SOI** | **Placebo** | **SIMPONI®50 mg** | **valor p** |
| **Índice MASES (faixa 0-13): mudança a partir do basal** | | | |
| N[a] | 77 | 75 | |
| Basal (mediana) | 2,0 | 2,0 | |
| Semana 16 (mediana) | 0,0 | -1,0 | |
| Semana16 (média ± EP) | -0,8 ± 0,3 | -1,4 ± 0,3 | NS |

[a] N reflete a quantidade de pacientes no basal e dados na Semana 16.
MASES: Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score: Há 13 locais que estão sendo medidos. Todos os locais são classificados como 0 ou 1 (0-não doloroso, 1-doloroso). MASES é a soma de todas as pontuações dos locais (de 0 a 13).
EP = Erro Padrão
NS = Não significativo

**Melhora na variação de movimento**

Variação de movimento e mobilidade da coluna vertebral foi avaliada por BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) e na expansão da parede torácica no início do estudo e na Semana 16. Melhora média estatisticamente significativa em BASMI foi observada na Semana 16 no grupo **SIMPONI®** 50 mg, comparado ao grupo placebo. Melhora estatisticamente significativa na BASMI também foi observada na população SOI no grupo **SIMPONI®** 50 mg em comparação ao grupo placebo (Tabela 9). Melhoras similares de BASMI foram observadas na Semana 24 e na Semana 52 entre os pacientes que permaneceram no estudo e tratados com **SIMPONI®** 50 mg nas populações TT e SOI.

**Tabela 9: Estudo de espondiloartrite axial não radiográfica: Análise da mobilidade da coluna: pacientes randomizados e tratados**

| **TT** | **Placebo** | **SIMPONI® 50 mg** | **valor p** |
|---|---|---|---|
| **BASMI (0-10 cm): mudança a partir do basal** | | | |
| N[a] | 100 | 94 | |
| Basal (mediana) | 2,2 | 2,2 | |
| Semana 16 (mediana) | 0,0 | -0,4 | |
| Semana16 média ± EP) | -0,1 ± 0,1 | -0,5 ± 0,1 | p<0,0001 |
| **Expansão da parede torácica (cm): mudança a partir do basal** | | | |
| N[a] | 97 | 90 | |
| Basal (mediana) | 5,0 | 5,0 | |
| Semana 16 (mediana) | 0,0 | 0,5 | |
| Semana16 (média ± EP) | 0,0 ± 0,2 | 0,3 ± 0,2 | NS |
| | | | |
| **SOI** | **Placebo** | **SIMPONI® 50 mg** | **valor p** |
| **BASMI (0-10 cm): mudança a partir do basal** | | | |
| N[a] | 80 | 77 | |
| Basal (mediana) | 2,0 | 2,2 | |
| Semana 16 (mediana) | 0,0 | -0,4 | |
| Semana16 (média ± EP) | -0,1 ± 0,1 | -0,5 ± 0,1 | p=0,0002 |

| TT | Placebo | SIMPONI® 50 mg | valor p |
|---|---|---|---|
| **BASMI (0-10 cm): mudança a partir do basal** | | | |
| N [a] | 100 | 94 | |
| Basal (mediana) | 2,2 | 2,2 | |
| Semana 16 (mediana) | 0,0 | -0,4 | |
| Semana16 média ± EP) | -0,1 ± 0,1 | -0,5 ± 0,1 | p<0,0001 |
| **Expansão da parede do peito (cm): mudança a partir do basal** | | | |
| N [a] | 78 | 73 | |
| Basal (mediana) | 4,6 | 5,0 | |
| Semana 16 (mediana) | 0,0 | 0,3 | |
| Semana16 (média ± EP) | 0,0 ± 0,2 | 0,3 ± 0,2 | NS |

[a] N reflete a quantidade de pacientes no basal e dados na Semana 16.
Valores normais de mobilidade da coluna: expansão torácica: >6,5 cm em homen, >4,5 cm em mulheres, idade de 35-45 anos.
EP = Erro Padrão
NS = Não significativo

**Inibição de inflamação em MRI**

As análises na pontuação MRI para as articulações sacroilíacas no SPARCC do basal até a Semana 16 foram realizadas em indivíduos com medições de ressonância magnética no início do estudo e na Semana 16. No grupo de indivíduos que completaram a Semana 16, uma diminuição significativamente maior do valor basal foi observada para os indivíduos que receberam **SIMPONI®** 50 mg em comparação àqueles que receberam placebo (p <0,0001). Resultados estatisticamente significativos também foram observados na população SOI (Tabela 10).

**Tabela 10: Inibição da inflamação em articulações sacroiliacas medida por MRI**
**Mudança média a partir do basal**

| TT | Placebo (N=87) [a] | SIMPONI® 50 mg (N=74) [a] |
|---|---|---|
| SPARCC [b] Pontuação MRI articulações sacroiliacas | -0,9 | -5,3* [c] |
| **SOI** | **Placebo (N=69) [a]** | **SIMPONI® 50 mg (N=61) [a]** |
| SPARCC Pontuação MRI articulações sacroiliacas | -1,2 | -6,4* [c] |

* p<0,0001 para **SIMPONI®** 50 mg em comparação ao placebo.
[a] N reflete a quantidade de pacientes com dados do período basal e da Semana 16.
[b] Spondyloarthritis Research Consortium of Canada.
[c] Baseado no teste de Mann-Whitney.

**Melhora na função física**

A função física foi avaliada através do BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) no início do estudo e na Semana 16. Pacientes tratados com **SIMPONI®** 50 mg relataram melhoras estatisticamente significativas na função física em comparação ao placebo. Na população SOI, melhora na BASFI na Semana 16 também foi observada no grupo **SIMPONI®** 50 mg, em comparação ao grupo placebo (Tabela 11). Melhoras similares de BASFI foram observadas até a Semana 52, entre os pacientes que permaneceram no estudo e foram tratados com **SIMPONI®** 50 mg nas populações TT e SOI.

**Tabela 11: Estudo de espondiloartrite axial não radiográfica: Análise de melhora em BASFI; pacientes randomizados e tratados**

| TT | Placebo (N=97)[a] | SIMPONI® 50 mg (N=93)[a] | valor p |
|---|---|---|---|
| **BASFI (0-10 cm): mudança a partir do basal** | | | |
| Basal (mediana) | 5,0 | 5,2 | |
| Semana 16 (mediana) | -0,4 | -2,6 | |
| Semana16 média ± EP) | -0,9 ± 0,2 | -2,6 ± 0,2 | p<0,0001 |
| **SOI** | **Placebo (N=78)[a]** | **SIMPONI® 50 mg (N=76)[a]** | **valor p** |
| **BASFI (0-10 cm): mudança a partir do basal** | | | |
| Basal (mediana) | 5,1 | 5,2 | |
| Semana 16 (mediana) | -0,4 | -2,9 | |
| Semana16 média ± EP) | -0,9 ± 0,2 | -2,8 ± 0,3 | p<0,0001 |

[a] N reflete a quantidade de pacientes com dados do período basal e da Semana 16.
EP = Erro Padrão.
Média de 10 questões BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index). Uma pontuação decrescente/negativa é indicativa de melhora no BASFI.

**Melhora na saúde relacionada à qualidade de vida**

A qualidade de vida relacionada à saúde foi medida pelo SF-36 (Short Form Health Survey 36) Sumário de Componentes Físico e Mental, ASQoL (Ankylosing Spondylitis Quality of Life questionnaire), EQ-5D (EuroQoL 5 Dimensions questionnaire) Index Score, EQ-5D Health State Score e WPAI (Work Productivity and Impairment surveys) no início do estudo e na Semana 16 (Tabela 12) e na Semana 52.

Os pacientes tratados com **SIMPONI®** 50 mg apresentaram melhora média estatisticamente significativa a partir do basal na pontuação do sumário do componente físico SF-36 (PCS) em comparação ao placebo na Semana 16 (Tabela 12). A melhoria observada na Semana 16 entre os pacientes tratados com **SIMPONI®** 50 mg continuou nos pacientes que permaneceram no estudo na Semana 52.

Na pontuação SF-36 do sumário do componente mental (MCS), os pacientes tratados com **SIMPONI®** 50 mg apresentaram melhora média estatisticamente significativa a partir do basal em comparação ao placebo na Semana 16 (Tabela 12). A melhoria observada na Semana 16 entre os pacientes tratados com **SIMPONI®** 50 mg continuou nos pacientes que permaneceram no estudo na Semana 52.

Em ASQoL, os pacientes tratados com **SIMPONI®** 50 mg apresentaram melhora média estatisticamente significativa a partir do basal em comparação ao placebo na Semana 16 (Tabela 12). A melhoria observada na Semana 16 entre os pacientes tratados com **SIMPONI®** 50 mg continuou nos pacientes que permaneceram no estudo e na Semana 52.

Na pontuação índice EQ-5D, os pacientes tratados com **SIMPONI®** 50 mg apresentaram melhora média significativamente maior a partir do basal em comparação ao placebo na Semana 16. A melhoria observada na Semana 16 entre os pacientes tratados com **SIMPONI®** 50 mg continuou nos pacientes que permaneceram no estudo na Semana 52.

Na pontuação EQ-5D Health State Score, os pacientes tratados com **SIMPONI®** 50 mg apresentaram melhora média estatisticamente significativa a partir do basal em comparação ao placebo na Semana 16 (Tabela 12). A melhoria observada na Semana 16 entre os pacientes tratados com **SIMPONI®** 50 mg continuou nos pacientes que permaneceram no estudo na Semana 52.

Melhoras médias estatisticamente significativas também foram observadas na população SOI para todas as medidas de qualidade de vida relacionada à saúde acima (Tabela 12). As melhorias observadas na Semana 16 entre os pacientes tratados com **SIMPONI®** 50 mg na população SOI continuaram nos pacientes que permaneceram no estudo na Semana 52.

Produtividade no trabalho e na rotina do lar foi avaliada no início e na Semana 16, como relatado por pesquisas WPAI de medição de Percentual de Tempo de Trabalho Perdico devido à Saúde, Percentual de Incapacidade durante o Trabalho devido à Saúde, Percentual Total de Incapacidade devido à Saúde e Percentual de Incapacidade da Atividade devido à Saúde. Pacientes tratados com **SIMPONI®** 50 mg relataram pioras significativamente maiores na incapacidade total de trabalho e na incapacidade de atividade em comparação ao placebo. Na população SOI, pioras estatisticamente significativas também foram observadas na incapacidade durante o trabalho, incapacidade de trabalho total e na incapacidade de atividade (Tabela 12). As pioras observadas na Semana 16 entre os pacientes tratados com **SIMPONI®** 50 mg nas populações TT e SOI continuaram nos pacientes que permaneceram no estudo na Semana 52.

**Tabela 12: Estudo de espondiloartrite axial não radiográfica: Análise da qualidade de vida relacionada à saúde: pacientes randomizados e tratados**

| TT | Placebo | SIMPONI® 50 mg | valor p |
|---|---|---|---|
| **SF-36 PCS** | | | |
| N [a] | 96 | 91 | |
| Basal | | | |
| Média ± DP | 35,0 ± 8,7 | 32,9 ± 8,1 | |
| Mediana | 35,6 | 33,0 | |
| Semana 16, melhora a partir do basal | | | |
| Média ± EP [b] | 3,7 ± 0,8 | 10,3 ± 0,8 | p<0,0001 |
| Mediana | 2,5 | 9,7 | |
| **SF-36 MCS** | | | |
| N [a] | 96 | 91 | |
| Basal | | | |
| Média ± DP | 41,6 ± 11,1 | 41,1 ± 11,9 | |
| Mediana | 41,4 | 41,7 | |
| Semana 16, melhora a partir do basal | | | |
| Média ± EP [b] | 1,6 ± 1,1 | 5,9 ± 1,1 | p=0,0034 |
| Mediana | 2,0 | 4,9 | |
| **ASQoL** | | | |
| N [a] | 100 | 94 | |
| Basal | | | |
| Média ± DP | 10,2 ± 4,6 | 11,1 ± 4,5 | |
| Mediana | 11,0 | 12,0 | |
| Semana 16, melhora a partir do basal | | | |
| Média ± EP [b] | -1,8 ± 0,5 | -5,2 ± 0,5 | p<0,0001 |
| Mediana | -1,0 | -4,0 | |
| **Pontuação Índice EQ-5D** | | | |
| N [a] | 100 | 94 | |
| Basal | | | |
| Média ± DP | 0,4 ± 0,3 | 0,4 ± 0,3 | |
| Mediana | 0,5 | 0,6 | |
| Semana 16, melhora a partir do basal | | | |
| Média ± EP [b] | 0,1 ± 0,0 | 0,3 ± 0,0 | p<0,0001 |
| Mediana | 0,1 | 0,2 | |
| **Pontuação EQ-5D Health State Score VAS (cm)** | | | |
| N [a] | 100 | 94 | |
| Basal | | | |
| Média ± DP | 5,1 ± 2,1 | 4,5 ± 2,2 | |
| Mediana | 5,0 | 4,5 | |
| Semana 16, melhora a partir do basal | | | |
| Média ± EP [b] | 0,6 ± 0,2 | 2,1 ± 0,2 | p<0,0001 |
| Mediana | 0,0 | 2,0 | |
| **WPAI: Percentual de Trabalho Perdido devido à Saúde** | | | |
| N [a] | 58 | 58 | |
| Basal | | | |
| Média ± DP | 13,4 ± 25,8 | 11,3 ± 24,0 | |
| Mediana | 0 | 0 | |
| Semana 16, melhora a partir do basal | | | |
| Média ± DP [b] | 0,9 ± 27,9 | -5,8 ± 16,3 | NS |
| Mediana | 0 | 0 | |
| **WPAI: Percentual de Incapacidade durante o Trabalho devido à Saúde** | | | |
| N [a] | 58 | 63 | |
| Basal | | | |
| Média ± DP | 49,3 ± 26,4 | 43,7 ± 29,0 | |
| Mediana | 50,0 | 40,0 | |
| Semana 16, melhora a partir do basal | | | |
| Média ± DP [b] | -14,0 ± 28,7 | -22,4 ± 25,8 | NSE |
| Median | -10,0 | -20,0 | |
| **WPAI: Percentual Total de Incapacidade de Trabalho devido à Saúde** | | | |
| N [a] | 57 | 57 | |
| Basal | | | |
| Média ± DP | 53,2 ± 27,1 | 43,0 ± 29,9 | |
| Mediana | 53,9 | 40,0 | |
| Semana 16, melhora a partir do basal | | | |
| Média ± DP [b] | -11,7 ± 28,2 | -21,1 ± 24,7 | p=0,0391 [c] |
| Mediana | -8,0 | -20,0 | |
| **WPAI: Percentual de Compromentimento da Atividade devido à Saúde** | | | |
| N [a] | 100 | 93 | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Basal | | | |
| Média ± DP | 54,4 ± 24,7 | 55,1 ± 25,7 | |
| Mediana | 60,0 | 60,0 | |
| Semana 16, melhora a partir do basal | | | |
| Média ± DP [b] | -8,6 ± 27,6 | -24,9 ± 29,5 | p<0,0001 [c] |
| Mediana | -10,0 | -20,0 | |
| | | | |
| **SOI** | **Placebo** | **SIMPONI® 50 mg** | **valor p** |
| **SF-36 PCS** | | | |
| N [a] | 78 | 74 | |
| Basal | | | |
| Média ± DP | 35,1 ± 8,9 | 33,0 ± 8,3 | |
| Mediana | 35,1 | 33,1 | |
| Semana 16, melhora a partir do basal | | | |
| Média ± EP [b] | 3,7 ± 0,9 | 10,4 ± 0,9 | p<0,0001 |
| Mediana | 2,5 | 9,7 | |
| **SF-36 MCS** | | | |
| N [a] | 78 | 74 | |
| Basal | | | |
| Média ± DP | 42,2 ± 11,0 | 40,9 ± 11,4 | |
| Mediana | 42,1 | 41,1 | |
| Semana 16, melhora a partir do basal | | | |
| Média ± EP [b] | 1,0 ± 1,2 | 5,6 ± 1,3 | p=0,0065 |
| Mediana | 0,7 | 4,9 | |
| **ASQoL** | | | |
| N [a] | 80 | 77 | |
| Basal | | | |
| Média ± DP | 10,2 ± 4,8 | 10,9 ± 4,4 | |
| Mediana | 11,0 | 12,0 | |
| Semana 16, melhora a partir do basal | | | |
| Média ± EP [b] | -1,8 ± 0,5 | -5,1 ± 0,5 | p<0,0001 |
| Mediana | -1,0 | -5,0 | |
| **Pontuação Índice EQ-5D** | | | |
| N [a] | 80 | 77 | |
| Basal | | | |
| Média ± DP | 0,4 ± 0,3 | 0,4 ± 0,3 | |
| Mediana | 0,5 | 0,6 | |
| Semana 16, melhora a partir do basal | | | |
| Média ± EP [b] | 0,1 ± 0,0 | 0,3 ± 0,0 | p=0,0004 |
| Mediana | 0,1 | 0,2 | |
| **Pontuação EQ-5D Health State Score VAS (cm)** | | | |
| N [a] | 80 | 77 | |
| Basal | | | |
| Média ± DP | 5,2 ± 2,1 | 4,6 ± 2,2 | |
| Mediana | 5,0 | 4,7 | |
| Semana 16, melhora a partir do basal | | | |
| Média ± EP [b] | 0,5 ± 0,3 | 2,0 ± 0,3 | p<0,0001 |
| Mediana | 0,0 | 2,0 | |
| **WPAI: Percentual de Tempo de Trabalho Perdido devido à Saúde** | | | |
| N [a] | 46 | 47 | |
| Basal | | | |
| Média ± DP | 15,5 ± 28,2 | 12,8 ± 26,1 | |
| Mediana | 0 | 0 | |
| Semana 16, melhora a partir do basal | | | |
| Média ± DP [b] | 2,1 ± 30,9 | -6,0 ± 17,6 | NSE |
| Mediana | 0 | 0 | |
| **WPAI: Percentual de Incapacidade durante o Trabalho devido à Saúde** | | | |
| N [a] | 46 | 51 | |
| Basal | | | |
| Média ± DP | 50,4 ± 26,8 | 45,9 ± 28,4 | |
| Mediana | 50,0 | 50,0 | |
| Semana 16, melhora a partir do basal | | | |
| Média ± DP [b] | -11,7 ± 29,8 | -23,3 ± 26,5 | p=0,0194 [c] |
| Mediana | -10,0 | -20,0 | |
| **WPAI: Percentual Total de Incapacidade do Trabalho devido à Saúde** | | | |
| N [a] | 45 | 46 | |
| Basal | | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Média ± DP | 54,6 ± 27,6 | 45,5 ± 29,3 | |
| Mediana | 58,3 | 45,0 | |
| Semana 16, melhora a partir do basal | | | |
| Média ± DP [b] | -8,4 ± 28,5 | -21,2 ± 24,7 | p=0,0090 [c] |
| Mediana | -4,8 | -20,0 | |
| **WPAI: Percentual de Incapacidade da Atividade devido à Saúde** | | | |
| N [a] | 80 | 76 | |
| Basal | | | |
| Média ± DP | 52,9 ± 24,6 | 57,5 ± 24,3 | |
| Mediana | 55,0 | 60,0 | |
| Semana 16, melhora a partir do basal | | | |
| Média ± DP [b] | -6,8 ± 28,9 | -25,5 ± 28,7 | p<0,0001 [c] |
| Mediana | -10,0 | -20,0 | |

