



**CIMZIA**

**UCB Biopharma Ltda**

**Solução Injetável  
200 mg/mL**



## **Versão para o Mercado Privado**



**CIMZIA®**  
**certolizumabe pegol**

**I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

**CIMZIA®**  
**certolizumabe pegol**

**APRESENTAÇÕES**

Solução injetável em seringa preenchida com 1 mL da solução cada, contendo 200 mg/mL de certolizumabe pegol em cada seringa. Embalagens com 2 seringas preenchidas + 2 lenços umedecidos em álcool.

Seringas preenchidas prontas para uso.

**VIA SUBCUTÂNEA**

**USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS**

**COMPOSIÇÃO**

Cada seringa de vidro preenchida de **CIMZIA** contém 200 mg/mL de certolizumabe pegol.

Excipientes: acetato de sódio, cloreto de sódio e água para injetáveis.

**II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

**1. INDICAÇÕES**

**Doença de Crohn**

**CIMZIA** é indicado para a redução dos sinais e sintomas da doença de Crohn e manutenção da resposta clínica em pacientes adultos com doença ativa de moderada a grave que tiveram resposta inadequada à terapia convencional.

**Artrite Reumatoide**

**CIMZIA**, em associação com metotrexato (MTX), é indicado para: o tratamento da artrite reumatoide (AR) ativa, moderada a grave, em doentes adultos, quando a resposta a fármacos modificadores da evolução da doença reumática (DMARD), incluindo o MTX, foi inadequada. **CIMZIA** pode ser utilizado em monoterapia no caso de intolerância ao MTX ou quando o tratamento continuado com MTX é inadequado; no tratamento da AR grave, ativa e progressiva em adultos que não tenham sido tratados previamente com MTX ou outros DMARD.

Foi demonstrado que **CIMZIA** reduz a taxa de progressão das lesões nas articulações, medida por meio de radiografia e leva também a uma melhoria da função física, quando administrado em associação com MTX.

**Artrite Psoriásica**

**CIMZIA** em combinação com metotrexato é indicado para o tratamento da artrite psoriásica ativa em adultos quando a resposta anterior à terapia com DMARDs tenha sido inadequada.

**CIMZIA** pode ser administrado como monoterapia em casos de intolerância ao metotrexato, ou quando o tratamento contínuo com metotrexato for inadequado.

**Espondiloartrite axial**

**CIMZIA** é indicado para o tratamento de pacientes adultos com espondiloartrite axial ativa grave, compreendendo:

*Espondilite anquilosante (EA):*

Adultos com espondilite anquilosante ativa grave que tiveram resposta inadequada, ou são intolerantes, a fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINES).

*Espondiloartrite axial sem evidência radiográfica de EA:*

Adultos com espondiloartrite axial ativa grave sem evidência radiográfica de EA, porém, com sinais evidentes de inflamação detectados por proteína C-reativa (PCR) elevada e/ou ressonância magnética (RM), que tiveram resposta inadequada, ou são intolerantes, à AINES.

**Psoríase em placa**

**CIMZIA** é indicado para o tratamento de pacientes adultos com psoríase em placa moderada a grave que são candidatos à terapia sistêmica.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

**Doença de Crohn**

*CIMZIA®\_bula para o profissional de saúde\_seringa preenchida*



A eficácia e segurança de **CIMZIA** foram avaliadas em dois estudos duplo-cego, randomizados, placebo-controlados, em pacientes a partir de 18 anos de idade, com doença de Crohn ativa de moderada a grave, definido pelo Índice de Atividade da Doença de Crohn (IADC1), de 220 a 450 pontos, inclusive. **CIMZIA** foi administrado em doses de 400 mg, por via subcutânea, em ambos os estudos. A administração concomitante com outros medicamentos para doença de Crohn foi permitida.

- **Estudo CD1:** O estudo CD1 foi um estudo randomizado, placebo-controlado, realizado em 662 pacientes com doença de Crohn ativa. **CIMZIA** ou placebo foi administrado nas semanas 0, 2 e 4, e então a cada 4 semanas até a semana 24. Foram realizadas avaliações nas semanas 6 e 26. A resposta clínica foi definida como uma redução de pelo menos 100 pontos no IADC em comparação à condição inicial, e a remissão clínica definida como um valor absoluto de 150 pontos ou menos no IADC.

Os resultados do estudo CD1 são demonstrados na Tabela 1. Na semana 6, a proporção de pacientes clinicamente responsivos foi estatisticamente significativa superior em pacientes tratados com **CIMZIA** em comparação aos pacientes do grupo controle. A diferença nas taxas de remissão clínica não foi estatisticamente significativa na semana 6. A diferença na proporção dos pacientes com resposta clínica em ambas as semanas 6 e 26 também foi estatisticamente significativa, demonstrando manutenção da resposta clínica.

**Tabela 1:** Estudo CD1 – População Total do Estudo, Resposta e Remissão Clínica

Período de Análise	% da Resposta ou Remissão (IC 95%)	
	Placebo (N= 328)	<b>CIMZIA</b> 400 mg (N= 331)
<b>Semana 6</b>		
Resposta Clínica <sup>#</sup>	27% (22%, 32%)	35% (30%, 40%)*
Remissão Clínica <sup>#</sup>	17% (13%, 22%)	22% (17%, 26%)
<b>Semana 26</b>		
Resposta Clínica	27% (22%, 31%)	37% (32%, 42%)*
Remissão Clínica	18% (14%, 22%)	29% (25%, 34%)*
<b>Ambas as Semanas 6 e 26</b>		
Resposta Clínica	16% (12%, 20%)	23% (18%, 28%)*
Remissão Clínica	10% (7%, 13%)	14% (11%, 18%)

\* valor  $-p < 0,05$  teste de regressão logística  
<sup>#</sup> Resposta clínica é definida como diminuição no IADC de no mínimo 100 pontos e remissão clínica é definida como IADC  $\leq$  150 pontos

- **Estudo CD2:** O estudo CD2 foi um estudo de retirada de tratamento, randomizado, realizado em pacientes com doença de Crohn ativa. Todos os pacientes que ingressaram no estudo receberam inicialmente 400 mg de **CIMZIA** nas semanas 0, 2 e 4, sendo avaliados quanto à resposta clínica na semana 6 (definida como uma redução de, no mínimo, 100 pontos no IADC). Na semana 6, um grupo de 428 pacientes clinicamente responsivos foi randomizado para receber **CIMZIA** 400 mg ou placebo a cada 4 semanas, começando na semana 8, como uma terapia de manutenção até a semana 24. Pacientes não respondedores ao tratamento na semana 6 foram retirados do estudo. A avaliação final foi baseada no IADC da semana 26. Pacientes que foram retirados ou que receberam terapia de resgate foram considerados clinicamente não respondedores. Três pacientes responsivos randomizados que não receberam injeções do estudo foram excluídos da análise de ITT.

Os resultados para resposta e remissão clínicas estão demonstrados na Tabela 2. Na semana 26, uma proporção maior dos pacientes responsivos da semana 6 no grupo tratado com **CIMZIA** apresentou resposta e remissão clínicas estatisticamente significativa quando comparado ao grupo tratado com placebo.

**Tabela 2:** Estudo CD2 – Resposta e Remissão clínica

	% Resposta ou Remissão (IC 95%)	
	<b>CIMZIA</b> 400 mg x 3 + placebo N = 210	<b>CIMZIA</b> 400 mg N = 215
<b>Semana 26</b>		
Resposta clínica <sup>#</sup>	36% (30%, 43%)	63% (56%, 69%)*
Remissão clínica <sup>#</sup>	29% (22%, 35%)	48% (41%, 55%)*

\*  $p < 0,05$   
<sup>#</sup> Resposta clínica é definida como uma diminuição do IADC de pelo menos 100 pontos e Remissão clínica é definida como IADC  $\leq$  150 pontos

O uso de imunossuppressores ou corticosteróides nas doses iniciais do tratamento não exerceu impacto na resposta clínica de **CIMZIA**.

### Artrite Reumatoide

Estudos RA-I, RA-II, RA-III e RA-IV:

A eficácia e segurança de **CIMZIA** foram avaliadas em quatro estudos randomizados, placebo-controlados e duplo-cego (RA-I, RA-II, RA-III e RA-IV), em pacientes com idade igual ou superior a 18 anos com artrite reumatoide ativa de moderada a grave, diagnosticada de acordo com os critérios do Colégio Americano de Reumatologia (ACR). Os pacientes apresentavam 9 ou mais articulações inchadas e sensíveis e apresentavam artrite reumatoide ativa por, pelo menos, 6 meses antes do início do tratamento. **CIMZIA** foi administrado por via subcutânea combinado com metotrexato em doses constantes de, pelo menos, 10 mg semanalmente nos estudos RA-I, RA-II e RA-III. **CIMZIA** foi administrado como monoterapia no estudo RA-IV.

Os estudos RA-I e RA-II avaliaram pacientes que receberam metotrexato por, pelo menos, 6 meses antes do estudo da medicação, mas que apresentaram resposta terapêutica incompleta quando o metotrexato foi usado como monoterapia. Os pacientes foram tratados com uma dose de indução de 400 mg nas semanas 0, 2 e 4 (em ambos os braços de tratamento), ou placebo, seguido de 200 mg ou 400 mg de **CIMZIA** ou com placebo a cada duas semanas, em combinação com metotrexato por 52 semanas no estudo RA-I e por 24 semanas no estudo RA-II. Os **CIMZIA**®\_bula para o profissional de saúde\_seringa preenchida



pacientes foram avaliados quanto a sinais e sintomas e dano estrutural sendo utilizada a resposta ACR20 na semana 24 (RA-I e RA-II) e o Índice de Sharp total modificado (mTSS) na semana 52 (RA-I). Os estudos de acompanhamento de extensão abertos RA-I e RA-II envolveram 846 e 567 pacientes, respectivamente, todos eles receberam 400 mg de **CIMZIA** a cada duas semanas.

O estudo RA-III avaliou 247 pacientes que apresentavam doença ativa apesar de terem recebido metotrexato por, pelo menos, 6 meses antes da inclusão no estudo. Os pacientes receberam 400 mg de **CIMZIA** a cada 4 semanas por 24 semanas, sem dose de indução prévia. Os pacientes foram avaliados quanto a sinais e sintomas de artrite reumatoide utilizando a ACR20 na semana 24.

O estudo RA-IV (monoterapia) avaliou 220 pacientes que apresentaram falha terapêutica com pelo menos um fármaco antirreumático não biológico modificador do curso da doença (DMARD), antes de receberem **CIMZIA**. Os pacientes foram tratados com 400 mg de **CIMZIA** ou placebo a cada 4 semanas por 24 semanas. Os pacientes foram avaliados quanto a sinais e sintomas de artrite reumatoide ativa utilizando a ACR20 na semana 24.

#### Estudo C-Early:

A eficácia e segurança de **CIMZIA** foram avaliadas em pacientes adultos virgens de tratamento com DMARDs com AR ativa em um estudo clínico randomizado, placebo-controlado e duplo cego (C-EARLY). No estudo C-EARLY, os pacientes eram  $\geq 18$  anos de idade e  $\geq 4$  possuíam articulações inchadas e sensíveis e foram diagnosticados com AR ativa e progressiva moderada a grave dentro de 1 ano (de acordo com o critério definido pelo Colégio Americano de Reumatologia (ACR) 2010/Liga Européia contra o Reumatismo (EULAR)). Os pacientes tiveram um tempo médio de diagnóstico de 2.9 meses e eram virgens de tratamento com DMARDs (incluindo metotrexato). **CIMZIA** foi administrado por via subcutânea em combinação com metotrexato. Os pacientes foram tratados com uma dose de ataque de 400 mg na semana 0, 2 e 4 ou placebo seguido de 200 mg de **CIMZIA** ou placebo a cada duas semanas durante 52 semanas. Para ambos os braços de **CIMZIA** ou placebo o metotrexato foi iniciado na semana 0 (10 mg/semana) titulado até a dose máxima na semana 8 (permitido um mínimo de 15 mg/semana e máximo de 25 mg/semana) e mantido durante o estudo (dose média de metotrexato após a semana 8 para placebo e **CIMZIA** foi de 22,3 mg/semana e 21,1 mg/semana, respectivamente). Os pacientes foram avaliados para sinais e sintomas utilizando a proporção de sujeitos em remissão sustentada na semana 52. Define-se remissão sustentada como DAS28 [VHS]  $< 2,6$  em ambas as semanas 40 e 52. Danos estruturais também foram avaliados.

#### - Resposta clínica

O percentual de pacientes tratados com **CIMZIA** que atingiram respostas de ACR 20, 50 e 70 nos estudos RA-I e RA-IV estão demonstrados na Tabela 3. Os pacientes tratados com **CIMZIA** obtiveram taxas de respostas ACR 20, 50 e 70 estatisticamente significativa mais altas em 6 meses quando comparados aos pacientes tratados com placebo. Os resultados no estudo RA-II (619 pacientes) foram similares aos resultados no estudo RA-I na semana 24. Os resultados no estudo RA-III (247 pacientes) foram similares aos resultados observados no estudo RA-IV. Durante o estudo de 1 ano RA-I, 13% dos pacientes tratados com **CIMZIA** obtiveram uma resposta clínica principal, definida como a obtenção de uma resposta ACR 70 durante um período contínuo de 6 meses, comparado a 1% dos pacientes tratados com placebo.

**Tabela 3:** Respostas ACR nos estudos RA-I e RA-IV (Percentual de Pacientes)

Resposta	Estudo RA-I Combinação com metotrexato (MTX) (24 e 52 semanas)			Estudo RA-IV Monoterapia (24 semanas)		
	Placebo + MTX N= 199	<b>CIMZIA</b> <sup>(a)</sup> 200 mg + MTX a cada 2 semanas N= 393	<b>CIMZIA</b> <sup>(a)</sup> 200 mg + MTX – Placebo + MTX (IC 95%) <sup>(d)</sup>	Placebo N= 109	<b>CIMZIA</b> <sup>(b)</sup> 400 mg a cada 4 semanas N= 111	<b>CIMZIA</b> <sup>(b)</sup> 400 mg - Placebo (IC 95%) <sup>(d)</sup>
ACR20						
Semana 24	14%	59%**	45% (38%, 52%)	9%	46%**	36% (25%, 47%)
Semana 52	13%	53%**	40% (33%, 47%)	N/A	N/A	
ACR50						
Semana 24	8%	37%**	30% (24%, 36%)	4%	23%**	19% (10%, 28%)
Semana 52	8%	38%**	30% (24%, 37%)	N/A	N/A	
ACR70						
Semana 24	3%	21%**	18% (14%, 23%)	0%	6%*	6% (1%, 10%)
Semana 52	4%	21%**	18% (13%, 22%)	N/A	N/A	
Resposta Clínica Principal <sup>(c)</sup>	1%	13%**	12% (8%, 15%)			

(a) **CIMZIA** administrado a cada 2 semanas precedido da dose de indução de 400 mg nas semanas 0, 2 e 4.

(b) **CIMZIA** administrado a cada 4 semanas não precedido do regime de dose de indução.

(c) Resposta Clínica Principal é definida como a resposta ACR70 atingida em um período contínuo de 6 meses.

(d) Intervalo de Confiança 95% construído usando uma grande amostra por aproximação para a distribuição normal.

**CIMZIA** vs. Placebo: \* $p \leq 0,05$ , \*\*  $p < 0,001$

No estudo RA-I, valores-p de Wald são obtidos pela comparação dos tratamentos usando a regressão logística com fatores para a região e o tratamento. No estudo RA-III, os valores-p são derivados do teste Cochran-Mantel-Haenszel de comparação do tratamento estratificado pelo país.

**Tabela 4:** Componentes da Resposta ACR nos Estudos RA-I e RA-IV



Parâmetro <sup>+</sup>	Estudo RA - I				Estudo RA - IV			
	Placebo + MTX N= 199		CIMZIA <sup>(a)</sup> 200 mg a cada 2 semanas + MTX N= 393		Placebo + MTX N= 109		CIMZIA <sup>(b)</sup> 400 mg a cada 4 semanas Monoterapia N= 111	
	Linha de base	Semana 24	Linha de base	Semana 24	Linha de base	Semana 24	Linha de base	Semana 24
Nº de articulações sensíveis (0-68)	28	27	29	9*	28 (12,5)	24 (15,4)	30 (13,7)	16* (15,8)
Nº de articulações inchadas (0-66)	20	19	20	4*	20 (9,3)	16 (12,5)	21 (10,1)	12* (11,2)
Avaliação médica global <sup>(c)</sup>	66	56	65	25*	4 (0,6)	3 (1,0)	4 (0,7)	3* (1,1)
Avaliação global do paciente <sup>(c)</sup>	67	60	64	32*	3 (0,8)	3 (1,0)	3 (0,8)	3* (1,0)
Dor <sup>(c)(d)</sup>	65	60	65	32*	55 (20,8)	60 (26,7)	58 (21,9)	39* (29,6)
Índice de incapacidade (HAQ) <sup>(e)</sup>	1,75	1,63	1,75	1,00*	1,55 (0,65)	1,62 (0,68)	1,43 (0,63)	1,04* (0,74)
PCR (mg/L)	16,0	14,0	16,0	4,0*	11,3	13,5	11,6	6,4*

(a) CIMZIA administrado a cada 2 semanas precedido de dose de indução de 400 mg nas semanas 0, 2 e 4.

(b) CIMZIA administrada a cada 4 semanas, não precedida de regime de dose de indução.

(c) Estudo RA-I – Escala analógica visual: 0 = melhor, 100 = pior. Estudo RA-IV – Escala de 5 pontos: 1 = melhor, 5 = pior.

(d) Avaliação pelos pacientes da dor causada pela artrite. Escala analógica visual: 0 = melhor, 100 = pior.

(e) Índice de incapacidade – questionário de avaliação da saúde (HAQ-DI): 0 = melhor, 3 = pior, mede a capacidade do paciente de realizar o que se segue: vestir-se/arrumar-se, levantar-se, comer, andar, alcançar com as mãos, firmeza das mãos, manutenção da higiene e manutenção da atividade diária.

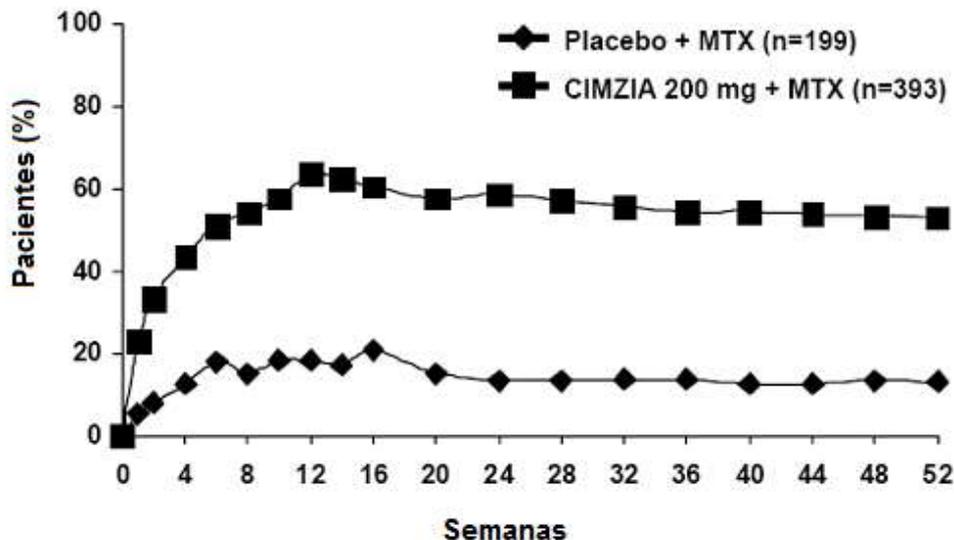
Todos os valores são da observação mais recente obtida\* p<0,001, CIMZIA versus placebo, com base no modelo ANCOVA, apresentando região ou país e tratamento como fatores e linha de base como covariável.

+ Para o estudo RA-I, é apresentada a mediana. Para o estudo RA-IV, é apresentada a média (SD), exceto para PCR que é apresentado como média geométrica.

PCR – Proteína C Reativa

O percentual de pacientes que obtiveram resposta ACR 20 identificados no estudo RA-I é demonstrado na Figura 1. Entre os pacientes que receberam CIMZIA, as respostas clínicas foram observadas em alguns pacientes entre uma a duas semanas após o início do tratamento (semana 1: 22,9% e 22,3% para 200 mg e 400 mg, respectivamente; semana 2: 33,5% e 31,9% para 200 mg e 400 mg, respectivamente).

**Figura 1. Resposta ACR20 para o estudo RA-I durante 52 semanas**



O estudo C-EARLY atingiu seus desfechos chave primários e secundários. Os resultados principais do estudo são apresentados nas Tabelas 5 e 6.

Tabela 5: Estudo C-EARLY: porcentagem de pacientes em remissão sustentada e baixa atividade da doença sustentada na Semana 52

CIMZIA®\_bula para o profissional de saúde\_seringa preenchida



Resposta	Placebo + MTX N = 213	CIMZIA 200 mg + MTX N = 655
Remissão sustentada* DAS28(VHS) < 2,6 em ambas as semanas 40 e 52	15,0%	28,9%**
Baixa atividade da doença DAS28(VHS) ≤ 3,2 em ambas as semanas 40 e 52	28,6%	43,8%**

\*Desfecho primário do estudo C-EARLY (para semana 52)

Conjunto de análise completo, inserção dos não respondedores nos valores perdidos

\*\*CIMZIA + MTX vs placebo + MTX: p<0,001. O valor P foi estimado a partir de um modelo de regressão logística com fatores para tratamento, região e tempo desde o diagnóstico de AR na linha de base (≤ 4 meses vs > 4 meses).

Pacientes no grupo de CIMZIA + MTX tiveram uma redução maior a partir da linha de base em relação ao DAS 28 (VHS) comparados ao grupo placebo + MTX observado no início da semana 2 e mantido até a semana 52 (p<0,001 em cada visita).