[a] N reflete a quantidade de pacientes como dados do período basal e da Semana 16.
[b] Derivado a partir de modelo estatistico.
[c] Baseado no teste de Mann-Whitney.
DP = Desvio Padrão
EP = Erro Padrão
NS = Não significativo

O valor médio para as pontuações dos componentes físicos (PCS) e pontuações dos componentes mentais (MCS) do SF-36 é de 50 ± 10 cada para a população geral dos EUA. O intervalo é de 0 (pior) a 100 (melhor).
ASQoL: Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire é um instrumento específico da doença usado para medir a QoL (Qualidade de Vida) na população de paciente cm Espondilite Anquilosante. É composto por 18 itens que requerem uma resposta sim ou não às questões relacionadas ao impacto da dor sobre o sono, humor, motivação, capacidade de lidar, atividades da vida diária, independência, relacionamentos e vida social. EQ-5D: questionário EuroQoL-5D Health questionnaire compreendendo 5 dimensões: mobilidade, autocuidado, atividades usuais, dor/desconforto e ansiedade/depressão.
Índice EQ-5D: pontuação ponderada (5D + VAS):
WPAI: Índice de produtividade do trabalho e incapacidade: mede tempo perdido no trabalho, incapacidade do trabalho e incapacidade das atividades regulares devido à saúde total e sintomas. O WPAI é avaliado em relação à medidas de percepções gerais de saúde, papel físico, papel emocional, dor, gravidade dos sintomas, medidas globais de trabalho e interferência com a atividade regular.

**Colite ulcerativa**: A segurança e a eficácia de **SIMPONI®** foram avaliadas em dois estudos clínicos multicêntricos, randomizados, duplo-cegos, controlados com placebo em pacientes com ≥ 18 anos de idade.

O estudo de indução (PURSUIT 1) avaliou pacientes com colite ulcerativa moderada a gravemente ativa (escore Mayo 6 a 12; subescore de endoscopia ≥ 2) que haviam apresentado uma resposta inadequada a, ou falharam em tolerar, terapias convencionais, ou eram dependentes de corticosteroides. O estudo foi uma combinação de estudo de Fase 2 (determinação de dose) e de Fase 3 (confirmação de dose). Na parte de determinação de dose do estudo, os pacientes foram randomizados para um de 4 grupos de tratamento: 400 mg de **SIMPONI®** por via subcutânea na Semana 0 e 200 mg na Semana 2 (400/200 mg), 200 mg de **SIMPONI®** por via subcutânea na Semana 0 e 100 mg na Semana 2 (200/100 mg), 100 mg de **SIMPONI®** por via subcutânea na Semana 0 e 50 mg na Semana 2 (100/50 mg) ou placebo por via subcutânea nas Semanas 0 e 2. Na parte de confirmação de dose do estudo, a eficácia foi avaliada em 761 pacientes que foram randomizados para receber 400 mg de **SIMPONI®** por via subcutânea na Semana 0 e 200 mg na Semana 2, 200 mg de **SIMPONI®** via subcutânea na Semana 0 e 100 mg na Semana 2, ou placebo via subcutânea nas Semanas 0 e 2. A administração de doses estáveis concomitantes de aminossalicilatos orais, corticosteroides e/ou agentes imunomoduladores foi permitida. O desfecho primário foi a resposta clínica na Semana 6. Os principais desfechos secundários foram remissão clínica, cicatrização da mucosa e a melhora no escore IBDQ, todos na Semana 6.

Os resultados do estudo de manutenção (PURSUIT 2-Maintenance) foram baseados na avaliação de 456 pacientes que alcançaram resposta clínica a partir da indução prévia com **SIMPONI®**. Os pacientes foram randomizados para receber 50 mg de **SIMPONI®**, 100 mg de **SIMPONI®** ou placebo, administrados por via subcutânea a cada 4 semanas. A administração de doses estáveis concomitantes de aminossalicilatos orais e/ou agentes imunomoduladores foi permitida. Os corticosteroides deveriam ter suas doses diminuídas no início do estudo de manutenção. Neste estudo, foi avaliada a eficácia de **SIMPONI®** até a Semana 54. Pacientes que completaram o estudo de manutenção até à Semana 54 continuaram o tratamento de extensão do estudo, para avaliação da eficácia até à Semana 216.

Em ambos os estudos, resposta clínica e remissão clínica foram definidas com base no escore Mayo, que consiste de quatro subescores: frequência de evacuações, sangramento retal, achados de endoscopia e avaliação global pelo médico. Cada subescore é classificado em uma escala de 0 a 3, indicando atividade normal (0) a grave (3). O escore Mayo é a soma dos 4 subescores. Resposta clínica foi definida como uma diminuição de ≥ 30% e ≥ 3 pontos no escore Mayo a partir da Semana 0 de indução, acompanhada por uma diminuição no subescore de sangramento retal de ≥ 1 ou um subescore de sangramento retal de 0 ou 1. Remissão clínica foi definida como um escore Mayo ≤ 2 pontos, com nenhum subescore individual > 1. Cicatrização da mucosa foi definida como um escore de endoscopia (do escore Mayo) de 0 ou 1.

A qualidade de vida relacionada à saúde foi avaliada usando-se o IBDQ, o SF-36 e o EQ-5D. O IBDQ é um questionário especificamente desenhado para pacientes com doença inflamatória intestinal. O SF-36 é um questionário de estado de saúde geral que tem sido amplamente utilizado em várias doenças e condições para avaliar o bem-estar físico e mental dos pacientes. O EQ-5D é um instrumento padronizado não específico de doença para descrever e avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde.

A avaliação da eficácia na extensão do estudo baseou-se em mudanças no uso de corticosteroides, na Avaliação Global do Médico (PGA) da atividade da doença e na melhora da qualidade de vida, conforme medido pelo "Inflammatory Bowel Disease Questionnaire" - (IBDQ).

**Tabela 13: Principais resultados de eficácia de PURSUIT-Induction e PURSUIT-Maintenance**

| **PURSUIT-Induction** | | | |
|---|---|---|---|
| | **Placebo**<br>N = 251 | **SIMPONI®**<br>**200/100 mg**<br>N = 253 | |
| **Porcentagem de pacientes** | | | |
| Pacientes em resposta clínica na semana 6[a] | 30% | 51%** | |
| Pacientes em remissão clínica na semana 6[b] | 6% | 18%** | |
| Pacientes com cicatrização da mucosa na semana 6[c] | 29% | 42%* | |
| **PURSUIT-Maintenance** | | | |
| | **Placebo**[d]<br>N = 154 | **SIMPONI®**<br>**50 mg**<br>N = 151 | **SIMPONI®**<br>**100 mg**<br>N = 151 |
| **Porcentagem de pacientes** | | | |
| Manutenção da resposta (Pacientes em resposta clínica durante a semana 54)[e] | 31% | 47%* | 50%** |
| Remissão sustentada (Pacientes em remissão clínica na semana 30 e semana 54)[f] | 16% | 23%[g] | 28%* |

N = número de pacientes
** $p \leq 0{,}001$
* $p \leq 0{,}01$
a definido como uma diminuição do basal no escore Mayo em ≥ 30% e ≥ 3 pontos, acompanhada por uma diminuição no subescore de sangramento retal de ≥ 1 ou subescore de sangramento retal de 0 ou 1.
b Definido como escore de Mayo ≤ 2 pontos, sem subescore individual > 1
c Definido como 0 ou 1 no subescore de endoscopia do escore de Mayo.
d Somente indução com **SIMPONI®**.

e Os pacientes foram avaliados para a atividade de doença em UC por escore de Mayo parcial a cada 4 semanas (a perda de resposta foi confirmada por endoscopia). Portanto, um paciente que manteve a resposta estava em um estado de resposta clínica contínua em cada avaliação até a semana 54.

f O paciente tinha de estar em remissão tanto nas semanas 30 quanto 54 (sem demonstrar perda de resposta em qualquer momento até a semana 54) para alcançar uma remissão durável.

g Em pacientes com peso inferior a 80 kg, uma maior proporção de pacientes que receberam terapia de manutenção de 50 mg apresentaram remissão clínica sustentada em comparação com aqueles que receberam placebo.

Mais pacientes tratados com **SIMPONI®** demonstraram cicatrização sustentada da mucosa (pacientes com cicatrização mucosa tanto na semana 30 quanto na semana 54) no grupo de 50 mg (42%, p <0,05) e no grupo de 100 mg (42%, p <0,005) em comparação com pacientes no grupo placebo (27%).

Entre os 54% dos pacientes (247/456) que receberam corticosteroides concomitantes no início da PURSUIT-Maintenance, a proporção de pacientes que mantiveram a resposta clínica até a semana 54 e não estavam recebendo corticosteroides concomitantes na semana 54 foi maior no grupo de 50 mg (38%, 30/78) e no grupo de 100 mg (30%, 25/82) em comparação com o grupo placebo (21%, 18/87). A proporção de pacientes que eliminaram os corticosteroides na semana 54 foi maior no grupo de 50 mg (41%, 32/78) e 100 mg (33%, 27/82) em comparação com o grupo placebo (22%, 19/87). Entre os pacientes que entraram na extensão do estudo, a proporção de indivíduos que permaneceram livres de corticosteroides foi geralmente mantida até a semana 216.

Os pacientes que não obtiveram resposta clínica na semana 6 nos estudos PURSUIT-Induction receberam dose de **SIMPONI®** 100 mg a cada 4 semanas no estudo PURSUIT-Maintenance. Na semana 14, 28% desses pacientes obtiveram resposta definida pelo escore parcial de Mayo (diminuído em ≥ 3 pontos em comparação com o início da indução). Na Semana 54, os desfechos clínicos observados nesses pacientes foram semelhantes aos desfechos clínicos relatados para os pacientes que obtiveram resposta clínica na Semana 6.

Na semana 6, **SIMPONI®** melhorou significativamente a qualidade de vida, conforme medido pela alteração do basal em uma medida específica da doença, IBDQ (questionário inflamatório da doença intestinal). Entre os pacientes que receberam o tratamento de manutenção de **SIMPONI®**, a melhoria da qualidade de vida medida pelo IBDQ foi mantida até a semana 54.

Aproximadamente 63% dos pacientes que receberam **SIMPONI®** no início da extensão do estudo (semana 56) permaneceram em tratamento até o final do estudo (última administração de golimumabe na semana 212).

**Desfechos clínicos durante o tratamento de indução**

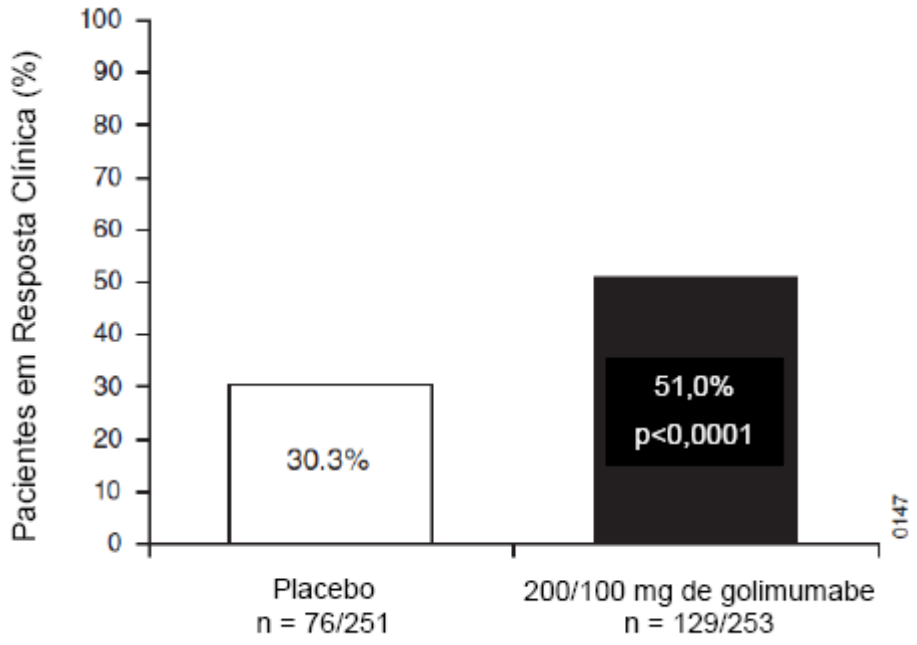
Os resultados desta seção são baseados nos pacientes randomizados durante a parte de confirmação de dose do PURSUIT 1.

Uma porcentagem significativamente maior de pacientes no grupo de **SIMPONI®** alcançou resposta clínica, remissão clínica e cicatrização da mucosa quando comparado com o placebo na Semana 6. Além disso, os pacientes no grupo de **SIMPONI®** demonstraram uma melhora significativamente maior no escore IBDQ quando comparados com o placebo.

**Resposta clínica**

No estudo PURSUIT 1, a proporção de pacientes que alcançaram resposta clínica até a Semana 6 foi significativamente maior no grupo de 200/100 mg de **SIMPONI®**, 51,0%, comparado com o grupo placebo, 30,0%; p <0,0001 (Figura 2; Tabela 13).

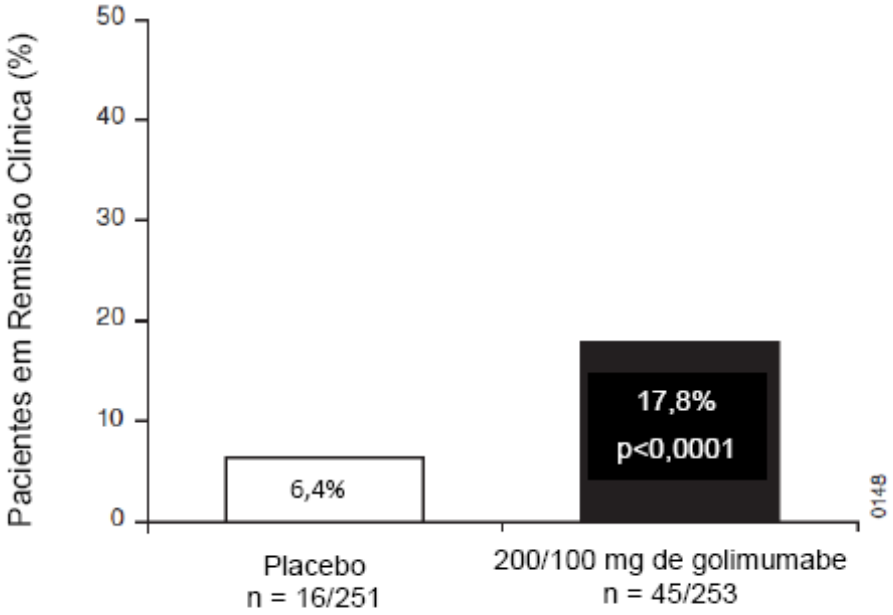
**Figura 2: Porcentagem de pacientes com colite ulcerativa que alcançaram resposta clínica na Semana 6; pacientes randomizados.**




**Remissão clínica**

No PURSUIT 1, uma proporção significativamente maior de pacientes no grupo de 200/100 mg de **SIMPONI®** estava em remissão clínica na Semana 6, 17,8%, comparado com o grupo placebo, 6,4%; p <0,0001 (Figura 3; Tabela 13).