Tabela 6: Resultados de eficácia no estudo C-EARLY (porcentagem dos pacientes)

Resposta	Placebo + MTX N = 213	CIMZIA 200 mg + MTX a cada duas semanas N = 655
<u>Remissão</u> <u>DAS28(VHS) &lt; 2,6</u>		
<u>Semana 12</u>	<u>12,2%</u>	<u>18,9%*</u>
<u>Semana 24</u>	<u>13,1%</u>	<u>26,1%**</u>
<u>Semana 52</u>	<u>26,8%</u>	<u>42,6%**</u>
<u>Baixa atividade da Doença DAS28(VHS) ≤ 3,2</u>		
<u>Semana 12</u>	<u>18,8%</u>	<u>31,6%**</u>
<u>Semana 24</u>	<u>30,5%</u>	<u>39,7%*</u>
<u>Semana 52</u>	<u>39,4%</u>	<u>54,7%**</u>
<u>ACR50</u>		
<u>Semana 12</u>	<u>40,8%</u>	<u>51,0%*</u>
<u>Semana 24</u>	<u>50,2%</u>	<u>56,5%</u>
<u>Semana 52</u>	<u>52,6%</u>	<u>61,8%*</u>
<u>ACR70</u>		
<u>Semana 12</u>	<u>19,7%</u>	<u>33,1%**</u>
<u>Semana 24</u>	<u>29,1%</u>	<u>41,1%*</u>
<u>Semana 52</u>	<u>39,9%</u>	<u>51,3%*</u>

Conjunto de análise completo, inserção dos não respondedores nos valores perdidos

\*p<0,05, \*\*p<0,001

CIMZIA + MTX / PBO + MTX (e valor p correspondente) a partir de um modelo de regressão logística com fatores para tratamento, região e tempo desde o diagnóstico de AR na linha de base (≤ 4 meses vs > 4 meses).

#### - Resposta radiográfica

No estudo RA-I, a inibição do progresso do dano estrutural foi avaliada radiograficamente e expressa como a mudança no Índice de Sharp Total modificado (mTSS) e seus componentes, o escore de erosão (ES) e o índice de estreitamento do espaço articular (JSN), na semana 52, em comparação com os valores da linha de base. CIMZIA inibiu o progresso do dano estrutural em comparação ao placebo mais metotrexato após 12 meses de tratamento, como demonstrado na Tabela 7. No grupo placebo, 52% dos pacientes não apresentaram progressão radiográfica (mTSS ≤ 0,0) na semana 52 em comparação a 69% no grupo tratado com 200 mg de CIMZIA a cada duas semanas de tratamento. O estudo RA-II mostrou resultados similares ao estudo RA-I na semana 24.

Tabela 7: Mudanças Radiográficas nos meses 6 e 12 no Estudo RA-I

	Placebo + MTX N= 199 Média (Desvio padrão)	CIMZIA 200 mg + MTX N= 393 Média (Desvio padrão)	CIMZIA 200 mg + MTX – Placebo + MTX Diferença Média
<b>mTSS</b>			
Linha de Base	40 (45)	38 (49)	--
Semana 24	1,3 (3,8)	0,2 (3,2)	-1,1
Semana 52	2,8 (7,8)	0,4 (5,7)	-2,4
<b>Escore de Erosão</b>			
Linha de Base	14 (21)		
Semana 24	0,7 (2,1)	15 (24)	--
Semana 52	1,5 (4,3)	0,0 (1,5) 0,1 (2,5)	-0,7 -1,4
<b>Índice JSN</b>			
Linha de Base	25 (27)	24 (28)	--
Semana 24	0,7 (2,4)	0,2 (2,5)	-0,5
Semana 52	1,4 (5,0)	0,4 (4,2)	-1,0

CIMZIA®\_bula para o profissional de saúde\_seringa preenchida



Os valores-p foram  $< 0,001$  nas semanas 24 e 52 para ambos mTSS e escore de erosão e  $\leq 0,01$  para ambos os períodos de análise para JSN.

Uma ANCOVA foi ajustada para a alteração da classificação da linha de base para cada medida com a região e tratamento como fatores e a escala de linha de base como covariável.

No estudo C-EARLY, **CIMZIA** + MTX inibiram a progressão radiográfica em comparação a placebo + MTX na semana 52 (vide Tabela 8). No grupo placebo + MTX, 49,7% dos pacientes não experimentaram progressão radiográfica (mudança no mTSS  $\leq 0,5$ ) na semana 52 em comparação a 70,3% do grupo **CIMZIA** + MTX ( $p < 0,001$ ).

Tabela 8: Mudança radiográfica na semana 52 no estudo C-EARLY

	Placebo + MTX N=528 Média (SD)	<b>CIMZIA</b> 200 mg + MTX N = 528 Média (SD)	<b>CIMZIA</b> 200 mg + MTX – Placebo + MTX Diferença*
Escore de Sharp total modificado Semana 52	1,8 (4,3)	0,2 (3,2)**	-0,978 (-1,005, -0,500)
Escore de erosão Semana 52	1,1 (3,0)	0,1 (2,1)**	-0,500 (-0,508, -0,366)
Escore de alargamento dos espaços articulares Semana 52	0,7 (2,3)	0,1 (1,7)**	0,000 (0,000, 0,000)

Coconjunto radiográfico com extrapolação linear

\*Estimativa do ponto de Hodges-Lehmann de mudança e intervalo de confiança assintomático (Moses) 95%

\*\* **CIMZIA** + MTX vs placebo + MTX  $P \leq 0,001$ . O valor P foi estimado a partir do modelo ANCOVA considerando o tratamento, região e tempo desde o diagnóstico de AR na linha de base ( $\leq 4$  meses vs  $> 4$  meses) como fatores.

#### Resposta da função física e resultados relacionados à saúde

Nos estudos RA-I e RA-II, quando comparado ao placebo, os pacientes tratados com **CIMZIA** apresentaram uma melhora significativa na função física, conforme avaliado pelo Questionário de Avaliação da Saúde – Índice de incapacidade (HAQ-DI) e no cansaço (fadiga), conforme reportado pela Escala de Avaliação da Fadiga (FAS) da semana 1 até o final dos estudos clínicos. Em ambos os estudos clínicos, os pacientes tratados com **CIMZIA** reportaram melhorias significativas no Resumo dos Componentes Físico e Mental - SF-36 e pontuação em todos os domínios. Melhorias na função física e na saúde relacionada à qualidade de vida (HRQoL) foram mantidas durante 2 anos na extensão aberta para RA-I. Quando comparados ao placebo, pacientes tratados com **CIMZIA** apresentaram melhoras estatisticamente significativas no Levantamento de Produtividade no Trabalho.

No estudo C-EARLY, pacientes tratados com **CIMZIA** + MTX relataram melhorias significativas na semana 52 comparados aos pacientes utilizando placebo + MTX na função física avaliada por HAQ-DI e na dor avaliada pela Avaliação de Dor do Paciente com Artrite (PtAAP) ( $p < 0,001$  e  $p < 0,05$ , respectivamente). Na semana 52, 48,1% dos pacientes do grupo de **CIMZIA** + MTX alcançaram uma função física normal (escala HAQ-DI  $\leq 0,05$ ) comparado a 35,7% no grupo placebo + MTX ( $p < 0,01$ ).

#### Estudo DoseFlex:

A eficácia e segurança dos dois regimes de dose (200 mg a cada 2 semanas e 400 mg a cada 4 semanas) **CIMZIA** versus placebo foram avaliadas em um estudo clínico de 18 semanas, aberto, randomizado de 16 semanas, duplo cego, controlado por placebo, em pacientes adultos com artrite reumatoide ativa diagnosticados de acordo com o critério ACR que tiveram resposta inadequada ao MTX.

Os pacientes que receberam doses de ataque de **CIMZIA** de 400 mg nas semanas 0, 2 e 4 seguidos por **CIMZIA** 200 mg a cada 2 semanas durante o período aberto inicial. Os responsivos (que alcançaram ACR20) na semana 16 foram randomizados na semana 18 para **CIMZIA** 200 mg a cada 2 semanas, **CIMZIA** 400 mg a cada 4 semanas, ou placebo em combinação com MTX por 16 semanas adicionais (tempo de estudo total: 34 semanas). Estes 3 grupos foram bem balanceados com relação à resposta clínica seguindo o período de atividade run-in (ACR20: 83-84% na semana 18).

O desfecho primário do estudo foi a taxa de pacientes responsivos no ACR20 na semana 34. Os resultados na semana 34 são demonstrados na Tabela 5. Ambos os regimes de **CIMZIA** mostraram resposta clínica sustentada e foram estatisticamente significantes comparados ao placebo na semana 34. O desfecho ACR20 foi alcançado tanto para **CIMZIA** 200 mg a cada 2 semanas e 400 mg a cada 4 semanas.

Tabela 9: Resposta ACR no estudo clínico DoseFlex na semana 34

Regime de tratamento nas semanas 0 a 16	<b>CIMZIA</b> 400 m + MTX nas semanas 0, 2 e 4, seguido por <b>CIMZIA</b> 200 mg + MTX a cada 2 semanas		
Regime de tratamento randomizado, duplo cego, nas semanas 18 a 34	Placebo + MTX N=69	<b>CIMZIA</b> 200 mg + MTX a cada 2 semanas N=70	<b>CIMZIA</b> 400 mg + MTX a cada 4 semanas N=69
ACR20	45%	67%	65%
valor p*	NA	0,009	0,017
ACR50	30%	50%	52%
valor p*	NA	0,020	0,010
ACR70	16%	30%	38%
valor p*	NA	0,052	0,005

NA: não aplicável

\*Comparações dos valores p de Wald para **CIMZIA** 200 mg vs placebo e **CIMZIA** 400 mg vs placebo são estimados a partir de um modelo de regressão logística com fatores para tratamento.



### Artrite Psoriásica

A eficácia e segurança de **CIMZIA** foram avaliadas em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e placebo controlado (Psa001) com 409 pacientes adultos, com idade maior ou igual a 18 anos, com artrite psoriásica ativa por pelo menos 6 meses como definido nos Critérios de Classificação para Artrite Psoriásica (CASPAR). Os pacientes tinham três ou mais articulações inchadas e doloridas e marcadores de fase aguda aumentados. Os pacientes também tinham lesões psoriásicas de pele ou histórico documentado de psoríase e falharam com o tratamento de 1 ou mais DMARDs. Tratamento anterior com um antagonista TNF foi permitido e 20% dos pacientes tiveram uma exposição prévia a antagonistas TNF. Os pacientes receberam dose de ataque de **CIMZIA** 400 mg nas semanas 0, 2 e 4 (em ambos os braços do tratamento) ou placebo, seguido de **CIMZIA** 200 mg a cada duas semanas ou 400 mg a cada quatro semanas ou placebo a cada 2 semanas. Os pacientes que receberam concomitantemente AINEs e DMARDs convencionais foram 72,6% e 70,2% respectivamente. Os dois desfechos primários foram: porcentagem de pacientes que atingiram resposta ACR 20 na semana 12 e alteração do basal no Índice de Sharp Total Modificado na semana 24. A semana 24 do estudo duplo-cego placebo controlado foi seguido por um período de tratamento dose-cego de 24 semanas e um período de tratamento aberto de 168 semanas. A duração máxima do estudo foi de 216 semanas. Todos os pacientes receberam **CIMZIA** em ambos os períodos de acompanhamento do tratamento duplo-cego e dose-cego.

#### - Resposta Clínica

A porcentagem total de pacientes tratados com **CIMZIA** que atingiram resposta ACR 20, 50 e 70 no estudo PsA001 está listado na Tabela 10. Os pacientes tratados com **CIMZIA** atingiram a taxa de resposta ACR 20 estatisticamente significativa mais alta na semana 12 e 24 quando comparados aos pacientes tratados com placebo ( $p < 0,001$ ). Os pacientes tratados com **CIMZIA** também tiveram melhoras significativas nas taxas de resposta ACR 50 e 70 e para cada componente ACR na semana 12 e 24 no estudo PsA001 quando comparado ao placebo (vide Tabela 11). As respostas foram similares entre os pacientes que receberam **CIMZIA** 200 mg a cada 2 semanas ou **CIMZIA** 400 mg a cada 4 semanas. Observou-se também que as respostas ACR 20 dos pacientes tratados com **CIMZIA** foram similares entre os pacientes que receberam ou não DMARDs concomitantemente. Dentre os pacientes que permaneceram no estudo, as taxas de resposta ACR 20, 50 e 70 continuaram a aumentar na semana 48 e se mantiveram dessa forma até a semana 216. De maneira similar, cada componente ACR mostrou aumento durante a Semana 48 e se manteve durante a Semana 216.

**Tabela 10:** Respostas ACR no estudo PsA001 (porcentagem de pacientes)

Resposta	Placebo N = 136	<b>CIMZIA</b> <sup>(a)</sup> 200 mg a cada 2 semanas N = 138	<b>CIMZIA</b> <sup>(b)</sup> 400 mg a cada 4 semanas N = 135
<b>ACR 20</b>			
Semana 12	24%	58%**	52%**
Semana 24	24%	64%**	56%**
<b>ACR 50</b>			
Semana 12	11%	36%**	33%**
Semana 24	13%	44%**	40%**
<b>ACR 70</b>			
Semana 12	3%	25%**	13%*
Semana 24	4%	28%**	24%**

(a) **CIMZIA** administrado a cada 2 semanas precedido por dose de ataque de 400 mg nas semanas 0, 2 e 4.

(b) **CIMZIA** administrado a cada 4 semanas precedido de dose de ataque de 400 mg nas semanas 0, 2 e 4.

\*\*  $p < 0,001$  **CIMZIA** versus placebo.

\*  $p < 0,01$  **CIMZIA** versus placebo.

Resultados do grupo randomizado. Tratamento diferenciado: **CIMZIA** 200 mg / placebo, **CIMZIA** 400 mg / placebo (e correspondente IC 95% e valor de p são estimados utilizando padrão de Wald assintótico, bicaudal e padrão de erros de atribuição não responderdor (NRI).

**Tabela 11:** Componentes da resposta ACR no estudo PsA001

Parâmetro	Placebo N = 136			<b>CIMZIA</b> <sup>(a)</sup> 200 mg a cada 2 semanas N = 138			<b>CIMZIA</b> <sup>(b)</sup> 400 mg a cada 4 semanas N = 135		
	Basal	Semana 12	Semana 24	Basal	Semana 12	Semana 24	Basal	Semana 12	Semana 24
Número de articulações doloridas (0-68) <sup>c</sup>	19,9	16,5	17,0	21,5	11,2*	8,5*	19,6	11,2*	9,4*
Número de articulações inchadas (0-66) <sup>c</sup>	10,4	8,7	9,9	11,0	4,0*	3,1*	10,5	4,7*	3,0*
Avaliação médica global <sup>c,d</sup>	58,7	44,1	42,2	56,8	24,8*	19,6*	58,2	28,7*	21,1*
Avaliação global do paciente <sup>c,d</sup>	57,0	50,2	49,0	60,2	32,6*	31,1*	60,2	39,6*	32,5*
Dor	60,0	50,2	48,8	59,7	32,8*	31,1*	61,1	38,6*	32,7*
Índice de incapacidade (HAQ) <sup>c,f</sup>	1,30	1,15	1,13	1,33	0,87*	0,81*	1,29	0,90*	0,86*

*CIMZIA®\_bula para o profissional de saúde\_seringa preenchida*



Proteína Reativa	C	18,56	14,75	14,66	15,36	5,67*	4,58*	13,71	6,34*	7,37*
------------------	---	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

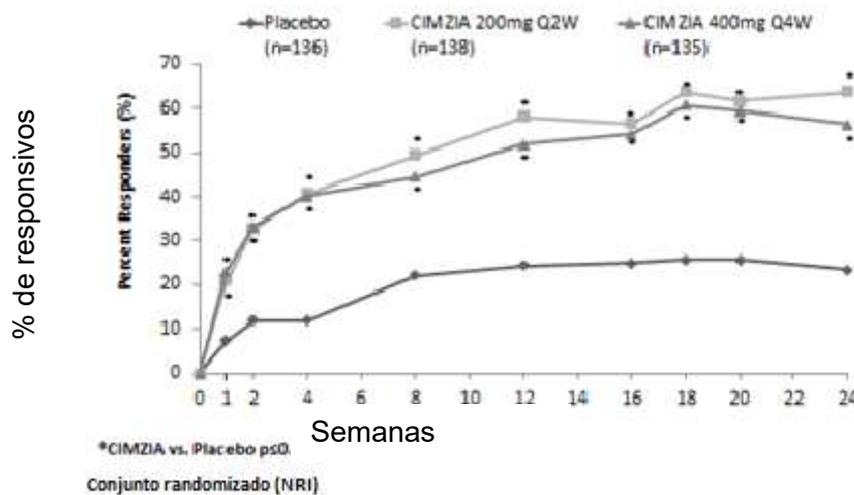
- (a) **CIMZIA** administrado a cada 2 semanas precedido de dose de ataque de 400 mg nas semanas 0, 2 e 4.  
 (b) **CIMZIA** administrado a cada 4 semanas precedido de dose de ataque de 400 mg nas semanas 0, 2 e 4.  
 (c) A última observação realizada é utilizada para dados perdidos, descontinuação antecipada ou escape de placebo.  
 (d) Avaliação global do paciente e física para doença ativa, VAS 0 = Melhor e 100 = pior.  
 (e) Avaliação da dor da artrite do paciente, VAS = 0 sem dor e 100 = dor mais que severa.  
 (f) O HAQ-DI ponto 4 da escala, 0 = sem dificuldade e 3 = incapaz de realizar.

Todos os valores apresentados representam a média. Resultados do grupo randomizado (considerando imputação e casos observados)

\* p<0,001, **CIMZIA** versus placebo.

A porcentagem de pacientes que atingiram a resposta ACR20 por visita do estudo PsA001 estão demonstradas na figura 2. A porcentagem de respondedores ACR 20 foi clinicamente relevante e estatisticamente maior para o grupo tratado com **CIMZIA** 200 mg a cada 2 semanas e **CIMZIA** 400 mg a cada 4 semanas quando comparados ao grupo tratado com placebo em cada visita depois do basal até a semana 24 (p ≤ 0,001 em casa visitação).

**Figura 2:** Estudo PsA001 – Resposta ACR 20 durante 24 semanas



Pacientes com psoríase em pelo menos 3 % da superfície corporal foram avaliados quanto à melhoras nas manifestações cutâneas utilizando respostas ao Índice de área e gravidade de psoríase (PASI). Na semana 24 a proporção de pacientes que atingiram PASI 75 e PASI 90 foram 61% e 42% respectivamente para o grupo (N = 166) tratado com **CIMZIA** em todas as doses (200 mg a cada 2 semanas + 400 mg a cada 4 semanas) em comparação aos 15% e 6%, respectivamente para o grupo (N = 86) tratado com placebo (p<0,001) (vide Tabela 12). Entre os pacientes que permaneceram no estudo, a porcentagem de pacientes responsivos PASI 75 e PASI 90 se mantiveram durante a Semana 216.

**Tabela 12:** Taxa de resposta PASI no estudo PsA001

Taxa de resposta	Placebo N = 86		<b>CIMZIA</b> <sup>(a)</sup> 200 mg a cada 2 semanas N = 90		<b>CIMZIA</b> <sup>(b)</sup> 400 mg a cada 4 semanas N = 76		<b>CIMZIA</b> regime de todas as Doses <sup>(c)</sup> N=166	
	Semana 12	Semana 24	Semana 12	Semana 24	Semana 12	Semana 24	Semana 12	Semana 24
PASI 75	14%	15%	47%*	62%*	47%*	61%*	47%*	61%*
PASI 90	5%	6%	22%*	47%*	20%**	36%*	21%*	42%*

- (a) **CIMZIA** administrado a cada 2 semanas precedido de dose de ataque de 400 mg nas semanas 0, 2 e 4.  
 (b) **CIMZIA** administrado a cada 4 semanas precedido de dose de ataque de 400 mg nas semanas 0, 2 e 4.  
 (c) **CIMZIA** regime de todas as doses = dados de **CIMZIA** 200 mg administrados a cada 2 semanas precedido de dose de ataque de 400 mg nas semanas 0, 2 e 4 + **CIMZIA** 400 mg administrados a cada 4 semanas precedido de dose de ataque de 400 mg nas semanas 0, 2 e 4.

\* p<0,001, **CIMZIA** versus placebo.

\*\* p<0,01, **CIMZIA** versus placebo.

Resultados do grupo randomizado.

Diferenciação tratamentos: **CIMZIA** 200 mg / placebo, **CIMZIA** 400 mg / placebo (e correspondente IC 95% e valor de p) são estimados utilizando padrão de Wald assintótico, bicaudal e padrão de erros de atribuição não respondedor (NRI).

Pacientes com entesites no basal foram avaliados para a melhora média no Índice de Entesite Leeds (LEI). Pacientes tratados com **CIMZIA** 200 mg a cada duas semanas ou 400 mg a cada quatro semanas mostraram grande redução na entesite (-1,8; -1,7) quando comparado aos pacientes tratados com placebo (-0,9) na semana 12 (p<0,001 e p<0,01, respectivamente) e na semana 24 (200 mg a cada 2 semanas: -2,0; 400 mg a cada 4 semanas: -1,8; placebo: -1,1) (p<0,001; p<0,01, respectivamente). Além disso, estes regimes de dose também mostraram grande

*CIMZIA®\_bula para o profissional de saúde\_seringa preenchida*



redução na dactilite (alteração média do basal -30,40; -45,46) quando comparado aos pacientes tratados com placebo (-16,79) na semana 12 ( $p < 0,0$  e  $p < 0,001$ , respectivamente) e na semana 24 (200 mg a cada 2 semanas: -40,69; 400 mg a cada 4 semanas: -53,47, placebo: -22,04) ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$ , respectivamente). Melhorias na taxa de entesite e de dactilia se mantiveram durante a Semana 2016.

#### - Resposta Radiográfica

No estudo PsA001, a inibição da progressão e dos danos estruturais foi avaliada radiograficamente e expressada como alteração no Índice de Sharp Total Modificado (mTSS) e seus componentes, Escore de erosão e Escore de estreitamento de espaço articular (JSN) na semana 24, comparado ao basal. O Índice de Sharp Total Modificado foi alterado para artrite psoriásica por adição das articulações interfalangeanas distais das mãos.

O tratamento com **CIMZIA** inibiu a progressão radiográfica quando comparado ao tratamento com placebo na Semana 24, conforme medido pelo Índice de Sharp Total Modificado (média LS  $[\pm SE]$  pontuação de 0,28  $[\pm 0,07]$  no grupo placebo versus 0,06  $[\pm 0,06]$  no grupo **CIMZIA** com todas as doses ( $p = 0,007$ ). Dentre os pacientes que se mantiveram no estudo, a progressão da inibição radiográfica foi mantida durante o tratamento com **CIMZIA** até a Semana 216.

#### - Resposta da função física e desfechos relacionados à saúde:

No estudo PsA001, pacientes tratados com **CIMZIA** relataram melhorias significativas na função física avaliada pelo Questionário de Avaliação da Saúde – Índice de incapacidade (HAQ-DI) e na dor, pela Avaliação do paciente de dor da artrite (PAAP) da semana 1 a semana 24, em comparação com placebo (vide Tabela 11). Pacientes tratados com **CIMZIA** relataram melhorias significativas no cansaço (fadiga) como relatado pela Escala de Avaliação de Fadiga (FAS) da semana 2 a semana 24, em comparação com placebo. Pacientes tratados com **CIMZIA** relataram melhora significativa da saúde relacionada à qualidade de vida medida pelo QoL artrite psoriásica (PsAQoL) e do Resumo dos Componentes Físico e Mental - SF-36 em todos os escores dos domínios da semana 4 a semana 24. Os pacientes tratados com **CIMZIA** relataram melhora da artrite psoriásica relacionada à produtividade no trabalho e dentro de casa, como relatado pela Pesquisa produtividade no trabalho, desde a semana 4 a semana 24 em comparação com placebo. Melhorias em todos os parâmetros foram mantidas até a Semana 216.

#### Espondiloartrite axial (subpopulações de espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não radiográfica)

##### AS001

A eficácia e segurança de **CIMZIA** foram avaliados em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo (AS001) em 325 pacientes adultos com idade  $\geq 18$  anos com espondiloartrite axial ativa por pelo menos 3 meses, como definido pelos critérios de classificação para espondiloartrite axial pela Sociedade Internacional de Avaliação de Espondiloartrites (ASAS). Espondiloartrite axial refere-se à espondiloartrite com envolvimento predominantemente axial e inclui o subgrupo da doença, espondilite anquilosante, bem como um subgrupo da doença sem evidência definitiva de sacroilites em radiografias simples, referidas como espondiloartrite axial não-radiográfica. A população com espondiloartrite axial foi incluída no estudo, com ambas as subpopulações de espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não-radiográfica. Os pacientes tinham doença ativa, conforme definido pelo Índice de Atividade da Doença Espondilite Anquilosante de Bath (BASDAI)  $\geq 4$ , dor na coluna  $\geq 4$  em uma escala numérica 0-10 (NRS) e aumento da PCR ou evidência atual de sacroilite em imagens de ressonância magnética (RM). Os pacientes eram intolerantes ou tiveram uma resposta inadequada a pelo menos um AINEs. No total 16% dos pacientes tiveram exposição prévia a antagonista TNF. Os pacientes foram tratados com uma dose ataque de **CIMZIA** 400 mg nas semanas 0, 2 e 4 (para ambos os braços de tratamento) ou placebo, seguido de **CIMZIA** 200 mg cada 2 semanas ou **CIMZIA** 400 mg de cada 4 semanas, ou placebo. Receberam AINEs concomitantemente 87,7% dos pacientes. A variável primária de eficácia foi resposta ASAS20 na semana 12. Cento e cinquenta e três (153) pacientes participaram de um subestudo de imagem. A semana 24 do estudo duplo-cego placebo controlado foi seguido por um período de tratamento dose-cego de 24 semanas e um período de tratamento aberto de 156 semanas. A duração máxima do estudo foi de 204 semanas. Todos os pacientes receberam **CIMZIA** em ambos os períodos de acompanhamento do tratamento duplo-cego e dose-cego.

#### Resposta Clínica

No estudo AS001, na semana 12, respostas ASAS20 foram alcançados em 58% dos pacientes que receberam **CIMZIA** 200 mg a cada duas semanas e 64% dos pacientes que receberam **CIMZIA** 400 mg a cada 4 semanas, em comparação com 38% dos pacientes que receberam placebo ( $p < 0,01$ ). Nas semanas 12 e 24, a percentagem de pacientes com resposta ASAS40 foi maior nos grupos tratados com **CIMZIA** quando comparada ao placebo. As respostas foram semelhantes em pacientes tratados com **CIMZIA** 200 mg a cada 2 semanas ou **CIMZIA** 400 mg a cada 4 semanas (vide Tabela 13). Resultados semelhantes foram obtidos em ambas as subpopulações: espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não-radiográfica (vide Tabela 14).

Pacientes tratados com **CIMZIA** também tiveram melhora significativa em relação ao placebo em vários componentes da atividade da doença espondiloartrite axial (vide Tabela 15).

Dentre os pacientes que foram mantidos no estudo, melhorias no ASA 20, 40, 5/6, remissão parcial e BASDAI-50 assim como múltiplos componentes da atividade da espondiloartrite axial foram mantidas durante a Semana 204 em todas as populações assim como nas subpopulações.

**Tabela 13:** Eficácia na resposta no AS001: redução de sinais e sintomas na população em geral (porcentagem de pacientes)

Parâmetros	Placebo N = 107	<b>CIMZIA</b> <sup>(a)</sup> 200 mg a cada 2 semanas N = 111	<b>CIMZIA</b> <sup>(b)</sup> 400 mg a cada 4 semanas N = 107	<b>CIMZIA</b> em todos os regimes de dose <sup>c</sup> N = 218
ASAS 20 <sup>d,e</sup>				
Semana 12	38%	58%*	64%**	61%**
Semana 24	29%	67%**	70%**	68%**
ASAS 40 <sup>d,f</sup>				

*CIMZIA®\_bula para o profissional de saúde\_seringa preenchida*



Semana 12	18%	43%**	49%**	46%**
Semana 24	15%	51%**	52%**	52%**
ASAS 5/6 <sup>d, f</sup>				
Semana 12	8%	45%**	41%**	43%**
Semana 24	5%	37%**	48%**	42%**
Remissão Parcial <sup>d, f</sup>				
Semana 12	4%	23%**	24%**	24%**
Semana 24	9%	31%**	30%**	30%**
BASDAI-50 <sup>d, f</sup>				
Semana 12	13%	45%**	44%**	45%**
Semana 24	18%	51%**	54%**	52%**

- (a) **CIMZIA** administrado a cada 2 semanas precedido de dose de ataque de 400 mg nas semanas 0, 2 e 4.  
 (b) **CIMZIA** administrado a cada 4 semanas precedido de dose de ataque de 400 mg nas semanas 0, 2 e 4.  
 (c) **CIMZIA** regime de todas as doses = dados de **CIMZIA** 200 mg administrados a cada 2 semanas precedido de dose de ataque de 400 mg nas semanas 0, 2 e 4 + **CIMZIA** 400 mg administrados a cada 4 semanas precedido de dose de ataque de 400 mg nas semanas 0, 2 e 4.  
 (d) Diferenciação tratamento: **CIMZIA** 200 mg / placebo, **CIMZIA** 400 mg / placebo (e correspondente IC 95% e valor de p) são estimados utilizando padrão de Wald assintótico, bicaudal e padrão de erros de atribuição não respondedor (NRI).  
 (e) Resultados do grupo randomizado  
 (f) Resultados da análise completa  
 \* p<0,01, **CIMZIA** versus placebo.  
 \*\* p<0,001, **CIMZIA** versus placebo.

**Tabela 14:** Eficácia na resposta no AS001: redução de sinais e sintomas da espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não-radiográfica nas subpopulações (percentagem dos pacientes)

Parâmetros	espondilite anquilosante		espondiloartrite axial não-radiográfica	
	Placebo N = 57	<b>CIMZIA</b> em todos os regimes de dose <sup>a</sup> N = 121	Placebo N = 50	<b>CIMZIA</b> em todos os regimes de dose <sup>a</sup> N = 97
ASAS 20 <sup>b, c</sup>				
Semana 12	37%	60%*	40%	61%*
Semana 24	33%	69%**	24%	68%**
ASAS 40 <sup>c, d</sup>				
Semana 12	19%	45%**	16%	47%**
Semana 24	16%	53%**	14%	51%**
ASAS 5/6 <sup>c, d</sup>				
Semana 12	9%	42%**	8%	44%**
Semana 24	5%	40%**	4%	45%**
Remissão Parcial <sup>c, d</sup>				
Semana 12	2%	20%**	6%**	29%**
Semana 24	7%	28%**	10%**	33%**
BASDAI-50 <sup>c, d</sup>				
Semana 12	11%	41%**	NA	NA
Semana 24	16%	49%**	NA	NA

- (a) **CIMZIA** regime de todas as doses = dados de **CIMZIA** 200 mg administrados a cada 2 semanas precedido de dose de ataque de 400 mg nas semanas 0, 2 e 4 + **CIMZIA** 400 mg administrados a cada 4 semanas precedido de dose de ataque de 400 mg nas semanas 0, 2 e 4.  
 (b) Resultados do grupo randomizado  
 (c) Diferenciação tratamento: **CIMZIA** 200 mg / placebo, **CIMZIA** 400 mg / placebo (e correspondente IC 95% e valor de p) são estimados utilizando padrão de Wald assintótico, bicaudal e padrão de erros de atribuição não respondedor (NRI).  
 (d) Resultados da análise completa  
 NA = Não disponível  
 \* p<0,05, **CIMZIA** versus placebo.  
 \*\* p<0,001, **CIMZIA** versus placebo.

**Tabela 15:** Componentes da atividade da doença espondiloartrite axial no estudo AS001 da população em geral

Parâmetros	Placebo N = 106			<b>CIMZIA</b> <sup>(a)</sup> 200 mg a cada 2 semanas N = 111			<b>CIMZIA</b> <sup>(b)</sup> 400 mg a cada 4 semanas N = 107		
	Basal	Semana 12	Semana 24	Basal	Semana 12	Semana 24	Basal	Semana 12	Semana 24
Critério de resposta ASAS 20									
Avaliação global (PtGADA) <sup>c, d</sup>	6,84	5,65	5,92	7,14	4,17**	3,64**	7,00	3,87**	3,79**
Dor (dor nas costas total) <sup>c, e</sup>	7,08	5,68	5,75	7,06	4,04**	3,81**	6,92	4,01**	3,70**
Função (BASFI) <sup>c, f</sup>	5,49	4,93	4,97	5,26	3,34**	2,86**	5,40	3,40**	3,10**



Inflamação (BSDAI média Q 5/6) <sup>c, g</sup>	6,61	5,40	5,39	6,61	3,48**	3,05**	6,55	3,38**	3,04**
Dor nas costas noturna <sup>c, h</sup>	6,90	5,52	5,62	6,94	3,74**	3,27**	6,86	3,65**	3,25**
BASDAI <sup>c, i</sup>	6,42	5,31	5,34	6,49	3,81**	3,33**	6,39	3,71**	3,31**
Fadiga BASDAI <sup>c, j</sup>	6,48	5,63	5,63	6,77	4,51**	4,14**	6,74	4,52**	3,99**
BASMI <sup>c, k</sup>	3,99	3,85	3,83	3,71	3,14**	3,10**	3,81	3,36*	3,23**

CIMZIA administrado a cada 2 semanas precedido de dose de ataque de 400 mg nas semanas 0, 2 e 4.

CIMZIA administrado a cada 4 semanas precedido de dose de ataque de 400 mg nas semanas 0, 2 e 4.

ANCOVA como modelo de tratamento, região, critério NY modificado (Y/N) e exposição prévia às antagonistas TNF (Y/N) como fatores e pontuação no basal como co-variável. A última observação (LOCF) foi utilizada.

PtGADA, NRS onde 0 = não ativo e 10 = muito ativo

Dor nas costas total (NRS) onde 0 = sem dor e 10 = dor severa

BASFI NRS onde 0 = fácil e 10 = impossível

BASDAI Q5 NRS onde 0 = nenhum e 10 = muito severo. BASDAI Q6 NRS onde 0 = 0 horas e 10 = 2 ou mais horas

Dor na coluna noturna NRS onde 0 = sem dor e 10 = dor severa

BASDAI NRS onde 0 = nenhuma e 10 = muito severa (exceto questões relacionadas à rigidez matinal)

BASDAI fadiga NRS onde 0 = nenhum e 10 = muito severo

BASMI consiste de 5 medidas clínicas (rotação cervical, distância tragus-parede, flexibilidade lateral de coluna, teste de Schober modificado e distância intermaleolar).

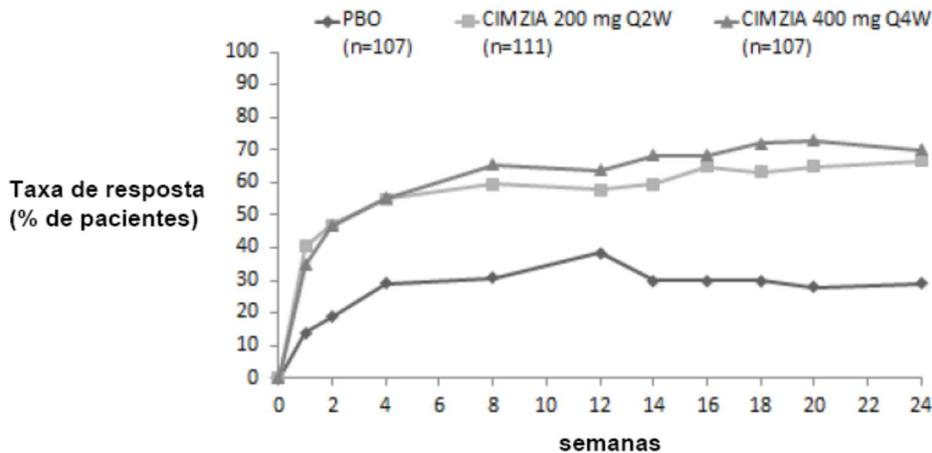
Todos os valores apresentados representam a média do conjunto de análise completa

\*\* p < 0,001, CIMZIA versus placebo

\* p = 0,005, CIMZIA versus placebo

A percentagem de pacientes que atingiram respostas ASAS20 por visita no estudo AS001 é mostrado na Figura 3. O percentual de responsivos para ASAS20 foi clinicamente relevante e significativamente superior para os grupos de tratamento CIMZIA 200 mg a cada 2 semanas e CIMZIA 400 mg a cada 4 semanas em relação ao grupo placebo para cada visita, após linha de base, até a semana 24 (p ≤ 0,01 em cada visita).

Figura 3: Estudo AS001: ASAS20 resposta ao longo de 24 semanas, na população total



p ≤ 0,01 para ambos os braços de CIMZIA versus placebo em todos os pontos conjunto randomizado

#### - Mobilidade da Coluna Vertebral

Mobilidade da coluna vertebral foi avaliada em um estudo duplo-cego placebo controlado por meio de BASMI em diversos momentos incluindo a linha de base, na semana 12 e na semana 24. Diferenças clínicas e estatisticamente significativas nos pacientes tratados com CIMZIA em comparação aos pacientes tratados com placebo foram demonstrados em cada visita pós linha de base. A diferença para o placebo na alteração média da linha de base em BASMI linear na semana 12 foi -0,40 pontos nos pacientes tratados com CIMZIA (p < 0,001) e -0,44 pontos (p < 0,001) na semana 24. A diferença para o placebo tendeu a ser maior na subpopulação com espondiloartrite axial não-radiográfica (-0,60 e -0,59 pontos na semana 12 e na semana 24, respectivamente) do que na subpopulação com espondilite anquilosante (-0,21 e -0,32 pontos na semana 12 e semana 24, respectivamente). A melhoria na taxa linear BASMI alcançada na Semana 24 foi mantida durante a Semana 204.

#### - Índice de Maastricht para Entesite em Espondilite Anquilosante (MASES)

A avaliação da entesite mostrou uma melhora clínica significativa (p < 0,001) em pacientes tratados com CIMZIA em comparação com pacientes tratados com placebo a partir da semana 16 e mantida durante a Semana 24. Na Semana 48, a taxa MASES foi melhorada e essa melhoria foi mantida durante a Semana 204.

CIMZIA®\_bula para o profissional de saúde\_seringa preenchida



#### - Inibição da inflamação na ressonância magnética (RM)

Em um sub-estudo de imagem por ressonância magnética foram avaliados os sinais de inflamação na semana 12 e expressa como pontuação de mudança da linha de base para articulações sacroilíacas em SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) e ASSpiMRI-a, uma pontuação nas modificações Berlim para a coluna. Na Semana 12, a inibição significativa dos sinais inflamatórios em ambas articulações, sacroilíacas e coluna vertebral, foi observada nos pacientes tratados com **CIMZIA** (todos os grupos de doses), na população total, com espondiloartrite axial bem como nas sub-populações de paciente com espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não-radiográfica, mas não nos pacientes tratados com placebo. Dentre os pacientes que se mantiveram no estudo, a inibição de sinais inflamatórios em ambas as juntas sacroilíacas e coluna foram mantidas durante a Semana 204 na população de espondiloartrite axial geral na Semana 204 assim como em ambas as subpopulações com espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não radiográfica.

#### Resposta da função física e desfechos relacionados à saúde:

No Estudo AS001, pacientes tratados com **CIMZIA** relataram melhoras significativas na função física avaliada pela BASFI e na dor avaliada pela escala Dor Noturna Total na Coluna NRS da semana 1 a semana 24, em comparação com placebo. Pacientes tratados com **CIMZIA** relataram melhoras significativas no cansaço (fadiga) como relatado pelo item fadiga do BASDAI, da semana 1 a semana 24, em comparação com placebo (vide Tabela 11). Pacientes tratados com **CIMZIA** relataram melhoras significativas na qualidade de vida relacionada à saúde medida pelo QoL (ASQoL) de espondilite anquilosante e pelo Resumo dos Componentes Físico e Mental - SF-36 e em todos os domínios na semana 24. Pacientes com espondiloartrite axial tratados com **CIMZIA** relataram melhoras significativas na produtividade relacionada ao trabalho e dentro de casa, como relatado pela Pesquisa produtividade do trabalho, desde a semana 4 a semana 24, em comparação com placebo. Melhorias em todos os parâmetros foram mantidas até a Semana 204.

#### C-OPTIMISE

A eficácia e segurança da redução da dose e retirada do tratamento em pacientes em remissão sustentada foram avaliadas em pacientes adultos (18-45 anos de idade) com espondiloartrite axial ativa precoce (duração dos sintomas inferior a 5 anos), uma pontuação ASDAS  $\geq 2,1$  (critérios de inclusão da doença similares aos do estudo AS001) e que tiveram resposta inadequada a pelo menos 2 AINEs ou intolerância ou contraindicação a AINEs. Os pacientes incluíram as subpopulações de espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não radiográfica e foram inscritos em um período de 48 semanas de teste aberto (Parte A), durante o qual todos receberam 3 doses de indução de **CIMZIA** 400 mg nas semanas 0, 2, e 4 seguidos de **CIMZIA** 200 mg a cada 2 semanas da Semana 6 à Semana 46.

Os pacientes que alcançaram remissão sustentada (definida como doença inativa (ASDAS  $< 1,3$ ) por um período de pelo menos 12 semanas) e permaneceram em remissão na semana 48, foram randomizados para a Parte B e receberam **CIMZIA** 200 mg a cada 2 semanas (N = 104), **CIMZIA** 200 mg a cada 4 semanas (redução da dose, N=105) ou placebo (retirada do tratamento, N=104) por 48 semanas.

A variável primária de eficácia foi a porcentagem de pacientes que não tiveram exacerbação da doença durante a Parte B.

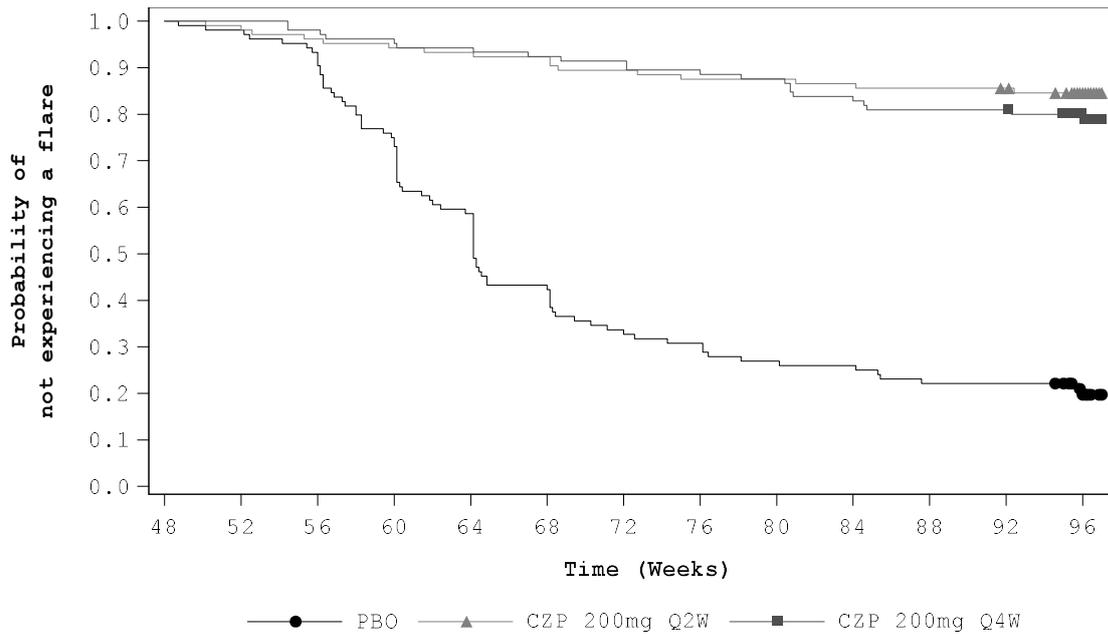
Os pacientes que tiveram uma crise na Parte B, ou seja, tiveram um ASDAS  $\geq 2,1$  em 2 visitas consecutivas ou ASDAS  $> 3,5$  em qualquer visita durante a Parte B, receberam tratamento de escape de **CIMZIA** 200 mg a cada 2 semanas por pelo menos 12 semanas (com uma dose de **CIMZIA** 400 mg na Semana 0, 2 e 4 em pacientes tratados com placebo).

#### Resposta clínica

A porcentagem de pacientes que alcançaram remissão sustentada na Semana 48 na Parte A foi de 43,9% para a população geral de espondiloartrite axial e foi semelhante nas subpopulações espondiloartrite axial não radiográfica (45,3%) e espondilite anquilosante (42,8%). Entre os pacientes que foram randomizados na Parte B (N = 313), uma proporção maior estatisticamente significativa (p  $< 0,001$ , NRI) de pacientes não apresentou exacerbação da doença ao continuar o tratamento com **CIMZIA** 200 mg a cada 2 semanas (83,7%) ou **CIMZIA** 200 mg a cada 4 semanas (79,0%) em comparação com a retirada do tratamento (20,2%).

A diferença no tempo de exacerbação entre o grupo de retirada de tratamento e qualquer um dos grupos de tratamento com **CIMZIA** foi estatisticamente significativa (p  $< 0,001$  para cada comparação) e clinicamente significativa. No grupo placebo, as exacerbações da doença começaram aproximadamente 8 semanas após a retirada de **CIMZIA**, com a maioria das exacerbações da doença ocorrendo dentro de 24 semanas após a retirada do tratamento (Figura 4).