**Figura 3: Porcentagem de pacientes com colite ulcerativa em remissão clínica na Semana 6; pacientes randomizados.**




**Cicatrização da mucosa**

No PURSUIT 1, uma proporção significativamente maior de pacientes no grupo de 200/100 mg de **SIMPONI®** alcançou cicatrização da mucosa na Semana 6, 42,3%, comparado com o grupo placebo, 28,7%; p = 0,0014 (Tabela 14).

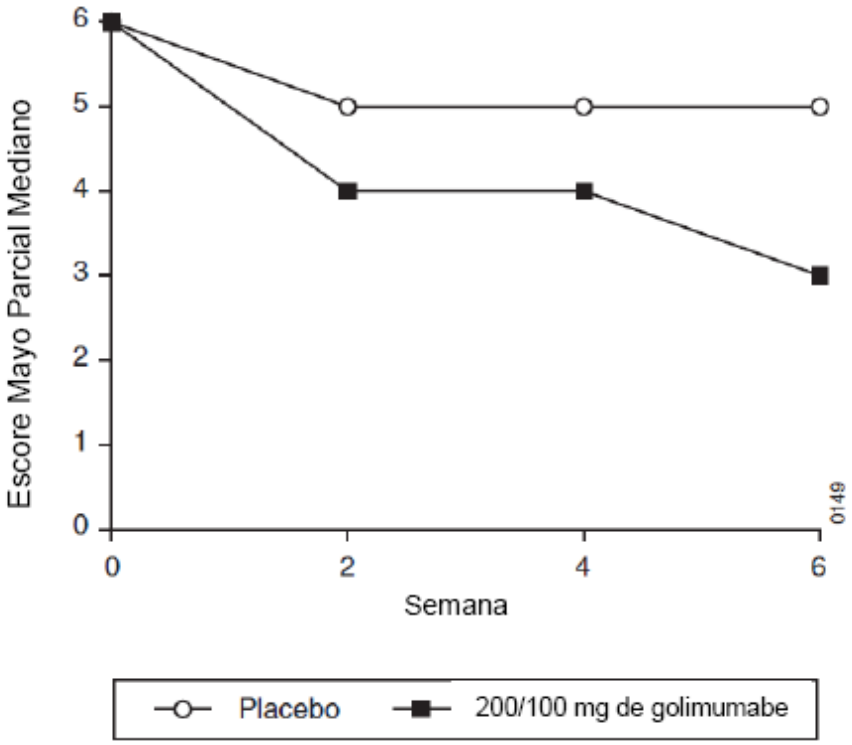
| Tabela 14 PURSUIT 1: Proporção de pacientes que alcançaram resposta clínica, remissão clínica e cicatrização da mucosa durante a indução | | | |
|---|---|---|---|
| | **Placebo N = 251** | **SIMPONI® 200/100 mg N = 253** | **Valor de p** |
| Pacientes em resposta clínica[a,d] na Semana 6 | 30,3% | 51,0% | <0,0001 |
| Pacientes em remissão clínica[b,d] na Semana 6 | 6,4% | 17,8% | <0,0001 |
| Pacientes com cicatrização da mucosa[c,d] na Semana 6 | 28,7% | 42,3% | 0,0014 |

[a] Definida como uma diminuição em relação ao basal no escore Mayo de ≥ 30% e ≥ 3 pontos, acompanhada por uma diminuição no subescore de sangramento retal de ≥ 1 ou um subescore de sangramento retal de 0 ou 1.
[b] Definida como um escore Mayo ≤ 2 pontos, com nenhum subescore individual > 1.
[c] Definida como 0 ou 1 no subescore de endoscopia do escore Mayo.
[d] Os pacientes que tiveram uma alteração proibida em medicações concomitantes para colite ulcerativa, uma ostomia ou colectomia, ou que descontinuaram o agente em estudo devido a uma falta de efeito terapêutico, são considerados como não estando em resposta clínica, remissão clínica ou cicatrização da mucosa do momento do evento em diante.

**Escore Mayo parcial**

No PURSUIT 1, uma maior redução no escore Mayo parcial foi evidente já na Semana 2 no grupo de 200/100 mg de **SIMPONI®** comparado com o grupo placebo, e esta redução foi mantida até a Semana 6.

**Figura 4: Escore Mayo parcial mediano até a Semana 6; pacientes randomizados.**




**Medidas de qualidade de vida relacionada à saúde**

No estudo PURSUIT 1, a melhora média no escore IBDQ na Semana 6 foi significativamente maior no grupo de 200/100 mg de **SIMPONI®**, 27,0 ± 33,72, comparado com o grupo placebo, 14,8 ± 31,25; p <0,0001 (Tabela 15). Melhoras similares também foram observadas em todos os 4 escores dimensionais (ou seja, intestinais, emocionais, sistêmicos e sociais) do IBDQ (p ≤ 0,0005 para todas as comparações entre o grupo de 200/100 mg de **SIMPONI®** e o grupo placebo).

| Tabela 15 PURSUIT 1: Melhora no Escore IBDQ | | | |
|---|---|---|---|
| | **Placebo**<br>**N = 250** | **SIMPONI® 200/100 mg**<br>**N = 252** | **Valor de p** |
| Alteração em relação ao basal no escore IBDQ[a,b] na Semana 6 (média ± DP) | 14,8 ± 31,25 | 27,0 ± 33,72 | < 0,0001 |

[a] Questionário de doença inflamatória intestinal específico da doença.
[b] Os pacientes que tiveram uma alteração proibida em medicações concomitantes para colite ulcerativa, uma ostomia ou colectomia, ou que descontinuaram o agente em estudo devido a uma falta de efeito terapêutico antes da visita na Semana 6 tiveram seus valores basais replicados até a Semana 6.

Na Semana 6 do PURSUIT 1, uma proporção significativamente maior de pacientes no grupo de 200/100 mg apresentou: uma melhora maior do que 20 pontos em relação ao basal no IBDQ comparado com o grupo placebo na Semana 6 (50,6% vs. 35,5%, p = 0,0006) e uma melhora na dimensão de dor/desconforto do EQ-5D comparado com o grupo placebo (30,0% vs. 15,1%, p < 0,0001). Além disso, o aumento médio no escore resumido do componente físico do SF-36 e no escore resumido do componente mental do SF-36 foi significativamente maior no grupo de 200/100 mg de **SIMPONI®** comparado com o grupo placebo (4,51 vs. 2,51, p = 0,0009 e 4,57 vs. 1,60, p = 0,0017, respectivamente).

**Desfechos clínicos durante o tratamento de manutenção**

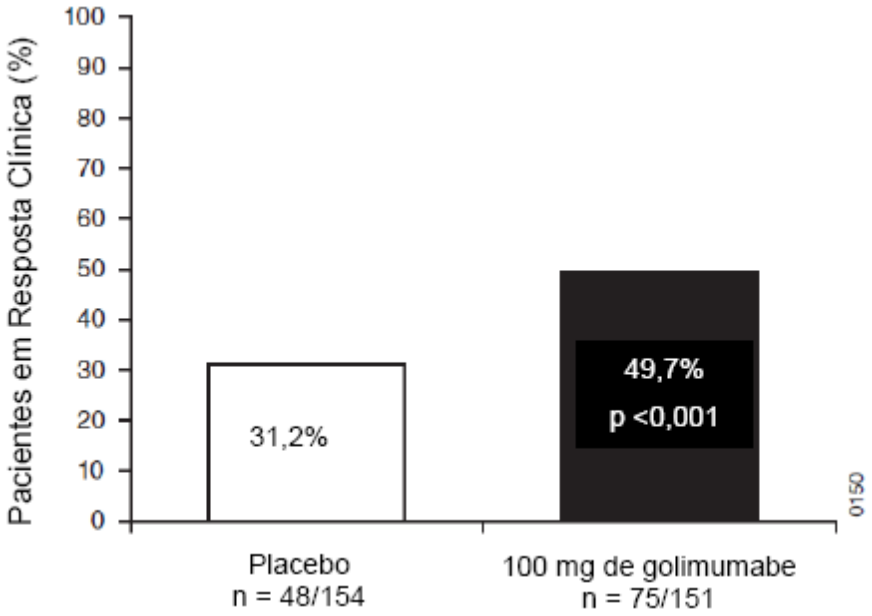
Os resultados descritos nesta seção são baseados nos pacientes que alcançaram resposta clínica com **SIMPONI®** a partir da indução prévia com golimumabe (n = 456).

A proporção de pacientes que mantiveram resposta clínica até a Semana 54 foi significativamente maior no grupo de 100 mg de **SIMPONI®** comparado com o grupo placebo. Adicionalmente, a proporção de pacientes em resposta clínica que alcançaram remissão clínica e cicatrização da mucosa tanto na Semana 30 quanto na Semana 54 foi significativamente maior no grupo de 100 mg de **SIMPONI®** comparado com o grupo placebo.

**Manutenção de resposta clínica até a Semana 54**

Os pacientes foram avaliados para atividade da doença colite ulcerativa pelo escore Mayo parcial a cada 4 semanas (perda de resposta foi confirmada por endoscopia). Dessa forma, um paciente que manteve resposta estava em um estado de resposta clínica contínua em cada avaliação até a Semana 54. No estudo PURSUIT 2, a proporção de pacientes que mantiveram resposta clínica até a Semana 54 foi significativamente maior no grupo de 100 mg de **SIMPONI®**, 49,7%, comparado com o grupo placebo, 31,2%; p < 0,001 (Figura 5; Tabela 16).

**Figura 5: Porcentagem de pacientes com colite ulcerativa que mantiveram resposta clínica até a Semana 54; pacientes randomizados.**




| **Tabela 16 PURSUIT 2: Resposta Clínica durante o Tratamento de Manutenção** | | | |
|---|---|---|---|
| | **Placebo N = 154** | **SIMPONI® 100 mg N = 151** | **Valor de p** |
| Pacientes em resposta clínica[a,b] até a Semana 54 | 31,2% | 49,7% | < 0,001 |

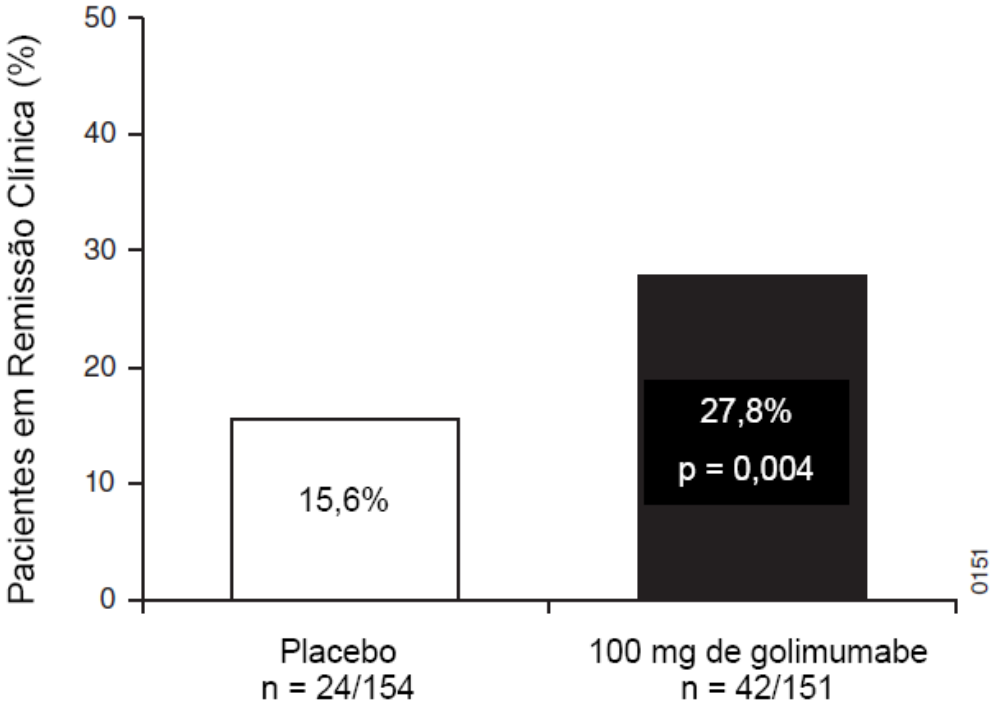
[a] Definida como uma diminuição no escore Mayo a partir da Semana 0 de indução de ≥ 30% e ≥ 3 pontos, acompanhada por uma diminuição no subescore de sangramento retal de ≥ 1 ou um subescore de sangramento retal de 0 ou 1.

[b] Os pacientes que tiveram uma alteração proibida em medicações concomitantes para colite ulcerativa, uma ostomia ou colectomia, um ajuste de dose ou que descontinuaram o agente em estudo devido a uma falta de efeito terapêutico são considerados como não estando em resposta clínica do momento do evento em diante.

**Remissão clínica**

Um paciente deveria estar em remissão tanto na Semana 30 quanto na Semana 54 (sem demonstrar uma perda de resposta em qualquer momento até a Semana 54) para alcançar remissão duradoura. No PURSUIT 2, a proporção de pacientes em remissão clínica tanto na Semana 30 quanto na Semana 54 foi significativamente maior no grupo de 100 mg de **SIMPONI®**, 27,8%, comparado com o grupo placebo, 15,6%, p = 0,004 (Figura 6; Tabela 17).

**Figura 6: Porcentagem de pacientes com colite ulcerativa em remissão clínica tanto na Semana 30 quanto na Semana 54; pacientes randomizados.**




| Tabela 17 PURSUIT 2: Remissão Clínica durante o Tratamento de Manutenção | | | |
|---|---|---|---|
| | **Placebo N = 154** | **SIMPONI® 100 mg N = 151** | **Valor de p** |
| Pacientes em remissão clínica[a,b] tanto na Semana 30 quanto na Semana 54 | 15,6% | 27,8% | = 0,004 |

[a] Definida como um escore Mayo ≤ 2 pontos, com nenhum subescore individual > 1.
[b] Os pacientes que tiveram uma alteração proibida em medicações concomitantes para colite ulcerativa, uma ostomia ou colectomia, um ajuste de dose ou que descontinuaram o agente em estudo devido a uma falta de efeito terapêutico, são considerados como não estando em remissão clínica do momento do evento em diante.

No PURSUIT 2, a proporção de pacientes em remissão clínica na Semana 54 foi maior no grupo de 100 mg de **SIMPONI®** (33,8%) comparado com o grupo placebo, (22,1%).

- Cicatrização da mucosa

No estudo PURSUIT 2, a proporção de pacientes com cicatrização da mucosa tanto na Semana 30 quanto na Semana 54 foi maior no grupo de 100 mg de **SIMPONI®**, 42,4%, comparado com o grupo placebo, 26,6%; p = 0,002 (Tabela 18).

| Tabela 18 PURSUIT 2: Cicatrização da Mucosa durante o Tratamento de Manutenção | | | |
|---|---|---|---|
| | **Placebo (N = 154)** | **SIMPONI® 100 mg (N = 151)** | **Valor de p** |
| Pacientes com cicatrização da mucosa[a,b] tanto na Semana 30 quanto na Semana 54 | 26,6% | 42,4% | 0,002 |

[a] Definida como 0 ou 1 no subescore de endoscopia do escore Mayo.
[b] Os pacientes que tiveram uma alteração proibida em medicações concomitantes para colite ulcerativa, uma ostomia ou colectomia, um ajuste de dose ou que descontinuaram o agente em estudo devido a uma falta de efeito terapêutico são considerados como não apresentando cicatrização da mucosa do momento do evento em diante.

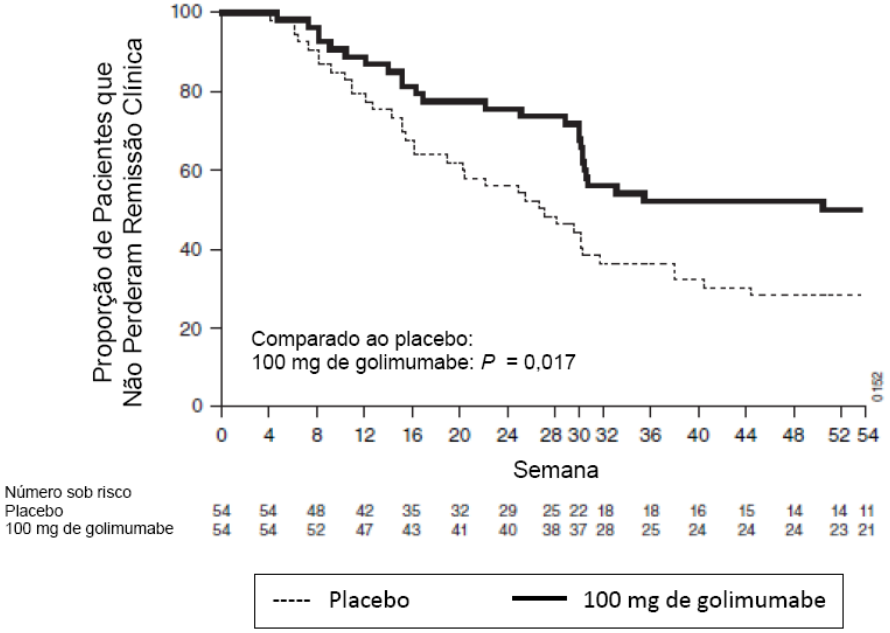
Entre os pacientes que entraram no estudo PURSUIT 2 com cicatrização da mucosa, a proporção de pacientes que mantiveram cicatrização da mucosa tanto na Semana 30 quanto na Semana 54 foi maior no grupo de 100 mg de **SIMPONI®** (44,6%) comparado com o grupo placebo (31,1%).

No PURSUIT 2, a proporção de pacientes com cicatrização da mucosa na Semana 54 foi maior no grupo de 100 mg de **SIMPONI®** (46,4%) comparado com o grupo placebo (28,6%).

- Manutenção de remissão clínica

Entre os pacientes que entraram para o estudo PURSUIT 2 em remissão clínica (35%, 160/456), a proporção de pacientes que mantiveram remissão clínica até a Semana 54 foi maior no grupo de 100 mg de **SIMPONI®** (38,9%, 21/54) comparado com o grupo placebo (24,1%, 13/54; p = 0,098). Uma análise post-hoc demonstrou que o tempo até a perda de remissão clínica foi maior no grupo de 100 mg de **SIMPONI®** comparado com o placebo (tempo mediano foi de 50 semanas comparado com 27 semanas, respectivamente).

**Figura 7: Curva de Kaplan-Meier para o tempo até perda de remissão clínica; pacientes randomizados que estavam em remissão clínica na Semana 0 do PURSUIT 2.**




No estudo PURSUIT 2, a proporção de pacientes que mantiveram remissão clínica até a Semana 30 foi maior no grupo de 100 mg de **SIMPONI®** (53,7%) comparado com o grupo placebo (33,3%).

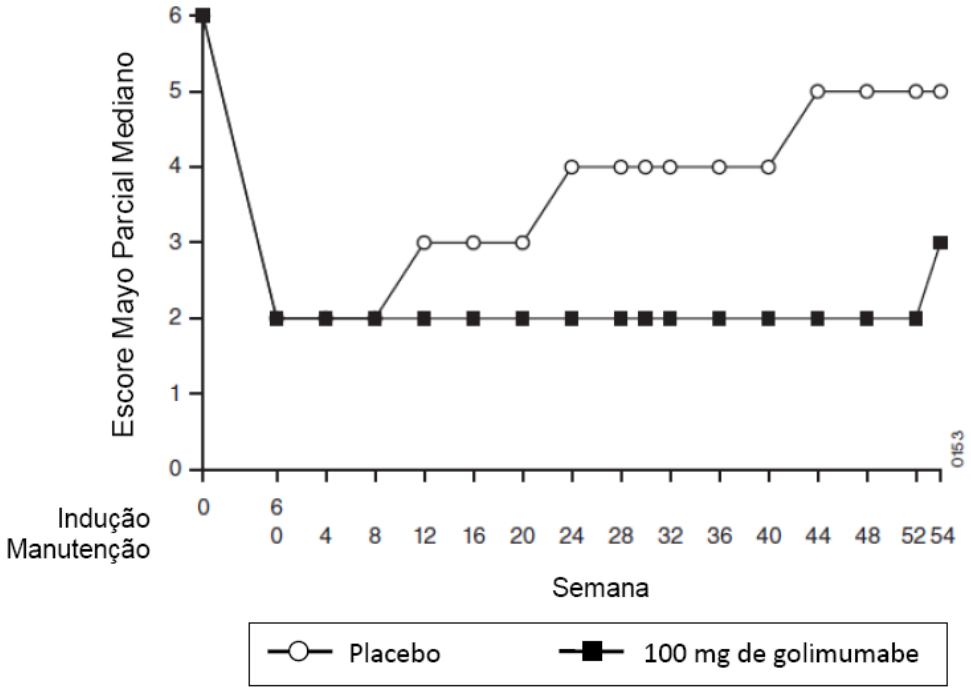
- Eliminação de corticosteroides

No estudo PURSUIT 2, entre os pacientes que estavam recebendo corticosteroides concomitantes no basal (54%, 247/456), a proporção de pacientes em remissão clínica e não recebendo corticosteroides concomitantes na Semana 54 foi similar no grupo de 100 mg (23,2%, 19/82) comparado com o grupo placebo (18,4%, 16/87). Entretanto, análises post-hoc mostraram que a proporção de pacientes que mantiveram resposta clínica até a Semana 54 e que não estavam recebendo corticosteroides concomitantes na Semana 54 foi numericamente maior no grupo de 100 mg (30,5%, 25/82) comparado com o grupo placebo (20,7%, 18/87). Além disso, a proporção de pacientes que haviam eliminado corticosteroides na Semana 54 foi numericamente maior no grupo de 100 mg (32,9%, 27/82) comparado com o grupo placebo (21,8%, 19/87).

- Escores Mayo parciais até a Semana 54

Os escores Mayo parciais medianos na Semana 0 (do estudo PURSUIT 2) foram mantidos no grupo de 100 mg de **SIMPONI®** até a Semana 52 (com um pequeno aumento na Semana 54); o escore Mayo parcial mediano no grupo placebo aumentou após a Semana 8 e continuou a aumentar ao longo do tempo até um valor na Semana 54 se aproximando do valor antes da indução com golimumabe (Figura 8).

**Figura 8: Escore Mayo parcial mediano até a Semana 54; pacientes randomizados.**




- Subescores Mayo

A proporção de pacientes no estudo PURSUIT 2 que mantiveram melhora em cada subescore Mayo da Semana 0 até a Semana 54 foi maior no grupo de 100 mg comparado com o grupo placebo (Tabela 19). Entre os pacientes que entraram no estudo de extensão, a proporção de indivíduos com atividade da doença inativa ou leve como avaliado pelo médico através do subescore de avaliação global da pontuação Mayo foi mantida na maior parte dos pacientes até a Semana 216.

**Tabela 19** **Proporção de pacientes com subescores Mayo indicando doença inativa ou leve na Semana 0 de indução até a Semana 54 do estudo de manutenção; pacientes randomizados no estudo PURSUIT 2.**

| | **Placebo N = 154** | **SIMPONI® 100 mg N = 151** |
|---|---|---|
| **Frequência de Evacuações** | | |
| Semana 0 de indução | 11,7% | 15,9% |
| Estudo de manutenção | | |
| Semana 0 | 85,1% | 80,1% |
| Semana 30 | 46,1% | 66,2% |
| Semana 54 | 40,3% | 62,9% |
| **Sangramento Retal** | | |
| Semana 0 de indução | 44,8% | 37,7% |
| Estudo de manutenção | | |
| Semana 0 | 98,7% | 100,0% |
| Semana 30 | 71,4% | 78,1% |
| Semana 54 | 66,2% | 74,8% |
| **Avaliação Global pelo Médico** | | |
| Semana 0 de indução | 1,3% | 1,3% |
| Estudo de manutenção | | |

| **Tabela 19** | **Proporção de pacientes com subescores Mayo indicando doença inativa ou leve na Semana 0 de indução até a Semana 54 do estudo de manutenção; pacientes randomizados no estudo PURSUIT 2.** | |
|---|---|---|
| | **Placebo N = 154** | **SIMPONI® 100 mg N = 151** |
| Semana 0 | 83,1% | 83,4% |
| Semana 30 | 44,2% | 65,6% |
| Semana 54 | 39,0% | 57,6% |
| **Achados de Endoscopia** | | |
| Semana 0 de indução | 0% | 0% |
| Estudo de manutenção | | |
| Semana 0 | 70,1% | 74,2% |
| Semana 30 | 38,3% | 60,3% |
| Semana 54 | 34,4% | 55,0% |

- Qualidade de vida relacionada à saúde

Entre os pacientes com uma melhora maior do que 20 pontos no IBDQ no início do PURSUIT 2 a partir da Semana 0 de um estudo de indução, uma proporção maior de pacientes no grupo de 100 mg de **SIMPONI®** manteve melhora no IBDQ até a Semana 54, 40,0%, comparado com o grupo placebo, 27,8%; p = 0,051.

**Análises de eficácia por Categoria Peso Corporal**

Os resultados de eficácia foram analisados em subpopulações de indivíduos com base em um corte de peso corporal de 80kg. Usando o peso corporal de 80 kg como ponto de corte, o desfecho primário e os principais desfechos secundários selecionados do estudo C0524T18 foram analisados para avaliar a eficácia de 50 mg a cada 4 semanas em comparação com a dose de manutenção de 100 mg a cada 4 semanas em indivíduos com menor e maior peso corporal. Estes desfechos incluíram:

- Resposta clínica até a Semana 54
- Remissão clínica na Semana 30 e na Semana 54
- Cicatrização da mucosa na Semana 30 e na Semana 54

Para as análises “post-hoc” destes subgrupos pelo peso corporal, valores *p* nominais são apresentados sem ajuste para multiplicidade. Deve notar-se que o estudo não foi desenhado para detectar diferenças de tratamento para estes subgrupos. Portanto, a interpretação dos resultados é baseada na significância clínica em oposição a valores p nominais.

Na Tabela 20 são apresentados os resultados de eficácia para a dose de 50 mg a cada 4 semanas e as doses de manutenção de 100 mg a cada 4 semanas em indivíduos com base em um peso corporal de corte de 80 kg. Indivíduos com um peso corporal <80 kg demonstraram taxas semelhantes de resposta clínica, remissão clínica e cicatrização de mucosa entre os grupos recebendo doses de 50 mg e 100 mg de golimumabe no estudo de manutenção C0524T18.

Entre os indivíduos com um peso corporal ≥ 80 kg, a eficácia da dose de 100 mg de golimumabe a cada 4 semanas pareceu ser notavelmente maior do que a dose de 50 mg a cada 4 semanas para cada desfecho avaliado.

**Tabela 20: Número de indivíduos que alcançaram o desfecho primário e os principais desfechos secundários selecionados por peso corporal (< 80 kg vs ≥ 80 kg) na Semana 0 no estudo de indução; análise populacional primária no estudo C0524T18**

| | Peso corporal < 80 kg | | | Peso corporal ≥ 80 kg | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo | golimumabe | | Placebo | golimumabe | |
| | | 50 mg | 100 mg | | 50 mg | 100 mg |
| Análise primária da população do estudo C0524T18 | 107 | 109 | 101 | 49 | 44 | 53 |
| Indivíduos com resposta clínica na semana 54[a,b] | 32 (2,.9%) | 54 (49,5%) | 50 (49,5%) | 17 (34,7%) | 18 (4,.9%) | 28 (52,8%) |
| p-valor | | 0,011 | 0,002 | | 0,317 | 0,066 |
| Indivíduos com resposta clínica em ambas semanas 30 e 54[a,b] | 15 (14,0%) | 29 (26,6%) | 29 (28,7%) | 9 (18,4%) | 7 (15,9%) | 15 (28,3%) |
| p-valor | | 0,042 | 0,004 | | 0,973 | 0,290 |
| Indivíduos com cicatrização da mucosa em ambas semanas 30 e 54[a,b] | 28 (26,2%) | 48 (44,0%) | 42 (41,6%) | 14 (28,6%) | 16 (36,4%) | 25 (47,2%) |
| p-valor | | 0,017 | 0,006 | | 0,279 | 0,074 |

[a] Para indivíduos que tiveram uma mudança proibida de acordo com o protocolo na medicação para Colite Ulcerativa, uma ostomia ou colectomia, um ajuste de dose, ou que deixaram o agente em estudo devido à ausência de efeito terapêutico antes da visita da semana 54,considerou-se que os respectivos desfechos não foram atingidos.

[b] Para indivíduos que não apresentaram todos os 4 subescores de Mayo na semana 30 ou na semana 54, considerou-se que não atingiram a resposta clínica ou remissão clínica; para os indivíduos que apresentaram um subescore endoscópico ausente na semana 30 ou na semana 54, considerou-se que não obtiveram cicatrização da mucosa

**Imunogenicidade**

Após a administração subcutânea em pacientes com artrite reumatoide, artrite psoriásica ou espondilite anquilosante, anticorpos contra **SIMPONI®**, quase todos neutralizantes *in vitro*, foram detectados em 5% dos pacientes tratados com **SIMPONI®** até a Semana 52. Taxas similares foram mostradas entre indicações reumatológicas. O tratamento concomitante com metotrexato resultou em uma proporção menor de pacientes com anticorpos contra **SIMPONI®** do que nos pacientes recebendo **SIMPONI®** sem metotrexato (aproximadamente 3% versus 8%, respectivamente).

Após a administração subcutânea em pacientes com espondiloartrite axial não radiográfica, anticorpos contra **SIMPONI®**, todos neutralizantes in vitro, foram detectados em 4% dos pacientes tratados com **SIMPONI®** até a Semana 16. Após a administração subcutânea em pacientes com colite ulcerativa, anticorpos contra **SIMPONI®** foram detectados em 2,7% dos pacientes tratados com **SIMPONI®** até a Semana 54. Sessenta e oito por cento (68%) dos pacientes positivos para anticorpos apresentaram anticorpos neutralizantes *in vitro*. O tratamento concomitante com imunomoduladores (azatioprina ou 6-mercaptopurina ou metotrexato) resultou em uma proporção menor de pacientes com anticorpos contra **SIMPONI®** do que os pacientes recebendo **SIMPONI®** sem imunomoduladores (1,3% versus 3,4%, respectivamente).

O pequeno número de pacientes positivos para anticorpos contra **SIMPONI®** limita a capacidade de se traçar conclusões definitivas a respeito da relação entre anticorpos contra golimumabe e eficácia clínica ou medidas de segurança.

Os dados refletem a porcentagem de pacientes cujos resultados de testes foram considerados positivos para anticorpos contra **SIMPONI®** em um ensaio ELISA, e são altamente dependentes da sensibilidade e especificidade do ensaio. Adicionalmente, a incidência observada de positividade para anticorpos em um ensaio pode ser influenciada por vários fatores, incluindo manuseio da amostra, momento de coleta da amostra, medicações concomitantes e doença subjacente. Por essas razões, a comparação da incidência de anticorpos contra **SIMPONI®** com a incidência de anticorpos contra outros produtos pode ser enganosa.

**Referências bibliográficas:**


1. Kavanaugh A, McInnes A, Mease P, et al. Golimumab, a New Human Tumor Necrosis Factor _ Antibody, Administered Every Four Weeks as a Subcutaneous Injection in Psoriatic Arthritis Twenty-Four–Week Efficacy and Safety Results of a Randomized, Placebo-Controlled Study. Arthritis & Rheumatism, 60 (4):976–986 DOI 10.1002/art.24403.

2. Smolen JS, Kay J, Doyle MK, Landewé L, et al, for the GO-AFTER Study Investigators. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor α inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. Lancet 2009; 374: 210–221.

3. Inman RD, Davis, Jr.JC, van der Heijde D, Diekman L, et al. Efficacy and Safety of Golimumab in Patients With Ankylosing Spondylitis Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Trial.Arthritis & Rheumatism, 2008; 58(11): 3402–3412 [DOI 10.1002/art.23969]

4. Emery P, Fleischmann RM, Moreland LW et al. Golimumab, a Human Anti–Tumor Necrosis Factor Monoclonal Antibody, Injected Subcutaneously Every Four Weeks in Methotrexate-Naive Patients With Active Rheumatoid Arthritis Twenty-Four–Week Results of a Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Golimumab Before Methotrexate as First-Line Therapy for Early-Onset Rheumatoid Arthritis. Arthritis & Rheumatism. 2009; 60(8):2272–2283. [DOI 10.1002/art.24638]

5. Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, et al. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor a given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. Ann Rheum Dis 2009; 68:789–796. [doi:10.1136/ard.2008.099010]

6. Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, et al Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: 52-week results of the *GO-FORWARD* study.

7. William J. Sandborn, Brian G. Feagan, Colleen Marano, et al., for the PURSUIT-SC study group. Subcutaneous Golimumab Induces Clinical Response and Remission in Patients With Moderate to Severe Ulcerative Colitis. Gastroenterology, 2013; DOI:PII: S0016-5085(13)00846-9. 10.1053/j.gastro.2013.05.048.

8. William J. Sandborn, Brian G. Feagan, Colleen Marano, et al., for the PURSUIT-Maintenance study group. Subcutaneous Golimumab Maintains Clinical Response in Patients with Moderate-To-Severe Ulcerative Colitis. Gastroenterology, 2013; DOI:PII: S0016-5085(13)00886-X. 10.1053/j.gastro.2013.06.010.

Informamos que não foram realizados estudos comparativos entre golimumabe e outros anti-TNF, inviabilizando assim comparações de eficácia e segurança entre eles.

## 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O golimumabe é um anticorpo monoclonal humano IgG1kappa produzido por uma linhagem celular de hibridoma murino com tecnologia de DNA recombinante.

### Mecanismo de ação

O golimumabe é um anticorpo monoclonal humano que forma complexos de alta afinidade e estabilidade com formas bioativas solúveis e transmembranais do fator de necrose tumoral humano (TNF), que impede a ligação do TNF com seus receptores. Nenhuma ligação a outros ligantes da superfamília TNF foi observada; em particular, o golimumabe não se liga à linfotoxina humana nem a neutraliza. O TNF-alfa é sintetizado principalmente por monócitos ativados, macrófagos e células T como uma proteína transmembrana que se autoassocia para formar um homotrímero bioativo e é rapidamente liberado da superfície celular por proteólise. A ligação do TNF aos receptores p55 ou p75 de TNF leva ao agrupamento dos domínios citoplasmáticos do receptor e inicia a sinalização. O TNF foi identificado como uma citocina sentinela chave que é produzida em resposta a vários estímulos e, subsequentemente, promove a resposta inflamatória através da ativação das vias de apoptose dependentes de caspases e dos fatores de transcrição fator nuclear (NF)-kappaB e proteína ativadora-1 (AP-1). O TNF também modula a resposta imunológica através de seu papel na organização de células imunológicas em centros germinativos.