Figura 4: Curva de Kaplan-Meier de tempo para a exacerbação da doença



A imputação de não respondedor (NRI) foi usada; os resultados são para o conjunto aleatório

Nota: o tempo para a exacerbação da doença foi definido como o tempo desde a data da randomização até a data da exacerbação da doença. Para os participantes do estudo que não tiveram exacerbação da doença, o tempo para a exacerbação da doença foi censurado na data da visita da Semana 96.

O gráfico de Kaplan-Meier foi truncado para 97 semanas quando <5% dos participantes ainda permaneciam no estudo.

Os resultados da Parte B são apresentados na Tabela 16.

Tabela 16: Manutenção da resposta clínica na Parte B na Semana 96

Endpoints	Placebo (retirada do tratamento) N=104	CIMZIA 200 mg a cada 2 semanas N=104	CIMZIA 200 mg a cada 4 semanas N=105
<b>ASDAS-MI, n (%)<sup>1</sup></b>			
Linha de base da Parte B (Semana 48)	84 (80.8)	90 (86.5)	89 (84.8)
Semana 96	11 (10.6)	70 (67.3)*	61 (58.1)*
<b>ASAS40, n (%)<sup>1</sup></b>			
Linha de base da Parte B (Semana 48)	101 (97.1)	103 (99.0)	101 (96.2)
Semana 96	22 (21.2)	88 (84.6)*	77 (73.3)*
<b>Mudança BASDAI da linha de base da Parte B (Week 48), média LS (SE)<sup>2</sup></b>			
Semana 96	3.02 (0.226)	0.56 (0.176)*	0.78 (0.176)*
<b>Mudança ASDAS da linha de base da Parte B (Week 48), média LS (SE)<sup>2</sup></b>			
Semana 96	1.66 (0.110)	0.24 (0.077)*	0.45 (0.077)*

<sup>1</sup> Foi utilizada a imputação não respondedora (NRI); os resultados são para o conjunto aleatório

<sup>2</sup> modelo misto com medidas repetidas (MMRM) foi utilizado; os resultados são para o conjunto aleatório

ASDAS-MI = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score-Major Improvement; ASAS: Assessment of Spondyloarthritis International Society; ASAS40= critério de resposta ASAS40%; SE = Erro padrão;

Nota: A melhoria principal do ASDAS é definida como uma redução da linha de base  $\geq 2,0$ .

Nota: A Linha de base da Parte A foi usada como referência para definir as variáveis de melhora clínica ASDAS e as variáveis ASAS

\* Nominal  $p < 0,001$ , CIMZIA vs. placebo

#### Inibição da inflamação na ressonância magnética (RM)

Na Parte B, os sinais de inflamação foram avaliados por RM na Semana 48 e na Semana 96 e expressos como alteração da linha de base na pontuação SII SPARCC e ASspiMRI- um ponto nas modificações de Berlim. Os pacientes que estavam em remissão sustentada na Semana 48 não apresentaram inflamação ou apresentaram inflamação muito baixa, e nenhum aumento significativo da inflamação foi observado na Semana 96, independentemente do seu grupo de tratamento.

#### Retratamento em pacientes que experimentam exacerbação da doença

Na Parte B, 70% (73/104) dos pacientes tratados com placebo, 14% (15/105) dos pacientes tratados com CIMZIA 200 mg a cada 4 semanas e 6,7% (7/104) dos pacientes tratados com CIMZIA 200 mg a cada 2 semanas experimentaram exacerbação da doença e foram subsequentemente tratados com CIMZIA 200 mg a cada 2 semanas.

CIMZIA®\_bula para o profissional de saúde\_seringa preenchida



Entre os 73 pacientes que pioraram no grupo alocado para retirada do tratamento, 71 completaram 12 semanas de terapia de resgate com **CIMZIA**, dos quais 64 (90%) tinham ASDAS de doença baixa ou inativa (ou seja, todos ASDAS < 2,1) após 12 semanas de reinício do tratamento open label. O número de pacientes que tiveram exacerbações da doença nos 2 grupos **CIMZIA** neste estudo foi muito pequeno para fazer uma avaliação válida do impacto do retratamento nesses casos.

Dos 15 pacientes que recidivaram no grupo alocado a **CIMZIA** 200 mg a cada 4 semanas, todos concluíram as 12 semanas de terapêutica de resgate com **CIMZIA** e tiveram dados ASDAS disponíveis, dentro dos quais 12 (80%) tiveram um ASDAS baixo ou doença inativa (isto é, todos ASDAS < 2,1) 12 semanas após o recomeço do tratamento em regime aberto.

Com base nos resultados de C-OPTIMISE, pode ser considerada uma redução da dose em pacientes em remissão sustentada após um ano de tratamento com **CIMZIA**. A descontinuação do tratamento de **CIMZIA** está associada a um risco elevado de recidivas.

#### Estudo C-View

A eficácia e segurança de **CIMZIA** na redução de exacerbações de uveíte anterior (UA) em pacientes diagnosticados com EpA ativa foram avaliadas em um estudo aberto de 96 semanas com 89 pacientes  $\geq 18$  anos. Os pacientes foram incluídos seguindo-se critério similar ao estudo AS001, porém, adicionalmente foi requerido que tivessem histórico de pelo menos duas exacerbações de uveíte anterior documentados pelo oftalmologista, sendo 1 exacerbação de uveíte anterior nos 12 meses anteriores a linha de base e fossem positivos para HLA-B27. Todos os pacientes receberam 3 doses de indução de **CIMZIA** 400 mg nas Semanas 0, 2 e 4 seguido por **CIMZIA** 200 mg a cada 2 semanas da Semana 6 a Semana 96.

A variável primária foi o número de exacerbações de UA durante o período de tratamento de 96 semanas.

O pré tratamento, baseado nos históricos médicos dos pacientes, cobriram um período de 2 anos antes do início do tratamento com **CIMZIA**, porém, os resultados são apresentados por um período de 96 semanas.

O período de tratamento compreendeu o período do início do tratamento com **CIMZIA** até a Semana 96 ou visita de retirada.

#### Resposta clínica

Uma redução clinicamente significativa na taxa de exacerbações de UA foi observada durante o período de tratamento comparado com o período pré tratamento – tabela 17 abaixo:

Tabela 17: C-View: Sumário de exacerbações de UA

Variáveis	Pré tratamento N=89	Em tratamento N=89
Taxa de eventos de exacerbações de UA em 96 Semanas	1.874	0.338
Exacerbações de UA/100 pacientes-anos	97.51	17.67

A maioria dos pacientes (79,8%) não experimentaram nenhuma exacerbação durante o período de tratamento, enquanto durante o período pré tratamento a maioria dos pacientes experimentaram  $\geq 2$  exacerbações de UA.

O número total de exacerbações durante o período pré tratamento foi 158 enquanto que durante o período de tratamento o número total de exacerbações foi 28.

As melhorias na atividade da doença em EpA foram consistentes com os estudos anteriores de EpA com **CIMZIA**.

#### Espondiloartrite axial não radiográfica (EpA axial-nr)

A eficácia e segurança de **CIMZIA** foram avaliadas em um estudo multicêntrico de 52 semanas, randomizado, placebo-controlado, duplo cego (AS0006) em 317 pacientes  $\geq 18$  anos de idade com espondiloartrite axial de início na idade adulta e dor nas costas por pelo menos 12 meses. Os pacientes deveriam apresentar sinais claros de inflamação indicado pelos níveis de proteína C-reativa (CRP) acima do limite normal e/ou sacroilíte no exame de ressonância magnética (MRI), indicativo de doença inflamatória [CRP positivo (>ULN) e/ou MRI positiva], porém, sem evidência radiográfica definitiva de danos estruturais nas juntas sacroilíacas. Os pacientes que tiveram a atividade da doença como definido pelo BASDAI  $\geq 4$  e dor espinhal de  $\geq 4$  em uma escala numérica de graduação de 0 a 10. Os pacientes deveriam ser intolerantes ou ter tido resposta inadequada a pelo menos 2 NSAIDs. Os pacientes foram tratados com placebo ou dose de indução de **CIMZIA** 400 mg nas Semanas 0, 2 e 4 seguido de 200 mg de **CIMZIA** a cada duas semanas. A utilização e ajuste de dose da medicação padrão (como NSAIDs, DMARDs, corticoesteróides, analgésicos) eram permitidos a qualquer momento. O desfecho primário avaliado foi a resposta maior do Escore da Atividade da Doença Espondilite Anquilosante (ASDAS-MI) na Semana 52. A resposta ASDAS-MI foi definida como uma redução ASDAS (melhoria)  $\geq 2,0$  relativo a linha de base ou atingir a menor escala possível.

Na linha de base, 37% e 41% dos pacientes apresentavam uma alta atividade da doença (ASDAS  $\geq 2,1$ ,  $\leq 3,5$ ) e 62% e 58% dos pacientes apresentavam uma atividade da doença muito alta (ASDAS > 3,5) no grupo de **CIMZIA** e grupo placebo, respectivamente.

#### Resposta Clínica

No estudo AS0006, na Semana 52, uma porção significativamente grande de pacientes tratados com **CIMZIA** atingiram a resposta ASDAS-MI comparados a pacientes tratados com placebo. Os pacientes tratados com **CIMZIA** também tiveram uma melhora significativa quando comparados ao grupo placebo em diversos componentes do índice de atividade da doença Espondiloartrite axial. Em ambas as semanas 12 e 52, as respostas ASAS 40 foram significativamente maiores do que o placebo. Os resultados chave são apresentados nas tabelas 18 e 19:

Tabela 18: Respostas ASDAS-MI e ASAS 40 em AS0006 (porcentagem de pacientes)

*CIMZIA®\_bula para o profissional de saúde\_seringa preenchida*



Parâmetros	Placebo N= 158	CIMZIA <sup>a</sup> 200 mg a cada 2 semanas N= 159
ASDAS-MI Semana 52	7%	47%*
ASAS 40 Semana 12 Semana 52	11% 16%	48%* 57%*

<sup>a</sup> CIMZIA administrado a cada 2 semanas precedido por uma dose de indução de 400 mg nas Semanas 0, 2 e 4

\* p<0,001 CIMZIA versus placebo

Todas as porcentagens refletem a proporção de pacientes que responderam no conjunto completo da análise

Tabela 19: Componentes do critério de resposta ASDAS-MI e outras medidas de atividade da doença e funcionalidade em pacientes de EpA axial-nr na linha de base durante o estudo AS0006 nas Semanas 12 e 52

Parâmetros	Placebo N=158			CIMZIA <sup>(a)</sup> 200 mg a cada 2 semanas N=159		
	Linha de base	Semana 12	Semana 52	Linha de base	Semana 12	Semana 52
<b>Critério de resposta ASDAS-MI</b>						
Dor nas costas	7.4	6.2	5.8	7.4	4.2	3.5
Avaliação Global da Atividade da Doença do Paciente	6.7	5.9	5.7	6.8	3.9	3.3
Dor periférica e sudorese	6.2	5.3	5.2	6.3	3.7	3.1
Rigidez Matinal	6.7	5.49	5.21	6.92	3.58	2.91
CRP (mg/L)	15.84	14.58	12.88	15.79	6.62	6.05
<b>BASDAI<sup>(b)</sup></b>	6.79	5.71	5.47	6.88	3.93	3.26
<b>BASFI<sup>(c)</sup></b>	5.44	4.95	4.71	5.41	3.20	2.68
<b>BASMI<sup>(d)</sup></b>	2.80	2.75	2.80	2.96	2.55	2.37

<sup>a</sup> CIMZIA administrado a cada 2 semanas precedido por uma dose de ataque de 400 mg nas Semanas 0, 2 e 4

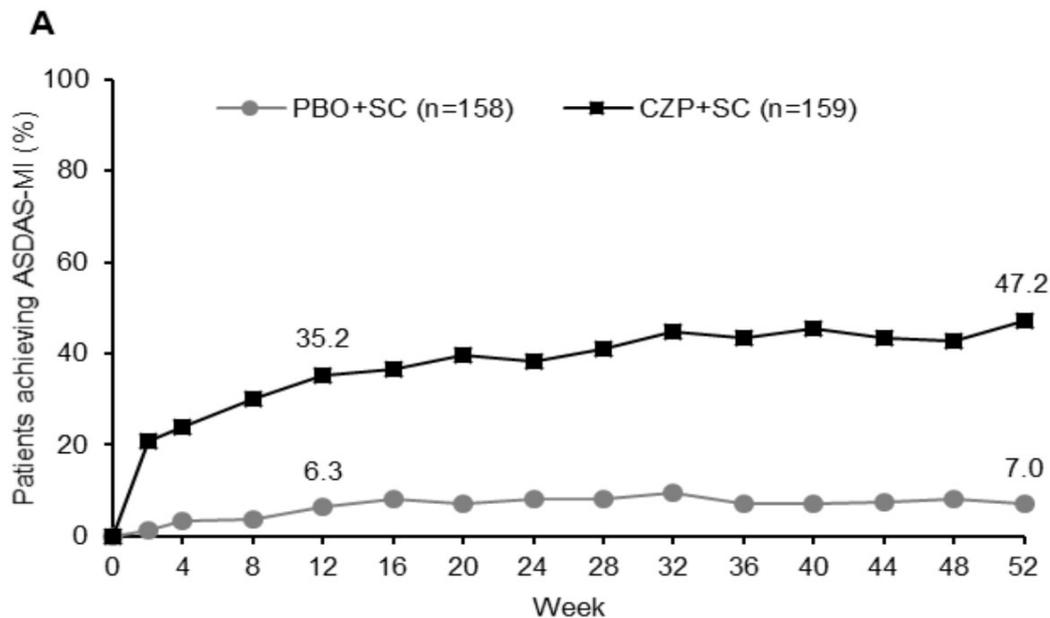
<sup>b</sup> BASDAI significa Índice da Atividade da Doença Espondilite Anquilosante NRS, onde 0 = nenhuma e 10 = muito severa

<sup>c</sup> BASFI significa Índice Funcional da Espondilite Anquilosante NRS, onde 0 = fácil e 10 = impossível

<sup>d</sup> BASMI significa Índice de Metrologia da Espondilite Anquilosante que consiste em 5 medidas clínicas (rotação cervical, tragus até a distância da parede, flexão lateral da espinha, teste de Scrober modificado e distância intermaleolar)

A porcentagem de pacientes com EpA ax-nr-que atingiram a resposta ASDAS-MI por visita no estudo AS0006 é mostrada na Figura 5. A porcentagem de respondedores ASDAS-MI foi clinicamente relevante e significativamente maior para o grupo tratado com CIMZIA comparado ao grupo placebo a cada visita após a linha de base (por exemplo, na semana 2) durante a Semana 52.

Figura 5: Estudo AS0006: Resposta ASDAS-MI acima de 52 semanas





Na Semana 52, a porcentagem de pacientes que atingiram índice ASDAS de inatividade da doença (ASDAS < 1,3) foi 36,4% para o grupo de CIMZIA comparado com 11,8% do grupo placebo.

Na Semana 52, pacientes tratados com CIMZIA mostraram uma melhora clínica significativa no escore MASES quando comparado ao placebo (mudança da média LS a partir da linha de base -2,4; -0,2, respectivamente).

Sinais de inflamação foram avaliados através de imagem por ressonância magnética na Semana 52 e expressos como mudança na linha de base no escore SPARCC para as articulações sacroilíacas. Na Semana 12 e 52, inibição significativa da inflamação nas articulações sacroilíacas foi demonstrada em pacientes tratados com CIMZIA (-4,3 e -7,4, respectivamente) versus pacientes tratados com placebo (0,3 e -2,3, respectivamente) quando comparado com a linha de base.

#### Outros achados relacionados à saúde

Na Semana 52, os pacientes tratados com CIMZIA atingiram uma melhora significativamente maior a partir da linha de base no escore ASQoL e nos sumários dos componentes físico e mental SF-36 e em todos os escores dos domínios comparando-se ao placebo. Pacientes tratados com CIMZIA reportaram melhorias relacionadas a espondiloartrite axial na produtividade no trabalho e nas atividades domésticas, como avaliado na Pesquisa de Produtividade no Trabalho, comparado ao placebo.

#### Psoríase em placa

A eficácia e segurança de CIMZIA foram estudadas em dois estudos placebo-controlados (CIMPASI-1 e CIMPASI-2) e um estudo placebo ativo controlado (CIMPACT) em pacientes ≥ 18 anos com psoríase em placa crônica moderada a grave por pelo menos 6 meses. Os pacientes tiveram uma contagem da Área de Psoríase e Índice de Severidade (PASI) de ≥ 12, envolvimento da área de superfície corporal (BSA) de ≥ 10%, Avaliação Global dos Médicos (PGA) de ≥ 3 e eram candidatos para a terapia sistêmica e/ou fototerapia e/ou quimiofototerapia. A eficácia e segurança de CIMZIA foram avaliados versus Enbrel no estudo CIMPACT.

Nos estudos CIMPASI-1 e CIMPASI-2 os desfechos de eficácia co-primária foram a proporção de pacientes alcançando PASI 75 e PGA “nulo” ou “quase nulo” (com pelo menos uma redução de 2 pontos da linha de base) na Semana 16. No estudo CIMPACT, o desfecho de eficácia primária foi a proporção de pacientes atingindo PASI 75 na Semana 12. PASI 75 e PGA na Semana 16 foram os desfechos secundários chave. PASI 90 na Semana 16 foi um desfecho secundário chave nos 3 estudos.

CIMPASI-1 e CIMPASI-2 avaliaram 234 e 227 pacientes, respectivamente. Em ambos os estudos os pacientes foram randomizados para receber placebo ou CIMZIA 200 mg a cada duas semanas (seguindo uma dose de manutenção de CIMZIA de 400 mg nas Semanas 0, 2 e 4) ou CIMZIA 400 mg a cada 2 semanas. Na Semana 16, pacientes randomizados para CIMZIA que atingiram PASI 50 continuaram a receber CIMZIA até a Semana 48 na mesma dose randomizada. Os pacientes que foram originalmente randomizados para placebo que atingiram PASI 50 mas não PASI 75 na Semana 16 receberam CIMZIA 200 mg a cada 2 semanas (com uma dose de indução de CIMZIA 400 mg nas Semanas 16, 18 e 20). Pacientes com uma resposta inadequada na Semana 16 (não respondedores do PASI 50) foram elegíveis para receber CIMZIA 400 mg a cada 2 semanas sabendo que o estavam utilizando por um máximo de 128 semanas.

O estudo CIMPACT avaliou 559 pacientes. Os pacientes foram randomizados para receber placebo ou CIMZIA 200 mg a cada 2 semanas (seguindo uma dose de indução de CIMZIA 400 mg nas Semanas 0, 2 e 4) ou CIMZIA 400 mg a cada 2 semanas até a Semana 16 ou Enbrel 50 mg duas vezes por semana até a Semana 12. Pacientes originalmente randomizados para CIMZIA que atingiram reposta PASI 75 na Semana 16 foram novamente randomizados baseando-se em suas dosagens originais. Os pacientes utilizando CIMZIA 200 mg a cada 2 semanas foram novamente randomizados para CIMZIA 200 mg a cada 2 semanas, CIMZIA 400 mg a cada 4 semanas ou placebo. Os pacientes recebendo CIMZIA 400 mg a cada 2 semanas foram novamente randomizados para CIMZIA 400 mg a cada 2 semanas, CIMZIA 400 mg a cada 4 semanas ou placebo. Os pacientes foram avaliados em um estudo duplo cego placebo-controlado até a Semana 48. Todos os pacientes que não atingiram uma resposta PASI 75 na Semana 16 entraram em um braço de escape e receberam CIMZIA 400 mg a cada 2 semanas de uma maneira aberta por um máximo de 128 semanas.

Nos três estudos, o período de manutenção de 48 semanas foi seguido por um período de tratamento aberto de 96 semanas para os pacientes que responderam ao PASI 50 na Semana 48. Todos os pacientes em tratamento cego iniciaram o período aberto de CIMZIA 200 mg a cada duas semanas. Durante o período de tratamento em aberto, foram permitidas alterações na dose entre CIMZIA 200 mg a cada duas semanas e CIMZIA 400 mg a cada duas semanas com base na falta de uma resposta PASI 50 ou a critério do investigador do estudo. A duração máxima dos estudos foi de 144 semanas.

Dos 850 pacientes randomizados para receber placebo ou CIMZIA nestes estudos placebo-controlados, 29% dos pacientes eram virgens de terapias sistêmicas para o tratamento da psoríase. 47% já haviam anteriormente recebido fototerapia ou quimiofototerapia e 30% haviam recebido previamente terapia biológica para o tratamento da psoríase. Dos 850 pacientes, 14% haviam recebido pelo menos um anti-TNF, 13% haviam recebido um anti-IL-17 e 5% haviam recebido um anti-IL 12/23. 18% dos pacientes relataram um histórico de artrite psoriásica na linha de base. A pontuação média do PASI na linha de base foi 20 e variou entre 12 a 69. Na linha de base a PGA variou entre moderada (70%) a grave (30%). A linha de base BSA foi 25% e variou de 10% a 96%.

#### Resposta clínica nas Semanas 16 e 48

Os resultados chave dos estudos CIMPASI-1 e CIMPASI-2 estão apresentados na Tabela 20.

Tabela 20: Resposta clínica nos estudos CIMPASI-1 e CIMPASI-2 nas Semanas 16 e 48

	Semana 16		Semana 48		
<b>CIMPASI-1</b>					
	Placebo N=51	CIMZIA <sup>a)</sup> 200 mg Q2W N=95	CIMZIA 400 mg Q2W N=88	CIMZIA 200 mg Q2W N=95	CIMZIA 400 mg Q2W N=88

CIMZIA<sup>®</sup>\_bula para o profissional de saúde\_seringa preenchida



PGA nulo ou quase nulo <sup>b)</sup>	4,2%	47,0%*	57,9%*	52,7%	69,5%
PASI 75	6,5%	66,5%*	75,8%*	67,2%	87,1%
PASI 90	0,4%	35,8%*	43,6%*	42,8%	60,2%
Mudança da linha de base em DLQI, média + SD	-3,3 (6,9)	-8,9 (8,5)*	-9,6 (6,5)*	-8,8 (8,5)	-9,8 (7,4)
<b>CIMPASI-2</b>					
	Placebo N=49	CIMZIA <sup>a)</sup> 200 mg Q2W N=91	CIMZIA 400 mg Q2W N=87	CIMZIA 200 mg Q2W N= 91	CIMZIA 400 mg Q2W N= 87
PGA nulo ou quase nulo <sup>b)</sup>	2,0%	66,8%*	71,6%*	72,6%	66,6%
PASI 75	11,6%	81,4%*	82,6%*	78,7%	81,3%
PASI 90	4,5%	52,6%*	55,4%*	59,6%	62,0%
Mudança da linha de base em DLQI, média (SD)	-2,9 (6,6)	-11,1 (7,8)*	-10,0 (7,6)*	-10,7 (8,3)	-10,9 (7,5)

a) CIMZIA 200 mg administrado a cada 2 semanas precedido por uma dose de indução de 400 mg nas Semanas 0, 2 e 4

b) Escala com 5 categorias de PGA 5. Sucesso de tratamento de “nulo” (0) ou “quase nulo” (1) consiste em nenhum sinal de psoríase ou coloração normal a rosada das lesões, sem engrossamento da placa e nada para a escala focal mínima

\*CIMZIA vs placebo:  $p < 0,0001$

Taxa de resposta e valores-p para PASI e PGA foram estimados baseados na logística do modelo de regressão onde os dados faltantes foram imputados baseado no método MCMC. Os indivíduos que se retiraram (baseando-se em não atingir a resposta PASI 50) foram tratados como não-respondedores na Semana 48.