Uma expressão elevada de TNF foi associada a doenças inflamatórias crônicas, como artrite reumatoide, e espondiloartrites, como artrite psoriásica e espondilite anquilosante, e é um importante mediador da inflamação articular e do dano estrutural, que são característicos dessas doenças.

### Propriedades farmacodinâmicas

Pré-clínicas:

A ligação do golimumabe ao TNF humano neutralizou a expressão das moléculas de adesão de superfície celular induzidas por TNF, em especial das células endoteliais humanas, tais como: E-selectina, molécula de adesão das células vasculares (VCAM)-1 e molécula de adesão intracelular (ICAM)-1. A secreção de interleucina (IL)-6, IL-8 e fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF) induzida pelo TNF a partir das células endoteliais humanas também foi inibida pelo golimumabe. De forma semelhante outros anticorpos IgG1 humanos, o golimumabe é capaz de se ligar a receptores Fc e ativar o complemento. Entretanto, nenhuma lise celular mediada pelo golimumabe foi observada com monócitos humanos estimulados por lipopolissacarídeos (LPS) com a adição de células do complemento ou efetoras. Além disso, não foi detectada nenhuma apoptose induzida pelo golimumabe em células mononucleares do sangue humano periférico estimuladas por LPS. O efeito de golimumabe *in vivo* foi testado em um modelo de artrite experimental de camundongo transgênico para TNF humano. O tratamento com golimumabe produziu um retardo estatisticamente significativo no início de sintomas clínicos comparado aos camundongos não tratados, assim como uma redução significativa na doença articular.

Clínicos:

- Biomarcadores na artrite reumatoide, artrite psoriásica, espondilite anquilosante e espondilite axial não radiográfica:

Em estudos clínicos de Fase 3 com administração subcutânea, marcadores de inflamação e metabolismo ósseo e cartilaginoso foram avaliados nos soros de pacientes com artrite reumatoide, artrite psoriásica e espondilite anquilosante antes e após o início do tratamento com **SIMPONI®**.

No estudo GO-AHEAD, apenas os níveis de PCR foram avaliados. São relatados a seguir apenas aqueles marcadores onde foram observadas diferenças significativas (valores de $p < 0,05$) no grupo de pacientes tratados com **SIMPONI®** combinado (50 mg e 100 mg com ou sem metotrexato) comparado com pacientes tratados com placebo/placebo + metotrexato. A relação entre os dados relatados dos biomarcadores e os mecanismos pelos quais golimumabe exerce seus efeitos clínicos não foi estabelecida.

- Artrite reumatoide

Na primeira avaliação (Semana 4) após a primeira administração de **SIMPONI®**, **SIMPONI®** foi eficaz em modular marcadores selecionados de inflamação e metabolismo ósseo em pacientes com artrite reumatoide ativa. Em pacientes com artrite reumatoide (artrite reumatoide ativa apesar de terapia com metotrexato, pacientes previamente tratados com outras terapias anti-TNF-alfa e pacientes sem tratamento prévio com metotrexato), o tratamento com **SIMPONI®**/**SIMPONI®** + metotrexato resultou em reduções significativas nos níveis de marcadores inflamatórios selecionados (tais como IL-6, TNF-alfa, MMP-3, ICAM-1 e VEGF) já na Semana 4 comparado ao grupo tratado com placebo/placebo + metotrexato, e essas alterações geralmente se mantiveram nas Semanas 14/24. Nos grupos de tratamento com **SIMPONI®**/**SIMPONI®** + metotrexato, também foram observadas melhoras nos níveis de PCR (proteína-C reativa) em relação aos grupos de tratamento com placebo/placebo + metotrexato. O tratamento com **SIMPONI®**/**SIMPONI®** + metorexato também resultou em diminuições significativas nos níveis de Fator Reumatoide (FR) nas Semanas 14/24 comparado com o tratamento com placebo/placebo + metotrexato. Em pacientes com artrite reumatoide ativa apesar de terapia com metotrexato, o tratamento com **SIMPONI®** + metotrexato resultou em alterações significativas nos níveis de marcadores selecionados de metabolismo ósseo (aumento nos níveis de osteocalcina e PINP e diminuições nos níveis de DPD) na Semana 4 em comparação com placebo + metotrexato. Essas alterações em biomarcadores são consistentes com uma melhora nos processos da doença, com redução da inflamação, aumento do crescimento ósseo e diminuição da reabsorção óssea.

- Artrite psoriásica, espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não radiográfica

Nos estudos de Fase 3 de artrite psoriásica e espondilite anquilosante, na primeira avaliação (Semana 4) após a primeira administração de **SIMPONI®**, ocorreram reduções significativas em marcadores selecionados de inflamação [IL-6, MMP-3, ICAM-1, VEGF, IL-8 (artrite psoriásica), TNF-alfa (espondilite anquilosante)], e alterações significativas em marcadores selecionados de metabolismo ósseo (aumentos em osteocalcina e PINP e diminuições nos níveis de DPD) em comparação com o placebo. A redução nos níveis de IL-6, VEGF, IL-8 e

ICAM-1 se mantiveram na Semana 24 em pacientes tratados com **SIMPONI®** com artrite psoriásica e espondilite anquilosante, e isso não ocorreu com o TNF-alfa. Nos estudos de artrite psoriásica, espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não radiográfica, nos grupos de tratamento com **SIMPONI®**, também foi observada melhora nos níveis de PCR em relação ao grupo de tratamento com placebo. Essas alterações em biomarcadores são consistentes com uma melhora nos processos de doença, com redução da inflamação, aumento do crescimento ósseo e diminuição da reabsorção óssea.

**Propriedades farmacocinéticas**

Absorção:

Após a administração subcutânea de **SIMPONI®** em indivíduos sadios ou pacientes com artrite reumatoide, o tempo para alcançar concentrações séricas máximas ($T_{máx}$) variou de 2 a 6 dias. Uma injeção subcutânea de 50 mg de **SIMPONI®** em indivíduos sadios produziu uma concentração sérica máxima média ± desvio padrão ($C_{máx}$) de 3,1 ± 1,4 mcg/mL. Tanto a $C_{máx}$ quanto a área sob a curva da concentração-tempo (AUC) aumentou proporcionalmente com doses na faixa de 50 a 400 mg após uma única administração subcutânea.

Após uma única injeção subcutânea de 100 mg em indivíduos sadios, a absorção de **SIMPONI®** foi similar no antebraço, abdômen, e coxa, com uma biodisponibilidade média absoluta de 51%. Como **SIMPONI®** exibiu, aproximadamente, uma farmacocinética proporcional à dose após administração subcutânea, espera-se que a biodisponibilidade absoluta de uma dose de 50 mg ou 200 mg de **SIMPONI®** seja semelhante à da dose de 100 mg.

Após uma administração intravenosa única de 2 mg/kg de **SIMPONI®**, foi observada uma $C_{máx}$ média de 44,4 ± 11,3 mcg/mL em pacientes com artrite reumatoide.

Distribuição:

Após uma administração intravenosa única, o volume de distribuição médio foi estimado em 115 ± 19 mL/kg em indivíduos sadios, e 151 ± 61 mL/kg em pacientes com artrite reumatoide. O volume de distribuição para **SIMPONI®** indica que **SIMPONI®** é distribuído principalmente no sistema circulatório com distribuição extravascular limitada.

Metabolismo:

A exata via metabólica de **SIMPONI®** é desconhecida.

Eliminação:

Após uma única administração intravenosa, estima-se que a depuração sistêmica de **SIMPONI®** seja de 6,9 ± 2,0 mL/dia/kg em indivíduos sadios e 7,6 ± 2,0 mL/dia/kg em pacientes com artrite reumatoide.

A meia-vida terminal foi consistente entre as vias de administração subcutânea e intravenosa de **SIMPONI®**. A meia-vida terminal foi estimada como sendo de 12 ± 3 dias em indivíduos sadios e foi observada uma meia-vida semelhante em pacientes com artrite reumatoide, artrite psoriásica, espondilite anquilosante ou colite ulcerativa.

Após um tratamento de 6 meses com **SIMPONI®** pela via de administração subcutânea em pacientes com artrite reumatoide, o uso concomitante de metotrexato reduziu a depuração aparente de **SIMPONI®** em 36%; entretanto, após administração intravenosa, não foi observado efeito apreciável de metotrexato sobre a depuração de **SIMPONI®**. A análise de farmacocinética da população indicou que o uso concomitante de medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais, corticosteroides orais ou sulfassalazina não influenciou a depuração aparente de **SIMPONI®** após administração subcutânea.

A análise de farmacocinética da população mostrou que, após a administração subcutânea de **SIMPONI®**, os pacientes com maiores níveis de proteína-C reativa tendiam a apresentar uma depuração aparente maior de **SIMPONI®**. Pacientes com maiores níveis de proteína-C reativa eram mais propensos a terem menores concentrações séricas de vale de **SIMPONI®** após a sua administração por via subcutânea. Por outro lado, o nível de proteína-C reativa não demonstrou qualquer efeito sobre a depuração de **SIMPONI®** após administrações intravenosas de 2 mg/mL de **SIMPONI®** na Semana 0, Semana 4 e a cada 8 semanas, consecutivamente.

Pacientes que desenvolveram anticorpos contra **SIMPONI®** após administração subcutânea ou intravenosa geralmente apresentaram baixas concentrações séricas de **SIMPONI®** no estado de equilíbrio.

**Linearidade de dose**

Após administração intravenosa única em pacientes com artrite reumatoide, **SIMPONI®** exibiu farmacocinética aproximadamente proporcional à dose ao longo de um intervalo de dose de 0,1 a 10,0 mg/kg. Após uma dose subcutânea única em pacientes saudáveis, também foi observada farmacocinética proporcional à dose em um intervalo de dose de 50 mg a 400 mg.

**Dose única versus doses múltiplas**

Os perfis de concentrações séricas-tempo de **SIMPONI®** foram geralmente previsíveis após administrações únicas ou múltiplas por via subcutâneas ou intravenosas.

Quando 50 mg de **SIMPONI®** foi administrado por via intravenosa em pacientes com artrite reumatoide, artrite psoriásica ou espondilite anquilosante a cada 4 semanas, as concentrações séricas alcançaram o estado de equilíbrio na Semana 12. Com o uso concomitante de metotrexato, o tratamento com 50 mg de **SIMPONI®** a cada 4 semanas resultou em uma concentração sérica média no estado de equilíbrio de aproximadamente 0,4 ± 0,3 mcg/mL em pacientes virgens de tratamento com artrite reumatoide ativa, aproximadamente 0,6 ± 0,4 mcg/mL em pacientes com artrite reumatoide

ativa apesar de terapia com metotrexato, aproximadamente 0,5 ± 0,5 mcg/mL em pacientes com artrite reumatoide ativa previamente tratados com biológicos anti-TNF, aproximadamente 0,5 ± 0,4 mcg/mL em pacientes com artrite psoriásica ativa e aproximadamente 0,8 ± 0,4 mcg/mL em pacientes com espondilite anquilosante. Pacientes com artrite reumatoide, artrite psoriásica ou espondilite anquilosante que não receberam metotrexato concomitante apresentaram concentrações séricas 30% menores de **SIMPONI®** do que aqueles que receberam **SIMPONI®** com metotrexato.

Quando 2 mg/kg de **SIMPONI®** foram administrados por via intravenosa em pacientes com artrite reumatoide na Semana 0, Semana 4 e a cada 8 semanas consecutivamente, as concentrações séricas alcançaram o estado de equilíbrio na Semana 12. Em pacientes usando metotrexato concomitante, o tratamento com 2 mg/kg de **SIMPONI®** por via intravenosa a cada 8 semanas resultou em concentração sérica média no estado de equilíbrio de aproximadamente 0,4 ± 0,4 mcg/mL em pacientes com artrite reumatoide ativa apesar de terapia com metotrexato.

A média do estado de equilíbrio das concentrações séricas de golimumabe em pacientes com espondiloartrite axial não radiográfica foram semelhantes à observada em pacientes com espondilite anquilosante após a administração subcutânea de 50 mg de golimumabe a cada 4 semanas.

Após doses de indução de 200 mg e 100 mg de **SIMPONI®** por via subcutânea na Semana 0 e Semana 2, respectivamente, e doses de manutenção de 100 mg de **SIMPONI®** por via subcutânea a cada 4 semanas consecutivamente em pacientes com colite ulcerativa, as concentrações séricas de golimumabe alcançaram o estado de equilíbrio em aproximadamente 14 semanas após o início da terapia. O tratamento com 100 mg de **SIMPONI®** por via subcutânea a cada 4 semanas durante a manutenção resultou em uma concentração sérica média no estado de equilíbrio de aproximadamente 1,8 ± 1,1 mcg/mL. O uso concomitante de imunomoduladores não teve qualquer efeito aparente sobre os níveis de golimumabe no estado de equilíbrio quando 100 mg de **SIMPONI®** foram administrados por via subcutânea a cada 4 semanas em pacientes com colite ulcerativa.

**Efeito do peso sobre a farmacocinética**

As análises de farmacocinética da população mostraram que há uma tendência em relação a uma maior depuração aparente de **SIMPONI®** com o aumento do peso. Como resultado, pacientes com peso maior tendem a apresentar menores concentrações séricas no estado de equilíbrio de **SIMPONI®** após administração subcutânea de uma dose de 50 mg ou 100 mg; entretanto, entre as populações de artrite reumatoide, artrite psoriásica e espondilite anquilosante, um benefício de tratamento com 50 mg de **SIMPONI®** foi observado para todos os subgrupos por quartis de peso sem diferenças significativas na eficácia clínica entre esses subgrupos.

Após a administração intravenosa, pacientes com maior peso corporal tendiam a apresentar concentrações plasmáticas maiores do que em pacientes com pesos corporais menores quando golimumabe foi administrado com base em mg/kg (peso corporal). Entretanto, com base na análise de farmacocinética da população, não houve diferenças clinicamente relevantes sobre a exposição de golimumabe após a administração por via intravenosa de 2 mg/kg de golimumabe em pacientes ao longo de um intervalo de diferentes pesos corporais.

**Populações especiais**

**Gênero**

Não foram observadas diferenças farmacocinéticas relacionadas ao gênero com **SIMPONI®** após a correção para os pesos corporais dos pacientes.

**Idosos (≥ 65 anos)**

Os parâmetros farmacocinéticos de **SIMPONI®** não foram influenciados pela idade em pacientes adultos. Pacientes com idade ≥ 65 anos apresentaram depuração aparente de **SIMPONI®** semelhante à de pacientes com idade < 65 anos.

**Etnia**

Não foram observadas diferenças farmacocinéticas relacionadas à etnia entre pacientes caucasianos e asiáticos.

**Insuficiência renal ou hepática**

Não existem dados farmacocinéticos disponíveis em pacientes com função renal ou hepática comprometidas.

**Doses mensais**

Os 5 estudos de Fase 3 de administração por via subcutânea avaliaram a segurança e a eficácia de **SIMPONI®** no esquema de dose a cada 4 semanas, entretanto, uma janela de 3 a 7 dias foi prospectivamente permitida. Os pacientes deveriam receber um total de 13 doses ao longo de 1 ano quando **SIMPONI®** é administrado a cada 4 semanas ao invés de 12 doses quando administradas mensalmente. Isso resulta em uma dose mensal calculada de 54 mg versus 50 mg, respectivamente, e equivale a uma diferença aproximada de 8% na exposição de golimumabe.

## 4. CONTRAINDICAÇÕES

**Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes.**

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

**Infecções**

Houve relatos de infecções bacterianas (incluindo septicemia e pneumonia), micobacterianas (tuberculose), fúngicas invasivas e oportunistas, incluindo mortes, em pacientes recebendo agentes bloqueadores de TNF, incluindo **SIMPONI®**. Os pacientes frequentemente apresentaram doença disseminada ao invés de doença localizada. Algumas dessas infecções graves ocorreram em pacientes recebendo terapia imunossupressora concomitante que, além de sua doença subjacente, podia predispô-los às infecções. No caso de pacientes que residiram em regiões em que infecções fúngicas invasivas, como histoplasmose, coccidioidomicose ou blastomicose, são endêmicas (ou viajaram para essas regiões), os benefícios e os riscos do tratamento com **SIMPONI®** devem ser cuidadosamente considerados antes de iniciar ou continuar a terapia com **SIMPONI®**. Nos pacientes de risco tratados com **SIMPONI®** deve-se suspeitar de infecção fúngica invasiva caso desenvolvam doença sistêmica grave. Os testes de antígeno e anticorpo podem ser negativos em alguns pacientes com infecção ativa. Deve ser considerada terapia antifúngica empírica apropriada, enquanto o diagnóstico minucioso é realizado. A decisão para a terapia antifúngica empírica deve ser feita, se possível, em consulta com um médico com experiência em diagnóstico e tratamento de infecções fúngicas invasivas e devem ser considerados tanto o risco de infecção fúngica severa, como os riscos da terapia antifúngica.