A média (SD) do Índice de Qualidade de Vida Dermatológica (DLQI) que mudou a partir dos valores da linha de base são os valores não ajustados. Os valores-p para DLQI baseiam-se nas estimativas de modelos ajustados (não apresentados) utilizando-se o modelo ANCOVA. Os dados faltantes foram imputados utilizando-se LOCF.

Os resultados são de um conjunto randomizado.

Os resultados chave do estudo CIMPACT estão apresentados na Tabela 21.

Tabela 21: Resposta clínica no estudo CIMPACT nas Semanas 12 e 16

	Semana 12			Semana 16		
	Placebo N=57	CIMZIA <sup>a)</sup> 200 mg Q2W N=165	CIMZIA 400 mg Q2W N=167	Placebo N=57	CIMZIA 200 mg Q2W N=165	CIMZIA 400 mg Q2W N=167
PASI 75	5%	61,3%*	66,7%*	3,8%	68,2%*	74,7%*
PASI 90	0,2%	31,2%*	34,0%*	0,3%	39,8%*	49,1%*
PGA nulo ou quase nulo <sup>b)</sup>	19%	39,8%**	50,3%*	3,4%	48,3%*	58,4%*

a) CIMZIA 200 mg administrado a cada 2 semanas precedido por uma dose de indução de 400 mg nas Semanas 0, 2 e 4

b) Escala com 5 categorias de PGA. Sucesso de tratamento de “nulo” (0) ou “quase nulo” (1) consiste em nenhum sinal de psoríase ou coloração normal a rosada das lesões, sem engrossamento da placa e nada para a escala focal mínima

\*CIMZIA vs placebo:  $p < 0,0001$  \*\* CIMZIA vs placebo:  $p < 0,001$

Taxa de resposta e valores-p baseados na logística do modelo de regressão onde os dados faltantes foram imputados baseado no método MCMC. Os resultados são de um conjunto randomizado.

No estudo CIMPACT, na Semana 12, o esquema de dose de CIMZIA 400 mg a cada 2 semanas demonstrou superioridade comparado ao Enbrel 50 mg duas vezes por semana na taxa de resposta PASI 75 (66,7% e 53,3% respectivamente,  $p < 0,05$ ). O esquema de dose de CIMZIA 200 mg a cada 2 semanas demonstrou não inferioridade *versus* Enbrel 50 mg duas vezes por semana na taxa de resposta PASI 75 (61,3%, diferença entre Enbrel e CIMZIA 200 mg a cada 2 semanas foi 8,0%, 95% CI – 2,9, 18,9) baseado em uma margem de não inferioridade pré especificada de 10%.

Em todos os 3 estudos, a taxa de resposta PASI 75 e PGA nula ou quase nula foram significativamente maiores para CIMZIA comparado com o placebo começando na Semana 4.

Ambas as doses de CIMZIA demonstraram eficácia comparadas com placebo independentemente da idade, sexo, peso, índice de massa corporal (IMC), duração da enfermidade psoríase, tratamento prévio com terapias sistêmicas e tratamento prévio com medicamento biológico. Entretanto, eficácia atenuada foi observada em alguns pacientes com positividade para anticorpos anti-certolizumabe pegol e em alguns que apresentavam peso corporal mais elevado ( $\geq 90$  kg)

Na Semana 48, pacientes tratados com CIMZIA relataram melhorias em relação a linha de base em psoríase nas unhas, mensurado através do Índice Modificado de Severidade da Psoríase em Unhas (mNAPSI).

CIMZIA<sup>®</sup>\_bula para o profissional de saúde\_seringa preenchida



Em uma análise integrada de CIMPASI-1 e CIMPASI-2 entre os pacientes que eram respondedores PASI 75 na Semana 16 e receberam **CIMZIA** 400 mg a cada 2 semanas (134 pacientes) ou **CIMZIA** 200 mg a cada 2 semanas (132 pacientes), a manutenção da resposta na Semana 48 foi 98% e 87,5%, respectivamente. Entre os pacientes que eram PGA nulo ou quase nulo na Semana 16 e receberam **CIMZIA** 400 mg a cada 2 semanas (103 pacientes) ou **CIMZIA** 200 mg a cada 2 semanas (95 pacientes), a manutenção na Semana 48 foi 85,9% e 84,3%, respectivamente. Para o grupo de tratamento **CIMZIA** 200 mg a cada 2 semanas, a manutenção da resposta na Semana 144 após 96 semanas adicionais de tratamento aberto com **CIMZIA** 200 mg a cada 2 semanas foi de 84,5%, para PASI 75 e 78,4% para o PGA claro ou quase claro. Para o grupo de tratamento que recebeu **CIMZIA** 400 mg a cada 2 semanas durante 48 semanas, seguido por **CIMZIA** 200 mg a cada 2 semanas por mais 96 semanas de tratamento aberto, a manutenção da resposta na semana 144 foi de 84,7% para PASI 75 e 73,1% para PGA claro ou quase claro. Essas taxas de resposta foram baseadas em um modelo de regressão logística em que dados ausentes foram imputados por 48 ou 144 semanas, usando imputação múltipla (método MCMC).

No estudo CIMPACT, entre os respondedores PASI 75 na Semana 16 que receberam **CIMZIA** 400 mg a cada 2 semanas e foram re-randomizados tanto para **CIMZIA** 400 mg a cada 2 semanas (48 pacientes), **CIMZIA** 200 mg a cada 2 semanas ou placebo, houve uma maior porcentagem de respondedores PASI 75 na Semana 48 nos grupos de **CIMZIA** comparado ao placebo (98%, 80% e 36%, respectivamente). Entre os respondedores PASI 75 na Semana 16 que receberam **CIMZIA** 200 mg a cada 2 semanas e foram re-randomizados tanto para **CIMZIA** 400 mg a cada 4 semanas, **CIMZIA** 200 mg a cada 2 semanas (36 pacientes) ou placebo, houve uma porcentagem maior de respondedores PASI 75 na Semana 48 nos grupos de **CIMZIA** comparado ao placebo (88,6%, 79,5% e 45,5%, respectivamente). Após 96 semanas adicionais de tratamento aberto (Semana 144), a manutenção da resposta PASI 75 em pacientes re-randomizados para **CIMZIA** 400 mg a cada 2 semanas ou **CIMZIA** 200 mg a cada 2 semanas foi de 83,3% em ambos os grupos. A imputação de não respondedores foi utilizada para dados faltantes.

#### Qualidade de vida / Resultados relatados pelo paciente

Nos estudos CIMPASI-1 e CIMPASI-2, os pacientes tratados com **CIMZIA** relataram uma melhora significativa comparado ao placebo com relação a qualidade de vida relacionada a condição da pele conforme mensurado pelo DLQI a partir da Semana 2 até a Semana 16 e uma proporção consideravelmente maior de pacientes tratados com **CIMZIA** atingiram uma DLQI 0 ou 1 comparado ao placebo. Esta proporção foi mantida até a Semana 48. Pacientes tratados com **CIMZIA** relataram uma melhora significativa do componente mental SF-36 na Semana 16 comparado ao placebo. Pacientes tratados com **CIMZIA** relataram grande melhora nos sintomas de depressão e ansiedade conforme mensurado pela Escala Hospitalar de Depressão e Ansiedade na Semana 16 comparado ao placebo. As melhorias nos resultados do DLQI foram mantidas até a semana 144.

Os pacientes tratados com **CIMZIA** relataram redução significativa no comprometimento durante o trabalho e na deterioração da atividade devido à condição de saúde, conforme relatado pelo questionário específico sobre a produtividade e atividade da psoríase (WPAI-SHP), na semana 16, em comparação com o placebo. As melhorias dos resultados mencionados foram mantidas até a Semana 48.

\* As referências bibliográficas utilizadas para a compilação dos dados deste item estão listadas no final desta bula.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Propriedades Farmacodinâmicas

##### - Mecanismo de ação

O certolizumabe pegol possui alta afinidade pelo TNF- $\alpha$  (fator de necrose tumoral  $\alpha$ ) humano e liga-se com KD de 90pM. O TNF- $\alpha$  é uma citocina chave pró-inflamatória com ação central no processo inflamatório. O certolizumabe pegol neutraliza seletivamente o TNF- $\alpha$  (IC<sub>90</sub> de 4ng/mL para inibição do TNF- $\alpha$  humano na análise *in vitro* da citotoxicidade do fibrossarcoma murino L929), mas não neutraliza a linfotoxina  $\alpha$  (TNF- $\beta$ ). O certolizumabe pegol apresenta pouca reatividade cruzada com o TNF de roedores e coelhos, por isso, a eficácia *in vivo* foi avaliada utilizando modelos animais nos quais o TNF- $\alpha$  humano era a molécula fisiologicamente ativa.

O certolizumabe pegol demonstrou uma neutralização dose-dependente de TNF- $\alpha$  humano solúvel e associado a membrana. A incubação dos monócitos com certolizumabe pegol resultou numa inibição dose-dependente do TNF- $\alpha$  lipopolissacarídeo (LPS) induzido e na produção de IL-1 $\beta$  nos monócitos humanos.

O certolizumabe pegol não contém uma região do fragmento cristalizável (Fc), que está normalmente presente no anticorpo completo e, portanto, não fixa o complemento ou causa citotoxicidade *in vitro* anticorpo-dependente mediada por células. O certolizumabe pegol não induz apoptose em monócitos ou linfócitos derivados de sangue periférico humano, nem a degranulação de neutrófilos *in vitro*.

##### - Efeitos Farmacodinâmicos

As atividades biológicas atribuídas a TNF- $\alpha$  incluem a regulação ascendente da adesão celular de moléculas e citocinas, regulação ascendente do complexo maior de histocompatibilidade (MHC) de moléculas classe I e classe II e ativação direta leucocitária. O TNF- $\alpha$  estimula a produção de mediadores inflamatórios, incluindo interleucina-1, prostaglandinas, fator de ativação plaquetária e óxido nítrico.

Níveis elevados de TNF- $\alpha$  estão envolvidos na patologia da doença de Crohn. O TNF- $\alpha$  apresenta forte expressão nas áreas da parede do intestino afetada pela doença de Crohn e concentrações fecais de TNF- $\alpha$  em pacientes com doença de Crohn demonstraram refletir a gravidade clínica da doença. Após o tratamento com certolizumabe pegol, pacientes com doença de Crohn apresentaram uma diminuição nos níveis do marcador de fase aguda da inflamação, proteína C reativa (PCR). Níveis elevados de TNF- $\alpha$  estão envolvidos na patologia da artrite reumatoide, artrite psoriásica, espondiloartrite axial e psoríase em placa. **CIMZIA** liga-se ao TNF- $\alpha$ , inibindo seu papel como mediador chave da inflamação, progressão da doença e da destruição articular associada a essas patologias.



## Propriedades Farmacocinéticas

### - Absorção

Após administração subcutânea, o pico de concentração plasmática do certolizumabe pegol foi obtido entre 54 e 171 horas depois da injeção. O certolizumabe pegol possui biodisponibilidade de aproximadamente 80% (faixa 76% a 88%), seguido de administração subcutânea em comparação à administração intravenosa.

### - Distribuição

O volume de distribuição no estado de equilíbrio foi estimado em 4,7 a 8 L na análise farmacocinética da população para pacientes com doença de Crohn, artrite reumatoide e com psoríase em placa.

### - Biotransformação e Eliminação

Pegulação, a ligação covalente de polímeros PEG a peptídeos, retarda a eliminação dessas substâncias da circulação por uma série de mecanismos, incluindo diminuição da depuração renal, diminuição da proteólise e diminuição da imunogenicidade. Consequentemente, o certolizumabe pegol é um fragmento de anticorpo Fab' conjugado com PEG com a finalidade de aumentar a meia vida de eliminação plasmática terminal do Fab' a um valor comparável com o de um anticorpo inteiro. A meia-vida ( $t_{1/2}$ ) da fase de eliminação terminal foi de, aproximadamente, 14 dias para todas as doses testadas. A depuração após administração intravenosa a indivíduos saudáveis foi de 9,21 mL/h a 14,38 mL/h. A depuração após administração subcutânea foi estimada em 17 mL/h na análise farmacocinética da população com doença de Crohn, com uma variabilidade de 38% entre os indivíduos e uma variabilidade inter-ocasião de 16%. Similarmente, a depuração após administração subcutânea foi estimada em 21 mL/h na análise farmacocinética da população com artrite reumatoide, com uma variabilidade de 30,8% entre os indivíduos e uma variabilidade inter-ocasião de 22%. Comparando-se com uma pessoa de 70 Kg, a depuração ficou 29% abaixo e 38% acima, respectivamente, em indivíduos pesando 40 Kg e 120 Kg. A depuração após administração subcutânea em pacientes com psoríase em placa foi 14 mL/h com uma variabilidade interpessoal de 22,2% (CV).

O fragmento Fab' compreende compostos proteicos e espera-se que seja degradado por proteólise a peptídeos e aminoácidos. O componente PEG deconjugado é rapidamente eliminado do plasma e é excretado a uma extensão desconhecida por via renal.

### - Linearidade de PK

As concentrações plasmáticas de certolizumabe pegol foram amplamente proporcionais à dose.

### - Características em pacientes

A farmacocinética observada em pacientes com doença de Crohn, psoríase e artrite reumatoide foram compatíveis com aquelas observadas em indivíduos saudáveis.

### - Insuficiência renal

Estudos clínicos específicos não foram realizados para avaliar o efeito da insuficiência renal na farmacocinética do certolizumabe pegol. Espera-se que a farmacocinética da fração PEG do certolizumabe pegol seja dependente da função renal, porém não houve avaliação em pacientes com insuficiência renal.

### - Insuficiência hepática

Não foram realizados estudos clínicos específicos para avaliar os efeitos de insuficiência hepática na farmacocinética do certolizumabe pegol.

### - Idosos

Estudos clínicos específicos não foram realizados em indivíduos idosos. Contudo, não foi observado efeito de idade na análise farmacocinética da população em pacientes com artrite reumatoide, na qual 78 indivíduos (13,2% da população) tinham 65 anos ou mais, sendo que o voluntário mais idoso encontrava-se com 83 anos. Da mesma forma, a análise farmacocinética da população de pacientes envolvidos nos estudos clínicos de **CIMZIA** na doença de Crohn concluiu que não há diferença aparente na concentração do fármaco em relação à idade. Nenhum efeito relacionado à idade foi observado na análise populacional da farmacocinética em pacientes adultos com psoríase em placa.

### - População pediátrica

A eficácia e segurança em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

### - Sexo

Não houve efeito do sexo na farmacocinética do certolizumabe pegol. Como a depuração decresce com a diminuição do peso corpóreo, mulheres podem, geralmente, obter exposição sistêmica um pouco maior ao certolizumabe pegol.

### - Relação farmacocinética/farmacodinâmica

A análise dos dados farmacocinéticos/farmacodinâmicos da população na Fase II e Fase III do estudo clínico de indivíduos com doença de Crohn demonstrou uma relação exposição-resposta entre o nível de concentração plasmática de certolizumabe pegol e eficácia utilizando um *CIMZIA®\_bula para o profissional de saúde\_seringa preenchida*



modelo de efeito máximo ( $E_{max}$ ) para redução do índice IDCA. A concentração vale típica do  $EC_{50}$  (concentração de certolizumabe pegol que produz 50% do efeito máximo) foi de 7,36  $\mu\text{g/mL}$  (IC 90% : 5-10  $\mu\text{g/mL}$ ). Da mesma maneira, a análise farmacocinética/farmacodinâmica da população da Fase II e Fase III do estudo clínico em pacientes com artrite reumatoide demonstrou uma relação exposição-resposta entre a concentração plasmática de **CIMZIA** e eficácia utilizando um modelo de efeito máximo ( $E_{max}$ ) para resposta ACR20. A concentração plasmática média típica durante o intervalo de dose ( $C_{avg}$ ) que produz metade da probabilidade máxima de resposta ACR20 ( $EC_{50}$ ) foi 17  $\mu\text{g/mL}$  (IC 95%: 10-23  $\mu\text{g/mL}$ ). A análise populacional dos dados de farmacocinética/farmacodinâmica dos estudos clínicos Fase III de indivíduos adultos com psoríase em placa mostraram uma relação exposição-resposta entre as concentrações plasmáticas de certolizumabe pegol e PASI com um  $EC_{90}$  de 11,1  $\mu\text{g/mL}$ .

#### Dados de segurança pré-clínicos

Estudos piloto não-clínicos de segurança foram conduzidos em macacos *cynomolgus*. O exame histopatológico revelou vacúolo celular, presente principalmente nos macrófagos, em um número de órgãos (linfonodos, locais de injeção, baço, adrenal, colo uterino, cérvix, plexo coroide do cérebro e células epiteliais do plexo coroide). Aparentemente esse achado foi causado pela captação celular da metade PEG. Esses achados foram parcialmente reversíveis após um período de recuperação de 13 e 26 semanas. O prolongamento do teste de tempo parcial de tromboplastina ativada (TPPA) e tempo de protombina (TP) foram observados em alguns estudos, entretanto, esses achados não traduziram em eventos de sangramento anormal nos animais.

Estudos de longa duração em animais com **CIMZIA** para a avaliação do potencial carcinogênico não foram conduzidos. O certolizumabe pegol não foi genotóxico no teste de Ames, no teste de aberração cromossomal de linfócitos do sangue periférico humano ou no teste de micronúcleos da medula óssea do camundongo.

Uma vez que o certolizumabe pegol não teve reações cruzadas com o  $TNF\alpha$  de camundongos ou ratos, estudos de reprodução foram realizados em ratos utilizando um  $TNF\alpha$  anti-murino peguilado no fragmento Fab (cTN3PF) de roedor, similar ao certolizumabe pegol. Em doses intravenosas superiores a 100mg/kg administrados duas vezes por semana, o cTN3 PF não teve efeitos na fertilidade e na performance reprodutiva de modo geral de ratos machos e fêmeas.

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao certolizumabe pegol ou a qualquer outro componente da formulação. Tuberculose ativa ou outras infecções graves como sepsis, abscessos e infecções oportunistas.

Insuficiência cardíaca moderada a grave (classe III/IV NYHA).

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

##### Infecções graves

Antes, durante e depois do tratamento com **CIMZIA**, os pacientes devem ser monitorados com atenção para se detectarem sinais ou sintomas de infecções incluindo tuberculose. Considerando que a eliminação de certolizumabe pegol pode demorar até 5 meses, o monitoramento deve ser feito de modo contínuo durante este período.

Infecções graves e algumas vezes fatais foram reportadas em pacientes em tratamento com antagonistas TNF, incluindo **CIMZIA**. Entre as infecções reportadas incluem infecções causadas por micobactérias como, por exemplo, tuberculose; infecções causadas por fungos invasivos incluindo candidíase, pneumocitose, blastomicose, coccidioidomicose; infecções bacterianas incluindo nocardiose, parasitária, viral ou outras infecções devido a patógenos oportunistas como, por exemplo, *aspergillus*, *histoplasma capsulatum*, *legionella*, *listeria*. Pacientes com essas infecções apresentaram-se, em geral, fazendo uso concomitante de imunossupressores.

O tratamento com **CIMZIA** não deve ser iniciado em pacientes com infecções ativas, incluindo infecções crônicas ou localizadas. Monitorar os pacientes quanto a sinais e sintomas de infecção durante ou após o tratamento com **CIMZIA**. Pacientes que desenvolvem novas infecções durante o tratamento com **CIMZIA** devem ser monitorados de perto. Descontinuar a administração de **CIMZIA** se o paciente desenvolver infecções graves. Deve-se ter cautela na utilização de **CIMZIA** em pacientes com histórico de infecções recorrentes ou infecções oportunistas, terapia concomitante com imunossupressores ou condições subjacentes que podem predispor o paciente a infecções ou pacientes que residem e/ou viajam para regiões onde a tuberculose e micoses (histoplasmose entre outros) são endêmicos. Os riscos e benefícios do tratamento devem ser cuidadosamente considerados antes do início da terapia com **CIMZIA**.

Pacientes com artrite reumatoide podem não manifestar os sintomas típicos relacionados a infecções. Portanto, a detecção precoce de qualquer infecção, incluindo reconhecimento de apresentação atípica de infecções graves, é crítica para minimizar o atraso do diagnóstico e início do tratamento.

##### - Tuberculose

Como observado com outros antagonistas TNF, casos de reativação de infecções ou de nova tuberculose (incluindo pulmonar, extrapulmonar e disseminada) foram relatadas em pacientes recebendo **CIMZIA**, incluindo óbitos.

Antes do início do tratamento com **CIMZIA**, todos os pacientes devem ser avaliados relativamente ao estado ativo ou inativo (latente) da tuberculose. Esta avaliação deve incluir uma história clínica detalhada para pacientes com história pessoal de tuberculose, com uma possível exposição prévia a doentes com tuberculose ativa e doentes com uma prévia e/ou atual terapêutica com imunossupressores. Todos os pacientes devem ser submetidos a exames de diagnóstico, tais como o teste da tuberculina e radiografia do tórax (podem ser aplicadas recomendações locais). Os prescritores devem recordar-se do risco de um resultado falso negativo no teste da tuberculina, especialmente em indivíduos gravemente doentes ou imunocomprometidos. Se a tuberculose na forma ativa for diagnosticada antes ou durante o tratamento, a terapêutica com **CIMZIA** não deve ser iniciada ou deve ser descontinuada. Se houver suspeita de tuberculose na forma inativa ("latente"), um médico com experiência no tratamento da tuberculose deve ser consultado. Em todas estas as situações descritas, a relação risco/benefício da terapêutica com **CIMZIA** deve ser cuidadosamente avaliada.

*CIMZIA®\_bula para o profissional de saúde\_seringa preenchida*



Iniciar o tratamento para infecção de tuberculose latente antes do início do tratamento com **CIMZIA**. Quando o teste cutâneo de tuberculina é realizado para avaliação da infecção de tuberculose latente, um endurecimento de 5 mm ou mais deve ser considerado positivo mesmo para pacientes vacinados previamente com BCG (*Bacilo Calmette Guerin*).

Considerar a possibilidade da não detecção da tuberculose latente, especialmente em pacientes imigrantes ou que viajaram a países com alta prevalência de tuberculose, ou que tiveram contato próximo com pessoas com tuberculose ativa. Todos os pacientes tratados com **CIMZIA** devem ter sua anamnese completa para iniciar o tratamento.

Considerar profilaxia anti-tuberculose antes de iniciar o tratamento com **CIMZIA** em pacientes com histórico de tuberculose latente ou ativa em que um tratamento adequado não pode ser confirmado. A profilaxia anti-tuberculose antes de iniciar o tratamento com **CIMZIA** deve também ser considerada em pacientes que tiveram fatores de risco graves ou altamente significativos para tuberculose e tiveram teste negativo para tuberculose latente. A decisão de iniciar a profilaxia anti-tuberculose nesses pacientes deve ser realizada apenas após considerar ambos os riscos para tuberculose latente e o risco de profilaxia anti-tuberculose. Se necessário, consultar um médico com experiência no tratamento de tuberculose.

Mesmo com tratamento profilático prévio ou concomitante para tuberculose, casos de tuberculose ativa ocorreram em pacientes tratados com antagonistas anti-TNF, incluindo **CIMZIA**. Alguns pacientes que foram tratados com sucessos para tuberculose ativa desenvolveram tuberculose novamente enquanto estavam sendo tratados com antagonistas anti-TNF, incluindo **CIMZIA**.

Monitorar os sinais e sintomas de tuberculose ativa nos pacientes recebendo **CIMZIA** particularmente porque testes para tuberculose latente podem ser falsamente negativos. Instruir o paciente a procurar orientação médica se os sinais e sintomas (como por exemplo, tosse persistente, diminuição da vitalidade, perda de peso, febre baixa) forem sugestivos de tuberculose. Se tuberculose ativa é diagnosticada, o tratamento com **CIMZIA** deve ser interrompido e iniciar o tratamento apropriado anti-tuberculose de acordo com as recomendações locais.

### **Reativação do vírus da Hepatite B**

Ocorreu reativação da hepatite B em pacientes portadores crônicos deste vírus (ou seja, antígeno de superfície positivo) que receberam antagonista TNF, incluindo **CIMZIA**. Em alguns casos, a reativação do HBV ocorrido concomitantemente com a terapia de antagonista TNF foi fatal. A maioria dos relatos ocorreu em pacientes que receberam concomitantemente outros medicamentos supressores do sistema imune, o que pode também contribuir para a reativação do HBV.

Os pacientes devem ser testados para infecção pelo HBV antes de iniciarem o tratamento com **CIMZIA**. Para os pacientes com teste positivo para infecção pelo HBV, é recomendado consultar um médico com experiência no tratamento da hepatite B. Dados adequados de segurança e eficácia não estão disponíveis para o tratamento de pacientes portadores de HBV com terapia antiviral conjugada com antagonistas TNF na prevenção da reativação do HBV. Pacientes portadores do HBV e que necessitam de tratamento com **CIMZIA** devem ser monitorados de perto para os sinais clínicos e laboratoriais de infecção ativa por HBV durante o tratamento e por muitos meses após o fim do tratamento.

Em pacientes que desenvolvam reativação do HBV, o tratamento com **CIMZIA** deve ser descontinuado e uma terapia antiviral eficaz deve ser iniciada com tratamento de suporte adequado. A segurança de reiniciar a terapia com antagonistas TNF após ter sido controlada a reativação do HBV, não é conhecida. Portanto, deve-se ter cautela ao considerar o reinício da terapia com **CIMZIA** nesta situação e acompanhar os pacientes de perto.

### **Malignidades**

O potencial papel dos antagonistas TNF no desenvolvimento de malignidades não é conhecido. Nos estudos clínicos com **CIMZIA** e outros antagonistas TNF, mais casos de linfomas e outras malignidades foram relatados entre pacientes que receberam antagonistas TNF do que os pacientes do grupo controle que receberam placebo. O tamanho do grupo controle e a duração limitada das porções controladas dos estudos impedem a determinação de conclusões concretas.

Não foram conduzidos estudos que incluíram pacientes com histórico de malignidade, ou pacientes em tratamento contínuo que desenvolveram malignidade, enquanto recebiam **CIMZIA**. Desta maneira, cuidado particular deve ser prestado a estes pacientes ao considerar o tratamento com **CIMZIA**.

Pacientes com artrite reumatoide, particularmente aqueles com doença altamente ativa, possuem maior risco de desenvolver linfoma. Da mesma forma, pacientes com doença de Crohn ou outras doenças que requerem exposição crônica para tratamentos com imunossuppressores podem possuir maior risco, do que a população geral de desenvolver linfoma, mesmo que na ausência de terapia com antagonistas TNF.

Casos de leucemia crônica e aguda foram relatados em associação com o uso pós-comercialização de antagonistas TNF em artrite reumatoide e em outras indicações. Mesmo na ausência da terapia com antagonista TNF, pacientes com artrite reumatoide podem ter um risco maior (aproximadamente 2 vezes) do que a população geral para desenvolver leucemia.

Com o conhecimento atual, a possibilidade do risco de desenvolvimento de linfoma ou outra malignidade em pacientes tratados com antagonistas TNF não pode ser excluída.

Malignidades, algumas fatais, foram relatadas entre crianças, adolescentes e adultos jovens, que receberam tratamento com antagonistas TNF (início do tratamento  $\leq$  18 anos de idade), do qual **CIMZIA** faz parte. Aproximadamente metade dos casos foram linfomas, incluindo linfomas de Hodgkin e não Hodgkin. Os outros casos representavam uma variedade de malignidades diferentes e incluíram malignidades raras geralmente associadas a imunossuppressores e malignidades que não são geralmente observadas em crianças e adolescentes. As malignidades ocorreram após uma média de 30 meses de tratamento (intervalo de 1 a 84 meses). A maioria dos pacientes estava recebendo concomitantemente imunossuppressores. Esses casos foram relatados na pós-comercialização e são derivados de uma variedade de fontes, incluindo registros e relatos espontâneos pós-comercialização. **CIMZIA** não é aprovado para uso em pacientes pediátricos.



Casos pós-comercialização de linfoma de células T hepatoesplênica (HSTCL), um tipo raro de linfoma de células T que tem uma progressão muito agressiva e geralmente fatal, têm sido relatadas em pacientes tratados com antagonistas-TNF. A maioria dos relatos com antagonistas TNF ocorreram em adolescentes e adultos jovens do sexo masculino com doença de Crohn ou colite ulcerativa. Quase todos estes pacientes tinham recebido tratamento com imunossuppressores azatioprina e / ou 6-mercaptopurina concomitantemente com um antagonista TNF ou antes do diagnóstico.

#### **Câncer de pele**

Melanoma e carcinoma de célula de Merkel foram reportados em pacientes tratados com antagonistas de TNF, incluindo CIMZIA. Exames periódicos de pele são recomendados para todos os pacientes, particularmente aqueles com fatores de risco para câncer de pele.

#### **Insuficiência Cardíaca Congestiva**

**CIMZIA** é contraindicado em pacientes com insuficiência cardíaca moderada a grave. Em um ensaio clínico com outro antagonista do TNF, foi observado um agravamento da insuficiência cardíaca congestiva e um incremento da mortalidade devido à insuficiência cardíaca congestiva. Casos de insuficiência cardíaca congestiva foram igualmente descritos em pacientes com artrite reumatoide tratados com **CIMZIA**. **CIMZIA** deve ser utilizado com precaução em doentes com insuficiência cardíaca ligeira (classe I/II da NYHA). O tratamento com **CIMZIA** deve ser descontinuado em doentes que desenvolvam novos sintomas de insuficiência cardíaca congestiva ou tenham agravamento dos já existentes.

#### **Reações de hipersensibilidade**

Os sintomas relatados a seguir e que podem ser compatíveis com reações de hipersensibilidade foram raramente relatados após a administração do **CIMZIA**: angioedema, dispneia, hipotensão, rash, doença do soro e urticária. Algumas dessas reações ocorrem após a primeira administração de **CIMZIA**. Se alguma destas reações ocorrerem, o tratamento deve ser descontinuado e deve-se estabelecer tratamento adequado. Não há dados de risco da utilização de **CIMZIA** em pacientes que tenham apresentado reações de hipersensibilidade grave frente a outros antagonistas TNF; nestes pacientes é necessária cautela.

#### **Sensibilidade ao látex**

O envoltório da agulha dentro da capa removível da agulha de **CIMZIA** contém 7% de um derivado de látex de borracha natural. O envoltório da agulha não entra em contato direto com o paciente ou com o profissional que estiver administrando o produto. No entanto, um risco potencial de reações de hipersensibilidade não pode ser completamente excluído em indivíduos sensíveis ao látex.

#### **Reações neurológicas**

O uso de antagonistas TNF foi associado a casos raros de novo início ou exacerbação de sintomas clínicos e/ou evidência radiográfica de doenças desmielinizantes, incluindo esclerose múltipla. Deve-se ter cautela ao considerar o uso de **CIMZIA** em pacientes com doenças desmielinizantes do sistema nervoso central recentes ou pré-existentes. Casos raros de distúrbios neurológicos, incluindo convulsões, neurite do nervo craniano, neuropatia periférica e mielite transversa foram relatadas em pacientes tratados com **CIMZIA**; a relação causal de **CIMZIA** permanece incerta.

#### **Reações hematológicas**

Casos raros de pancitopenia, incluindo anemia aplástica foram relatados com antagonistas TNF. Reações adversas do sistema hematológico, incluindo citopenia clinicamente significativa (por exemplo, leucopenia, pancitopenia, trombocitopenia) foram menos frequentemente relatadas com **CIMZIA**. A relação causal desses eventos com o **CIMZIA** permanece incerta.

Embora nenhum grupo de alto risco tenha sido identificado, deve-se ter cautela em pacientes sendo tratados com **CIMZIA** que estejam em curso ou tenham histórico de alterações hematológicas significativas. Recomenda-se aos pacientes que procurem imediatamente orientação médica se houver desenvolvimento de sinais e sintomas sugestivos de discrasia sanguínea ou infecção (por exemplo, febre persistente, hematoma, sangramento, palidez) durante o tratamento com **CIMZIA**. Deve-se considerar a interrupção do tratamento com **CIMZIA** em pacientes com anomalias hematológicas significativas confirmadas.

#### **Uso com drogas biológicas antirreumáticas modificadoras da doença**

Infecções graves foram observadas em estudos clínicos com administração concomitante de anakinra (um antagonista de interleucina-1) e outro antagonista TNF, etanercepte, com nenhum benefício adicional quando comparado ao etanercepte isolado. Um alto risco de infecções graves também foi observado na combinação de antagonistas TNF com abatacept e rituximabe. Em virtude da natureza dos eventos adversos observados com esta terapia combinada, toxicidades similares também podem resultar do uso de **CIMZIA** nessas associações. Portanto, o uso de **CIMZIA** associado com outros fármacos biológicos antirreumáticos modificadores do curso da doença não é recomendado.

#### **Autoimunidade**

Tratamento com **CIMZIA** pode resultar na formação de autoanticorpos e, raramente, no desenvolvimento da síndrome semelhante ao lúpus. Se um paciente desenvolver sintomas sugestivos de síndrome semelhante ao lúpus durante o tratamento com **CIMZIA**, este deve ser descontinuado.

O impacto do tratamento prolongado com **CIMZIA** no desenvolvimento de doenças autoimunes é desconhecido. **CIMZIA** não foi estudado especificamente em populações com lúpus.

#### **Imunizações**

Os pacientes tratados com **CIMZIA** podem ser vacinados, exceto com vacinas vivas ou atenuadas. Não há dados disponíveis na resposta a vacinações ou na transmissão secundária de infecções por vacinas vivas em pacientes recebendo **CIMZIA**. Não administrar vacinas vivas ou atenuadas durante o tratamento com **CIMZIA**.

*CIMZIA®\_bula para o profissional de saúde\_seringa preenchida*



Em um estudo clínico placebo-controlado em pacientes com artrite reumatoide, não foi detectada diferença na resposta de anticorpos entre o tratamento com **CIMZIA** e placebo quando a vacina polissacarídica pneumocócica e a vacina contra a gripe foram administradas concomitantemente com **CIMZIA**. Proporções semelhantes dos pacientes desenvolveram níveis de anticorpos protetores entre o tratamento com **CIMZIA** e com placebo, no entanto, os pacientes tratados com **CIMZIA** e metotrexato concomitante tiveram uma menor resposta humoral em comparação com pacientes tratados com **CIMZIA** isolado. O significado clínico é desconhecido. **CIMZIA** não suprime a resposta imune humoral à vacina pneumocócica ou vacina contra a gripe.

#### **Imunossupressão**

Tendo em conta que o fator de necrose tumoral (TNF) é um mediador da inflamação e um modulador das respostas imunológicas celulares, existe a possibilidade dos antagonistas do TNF, incluindo **CIMZIA**, causarem imunossupressão, afetando as defesas do hospedeiro contra as infecções e doenças malignas.

#### **Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)**

Em um ensaio clínico exploratório que avaliou o uso de outro antagonista do TNF, infliximabe, em pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) moderada a grave, foram descritas mais doenças malignas nos pacientes tratados com infliximabe em comparação com os do grupo de controle, principalmente no pulmão ou cabeça e pescoço. Todos os pacientes tinham história de tabagismo intenso. Deste modo, deve ter-se precaução quando se usar qualquer antagonista do TNF em pacientes com DPOC, assim como em pacientes com risco acrescido para doenças malignas devido à história de consumo intenso de tabaco.

#### **Uso durante a gravidez e lactação**

##### **GRAVIDEZ – Categoria de risco na gravidez: B**

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

##### **- Mulheres com potencial para engravidar**

O uso de contracepção adequada deve ser considerado para mulheres com potencial para engravidar. Para mulheres planejando engravidar, contracepção continuada deve ser considerada durante pelo menos 5 meses após a última administração de **CIMZIA** devido a sua taxa de eliminação, mas a necessidade de tratamento da mulher também deve ser levada em consideração.

##### **- Gravidez**

Dados de mais de 1.300 gestações coletadas prospectivamente expostas a **CIMZIA** com resultados de gravidez conhecidos, incluindo mais de 1000 gestações expostas durante o primeiro trimestre, não indicam um efeito malformativo de **CIMZIA**. Mais dados estão sendo coletados, uma vez que a experiência clínica disponível ainda é muito limitada para concluir que não existe risco aumentado associado à administração de **CIMZIA** durante a gravidez.

Estudos em animais usando um TNF $\alpha$  anti-rato de roedores não revelaram evidências de diminuição da fertilidade ou danos ao feto. No entanto, estes são insuficientes no que diz respeito à toxicidade reprodutiva humana. Devido à inibição do TNF $\alpha$ , **CIMZIA** administrado durante a gravidez pode afetar a resposta imune normal do recém-nascido.

**CIMZIA** deve ser utilizado durante a gravidez somente se claramente necessário.

Estudos não clínicos sugerem nível baixo ou insignificante de transferência placentária de um fragmento Fab homólogo de certolizumabe pegol (sem região Fc).

Em um estudo clínico, 16 mulheres foram tratadas com certolizumabe pegol (200 mg a cada 2 semanas ou 400 mg a cada 4 semanas) durante a gravidez. As concentrações plasmáticas de certolizumabe pegol medidas em 14 lactentes no nascimento estavam Abaixo do Limite de Quantificação (BLQ) em 13 amostras; um foi de 0,042  $\mu$ g/ml com uma proporção de plasma bebê/mãe no nascimento de 0,09%. Na semana 4 e semana 8, todas as concentrações infantis foram BLQ. O significado clínico de níveis baixos de certolizumabe pegol para lactentes é desconhecido. Recomenda-se esperar um mínimo de 5 meses após a última administração de **CIMZIA** à mãe durante a gravidez antes da administração de vacinas vivas ou vivas atenuadas (por exemplo, vacina BCG), a menos que o benefício da vacinação supere claramente o risco teórico da administração de vacinas vivas ou vivas vacinas atenuadas para os lactentes.

##### **- Lactação**

Em um estudo clínico com 17 mulheres amamentando tratadas com **CIMZIA**, uma transferência mínima de certolizumabe pegol do plasma para o leite foi observada. A porcentagem da dose materna de certolizumabe pegol atingindo uma criança durante um período de 24 horas foi estimada em 0,04% a 0,30%. Além disso, como certolizumabe pegol é uma proteína que é degradada no trato gastrointestinal após administração oral, espera-se que a biodisponibilidade absoluta seja muito baixa em lactentes amamentados.

Consequentemente, **CIMZIA** pode ser utilizado durante a amamentação.

**Uso compatível com o aleitamento ou doação de leite humano. O uso desse medicamento não interfere no aleitamento do bebê.**

##### **- Fertilidade**

Efeitos na motilidade dos espermatozoides e a tendência na redução da contagem de espermatozoides em roedores machos foram observados e aparentemente não ocorreu efeito na fertilidade.

*CIMZIA®\_bula para o profissional de saúde\_seringa preenchida*



Em um estudo clínico para avaliar o efeito do certolizumabe pegol em parâmetros de qualidade de sêmen 20 indivíduos saudáveis do sexo masculino foram randomizados para receber uma dose subcutânea única de 400 mg de certolizumabe pegol ou placebo. Durante 14 semanas de acompanhamento, nenhum efeito do tratamento com certolizumabe pegol foi observado sobre os parâmetros de qualidade do sêmen em comparação com placebo.

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

Não foram realizados estudos para verificar os efeitos do certolizumabe pegol sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

### **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

#### **Interação com outros medicamentos**

O tratamento concomitante com metotrexato, corticosteroides, anti-inflamatórios não-esteroidais, analgésicos, análogos do ácido 5-aminosalicílico ou anti-infecciosos, não exerceu efeito na farmacocinética do **CIMZIA**.

A farmacocinética do certolizumabe pegol foi avaliada em um estudo de interação farmacocinética com 16 pacientes com artrite reumatoide que receberam doses fixas de metotrexato (variando de 5 a 17,5 mg/semana). A co-administração de certolizumabe pegol com metotrexato não causou nenhum efeito significativo na farmacocinética do metotrexato, enquanto que a farmacocinética do certolizumabe pegol foi similar a observada previamente em indivíduos saudáveis.

A farmacocinética do metotrexato e seu metabólito 7-hidroxi metotrexato, foi também avaliada em um estudo clínico de segurança e eficácia em pacientes com artrite reumatoide. Apesar do número de pacientes que forneceram amostras para as avaliações farmacocinéticas ter sido pequeno (variando de 8-22 para cada ponto de tempo), não houve evidência de efeito do **CIMZIA** nas concentrações plasmáticas de metotrexato ou 7-hidroxi metotrexato.

#### **Testes laboratoriais**

A interferência com certos testes de coagulação foi detectada em pacientes tratados com **CIMZIA**. O certolizumabe pegol pode causar resultados erroneamente elevados no teste de TTPA em pacientes sem anomalias de coagulação. Este efeito foi observado com os testes anticoagulante de lúpus-PTT (LA) e Automate test STA-PTT (tempo parcial de tromboplastina ativada padrão alvo) da Diagnostica Stago, e os testes HemosIL APTT-SP líquido e HemosIL sílica liofilizada do Instrumentation Laboratory. Outros ensaios de TTPA podem também ser afetados. Não foi observada interferência com os ensaios do tempo de trombina (TT) e TP. Não há evidência de que o tratamento com **CIMZIA** tenha efeito na coagulação in vivo. Deve-se ter cautela na interpretação de resultados anormais de coagulação em pacientes que receberam **CIMZIA**.

### **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

**CIMZIA** deve ser armazenado em geladeira (de 2°C a 8°C). Não congelar. Proteger da luz. Manter a seringa dentro da embalagem para proteger da luz.

Este medicamento tem validade de 24 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.**

**CIMZIA** é apresentado em uma seringa preenchida, contendo uma solução para injeção límpida, incolor a amarelada, especialmente isenta de partículas visíveis.

**Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.**

**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**

**CIMZIA** é administrado por via subcutânea. Os medicamentos parenterais devem ser inspecionados visualmente quanto a partículas e alterações de coloração, antes da administração e sempre que a solução e o recipiente permitirem. **CIMZIA** deve ser descartado caso apresente partículas visíveis ou alterações de coloração.

Para que o paciente ou outra pessoa possa aplicar a injeção de **CIMZIA**, eles precisam ser orientados anteriormente por um profissional de saúde qualificado quanto a técnica apropriada de injeção. A habilidade para administrar **CIMZIA**, por injeções subcutâneas, deve ser verificada para garantir uma administração correta.

Os locais apropriados para a aplicação incluem coxa ou abdômen. Deve-se alternar o local de aplicação e a injeção não deve ser aplicada em áreas onde a pele esteja sensível, machucada, avermelhada ou enrijecida. Quando uma dose de 400 mg é necessária (administrada como 2 injeções subcutâneas de 200 mg cada), as injeções devem ser aplicadas em áreas separadas na coxa ou abdômen.

#### **- Injeção**

*CIMZIA®\_bula para o profissional de saúde\_seringa preenchida*



**CIMZIA** deve ser injetado quando o líquido estiver na temperatura ambiente. Retirar **CIMZIA** do refrigerador. Aguardar 30 minutos até que a seringa atinja a temperatura ambiente. Não aquecer a seringa de qualquer outra forma.

Lavar e enxaguar completamente as mãos.

Verificar se o medicamento na seringa é claro e amarelado e livre de partículas. Uma bolha de ar poderá ser vista, isto é normal. Não é necessário remover bolhas de ar antes da injeção. A injeção de solução com bolhas de ar, por via subcutânea, é inofensiva.

Limpar a área de injeção com os lenços umedecidos em álcool, usando movimentos circulares de dentro para fora.

Remover a capa da agulha, puxando o anel de plástico em direção reta. Tenha cuidado para não tocar a agulha e para não encostá-la em qualquer superfície. Não forçar a agulha.

Injetar imediatamente.

Segurar a seringa com a agulha apontando para baixo.