**SIMPONI®** não deve ser administrado a pacientes com infecção ativa e clinicamente importante. Recomenda-se cautela ao considerar o uso de **SIMPONI®** em pacientes com uma infecção crônica ou histórico de infecção recorrente. Os pacientes devem ser aconselhados a evitar a exposição a fatores de risco potenciais para infecção, quando apropriado.

- Tuberculose

Os pacientes devem ser avaliados quanto a fatores de risco para tuberculose (incluindo contato próximo com uma pessoa com tuberculose ativa) e testados quanto à infecção de tuberculose latente antes do tratamento com **SIMPONI®**. O tratamento das infecções de tuberculose latente deve ser iniciado antes da terapia com **SIMPONI®**.

O tratamento contra tuberculose deve ser considerado antes de iniciar a administração de **SIMPONI®** em pacientes com histórico de tuberculose latente ou ativa, em que o tratamento adequado não pode ser confirmado.

Os testes para tuberculose latente podem gerar resultados falso-negativos, especialmente em pacientes imunocomprometidos ou gravemente doentes. Antes de iniciar a administração de **SIMPONI®**, o tratamento para tuberculose latente deve ser considerado em pacientes que têm fatores de risco significativos para tuberculose, apesar do teste negativo para tuberculose latente. A decisão de iniciar o tratamento contra tuberculose nesses pacientes só deve ser tomada após consulta com um médico com experiência no tratamento de tuberculose e levando em consideração tanto o risco da infecção de tuberculose latente quanto da terapia contra tuberculose.

Nos pacientes recebendo **SIMPONI®**, a tuberculose foi frequentemente apresentada como uma doença disseminada ou extrapulmonar. Ocorreram casos de tuberculose ativa em pacientes tratados com **SIMPONI®** durante e após o tratamento para tuberculose latente.

Os pacientes recebendo **SIMPONI®** devem ser monitorados rigorosamente quanto aos sinais e sintomas de tuberculose ativa, incluindo pacientes que apresentaram resultado de teste negativo para tuberculose latente, pacientes que estão em tratamento para tuberculose latente, ou pacientes que foram previamente tratados para infecção de tuberculose.

**Malignidades**

Não é conhecido o papel potencial da terapia bloqueadora de TNF no desenvolvimento de malignidades. Deve-se tomar cuidado ao considerar a terapia bloqueadora de TNF para pacientes com histórico de malignidade, ou quando se considera a continuação do tratamento em pacientes que desenvolvem malignidade.

- Malignidade Pediátrica

Após a comercialização, foram descritos casos de malignidades, alguns deles fatais, entre crianças, adolescentes e adultos jovens (até 22 anos de idade) que receberam agentes bloqueadores de TNF (início do tratamento com idade ≤ 18 anos) para tratar artrite idiopática juvenil, doença de Crohn ou outras condições. Aproximadamente a metade dos relatos foi de linfomas. Os outros casos representaram uma variedade de diferentes malignidades e incluíram aquelas que geralmente não são observadas em crianças e adolescentes. A maioria desses pacientes estava recebendo concomitantemente medicamentos imunossupressores, tais como metotrexato, azatioprina ou 6-mercaptopurina. O papel dos bloqueadores do TNF no desenvolvimento de malignidades em crianças e adolescentes ainda não está claro.

- Linfoma

Nos períodos controlados de estudos clínicos de todos os agentes bloqueadores de TNF, incluindo **SIMPONI®**, mais casos de linfoma foram observados entre os pacientes recebendo tratamento com anti-TNF em comparação aos pacientes do grupo controle. Durante os estudos clínicos de Fase 2 e 3 de **SIMPONI®** em artrite reumatoide, artrite psoriásica e espondilite anquilosante, a incidência de linfoma em pacientes tratados com **SIMPONI®** foi maior do que a esperada na população em geral. Pacientes com artrite reumatoide e outras doenças inflamatórias crônicas, especialmente aqueles com doença altamente ativa e/ou exposição crônica a terapias imunossupressoras, podem estar sob risco maior (até várias vezes) do que a população em geral para o desenvolvimento de linfoma, mesmo na ausência de terapia bloqueadora de TNF.

Foram relatados casos raros de linfoma hepatoesplênico de células T em pacientes tratados com outros agentes bloqueadores de TNF. Este raro tipo de linfoma de células T possui uma evolução muito agressiva e é frequentemente fatal. Quase todos esses casos ocorreram em pacientes com doença de Crohn ou colite ulcerativa. A maioria dos casos ocorreu em adolescentes e jovens adultos do sexo masculino. Quase todos esses pacientes receberam tratamento com azatioprina ou 6-mercaptopurina concomitante a um bloqueador de TNF no momento ou antes do diagnóstico. O risco potencial com a combinação de azatioprina ou 6-mercaptopurina e **SIMPONI®** deve ser cuidadosamente considerado. Um risco de desenvolvimento de linfoma hepatoesplênico de células T em pacientes tratados com bloqueadores de TNF não pode ser excluído.

- Leucemia

Foram relatados casos de leucemia aguda e crônica com o uso de bloqueadores de TNF, incluindo **SIMPONI®**, no tratamento da artrite reumatoide e outras indicações. Mesmo na ausência de tratamento com bloqueador de TNF, os pacientes com artrite reumatoide podem estar sob risco maior (aproximadamente 2 vezes), em comparação com a população em geral, para o desenvolvimento de leucemia.

- Malignidades com exceção do linfoma

Nos períodos controlados dos estudos clínicos de Fase 2 e Fase 3 de **SIMPONI®** em artrite reumatoide, artrite psoriásica, espondilite anquilosante e colite ulcerativa, a incidência de malignidades não-linfoma (excluindo câncer de pele não-melanoma) foi semelhante entre os grupos tratados com **SIMPONI®** e o grupo controle.

Em um estudo clínico exploratório que avaliou o uso de **SIMPONI®** em pacientes com asma persistente grave, houve mais relatos de malignidades em pacientes tratados com **SIMPONI®** em comparação aos pacientes do grupo controle. A significância desse achado é desconhecida.

- Displasia/carcinoma de cólon

Não se sabe se o tratamento com **SIMPONI®** influencia o risco de desenvolver displasia ou câncer de cólon. Todos os pacientes com colite ulcerativa que apresentam risco aumentado para displasia ou carcinoma de cólon (por exemplo, pacientes com colite ulcerativa de longa data ou colangite esclerosante primária), ou que apresentam um histórico de displasia ou carcinoma de cólon devem ser avaliados para displasia em intervalos regulares antes da terapia e durante todo o curso da doença. Esta avaliação deve incluir colonoscopia e biópsias de acordo com as recomendações locais. Em pacientes com displasia recentemente diagnosticada tratados com **SIMPONI®**. Os riscos e os benefícios para cada paciente devem ser cuidadosamente revistos e deve-se levar em consideração se a terapia deve ser continuada.

- Cânceres de pele

Foram relatados melanoma e carcinoma das células de Merkel em pacientes tratados com agentes bloqueadores de TNF, incluindo **SIMPONI®** (vide "Reações adversas").

Recomenda-se um exame periódico da pele para todos os pacientes, particularmente para aqueles com fatores de risco para câncer de pele.

**Reativação do vírus da hepatite B**

Conforme observado com o uso de outros medicamentos imunossupressores, o uso de agentes bloqueadores de TNF, incluindo **SIMPONI®**, foi associado à reativação do vírus da hepatite B (HBV) em pacientes portadores crônicos do vírus (ou seja, positivos para antígeno de superfície). Os pacientes devem ser submetidos a teste para infecção pelo vírus da hepatite B antes de iniciar o tratamento com imunossupressores, incluindo **SIMPONI®**. Para os pacientes com resultado positivo para antígeno de superfície para hepatite B, recomenda-se uma consulta com um médico com experiência no tratamento da hepatite B. Os portadores crônicos de hepatite B devem ser adequadamente avaliados e monitorados antes e durante o tratamento com **SIMPONI®**, assim como por vários meses após a sua descontinuação.

**Insuficiência cardíaca congestiva**

Casos de agravamento da insuficiência cardíaca congestiva e de seu aparecimento foram relatados com o uso de bloqueadores de TNF, incluindo **SIMPONI®**. Alguns casos tiveram desfechos fatais. **SIMPONI®** não foi estudado em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva e deve ser usado com cautela nesses pacientes. Caso se tome a decisão de administrar **SIMPONI®** a pacientes com insuficiência cardíaca, eles devem ser monitorados rigorosamente durante a terapia e **SIMPONI®** deve ser descontinuado se houver novos sintomas ou agravamento da insuficiência cardíaca.

**Distúrbios desmielinizantes**

O uso de agentes bloqueadores de TNF foi associado a casos de novo início ou exacerbação de sintomas clínicos e/ou evidência radiográfica de distúrbios desmielinizantes do sistema nervoso central, incluindo esclerose múltipla e distúrbios desmielinizantes periféricos, incluindo síndrome de Guillain-Barré. Os médicos devem ter cautela ao considerar o uso de bloqueadores de TNF, incluindo **SIMPONI®**, em pacientes com distúrbios desmielinizantes do sistema nervoso central ou periférico. A descontinuação de **SIMPONI®** deve ser considerada na presença destes distúrbios.

**Processos autoimunes**

O tratamento com bloqueadores de TNF, incluindo **SIMPONI®**, pode resultar na formação de anticorpos antinucleares (ANA) e, raramente, no desenvolvimento de uma síndrome semelhante ao Lúpus. Se o paciente desenvolver sintomas sugestivos de síndrome semelhante ao Lúpus após o tratamento com **SIMPONI®**, o tratamento deve ser descontinuado.

**Administração concomitante de SIMPONI® com anacinra**

Foram observadas infecções graves e neutropenia em estudos clínicos com uso concomitante de anacinra e outro agente bloqueador de TNF, etanercepte, sem benefício clínico adicional. Devido à natureza dos eventos adversos observados com essa terapia combinada, toxicidades semelhantes também podem resultar da combinação de anacinra e outros agentes bloqueadores de TNF. Portanto, a combinação de **SIMPONI®** e anacinra não é recomendada.

**Administração concomitante de SIMPONI® com abatacepte**

Nos estudos clínicos, a administração concomitante de agentes bloqueadores de TNF e abatacepte foi associada a um risco aumentado de infecções, incluindo infecções graves em comparação com a administração de agentes bloqueadores de TNF isoladamente, sem benefício clínico adicional. Devido à natureza dos eventos adversos observados com a combinação de agentes bloqueadores de TNF e a terapia com abatacepte, a combinação de **SIMPONI®** e abatacepte não é recomendada.

**Administração concomitante de SIMPONI® com outros medicamentos biológicos**

Não há informação suficiente sobre o uso concomitante de **SIMPONI®** com outros medicamentos biológicos usados para tratar as mesmas condições de **SIMPONI®**. O uso concomitante de **SIMPONI®** com estes medicamentos biológicos não é recomendado devido à possibilidade de aumento do risco de infecção.

**Troca entre medicamentos biológicos**

Ao trocar um medicamento biológico por outro, os pacientes devem continuar a ser monitorados, uma vez que a sobreposição da atividade biológica pode aumentar ainda mais o risco de infecção.

**Reações hematológicas**

Foram relatadas pancitopenia, leucopenia, neutropenia, agranulocitose e trombocitopenia em pacientes tratados com agentes bloqueadores de TNF, incluindo **SIMPONI®**. Recomenda-se cautela em pacientes tratados com **SIMPONI®** que apresentam, ou apresentaram no passado, citopenias significativas.

**Vacinas de vírus vivos/Agentes terapêuticos infecciosos**

Os pacientes tratados com **SIMPONI®** podem receber vacinas concomitantes, com exceção das vacinas de vírus vivos. Os dados disponíveis sobre a resposta à vacinação com vacinas de vírus vivos, ou sobre a transmissão secundária de infecção por vacinas de vírus vivos, são limitados em pacientes recebendo terapia anti-TNF. O uso de vacinas de vírus vivos pode resultar em infecções clínicas, incluindo infecções generalizadas.

O uso de outros agentes terapêuticos infecciosos, tais como bactérias vivas atenuadas (por exemplo, instilação da bexiga com BCG para o tratamento de câncer) pode resultar em infecções clínicas, incluindo infecções generalizadas. Não é recomendado que agentes terapêuticos infecciosos sejam administrados com **SIMPONI®**.

**Vacinas de vírus inativados**

Os pacientes com artrite psoriásica tratados com **SIMPONI®** em um estudo de Fase 3 em artrite psoriásica foram capazes de desenvolver respostas imunológicas eficazes de células B para a vacina polissacarídea pneumocócica. Números semelhantes de pacientes com artrite psoriásica recebendo ou não **SIMPONI®** tiveram, pelo menos, um aumento de 2 vezes nos títulos de anticorpos. As proporções de pacientes com resposta à vacina

pneumocócica foram menores entre os pacientes tratados com **SIMPONI®** e os pacientes do grupo controle recebendo metotrexato em comparação com aqueles que não receberam metotrexato. No geral, os dados indicam que **SIMPONI®** não suprime a resposta imunológica humoral a essa vacina.

**Reações alérgicas**

**- Sensibilidade ao látex**

A tampa da agulha na seringa preenchida contém borracha natural seca (um derivado do látex), que pode causar reações alérgicas em indivíduos sensíveis ao látex.

- Reações de hipersensibilidade

Na experiência pós-comercialização, reações sistêmicas graves de hipersensibilidade (incluindo reação anafilática) foram relatadas após a administração de **SIMPONI®**. Algumas dessas reações ocorreram após a primeira administração de **SIMPONI®**. Se ocorrerem reação anafilática ou outras reações alérgicas graves, a administração de **SIMPONI®** deve ser descontinuada imediatamente e um tratamento adequado deve ser instituído.

**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.**

**Populações especiais**

- Uso geriátrico

Nos estudos de Fase 3 em artrite reumatoide, artrite psoriásica e espondilite anquilosante, não foram observadas diferenças gerais nos eventos adversos, eventos adversos graves e nas infecções graves em pacientes com 65 anos ou mais que receberam **SIMPONI®**, em comparação com pacientes mais jovens. Em colite ulcerativa, o número de pacientes com 65 anos de idade ou mais não foi suficiente para determinar se estes pacientes respondem de forma diferente de outros pacientes com idades de 18 a 65 anos. Uma vez que existe uma maior incidência de infecções na população idosa em geral, recomenda-se cautela ao se tratar idosos. No estudo de espondiloartrite axial não radiográfica não havia pacientes com 65 anos ou mais.

**Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas**

Não foram conduzidos estudos sobre os efeitos na capacidade de dirigir veículos e de operar máquinas.

**Carcinogênese, mutagênese, diminuição da fertilidade**

Estudos de longo prazo com golimumabe em animais não conduziram à avaliação de potencial carcinogênico ou de seus efeitos sobre a fertilidade. Um estudo de fertilidade conduzido em ratos usando anticorpo análogo de rato anti-TNF não demonstrou impacto sobre a fertilidade. Não foram conduzidos estudos de mutagenicidade com golimumabe.

**Gravidez e Lactação**

**Uso durante a gravidez (Categoria B)**

Foi conduzido um estudo de toxicologia embriofetal, no qual macacas *cynomolgus* grávidas foram tratadas com golimumabe durante o primeiro trimestre com doses de até 50 mg/kg duas vezes por semana (mais de 500 vezes maior, em termos da relação entre dose/peso corporal, que a dose clínica proposta de 50 mg a cada 4 semanas). A média do pico de concentração sérica materna obtida neste estudo (1576 mcg/mL) é mais de 900 vezes maior que o valor mediano da $C_{máx}$ no estado de equilíbrio (1,71 mcg/mL) após a administração de 50 mg a cada 4 semanas, por via subcutânea, em pacientes com artrite reumatoide, artrite psoriásica e espondilite anquilosante. As amostras do sangue do cordão umbilical

coletadas no final do segundo trimestre mostraram que os fetos foram expostos ao golimumabe durante a gestação. As concentrações séricas fetais foram iguais a aproximadamente 50% das concentrações séricas maternas. Neste estudo, a exposição ao golimumabe *in utero* não produziu defeitos no desenvolvimento dos fetos.

Um estudo do desenvolvimento pré-natal e pós-natal foi conduzido em macacas *cynomolgus* grávidas tratadas com golimumabe durante o segundo e o terceiro trimestres e durante a lactação. O golimumabe estava presente no soro do neonato a partir do nascimento e por até seis meses após o parto. A média do pico de concentração sérica materna obtido neste estudo (1482 mcg/mL) é mais de 860 vezes maior que o valor mediano da $C_{máx}$ no estado de equilíbrio (1,71 mcg/mL) após a administração subcutânea de 50 mg a cada 4 semanas em pacientes com artrite reumatoide, artrite psoriásica e espondilite anquilosante. A exposição ao golimumabe durante a gestação e durante o período pós-natal não causou defeitos de desenvolvimento nos bebês. No entanto, os estudos de reprodução e de desenvolvimento em animais nem sempre são preditivos da resposta em seres humanos.

O golimumabe atravessa a placenta. Após o tratamento com outro anticorpo monoclonal bloqueador de TNF durante a gravidez, o anticorpo foi detectado por até seis meses no soro de bebês nascidos de pacientes tratadas. Consequentemente, estes bebês podem estar sob risco aumentado de infecção. A administração de vacinas vivas em bebês expostos ao golimumabe *in utero* não é recomendada durante os seis meses posteriores à última injeção de golimumabe administrada na gestante.

Não se sabe se **SIMPONI®** pode causar dano ao feto quando administrado em mulheres grávidas ou se pode afetar a capacidade de reprodução. **SIMPONI®** só deve ser administrado em gestantes se for claramente necessário.

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

**Uso durante a lactação**

No estudo do desenvolvimento pré-natal e pós-natal em macacas *cynomolgus*, no qual o golimumabe foi administrado durante a gravidez e a lactação, golimumabe foi detectado no leite materno em concentrações que eram aproximadamente 350 vezes menores que as concentrações séricas maternas. Não se sabe se golimumabe é excretado no leite materno humano ou absorvido sistemicamente após a ingestão. Uma vez que muitos medicamentos e as imunoglobulinas são excretados no leite humano, e devido ao potencial de **SIMPONI®** para causar reações adversas em lactentes, deve-se decidir entre descontinuar a amamentação ou descontinuar o medicamento, levando em consideração a importância do medicamento para a mãe.

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa específicos com **SIMPONI®**.

**Uso concomitante de SIMPONI® com outros medicamentos biológicos**

A combinação de **SIMPONI®** com outros medicamentos biológicos usados para tratar as mesmas condições de **SIMPONI®**, incluindo anacinra e abatacepte, não é recomendada.

**Vacinas de vírus vivos/Agentes terapêuticos infecciosos**

Vacinas de vírus vivos não devem ser administradas concomitantemente a **SIMPONI®**.

Agentes terapêuticos infecciosos não devem ser administrados concomitantemente a **SIMPONI®**.

**O metotrexato**

Não foi observado efeito significativo do metotrexato na depuração de **SIMPONI®** administrado por via intravenosa. Após a administração subcutânea, o uso concomitante de metotrexato resultou em concentrações maiores de **SIMPONI®** no estado de equilíbrio em pacientes com artrite reumatoide, artrite psoriásica ou espondilite anquilosante. No entanto, os dados não sugerem uma necessidade de ajuste de dose de **SIMPONI®** ou metotrexato.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar sob refrigeração (entre 2ºC e 8°C). Proteger da luz. Não congelar. Não agitar. Manter a seringa preenchida na embalagem original a fim de protegê-la da luz.

O prazo de validade do medicamento é de 36 meses a partir da data de 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**

**SIMPONI®** é uma solução límpida a ligeiramente opaca e incolor a levemente amarelada. Essa aparência não é incomum nas soluções que contêm proteína.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

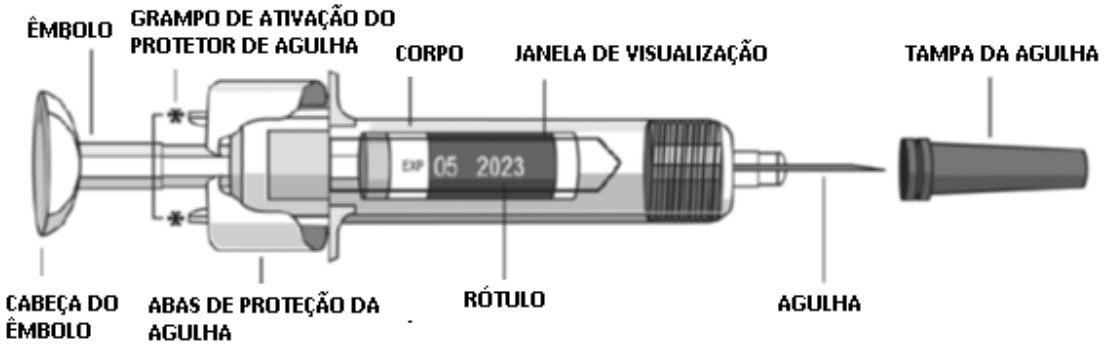
## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

**Modo de usar**

Para aplicar **SIMPONI®** seringa preenchida é necessário que você seja instruído sobre a forma correta de aplicação. Tenha certeza de ter recebido todas as instruções necessárias antes de aplicar **SIMPONI®** seringa preenchida. Antes de aplicar, leia atentamente as instruções do modo de usar.

**Etapa 1: Preparando-se para utilizar a seringa preenchida**

A figura a seguir mostra como é a seringa preenchida:



**Segurar a seringa preenchida pelo corpo da seringa.**

**NÃO** segurar a seringa preenchida pela cabeça do êmbolo, êmbolo, abas de proteção da agulha ou tampa da agulha.

**NÃO** puxar o êmbolo para trás em nenhum momento.

**NÃO** agitar a seringa preenchida em nenhum momento.

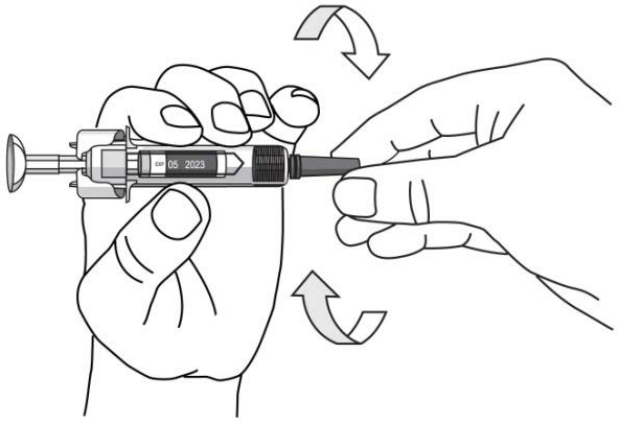
**NÃO** remover a tampa da agulha da seringa preenchida até que seja instruído a fazê-lo.

**NÃO** tocar os grampos de ativação do protetor de agulha (indicado pelos asteriscos * na primeira ilustração) para impedir o fechamento prematuro da agulha pelo protetor da agulha.

**Verificar a data de validade**

Verifique a data de validade (indicada por "VAL") no rótulo olhando através da janela de visualização localizada dentro do corpo da seringa preenchida.

Se você não conseguir ver a data de validade através da janela, segure a seringa preenchida pelo seu corpo e gire a tampa da agulha para alinhar a data de validade na janela de visualização.




Você também pode verificar a data de validade impressa na embalagem externa do produto.

Se o prazo de validade estiver vencido, **NÃO** use a seringa preenchida.

**Aguardar 30 minutos**

Para garantir uma aplicação apropriada, deixar a seringa preenchida atingir a temperatura ambiente fora da embalagem externa por 30 minutos antes do uso. Manter longe do alcance de crianças.

**NÃO** aquecer a seringa preenchida de nenhuma outra maneira (por exemplo, **NÃO** colocar em um aparelho de micro-ondas ou em água quente).

**NÃO** retirar a tampa da agulha da seringa preenchida enquanto estiver deixando o produto atingir a temperatura ambiente.

**NÃO** é recomendado retornar a seringa preenchida para o refrigerador, pois isso pode afetar a qualidade do produto. **NÃO** retirar a seringa preenchida do refrigerador se o produto não for administrado.

**Preparar o material adicional**

Preparar o material adicional necessário para a aplicação. Este inclui uma compressa com álcool, bola de algodão ou gaze e um recipiente adequado para descartar seringas.

**Verificar a solução injetável na seringa preenchida**

Segurar **SIMPONI®** seringa preenchida pelo corpo com a agulha tampada apontando para baixo.

Olhar pela janela de visualização da seringa preenchida. Certificar-se de que o líquido é límpido a ligeiramente opaco e incolor a levemente amarelado. Se você não conseguir ver o líquido através da janela de visualização, segurar a seringa preenchida pelo corpo e girar a tampa da agulha para alinhar o líquido com a janela de visualização.

Você também poderá notar uma bolha de ar – isto é normal.

**NÃO** usar se o líquido estiver com a coloração alterada, turvo ou se apresentar partículas.

**Etapa 2: Escolher e preparar o local da aplicação**

**Escolher o local da aplicação**

O local da aplicação recomendado é a parte da frente no meio da coxa (ver figura):

Você também pode utilizar a parte baixa do abdome abaixo do umbigo. Não utilizar a área circular próxima ao umbigo.

A injeção também pode ser aplicada na área externa dos braços (ver figura).

**NÃO** aplicar nas áreas em que a pele estiver sensível, contundida, vermelha, escamosa ou dura. Evitar áreas com cicatrizes ou estrias

- Se um cuidador estiver administrando a injeção, o cuidador também poderá usar a área externa dos braços superiores.
- Se múltiplas injeções forem necessárias para uma única administração, as injeções devem ser administradas em diferentes locais do corpo.

**Preparar o local da aplicação**

Lavar bem as mãos com sabão e água morna.

Limpar o local da aplicação com um algodão com álcool.

**NÃO** tocar novamente a área antes da aplicação. Deixar a pele secar antes de aplicar.

**NÃO** abanar ou soprar a área limpa.

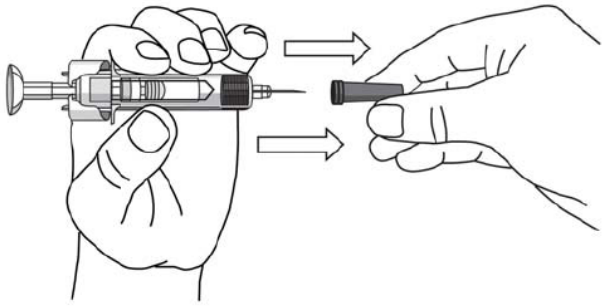
**Etapa 3: Aplicando SIMPONI®**

**NÃO** retirar a tampa da agulha até que esteja tudo pronto para a aplicação de **SIMPONI®** seringa preenchida. A solução deverá ser aplicada dentro de 5 minutos após a tampa ter sido retirada.

**Retirar a tampa da agulha**

**NÃO** tocar no êmbolo durante a remoção da tampa da agulha.

Quando estiver pronto para a injeção, segurar o corpo da seringa preenchida com uma das mãos e remover a tampa da agulha em linha reta.



Jogar a tampa da agulha no lixo.

Você pode observar uma bolha de ar na seringa preenchida. Você **NÃO** precisa retirar a bolha de ar.

Você também poderá ver uma gota do líquido na ponta da agulha. Isso é normal

**NÃO** tocar na agulha ou deixar que ela toque em nenhuma superfície.

**NÃO** usar a seringa preenchida se ela cair sem estar tampada.

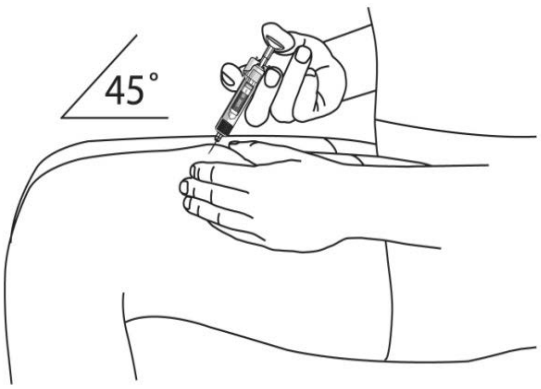
**Posicionar a seringa preenchida e aplicar SIMPONI®**

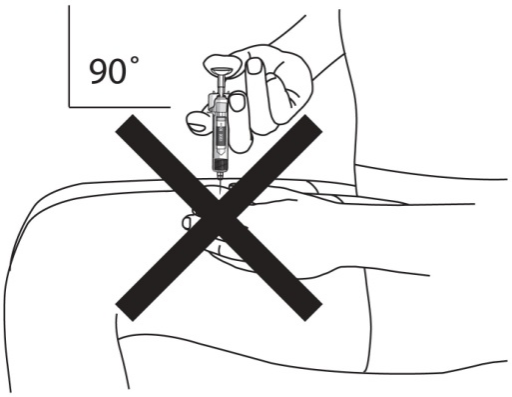
Segurar o corpo da seringa preenchida com uma das mãos entre o dedo médio e o indicador e colocar o polegar na posição para empurrar a cabeça do êmbolo.

**NÃO** puxar o êmbolo para trás em nenhum momento.

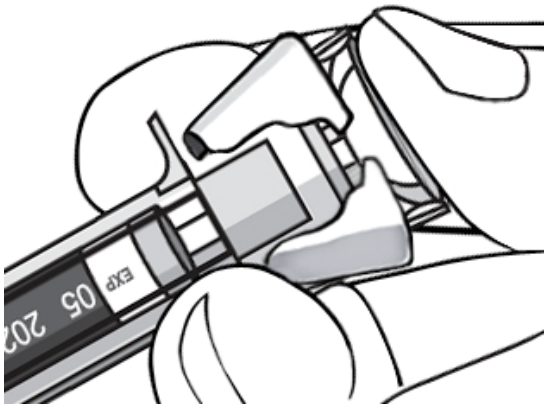
Usar a outra mão para pinçar gentilmente a área da pele que você já limpou. Segurar firmemente.

Colocar a agulha em um ângulo de aproximadamente 45 graus da pele pinçada. Com um movimento único e rápido, inserir a agulha através da pele pinçada até onde ela for.



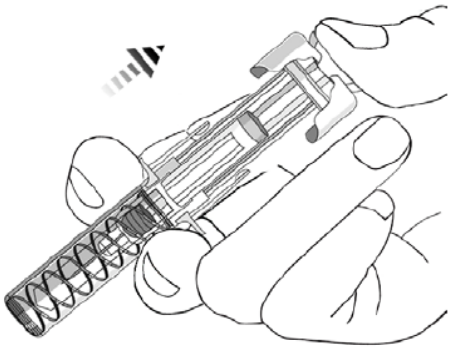




Aplicar toda a medicação utilizando o polegar para empurrar a cabeça do êmbolo até que ela se posicione completamente entre as abas de proteção da agulha.




Quando o êmbolo for empurrado ao máximo, continuar mantendo o polegar pressionando o êmbolo, retirar a agulha da pele e soltar a pele.

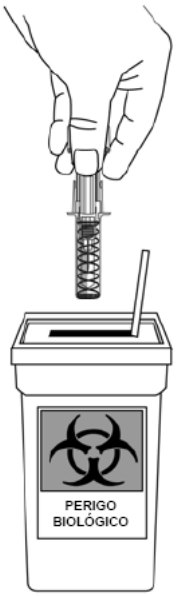
Lentamente, retirar seu polegar do êmbolo. Isso fará com que a seringa vazia se mova para cima até que toda a agulha esteja coberta pelo protetor de agulha, conforme mostrado na figura.



**Etapa 4: Após a aplicação**

**Descarte da seringa vazia**

Descartar imediatamente a seringa vazia em recipiente adequado para objetos pontiagudos cortantes. Não jogá-la em lixo comum. Para sua segurança e saúde, e para a segurança de outras pessoas, as agulhas e seringas usadas **NUNCA** devem ser reutilizadas. Descarte o recipiente de objetos cortantes de acordo com as regulamentações locais.




**Usar bola de algodão ou gaze**

Pode haver uma pequena quantidade de sangue ou líquido no local da aplicação, o que é normal.

Pressionar uma bola de algodão ou gaze no local da aplicação e segurar por 10 segundos.

**NÃO** esfregar o local da aplicação.

Cobrir o local da aplicação com um pequeno curativo adesivo, se necessário.

**Posologia**

**SIMPONI®** seringa preenchida é fornecido na forma de uma solução estéril em uma seringa de vidro com uma agulha de aço fixa. A tampa da agulha é feita de borracha natural seca contendo látex.

O tratamento com **SIMPONI®** deve ser iniciado e supervisionado por profissionais qualificados, com experiência no diagnóstico e no tratamento de artrite reumatoide, artrite psoriásica ou espondilite anquilosante.

**Adultos (≥ 18 anos)**

**Artrite reumatoide**

**SIMPONI®** 50 mg é administrado na forma de uma injeção subcutânea uma vez ao mês, sempre no mesmo dia de cada mês.

**Artrite psoriásica**

**SIMPONI®** 50 mg é administrado na forma de uma injeção subcutânea uma vez ao mês, sempre no mesmo dia de cada mês.

**Espondilite anquilosante**

**SIMPONI®** 50 mg é administrado na forma de uma injeção subcutânea uma vez ao mês, sempre no mesmo dia de cada mês.

**Espondiloartrite axial não radiográfica**

**SIMPONI®** 50 mg administrado na forma de uma injeção subcutânea uma vez ao mês, sempre no mesmo dia de cada mês.

**Colite ulcerativa**

Para pacientes com peso corporal maior ou igual a 80 kg, 200 mg de **SIMPONI®** são administrados na forma de uma injeção subcutânea na Semana 0, seguidos de 100 mg na Semana 2 e então, 100 mg a cada 4 semanas, consecutivamente.

Para pacientes com peso corporal menor que 80 kg, 200 mg de **SIMPONI®** são administrados na forma de uma injeção subcutânea na Semana 0, seguidos de 100 mg na Semana 2. Pacientes que tiveram uma resposta adequada devem receber 50 mg na Semana 6 e a cada 4 semanas, consecutivamente. Pacientes que tiveram uma resposta inadequada podem se beneficiar continuando com 100 mg na Semana 6 e a cada 4 semanas, consecutivamente.