Delicadamente, segurar com firmeza a área limpa da pele com uma das mãos. Com a outra mão, segurar a seringa em um ângulo de 45° sobre a pele. Com um movimento pequeno e rápido, introduzir toda a agulha na pele.

Pressionar o êmbolo para injetar a solução. Quando a seringa esvaziar, retirar cuidadosamente a agulha da pele, no mesmo ângulo em que foi introduzida. Liberar a pele com a primeira mão. Utilizando um pedaço de gaze, pressionar sobre o local de injeção por alguns segundos. Não esfregar o local de injeção.

Para evitar ferimentos com a agulha, pacientes e profissionais da saúde não devem tentar colocar a tampa de volta na agulha da seringa ou reencapar as agulhas de outra forma. Assegurar que o descarte das agulhas e seringas seja realizado em local adequado e de acordo com os requerimentos.

### **Posologia**

Doença de Crohn, artrite reumatóide, artrite psoriásica, espondiloartrite axial e psoríase em placas

#### **- Dose de indução**

A dose de indução recomendada de **CIMZIA** para pacientes adultos é de 400 mg (administrada como duas injeções de 200 mg cada por via subcutânea) inicialmente (semana 0) e nas semanas 2 e 4.

Na artrite reumatoide e artrite psoriásica, o metotrexato deve ser administrado continuamente durante o tratamento com **CIMZIA** quando apropriado.

#### **- Dose de manutenção**

#### **- Doença de Crohn**

Após a dose de indução, para pacientes que obtiveram resposta clínica, a dose de manutenção recomendada de **CIMZIA** em pacientes adultos com doença de Crohn é de 400 mg a cada quatro semanas.

#### **- Artrite Reumatoide**

Após a dose de indução, a dose de manutenção recomendada de **CIMZIA** para pacientes adultos com artrite reumatoide é de 200 mg a cada duas semanas. Quando a resposta clínica é confirmada, pode ser considerada uma dose de manutenção alternativa de 400 mg cada 4 semanas. O MTX deve ser administrado continuamente durante o tratamento com **CIMZIA** quando apropriado.

Os dados disponíveis sugerem que a resposta clínica é geralmente obtida em 12 semanas de tratamento. A terapêutica contínua deve ser reconsiderada cuidadosamente em pacientes que não demonstram qualquer benefício terapêutico durante as primeiras 12 semanas de tratamento.

#### **- Artrite Psoriásica**

Após a dose de indução, a dose de manutenção recomendada de **CIMZIA** para pacientes adultos com artrite psoriásica é de 200 mg a cada duas semanas ou 400 mg a cada quatro semanas.

O MTX deve ser administrado continuamente durante o tratamento com **CIMZIA** quando apropriado. Os dados disponíveis sugerem que a resposta clínica é geralmente obtida em 12 semanas de tratamento. A terapêutica contínua deve ser reconsiderada cuidadosamente em pacientes que não demonstram qualquer benefício terapêutico durante as primeiras 12 semanas de tratamento.

#### **- Espondiloartrite Axial**

Após a dose de indução, a dose de manutenção recomendada de **CIMZIA** para pacientes adultos com espondiloartrite axial é de 200 mg a cada duas semanas ou 400 mg a cada quatro semanas. Os dados disponíveis sugerem que a resposta clínica é geralmente obtida em 12 semanas de tratamento. A terapêutica contínua deve ser reconsiderada cuidadosamente em pacientes que não demonstram qualquer benefício terapêutico durante as primeiras 12 semanas de tratamento.

Após pelo menos 1 ano de tratamento com **CIMZIA**, em pacientes com remissão sustentada, uma dose de manutenção reduzida de 200 mg a cada 4 semanas pode ser considerada.

#### **- Psoríase em placa**

*CIMZIA®\_bula para o profissional de saúde\_seringa preenchida*



A dose recomendada de **CIMZIA** para pacientes adultos com psoríase em placa é 400 mg a cada 2 semanas. Em pacientes com peso corporal  $\leq 90$ kg pode ser considerada uma dose inicial de 400 mg (nas Semanas 0, 2 e 4) seguida por dose de 200 mg a cada duas semanas (ver seção 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA).

Dados disponíveis em adultos com psoríase em placa sugerem que uma resposta clínica é geralmente atingida dentro de 16 semanas de tratamento. A terapia continuada deve ser reconsiderada cuidadosamente em pacientes que não mostraram evidência de benefício terapêutico dentro das primeiras 16 semanas de tratamento. Alguns pacientes com uma resposta inicial parcial podem subsequentemente melhorar com tratamento continuado acima de 16 semanas.

#### - **Medicação concomitante**

**CIMZIA** pode ser utilizado preferencialmente concomitantemente com fármacos antirreumáticos não biológicos modificadores do curso da doença (DMARDs) ou como monoterapia. Em estudos clínicos registrados de artrite reumatoide, pacientes em tratamento com **CIMZIA** também receberam metotrexato (MTX) concomitante com a dose recomendada de **CIMZIA** de 200 mg a cada duas semanas. Em estudos clínicos de artrite psoriásica e espondiloartrite axial, corticoides orais, DMARDs (metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, hidroxicloroquina (estudos clínicos de espondiloartrite axial apenas) e AINEs foram permitidos como terapia concomitante.

#### - **População Pediátrica (menores de 18 anos)**

A segurança e a eficácia em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

#### - **Idosos**

Não é necessário ajuste de dose. A análise farmacocinética da população não mostrou efeito da idade. Deve-se ter cautela no tratamento de pacientes idosos devido a maior incidência de infecções na população idosa em geral.

#### - **Insuficiência Renal e Hepática**

**CIMZIA** não foi estudado nessa população de pacientes. Existem dados insuficientes para fornecer recomendação de dose.

### 9. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

As reações adversas mais graves observadas em estudos clínicos de **CIMZIA** foram infecções graves, malignidades e insuficiência cardíaca.

Em ensaios controlados, antes da comercialização, de todas as populações de pacientes, agruparam-se as reações adversas mais comuns ( $\geq 8\%$ ), que foram infecções respiratórias superiores (18%), rash cutâneo (9%) e infecções do trato urinário (8%).

#### **Doença de Crohn**

Em estudos controlados e não controlados da Doença de Crohn, 1564 indivíduos receberam **CIMZIA** em alguns níveis de dose e outros 1350 indivíduos receberam 400 mg de **CIMZIA**.

Durante os estudos clínicos controlados, a porção de pacientes com eventos adversos sérios foi 10,8% para **CIMZIA** e 8,6% para placebo.

As reações adversas mais comuns (ocorreram em  $\geq 5\%$  para pacientes tratados com **CIMZIA** e com alta incidência em comparação ao placebo) em estudos clínicos controlados com **CIMZIA** foram infecções do trato respiratório superior (18,9% **CIMZIA**, 12,4% placebo), tais como nasofaringite (11,1% **CIMZIA** e 6,7% placebo), infecções do trato respiratório superior (3,5% **CIMZIA** e 2,9% placebo) e faringite (1,7% **CIMZIA**, 0,8% placebo); náusea (8% **CIMZIA** e 6,7% placebo), infecção do trato urinário (5,6% **CIMZIA** e 5,5% placebo), dor abdominal (9,3% **CIMZIA** e 8,8% placebo), artralgia (6,7% **CIMZIA** e 3,9% placebo) e cefaleia (14,8% **CIMZIA** e 13,8% placebo).

A proporção de pacientes que descontinuaram o tratamento decorrente de reações adversas nos estudos clínicos controlados foi 11,3% para **CIMZIA** e 12,6% para placebo. Nos estudos clínicos controlados as reações adversas mais comuns, conduzindo a descontinuação de **CIMZIA** (pelo menos 2 pacientes e com maior incidência que o placebo) foram diarreia (0,5% **CIMZIA** e 0,2% placebo), dor abdominal (0,9% **CIMZIA** e 0,4% placebo) e náusea (0,4% **CIMZIA** e 0,2% placebo).

As reações adversas mais frequentes em ensaios clínicos da doença de Crohn foram descritos acima. Outras reações adversas graves ou significativas relatadas em estudos controlados e não controlados na

Doença de Crohn e outras doenças, que ocorrem em pacientes que receberam **CIMZIA** em doses de 400 mg ou de outras doses incluem:

- Distúrbios no sistema sanguíneo e linfático: anemia, leucopenia, linfadenopatia, pancitopenia e trombocitopenia;
- Cardiopatias: angina de peito, arritmias, fibrilação atrial, insuficiência cardíaca, doença cardíaca hipertensiva, infarto do miocárdio, isquemia do miocárdio, derrame pericárdico, pericardite, derrame e ataque isquêmico transitório;
- Afecções oculares: neurite óptica, hemorragia da retina e uveíte;
- Desordens gerais e alterações no local de administração: reações de sangramento e no local da injeção;
- Afecções hepatobiliares: elevação das enzimas hepáticas e hepatite;
- Doenças do sistema imunitário: Alopecia totalis;
- Alterações psiquiátricas: ansiedade, transtorno bipolar e tentativa de suicídio;
- Doenças renais e urinárias: síndrome nefrótica e insuficiência renal;
- Sistemas reprodutivos e mama: distúrbio menstrual;
- Tecidos cutâneos e subcutâneos: dermatite, eritema nodoso, e urticária;
- Vasculopatias: tromboflebite e vasculite.

#### **Artrite Reumatoide**

*CIMZIA®\_bula para o profissional de saúde\_seringa preenchida*



**CIMZIA** foi estudado em 4049 pacientes com artrite reumatoide em estudos abertos e controlados.

Em estudos placebo-controlados, pacientes recebendo **CIMZIA** tiveram aproximadamente 4 vezes maior duração da exposição comparada ao grupo placebo. Essa diferença na exposição está principalmente relacionada à maior probabilidade de descontinuação antecipada dos pacientes no placebo. Adicionalmente, os estudos RA-I e RA-II tiveram descontinuação obrigatória dos pacientes não respondedores na semana 16, a maioria dos quais foi tratada com placebo.

Durante estudos clínicos controlados, a proporção de pacientes com eventos adversos sérios foi 8,8% para **CIMZIA** e 5,4% para placebo.

Os eventos adversos mais comuns relatados nos estudos clínicos controlados pertenciam ao sistema de classe de órgãos de infecções e infestações, relatados em 14,4% dos pacientes de **CIMZIA** e 8,0% dos pacientes com placebo, desordens de modo geral e condições do local de administração, relatados em 8,8% dos pacientes de **CIMZIA** e 7,4% dos pacientes no placebo e alterações da pele e tecido subcutâneo, relatados em 7,0% dos pacientes de **CIMZIA** e 2,4% dos pacientes no placebo.

A proporção de pacientes que descontinuou o tratamento decorrente de reações adversas nos estudos clínicos controlados foi 2,8% para pacientes tratados com **CIMZIA** e 1,0% para pacientes tratados com placebo. As reações adversas mais comuns que levaram a descontinuação de **CIMZIA** foram tuberculose (0,3%), pirexia, urticária e pneumonia (0,2%).

**CIMZIA** em combinação com MTX foi estudado em 879 pacientes com AR virgens de tratamento com DMARDs em um estudo clínico controlado de placebo + MTX (C-EARLY) por 52 semanas. O perfil de segurança para os pacientes com AR virgens de tratamento com DMARDs tratados com **CIMZIA** foi consistente com o perfil de segurança observado em outros estudos para artrite reumatoide.

#### **Artrite Psoriásica**

**CIMZIA** foi estudado em 409 pacientes com artrite psoriásica no estudo clínico PsA001 por mais de 4 anos, que incluiu uma fase placebo controlada de 24 semanas seguida por um período dose cego de 24 semanas e um período de tratamento aberto de 168 semanas. O perfil de segurança para os pacientes com artrite psoriásica tratados com **CIMZIA** foi consistente com o perfil de segurança em artrite reumatóide e experiências anteriores com **CIMZIA**.

#### **Espondiloartrite Axial**

**CIMZIA** foi inicialmente estudado em 325 pacientes com espondiloartrite axial (incluindo espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não radiográfica) no estudo clínico AS001 por mais de 4 anos, que incluiu uma fase placebo controlada de 24 semanas seguida por um período dose cego de 24 semanas e um período de tratamento aberto de 156 semanas. **CIMZIA** foi subsequentemente estudado em 317 pacientes com espondiloartrite axial não radiográfica em um estudo placebo controlado por 52 semanas (AS0006). **CIMZIA** foi também estudado em pacientes com espondiloartrite axial (incluindo espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não radiográfica) em um estudo clínico de 96 semanas, que incluiu uma fase de 48 semanas, aberto, run-in (N=736) seguido por uma fase placebo-controlada de 48 semanas (N=313) para pacientes em remissão sustentada (C-OPTIMISE). **CIMZIA** também foi estudado em um estudo aberto de 96 semanas em 89 pacientes com espondilite axial com histórico documentado de exacerbações de uveíte anterior. Nos 4 estudos, o perfil de segurança para estes pacientes foi consistente com o perfil de segurança em artrite reumatóide e experiências anteriores com **CIMZIA**.

#### **Psoríase em placa**

**CIMZIA** foi estudado em 1.112 pacientes com psoríase em estudos controlados e abertos (Fase II e Fase III) por até 3 anos. O programa de Fase III incluiu uma fase controlada por placebo de 16 semanas, incluindo uma fase controlada por comparador ativo de 12 semanas em um dos estudos de 3 anos, seguido por um período de dose cega de 32 semanas e um período de tratamento aberto de 96 semanas. O perfil de segurança a longo prazo de **CIMZIA** 400 mg a cada 2 semanas e **CIMZIA** 200 mg a cada 2 semanas foi similar e consistente com a experiência prévia de **CIMZIA**.

Durante os estudos clínicos Fase II e Fase III controlados durante a Semana 16, a proporção de pacientes com reações adversas sérias foi 3,5% com **CIMZIA** e 3,7% com placebo.

As reações adversas mais comuns reportadas nos estudos clínicos controlados durante a Semana 16 pertenceram à classificação de Infecções e Infestações, reportadas em 6,1% dos pacientes utilizando **CIMZIA** e 7% dos pacientes utilizando placebo. Distúrbios gerais e reações no local da aplicação foram reportados em 4,1% dos pacientes utilizando **CIMZIA** e em 2,3% dos pacientes utilizando placebo e distúrbios na pele e tecidos subcutâneos foram reportados em 3,5% dos pacientes utilizando **CIMZIA** e 2,8% dos pacientes utilizando placebo. A proporção de pacientes que descontinuaram o tratamento devido a reações adversas foi 0,9% para pacientes tratados com **CIMZIA** e 0,9% para pacientes tratados com placebo.

A tabela 19 lista as reações adversas relatadas em estudos clínicos e experiência pós-comercialização.

Dentro do sistema de classe de órgãos, pelo menos a possibilidade de causa de reações adversas relatadas para o certolizumabe pegol foram listadas dentro da frequência (número esperado de pacientes que experimentaram a reação), utilizando as seguintes categorias: muito comum  $\geq 1/10$ ; comum  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ; incomum  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ; rara  $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ; muito rara  $< 1/10000$ , não conhecida (não pode ser estimada pelos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

**Tabela 19** – Reações adversas do medicamento nos estudos clínicos e na experiência pós-comercialização



<b>Órgão do Sistema de Classe</b>	<b>Frequência</b>	<b>Reações adversas a drogas</b>
Infecções e infestações	comum	Infecção bacteriana (incluindo tuberculose (pulmonar, extrapulmonar e disseminada) e abscessos), infecções virais (incluindo herpes, papilomavírus, influenza)
	incomum	Infecções fúngicas (incluindo oportunistas), sepsé (incluindo falência múltipla dos órgãos)
Neoplasias benignas, maligna e inespecífica (incluindo cistos e pólipos)	incomum	Tumor em órgão sólido, tumor gastrointestinal, tumor benigno e cistos (incluindo papiloma cutâneo)
	rara	Malignidades do sistema linfático e sanguíneo, melanoma, câncer de pele não melanoma, lesões pré-cancerígenas (incluindo leucoplaquia oral, nevo melanocítico)
Desordens no sistema sanguíneo e linfático	comum	Desordens eosinofílicas, leucopenia (incluindo linfopenia e neutropenia)
	incomum	Anemia, trombocitopenia, leucocitose, linfadenopatia, trombocitose
	rara	Pancitopenia, esplenomegalia, eritrocitose, morfologia anormal das células brancas
Desordens do sistema imune	incomum	Vasculites, lúpus eritematoso, hipersensibilidade ao medicamento, psoríase e condições relacionadas, desordens alérgicas, auto-anticorpos positivos
	rara	Edema angioneurótico, sarcoidose, doença do soro, paniculite (incluindo eritema nodoso)
Desordens endócrinas	rara	Desordens de tireoide
Desordens do metabolismo e nutricional	incomum	Desequilíbrio eletrolítico, dislipidemia, desordens do apetite, mudança de peso
	rara	Alterações na glicose do sangue, hipoalbuminemia, hipoproteinemia, hemossiderose
Desordens Psiquiátricas	incomum	Ansiedade e desordens do humor (incluindo sintomas associados)
	rara	Atentado suicida, delírio, comprometimento mental, agressão
Desordens no sistema nervoso	comum	Dor de cabeça (incluindo enxaqueca), anormalidade sensorial
	incomum	Neuropatia periférica, tonturas, tremor
	rara	Desordens de desmielinização (incluindo neurite do nervo craniano), convulsão, desordens extrapiramidais, neuralgia do trigêmeo, prejuízo da coordenação ou equilíbrio, disfonia, faces congeladas, desordens do sono
Desordens oculares	incomum	Desordens visuais (incluindo diminuição da visão), inflamação de olhos e pálpebras, desordens lacrimais
Desordens do sistema auditivo e labirinto	incomum	Zumbido e vertigem
	rara	Perda da audição
Desordens cardíacas	incomum	Desordem isquêmica da artéria coronariana (incluindo infarto do miocárdio e angina pectoris), arritmias (incluindo fibrilação atrial), palpitação
	rara	Cardiomiopatia (incluindo falência cardíaca), pericardite, bloqueio de condução
Desordens vasculares	incomum	Hemorragia ou sangramento (em qualquer local), hipercoagulação (incluindo embolismo pulmonar, tromboflebite), síncope, hipotensão, hipertensão, edema (incluindo periférico e facial), equimose (incluindo hematoma e petéquias)
	rara	Choque, acidente vascular cerebral, arteriosclerose, fenômeno de Raynaud, livedo reticular, telangiectasia
Desordens respiratórias, torácica e do mediastino	incomum	Efusão pleural (e sintomas relacionados), asma e sintomas relacionados, dispneia, congestão e inflamação do trato respiratório, tosse
	rara	Doença pulmonar intersticial, pneumonite, úlcera nasal



Órgão do Sistema de Classe	Frequência	Reações adversas a drogas
Desordens gastrointestinais	comum	Náusea e vômito
	incomum	Sinais e sintomas da doença de Crohn (incluindo estenose), ulceração e perfuração gastrointestinal, inflamação do trato gastrointestinal (em qualquer porção), dispepsia, estomatite, distensão abdominal, ressecamento orofaríngeo
	rara	Obstrução intestinal, ascite, odinofagia, fissura anal, hipermotilidade
Desordens hepatobiliares	comum	Hepatite (incluindo aumento das enzimas hepáticas)
	incomum	Hepatopatia (incluindo cirrose), colestasia, aumento da bilirrubina sanguínea
	rara	Colelitíase
Desordens da pele e tecidos subcutâneos	comum	Rash
	incomum	Alopecia, dermatites e eczema, desordens da glândula sudorípara, fotossensibilidade, desordens de unhas e cutículas, acne, ressecamento da pele
	rara	Dermatose neutrofilica febril aguda, esfoliação e descamação da pele, condições bolhosas, úlcera de pele, rosácea, pitíriase rósea, estria, descoloração da pele, desordens na textura capilar, Síndrome de Stevens-Johnson*, eritema multiforme*, reações liquenoides
Desordens de músculo esquelético, tecido conjuntivo e ossos	incomum	Artrite, aumento da creatinina fosfoquinase sanguínea, desordens musculares
	rara	Tendinoses
Desordens renal e urinária	incomum	Insuficiência renal, sangue na urina, nefrolitíase, sintomas na bexiga e uretra, uroanálise anormal
	rara	Nefropatia (incluindo nefrite)
Gravidez, puerpério e condições pré-natais	rara	Aborto espontâneo
Desordens do sistema reprodutor e mamário	incomum	Desordens do ciclo menstrual e sangramento uterino (incluindo amenorreia), desordens mamárias
	rara	Azoospermia, balanite, corrimento vaginal e disfunção sexual
Desordens gerais e condições do local de administração	comum	Pirexia, dor (em qualquer local), astenia, prurido (em qualquer local), reação no local de injeção
	incomum	Fístula (em qualquer local), calafrios, sintomas de gripe, percepção de temperatura alterada, suor noturno, rubor
Investigações	incomum	Aumento da fosfatase alcalina no sangue, prolongamento do tempo de coagulação
	rara	Aumento do ácido úrico do sangue
Lesões, envenenamento e procedimentos de complicações	incomum	Lesões de pele, cicatrização deficiente

\*A relação causal com **CIMZIA** não está estabelecida, porém, estes eventos são conhecidos como efeito dos antagonistas TNF

### Infeções

A incidência de infecções em estudos controlados na doença de Crohn foi de 38,6% para pacientes tratados com **CIMZIA** e 30,6% para os pacientes tratados com placebo. As infecções consistiram, primariamente, de infecções do trato respiratório superior (18,9% para **CIMZIA** e 12,4% para placebo). A incidência de infecções graves durante os estudos clínicos controlados foi de 2,6% para os pacientes tratados com **CIMZIA** e 1,3% para os pacientes tratados com placebo. As infecções graves observadas incluíram infecções bacterianas e virais, pneumonia e pielonefrite.

A incidência de novos casos de infecções em estudos clínicos controlados em artrite reumatoide foi de 1,03 por paciente/ano para todos os pacientes tratados com **CIMZIA** e 0,92 por paciente/ano para pacientes tratados com placebo. As infecções consistiram primariamente em infecções do trato respiratório superior, infecções por herpes, infecções do trato urinário e infecções do trato respiratório inferior. Nos estudos clínicos controlados de artrite reumatoide houve mais casos novos de infecções graves nos grupos tratados com **CIMZIA** (0,07 por paciente/ano para todas as doses) em comparação ao grupo placebo (0,02 por paciente/ano). As infecções graves mais frequentes incluíram pneumonia e tuberculose, não há evidência de aumento do risco de infecções com a exposição continuada ao longo do tempo.