Durante o tratamento de manutenção, o uso de corticosteroides pode ser diminuído de acordo com os guias de práticas clínicas. Os dados disponíveis sugerem que a resposta clínica é geralmente atingida dentro de 12-14 semanas de tratamento (depois de 4 doses). A continuação da terapêutica deve ser reconsiderada nos pacientes que não apresentarem evidência de benefício terapêutico durante este período de tempo.

**Pacientes idosos (≥ 65 anos)**

Não requer nenhum ajuste de dose nos idosos.

**Pacientes pediátricos (< 18 anos)**

A segurança e a eficácia de **SIMPONI®** não foram estabelecidas em pacientes pediátricos com menos de 18 anos, portanto, não há recomendação de dose.

**Pacientes com função renal comprometida**

Não foram conduzidos estudos específicos em pacientes com comprometimento da função renal.

**Pacientes com função hepática comprometida**

Não foram conduzidos estudos específicos em pacientes com comprometimento da função hepática.

**Instruções de administração e descarte do material:** São fornecidas instruções completas para a administração de **SIMPONI®** no item **Modo de usar**. Os pacientes devem ser instruídos a aplicar a quantidade total de **SIMPONI®** de acordo com as diretrizes providenciadas no item **Modo de usar**. Na ausência de estudos de compatibilidade, **SIMPONI®** não deve ser misturado com outros medicamentos. Todo o produto remanescente ou material utilizado deve ser descartado de modo seguro em recipientes de descarte adequados.

**Conduta em caso de esquecimento de dose:** Se o paciente não aplicar a dose de **SIMPONI®** na data planejada, a dose omitida deve ser aplicada assim que possível. Os pacientes devem ser orientados a não aplicar dose dobrada para compensar a dose omitida.

Após aplicar a dose omitida; a próxima dose deve ser administrada com base na orientação a seguir:

- Se a dose omitida tiver **menos** de 2 semanas de atraso, o paciente deve aplicar a dose omitida e realizar a próxima dose mantendo a programação de data original.

- Se a dose omitida tiver **mais** de 2 semanas de atraso, o paciente deve aplicar a dose omitida e realizar a próxima dose em uma nova programação mensal, a partir da data desta última aplicação.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

Nesta seção, as reações adversas são apresentadas. As reações adversas são eventos adversos que foram considerados razoavelmente associados ao uso de golimumabe com base em uma avaliação abrangente das informações de eventos adversos. Uma relação causal com o golimumabe não pode ser estabelecida com confiança para casos individuais. Além disso, devido aos estudos clínicos serem conduzidos sob condições amplamente variadas, as taxas de reações adversas observadas nos estudos clínicos de um medicamento não podem ser comparadas diretamente com as taxas de estudos clínicos de outro medicamento e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

Os dados de segurança dos estudos clínicos Fase 2 e 3 estão disponíveis para 6161 pacientes tratados com **SIMPONI®**, incluindo 3090 com artrite reumatoide, 634 com artrite psoriásica, 768 com espondilite anquilosante, 1245 com colite ulcerativa, 231 com asma persistente grave e 193 com espondiloartrite axial não radiográfica ativa. As reações adversas, observadas com **SIMPONI®**, estão resumidas na Tabela 21.

As reações adversas, nas classes de sistema/órgão, estão listadas de acordo com a frequência, usando a seguinte convenção: Muito comum (≥ 1/10); Comum (≥ 1/100, < 1/10); Incomum (≥ 1/1.000, < 1/100); Rara (≥ 1/10.000, < 1/1.000, incluindo relatos isolados); Desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

**Tabela 21: Resumo de reações adversas a golimumabe em estudos clínicos**

| | |
|---|---|
| **Infecções e infestações** | |
| Muito comum | Infecção do trato respiratório superior (nasofaringite, faringite, laringite e rinite) |
| Comum | Infecções bacterianas (tais como celulite), infecção do trato respiratório inferior (pneumonia), infecções virais (tais como gripe e herpes), bronquite, sinusite, infecções fúngicas superficiais, abscesso |
| Incomum | Septicemia (incluindo choque séptico), pielonefrite |
| Rara | Histoplasmose, coccidioidomicose, tuberculose, infecções oportunistas (infecções invasivas fúngicas, bacterianas, micobacterianas atípicas e protozoárias), reativação de hepatite B, pneumocistose, artrite bacteriana, bursite infecciosa |
| **Neoplasias benignas e malignas** | |
| Rara | Linfoma, leucemia |
| Desconhecida | Malignidade pediátrica |
| **Exames laboratoriais** | |
| Comum | Aumento na alanina aminotransferase, aumento na aspartato aminotransferase |
| Incomum | Diminuição na contagem de neutrófilos |
| **Distúrbios do sangue e sistema linfático** | |
| Comum | Leucopenia (incluindo neutropenia), anemia |
| Incomum | Trombocitopenia, pancitopenia |
| **Distúrbios do sistema imunológico** | |
| Comum | Autoanticorpos positivos, reações alérgicas não-graves |
| **Distúrbios do sistema nervoso** | |

| | |
|---|---|
| Comum | Tontura, parestesia |
| Rara | Distúrbios desmielinizantes (central e periférico) |
| **Distúrbios cardíacos** | |
| Rara | Insuficiência cardíaca congestiva (novo início ou piora) |
| **Distúrbios vasculares** | |
| Comum | Hipertensão |
| Rara | Vasculite (sistêmica) |
| **Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino** | |
| Incomum | Doença intersticial pulmonar |
| **Distúrbios gastrintestinais** | |
| Incomum | Constipação |
| **Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo** | |
| Comum | Erupção cutânea, alopecia |
| Incomum | Psoríase: nova ou piora; palmar/plantar e pustular |
| Rara | Vasculite (cutânea) |
| **Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo** | |
| Rara | Síndrome semelhante ao lúpus |
| **Distúrbios gerais e condições no local de administração** | |
| Comum | Pirexia, reação no local da aplicação (eritema no local da aplicação, urticária, endurecimento, dor, hematoma, prurido, irritação, parestesia) |

**Infecções**

No período controlado dos estudos pivotais, a infecção do trato respiratório superior foi a reação adversa mais comum relatada em 12,6% dos pacientes tratados com **SIMPONI®** (incidência por pacientes-ano: 0,61; IC de 95%: 0,55, 0,67) em comparação com 11,0% dos pacientes do grupo controle (incidência por paciente-ano: 0,55; IC de 95%: 0,46, 0,64). Nos períodos controlados e não controlados dos estudos, com uma mediana de acompanhamento de aproximadamente 4 anos, a incidência de infecções no trato respiratório superior por pacientes-ano foi de 0,35 eventos; IC de 95%: 0,34, 0,36, para os pacientes tratados com **SIMPONI®**.

No período controlado dos estudos clínicos pivotais, foram observadas infecções em 23,0% dos pacientes tratados com **SIMPONI®** (incidência por pacientes-ano: 1,32; IC de 95%: 1,23, 1,41) em comparação com 20,2% dos pacientes do grupo controle (incidência por pacientes-ano: 1,22; IC de 95%: 1,09, 1,36). Nos períodos controlados e não controlados dos estudos, com uma mediana de acompanhamento de aproximadamente 4 anos, a incidência de infecções por paciente-ano foi de 0,81 eventos; IC de 95%: 0,79, 0,83, para os pacientes tratados com **SIMPONI®**.

Infecções graves observadas em pacientes tratados com **SIMPONI®** incluíram septicemia, pneumonia, celulite, abscesso, infecções oportunistas e tuberculose. No período controlado dos estudos de artrite reumatoide, artrite psoriásica, espondilite anquilosante, colite ulcerativa e espondiloartrite axial não radiográfica, foram observadas infecções graves em 1,2% dos pacientes tratados com **SIMPONI®** e 1, 2% dos pacientes do grupo controle. A incidência de infecções graves por paciente-ano de acompanhamento no período controlado dos estudos de artrite reumatoide, artrite psoriásica, espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não radiográfica foi de 0,07; IC de 95%: 0,05, 0,11 para o grupo tratado com **SIMPONI®** 100 mg, 0,03; IC de 95%: 0,01, 0,06 para o grupo tratado com 50 mg de **SIMPONI®** e 0,04; IC de 95%: 0,02, 0,07 para o grupo placebo. No período controlado dos estudos de indução de **SIMPONI®** em colite ulcerativa, foram observadas infecções graves em 0,8% dos pacientes tratados com **SIMPONI®** em comparação com 1,5% dos pacientes do grupo placebo. Nos períodos controlados e não controlados dos estudos clínicos pivotais, com uma mediana de acompanhamento de até 3 anos, houve uma maior incidência de infecções graves, incluindo infecções oportunistas e tuberculose em pacientes recebendo 100 mg de **SIMPONI®**, comparado com pacientes recebendo 50 mg de **SIMPONI®**. A incidência por paciente-ano de todas as infecções graves foi de 0,04; IC de 95%: 0,04, 0,05, em pacientes recebendo 100 mg de **SIMPONI®** e 0,03; IC de 95%: 0,02, 0,03, em pacientes recebendo 50 mg de **SIMPONI®**. Estes resultados podem ser confundidos pelo desenho dos estudos clínicos pivotais e diferentes durações de acompanhamento entre os grupos de tratamento.

**Malignidades**

- Linfoma

A incidência de linfoma em pacientes tratados com **SIMPONI®** durante os estudos clínicos pivotais foi maior do que a esperada na população geral. Nos períodos controlados e não controlados desses estudos clínicos, com uma mediana de acompanhamento de até 3 anos, uma maior incidência de linfoma foi observada em pacientes recebendo 100 mg de **SIMPONI®** comparado com pacientes recebendo 50 mg de **SIMPONI®**. Estes resultados podem ser confundidos pelo reduzido número de eventos, desenhos dos estudos clínicos de Fase 3, e diferentes durações de acompanhamento entre os grupos de tratamento. A maioria dos linfomas ocorreu no Estudo 2 de artrite reumatoide, que envolveu pacientes previamente expostos a agentes anti-TNF que tinham doença de maior duração e mais refratária.

- Malignidades com exceção do linfoma

Nos períodos controlados dos estudos clínicos pivotais, a incidência de malignidades não-linfoma (excluindo câncer de pele não melanoma) foi semelhante entre os grupos tratados com **SIMPONI®** e controle. Em aproximadamente 4 anos de acompanhamento, a incidência de malignidades não-linfoma (excluindo câncer de pele não melanoma) foi semelhante à população em geral.

Em um estudo clínico exploratório envolvendo pacientes com asma persistente grave, um número maior de pacientes tratados com **SIMPONI®** apresentou malignidades em comparação com os pacientes do grupo controle. Não se conhece a significância desse achado na população asmática.

Não se sabe o papel em potencial da terapia bloqueadora de TNF sobre o desenvolvimento de malignidades.

**Distúrbios desmielinizantes**

Nos períodos controlados e não controlados dos estudos clínicos pivotais com uma mediana de acompanhamento de até 3 anos, uma maior incidência de desmielinização foi observada em pacientes recebendo 100 mg de **SIMPONI®**, comparado com pacientes recebendo 50 mg de **SIMPONI®**. Estes resultados podem ser confundidos pelo reduzido número de eventos, desenhos dos estudos pivotais, e diferentes durações de acompanhamento entre os grupos de tratamento.

**Elevações nas enzimas hepáticas**

No período controlado dos estudos clínicos pivotais de artrite reumatoide e espondilite anquilosante, ocorreram elevações leves de ALT [> 1 e < 3 x ULN (limite superior do normal)] em proporções semelhantes de pacientes tratados com **SIMPONI®** e pacientes do grupo controle (22,1% a 27,4% dos pacientes); nos estudos em espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não radiográfica, mais pacientes tratados com **SIMPONI®** (26,9%) do que pacientes do grupo controle (10,6%) tiveram elevações leves de ALT. Nos períodos controlados e não controlados dos estudos pivotais de artrite reumatoide e artrite psoriásica, com uma mediana de acompanhamento de aproximadamente 5 anos, a incidência de elevações leves de ALT foi semelhante nos pacientes tratados com **SIMPONI®** e nos pacientes do grupo controle.

Nos períodos controlados dos estudos clínicos pivotais de indução com **SIMPONI®** em colite ulcerativa, elevações leves de ALT (> 1 e < 3 x ULN) ocorreram em proporções semelhantes de pacientes tratados com **SIMPONI®** e pacientes do grupo controle (7,8% e 6,9%, respectivamente). Nos períodos controlados e não controlados dos estudos clínicos pivotais de colite ulcerativa com uma mediana de acompanhamento de aproximadamente 2 anos, a proporção de pacientes com elevações leves de ALT foi de 24,7% em pacientes recebendo **SIMPONI®**.

Nos períodos controlados dos estudos pivotais em artrite reumatoide e espondilite anquilosante, elevações de ALT ≥ 5 x ULN foram incomuns e observadas em um número maior de pacientes tratados com **SIMPONI®** (0,4% a 0,9%) do que naqueles do grupo controle (0,0%). Essa tendência não foi observada na população com artrite psoriásica. Nos períodos controlados e não controlados dos estudos clínicos pivotais em artrite reumatoide, artrite psoriásica e espondilite anquilosante, com uma mediana de acompanhamento de 5 anos, a incidência de elevações de ALT ≥ 5 x

ULN foi similar tanto em pacientes tratados com **SIMPONI®** quanto nos pacientes do grupo controle. A maioria dessas elevações foi assintomática. Não foram notificados casos nos períodos controlado e não controlado do estudo de espondiloartrite axial não radiográfica (até 1 ano).

Nos períodos controlados dos estudos clínicos pivotais de indução com **SIMPONI®** em colite ulcerativa, elevações de ALT ≥ 5 x ULN ocorreram em proporções similares de pacientes tratados com **SIMPONI®** e pacientes tratados com placebo (0,3% e 1,0%, respectivamente). Nos períodos controlados e não controlados dos estudos clínicos pivotais em colite ulcerativa, com uma mediana de acompanhamento de aproximadamente 2 anos, a proporção de pacientes com elevações de ALT ≥ 5 x ULN foi de 0,8% em pacientes recebendo **SIMPONI®**.

**Reações no local da aplicação**

Nos períodos controlados dos estudos clínicos pivotais, 5,4% dos pacientes tratados com **SIMPONI®** tiveram reações no local da aplicação em comparação com 2,0% dos pacientes do grupo controle. A maioria das reações no local da aplicação foi de leve a moderada e a manifestação mais frequente foi eritema no local da aplicação.

Em estudos clínicos controlados de Fase 2 e/ou 3 em artrite reumatoide, artrite psoriásica, espondilite anquilosante, espondiloartrite axial não radiográfica, asma persistente grave, e estudos clínicos de Fase 2/3 em colite ulcerativa, nenhum dos pacientes tratados com **SIMPONI®** desenvolveu reações anafiláticas consideradas relacionadas a **SIMPONI®**.

**Anticorpos antinucleares (ANA)/anticorpos anti-DNA de dupla hélice (dsDNA)**

Nos períodos controlados e não controlados dos estudos clínicos pivotais, com 1 ano de acompanhamento, 3,5% dos pacientes tratados com **SIMPONI®** e 2,3% daqueles do grupo controle eram recém-ANA-positivos (em títulos de 1:160 ou mais). A frequência de anticorpos anti-dsDNA com 1 ano de acompanhamento nos pacientes anti-dsDNA negativos no período inicial foi 1,1%.

**Experiência pós-comercialização**

As frequências fornecidas a seguir refletem as taxas de relatos de reações adversas a medicamentos a partir da experiência pós-comercialização com **SIMPONI®** em todo o mundo, e estimativas precisas da incidência não podem ser realizadas devido aos relatos voluntários a partir de uma população de tamanho incerto. Essas reações adversas são classificadas de acordo com a frequência, utilizando-se a seguinte convenção: Muito comum (≥ 1/10); Comum (≥ 1/100, < 1/10); Incomum (≥ 1/1.000, < 1/100); Rara (≥ 1/10.000, < 1/1.000), Muito Rara (< 1/10.000, incluindo relatos isolados); Desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

**Tabela 22: Reações adversas de pós-comercialização de golimumabe.**

| Classe de Sistema/Órgão | Reação Adversa | Frequência |
|---|---|---|
| Neoplasias benignas e malignas | Melanoma, carcinoma das células de Merkel | Rara |
| | Linfoma hepatoesplênico de células T* | Desconhecida |
| Distúrbios do Sistema Imunológico | Reações sistêmicas graves de hipersensibilidade (incluindo reação anafilática), sarcoidose | Rara |
| Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo | Reações cutâneas bolhosas | Incomum |
| | Reações liquenoides | Rara |
| | Esfoliação da pele | |

* Observada com outros agentes bloqueadores de TNF.

**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 únicas de até 10 mg/kg foram administradas em um estudo clínico sem toxicidade dose-limitante. Em caso de superdose, recomenda-se que o paciente seja monitorado quanto a quaisquer sinais ou sintomas de efeitos adversos e o tratamento sintomático apropriado seja instituído imediatamente.

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

**DIZERES LEGAIS**

MS - 1.1236.3405

Farm. Resp.: Erika Diago Rufino - CRF/SP n° 57.310

Registrado por:

**JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.**

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

Fabricado por:

Baxter Pharmaceutical Solutions LLC – Indiana, EUA

Embalado (emb. secundária) 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

OU

Fabricado 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

SAC
08007011851
www.janssen.com.br

®Marca registrada.

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 22/08/2022.**

CCDS 1902

VPS TV 3.0