A taxa de incidência de novos casos de infecção em estudos clínicos controlados para a psoríase foi 1,37 por paciente/ano para todos os pacientes tratados com **CIMZIA** e 1,59 por paciente/ano para pacientes tratados com placebo. As infecções consistiram primariamente em infecções do trato respiratório superior e infecções virais (incluindo infecções por herpes). A incidência de infecções graves foi 0,02 por paciente/ano em pacientes tratados com **CIMZIA**. Nenhuma infecção grave foi reportada pelos pacientes que fizeram uso de placebo. Não existe evidência de um risco aumentado de infecções com a exposição continuada ao longo do tempo.

*CIMZIA®\_bula para o profissional de saúde\_seringa preenchida*



Em estudos clínicos completos e em andamento de todas as indicações incluindo 5118 pacientes tratados com **CIMZIA**, a taxa em geral de tuberculose foi de aproximadamente 0,61 por 100 pacientes anuais em todas as indicações. A maioria dos casos ocorreu em países com altas taxas endêmicas de tuberculose. Relatórios incluem casos de tuberculose pulmonar, extrapulmonar e disseminada. Casos de infecções oportunistas foram também relatados nesses estudos clínicos. Alguns casos de tuberculose e infecções oportunistas foram fatais.

### **Malignidades e desordens linfoproliferativas**

Em porções controladas de estudos clínicos de alguns antagonistas TNF, mais casos de malignidades foram observados entre pacientes que receberam antagonistas TNF comparados aos pacientes controles. Durante porções fechadas e abertas dos estudos clínicos de **CIMZIA** para Doença de Crohn e outras de doenças, malignidades (excluindo câncer de pele não melanoma) foram observadas na taxa (95% do intervalo de confiança) de 0,5 (0,4; 0,7) por 100 pacientes anuais entre 4650 pacientes tratados com **CIMZIA** versus uma taxa de 0,6 (0,1; 1,7) por 100 pacientes anuais entre 1319 pacientes tratados com placebo. O tamanho do grupo controle e a duração limitada das porções controladas dos estudos exclui a capacidade de tirar conclusões robustas.

Em estudos clínicos fase III controlados e abertos para psoríase, malignidades (excluindo-se câncer de pele não melanoma) foram observadas com uma taxa de incidência (intervalo de confiança de 95%) de 0,45 (0,22, 0,82) por 100 pacientes-ano entre 995 pacientes tratados com **CIMZIA**.

Em porções controladas dos estudos clínicos de todos os antagonistas TNF, mais casos de linfoma tem sido observados entre os pacientes recebendo antagonistas TNF comparados aos pacientes controles. Em estudos controlados de **CIMZIA** para a doença de Crohn e outro de investigação de uso, houve um caso de linfoma entre os 2,657 pacientes tratados com **CIMZIA** e um caso de linfoma entre os 1,319 pacientes tratados com placebo.

Nos estudos clínicos de **CIMZIA** para artrite reumatoide (placebo-controlados e abertos), um total de cinco casos de linfoma foi observado entre os 4049 pacientes. Pacientes com artrite reumatoide, particularmente aqueles com doença altamente ativa, apresentam maior risco para o desenvolvimento de linfoma.

As taxas em estudos clínicos para **CIMZIA** não podem ser comparadas às taxas de ensaios clínicos de outros antagonistas TNF e não podem prever as taxas observadas quando **CIMZIA** é utilizado em uma ampla população de pacientes. Pacientes com doença de Crohn que requerem uma exposição crônica a terapias imunossupressoras podem estar em maior risco do que a população em geral para o desenvolvimento de linfoma, mesmo na ausência de tratamento com antagonistas TNF. Um caso de linfoma também foi observado em estudo clínico fase III para artrite psoriásica. Um caso de linfoma também foi observado no estudo clínico fase III para artrite psoriásica.

### **Insuficiência cardíaca**

Nos estudos clínicos abertos e placebo-controlados, casos novos ou o agravamento da insuficiência cardíaca foram relatados por pacientes tratados com o **CIMZIA**. A maioria destes casos foi de leve a moderado e ocorreu durante o primeiro ano de exposição.

### **Imunogenicidade**

Os dados abaixo refletem o percentual de pacientes cujos resultados dos testes foram considerados positivos para anticorpos para o certolizumabe pegol em um ensaio ELISA e são altamente dependentes da sensibilidade e especificidade desse ensaio. A incidência de positividade observada do anticorpo (incluindo anticorpos neutralizadores) nos ensaios é altamente dependente de vários fatores, incluindo a sensibilidade e especificidade do ensaio, a metodologia do ensaio, manipulação das amostras, tempo de coleta da amostra, medicações concomitantes e doenças ocultas. Por estas razões, a comparação da incidência de anticorpos para o certolizumabe pegol com a incidência de anticorpos para outros produtos pode ser errônea.

- Doença de Crohn

A porcentagem total dos pacientes anticorpo positivo foi de 8% para os pacientes continuamente expostos ao **CIMZIA**, sendo que aproximadamente 6% foram neutralizados in vitro. Nenhuma correlação aparente de desenvolvimento de anticorpo e eficácia foi observada quando **CIMZIA** foi administrado de acordo com o regime de dose recomendado. Pacientes tratados concomitantemente com imunossupressores possuíram uma taxa mais baixa de desenvolvimento de anticorpos do que pacientes que não receberam imunossupressores no início do estudo (3% e 11%, respectivamente).

- Artrite Reumatoide

A porcentagem total de pacientes com anticorpos para **CIMZIA**, detectáveis em pelo menos uma ocasião foi de 9,6% nos ensaios placebo-controlados para artrite reumatoide. Aproximadamente, um terço dos pacientes anticorpo positivo possuíam anticorpos com atividades neutralizantes in vitro. Pacientes tratados concomitantemente com imunossupressores (MTX) tinham uma taxa mais baixa de desenvolvimento de anticorpo do que os pacientes que não receberam imunossupressores no início do estudo. A formação de anticorpos foi associada a uma concentração plasmática do medicamento diminuída e em alguns pacientes eficácia reduzida.

- Artrite Psoriásica

A porcentagem total de pacientes com anticorpos detectáveis para **CIMZIA** em pelo menos uma ocasião, até a semana 24 foi de 11,7% no estudo de fase III controlado com placebo em pacientes com artrite psoriásica. A formação de anticorpos foi associada a uma concentração plasmática do medicamento diminuída. O número de pacientes com anticorpos anti-**CIMZIA** neste estudo foi muito pequeno para fazer uma avaliação válida do impacto da formação de anticorpos sobre a eficácia.

- Psoríase em placa

*CIMZIA®\_bula para o profissional de saúde\_seringa preenchida*



Nos estudos fase III, placebo e ativo-controlados, a porcentagem de pacientes que foram positivos para os anticorpos anti-certolizumabe pegol em pelo menos uma ocasião durante o tratamento até a Semana 48 foi de 8,3% (22/265) e 19,2% (54/281) para **CIMZIA** 400 mg a cada 2 semanas e **CIMZIA** 200 mg a cada duas semanas, respectivamente. Nos estudos CIMPASI-1 e CIMPASI-2 60 pacientes apresentaram anticorpos positivos, 27 desses pacientes foram avaliados para neutralizar os anticorpos e testados positivamente. A positividade do anticorpo anti-certolizumabe foi associada com uma concentração plasmática da droga diminuída e em alguns pacientes com eficácia reduzida.

#### Espondiloartrite axial

A porcentagem total de pacientes com anticorpos detectáveis para **CIMZIA** em pelo menos uma ocasião a partir da Semana 24 foi 4,4% no estudo placebo controlado fase III – AS001 – em pacientes com espondiloartrite axial (subpopulações espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não radiográfica). A formação de anticorpos foi associada com uma concentração diminuída do medicamento no plasma. O número de pacientes com anticorpos para **CIMZIA** neste estudo foi muito pequeno para que fosse realizada uma avaliação válida do impacto da formação de anticorpos na eficácia.

#### AS0006 e C-OPTIMISE

Um ensaio mais sensível e tolerante foi utilizado pela primeira vez no estudo AS0006 (e mais tarde no também no estudo C-OPTIMISE), resultando em uma proporção maior de amostras que mensuraram os anticorpos de certolizumabe pegol e então uma maior incidência de pacientes foi classificada com anticorpo positivo. No estudo AS0006 a maior incidência de pacientes que foram anticorpo positivo para certolizumabe pegol foi 97% (248/255 pacientes). Dentre esses pacientes anticorpo positivo, somente as maiores titulações foram associadas com certolizumabe pegol reduzidos nos níveis plasmáticos. No entanto, nenhum impacto na eficácia foi observado em pacientes com altas titulações de anticorpo. Dos pacientes que eram anticorpo positivo anti-certolizumabe pegol em qualquer momento, cerca de 22% (54/248) tinham anticorpos classificados como neutralizantes.

Resultados similares foram vistos no estudo C-OPTIMISE. Os resultados do estudo C-OPTIMISE também indicaram que uma redução da dose de **CIMZIA** 200 mg a cada 4 semanas não alteraram os achados relacionados a imunogenicidade. O estado de neutralização dos anticorpos no estudo C-OPTIMISE não foi avaliado.

#### Auto-anticorpos

Nos estudos clínicos da doença de Crohn, 4% dos pacientes tratados com **CIMZIA** e 2% dos pacientes tratados com placebo que tiveram títulos basais de FAN negativos desenvolveram títulos positivos durante o estudo.

Nos ensaios clínicos dos antagonistas TNF, incluindo **CIMZIA**, em pacientes com artrite reumatoide, alguns pacientes desenvolveram FAN. No acompanhamento dos estudos clínicos placebo-controlados e aberto para artrite reumatoide e doença de Crohn, foram relatados casos incomuns de síndrome semelhante ao lúpus. O impacto de um tratamento a longo prazo com **CIMZIA** no desenvolvimento de doenças autoimunes é desconhecido.

#### Reações de hipersensibilidade

Os seguintes sintomas que podem ser compatíveis com reações de hipersensibilidade foram relatados após a administração de **CIMZIA** a pacientes: angioedema, dermatite alérgica, urticária, dispneia, rubor, hipotensão, reações no local de injeção, mal-estar, febre, rash, doença do soro e síncope (vasovagal).

**Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

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

#### 10. SUPERDOSE

A dose máxima tolerada de certolizumabe pegol não foi estabelecida. Doses subcutâneas de até 800 mg e doses intravenosas de 20 mg/kg, foram administradas sem evidências de reações adversas graves. Em casos de superdosagem é recomendado que o paciente seja monitorado cuidadosamente para quaisquer efeitos ou reações adversas e deve-se instituir imediatamente tratamento sintomático apropriado.

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

#### III) DIZERES LEGAIS

Registro: 1.2361.0087

Produzido por:  
Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG  
Langenargen - Alemanha

Importado e Registrado por:  
UCB Biopharma Ltda  
São Paulo - SP  
C.N.P.J.: 64.711.500/0001-14

#### VENDA SOB PRESCRIÇÃO

☎ SAC 0800 016 66 13  
✉ [ucbcares.br@ucb.com](mailto:ucbcares.br@ucb.com)

R11\_Julho/2024

*CIMZIA®\_bula para o profissional de saúde\_seringa preenchida*



\* Referências utilizadas no item 2 - Resultados de eficácia:

Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum* 1998;41:778-99.

Dougados M, Smolen JS. Pharmacological management of early rheumatoid arthritis - Does combination therapy improve outcomes? *J Rheum* 2002;29(suppl 66):20-26.

Jacobsson LTH, Turesson C, Nilsson J-A, et al. Treatment with TNF blockers and mortality risk in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:670-675.

Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Burmester GR, Sieper J, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2007. *Ann Rheum Dis* 2007;66:2-22.

Feldmann M, Brennan FM, Foxwell BMJ, Mauini RN. The role of TNF alpha and IL-1 in rheumatoid arthritis. *Curr Dir Autoimmun* 2001;3:88-199.

Food and Drug Administration Guidance for Industry. Bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products-General considerations. US Dept. of Health and Human Services, Center for Drug Evaluation and Research, Revision 1, Mar 2003.

Van der Heijde D. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. *J Rheumatol* 2000; 27: 261-63.

Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31:315-324.

Van der Heijde D, et al. Presentation and analysis of data on radiographic outcome in clinical trials. *Arthritis Rheum* 2005;51(1):49-60.

Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, et al. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. *Arthritis Rheum*. 2003 Jan;48(1):54- 8.

Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM. Mortality in rheumatoid arthritis: Have we made an impact in 4 decades? *J Rheumatol* 1999;26:2529-33.

Krause D, Schleusser B, Herborn G, Rau R. Response to methotrexate treatment is associated with reduced mortality in patients with severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43(1):14-21.

Sihvonen S, Korpela M, Laippala P, Mustonen J, Pasternack A. Death rates and causes of death in patients with rheumatoid arthritis: a population-based study. *Scand J Rheumatol* 2004; 33:221-27.

Symmons DP, Jones MA, Scott DL, Prior P. Long term mortality outcome in patients with rheumatoid arthritis: early presenters continue to do well. *J Rheumatol* 1998; 25(6):1072-7.

Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, Fries JF, Bloch DA, Williams CA et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37(4):481-94.

Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon W.M, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls. *Arthritis Rheum* 2002;46(9):2287-93.

Franklin J, Lunt M, Bunn D, Symmons D, Silman A. Risk and predictors of infection leading to hospitalization in a large primary-care-derived cohort of patients with inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:308-12.

Dixon WG, Watson K, Lunt M, et al; for British Society for Rheumatology Biologics Register Control Centre Consortium. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2006; 54(8):2368-2376.

Curtis JR, Patkar N, Xie A, Martin C, et al. Risk of serious infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor  $\alpha$  antagonists. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1125-1133.

Wolfe F, Michaud K. Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy: Analyses from a large US observational study. *Arthritis Rheum* 2007;56(9):2886-95.

Setoguchi S, Solomon DH, Weinblatt M, et al. Tumor necrosis factor antagonist use and cancer in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54(9):2757- 2764.

Askling J, Fored CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N et al. Risk of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumor necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1421-1426.

CIMZLA®\_bula para o profissional de saúde\_seringa preenchida



Wolfe F, Michaud K. The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy on the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis in 19,562 patients during 89,710 person-years of observation. *Arthritis Rheum* 2007;56(5):1433-9.

Askling J, Forel CM, Baecklund E, et al. Hematopoietic malignancies in rheumatoid arthritis: Lymphoma risk and characteristics following TNF-antagonists. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1414-1420.

GLOBOCAN 2002 [database online]. Lyons, France: International Agency for Research on Cancer; 2005.

Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) [database online]. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2007. Globocan database.

Haraoui B, Keystone E. Musculoskeletal manifestations and autoimmune disease related to new biological agents. *Curr Opin Rheum* 2006;18:96-100.

Choi HK, Herman MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 2002;359:1173-77.

Breedveld FC, Kalden JR. Appropriate and effective management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 627-633.

Brennan A, Bansback N, Nixon R, Madan J, Harrison M, Watson K, Symmons D. Modelling the cost effectiveness of TNF-alpha antagonists in the management of rheumatoid arthritis: results from the British Society of Rheumatology Biologics Registry. *Rheumatology* 2007;46:1345-54.

Spalding JR, Hay J. Cost effectiveness of Tumour necrosis factor-alpha inhibitors as first-line agents in rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics* 2006;24(12):1221-32.

Aletaha D, Funovits J, Keystone E, Smolen J. Disease activity early in the course of treatment predicts response to therapy after one year in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum*. 2007;56:3226-35.

Conti F, Ceccarelli F, Marocchi E, Magrini L, Spinelli F, Spadaro A, et al. Switching tumour necrosis factor alpha antagonists in patients with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: an observational study over a 5-year period. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1393-7.

Gladman, DD. Mortality in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2008; 26(5 Suppl 51):S62-5.

Haraoui B, Keystone E. Musculoskeletal manifestations and autoimmune disease related to new biological agents. *Curr Opin Rheumatol*. 2006;18:96-100.

Kavanaugh A, van der Heijde D, McInnes I, Krueger G, Gladman D, Gómez Reino J, et al. Golimumab, a human TNF alpha antibody, administered every 4 weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Clinical efficacy, radiographic, and safety findings through 1 year of the randomized, placebo controlled, GO REVEAL® study. *Arthritis Rheum*. 2012 Feb 29. doi: 10.1002/art.34436. [Epub ahead of print].

Saad A, Ashcroft D, Watson K, Hyrich K, Noyce P, Symmons D. Persistence with anti-tumour necrosis factor therapies in patients with psoriatic arthritis: observational study from The British Society of Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Res Ther*. 2009;11:R52. Epub 2009 Apr 08.

Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Criteria of the classification of spondyloarthropathies. *Ver Rhum Mal Osteoartic*. 1990;57:85-9. Available upon request.

Aydin SZ, Maksymowych WP, Bennett AN, McGonagle D, Emery P, Marzo-Ortega H. Validation of the ASAS criteria and definition of a positive MRI of the sacroiliac joint in a inception cohort of axial spondyloarthritis followed up for 8 years. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:56-60.

Barkham N, Keen HI, Coates LC, O'Connor P, Hensor E, Fraser AD, et al. Clinical and imaging efficacy of infliximab in HLA-B27-Positive patients with Magnetic Resonance Imaging-determined early sacroiliitis. *Arthritis Rheum*. 2009;60:946-54.

Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A, Sieper J. Prevalence of spondyloarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum*. 1998;41:58-67.

Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, Boehm H, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:896-904.

Dougados M, d'Agostino MA, Benessiano J, Berenbaum F, Breban M, Claudepierre P, et al. The DESIR cohort: a 10-year follow-up of early inflammatory back pain in France: study design and baseline characteristics of the 708 recruited patients. *Joint Bone Spine*. 2011;78:598-603.

Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondyloarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum*. 1991;34:1218-27.

Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, van der Linden S, Braun J. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2003;23:61-6.

Gran JT, Husby G, Hordvik M. Prevalence of ankylosing spondylitis in males and females in a young middle-aged population of Tromsø, northern Norway. *Ann Rheum Dis*. 1985;44:359-67.

*CIMZIA®\_bula para o profissional de saúde\_seringa preenchida*



- Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, Heldmann F, Wong RL, Kupper H, et al. Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: results of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two. *Arthritis Rheum.* 2008;58:1981-91.
- Haraoui B, Keystone E. Musculoskeletal manifestations and autoimmune disease related to new biological agents. *Curr Opin Rheumatol.* 2006;18:96-100.
- Haroon N, Inman RD, Leach TJ, Weisman MH, Ward MM, Reveille JD, et al. Anti-TNF Therapy Slows Radiographic Progression of Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2012;64 (Suppl 10):S339-40.
- Hatzara C, Hadziyannis E, Kandili A, Tsirikla S, Minopetrou M, Georgiopoulos G, et al. Frequent conversion of tuberculosis screening tests during anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatic diseases. *Arthritis Rheum.* 2012;64 (Suppl 10):S695.
- Lee W, Reveille D, Weisman M. Women with ankylosing spondylitis: A review. *Arthritis Rheum.* 2008;59:449-54.
- Molto A, Paternotte S, Comet D, Hacquard-Bouder C, Rudwaleit M, Claudepierre P, et al. Performances of the ASAS axial spondyloarthritis criteria for diagnosis and classification purposes in patients visiting a rheumatologist because of chronic back pain: the Declic study. *Arthritis Rheum.* 2012;64 (Suppl 10):S241-2.
- Poddubnyy D, Brandt H, Vahldiek J, Spiller I, Song IH, Rudwaleit M, et al. The frequency of non-radiographic axial spondyloarthritis in relation to symptom duration in patients referred because of chronic back pain: results from the Berlin early spondyloarthritis clinic. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1998-2001.
- Poddubnyy D, Rudwaleit M. Early spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2012;38:387-403.
- Ramiro S, Stolwijk C, Van Tubergen AM, van der Heijde D, Landewe R. Spinal mobility measures in normal individuals – the Mobility study. *Arthritis Rheum.* 2012;64 Suppl 10:S940-1.
- Reveille JD. Genetics of spondyloarthritis – beyond the MHC. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;8:296-304.
- Reveille JD, Witter JP, Weisman MH. Prevalence of axial spondyloarthritis in the United States: Estimates from a cross-sectional survey. *Arthritis Care Res.* 2012;64:905-10.
- Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, et al. The early disease stage in axial spondyloarthritis – results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort (GESPIC). *Arthritis Rheum* 2009b;Mar:60:717-27.
- Rudwaleit M, Landewé R, van der Heijde D, Listing J, Brandt J, Braun J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) classification criteria for axial spondyloarthritis (Part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis.* 2009c;68:770-6.
- Rudwaleit M, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, Braun J, Sieper J. The burden of disease in patients with ankylosing spondylitis (AS) and pre-radiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50:S211.
- Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009a;68:777-83.
- Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(Suppl III):iii8-18.
- Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(Supple 2):ii1-ii44.
- Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Mease PJ, Brown LS, Pangan E. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis – results from a phase 3 study. *Arthritis Rheum.* 2011;63(Suppl):S970-71.
- Song IH, Hermann K, Haibel H, Althoff CE, Listing J, Burmester GR, et al. Effects of etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis on active inflammatory lesions as detected by whole-body MRI (ESTHER): a 48-week randomised controlled trial. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2011;70(4):590-6.
- Van den Berg R, de Hooge M, Rudwaleit M, Sieper J, van Gaalen F, Reijnders M. ASAS modification of the Berlin algorithm for diagnosing axial spondyloarthritis: results from the SpondyloArthritis Caught Early (SPACE)-cohort and from the Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS)-cohort. *Ann Rheum Dis.* 2012;0:1-8. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201884>. Accessed 01 Dec 2012.
- Van der Heijde D, Sieper J, Elewaut D, Pangan AL, Nguyen D. Referral patterns and diagnosis of patients with axial spondyloarthritis: results of an international survey. *Arthritis Rheum.* 2012; 64(10 Supp):S934.
- Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984;27:361-8.



## **Versão para o Mercado Público**



**CIMZIA®**  
**certolizumabe pegol**

**I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

**CIMZIA®**  
**certolizumabe pegol**

**APRESENTAÇÕES**

Solução injetável em seringa preenchida com 1 mL da solução cada, contendo 200 mg/mL de certolizumabe pegol em cada seringa. Embalagens com 2 seringas preenchidas + 2 lenços umedecidos em álcool.

Seringas preenchidas prontas para uso.

**VIA SUBCUTÂNEA**

**USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS**

**COMPOSIÇÃO**

Cada seringa de vidro preenchida de **CIMZIA** contém 200 mg/mL de certolizumabe pegol.

Excipientes: acetato de sódio, cloreto de sódio e água para injetáveis.

**II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

**1. INDICAÇÕES**

**Doença de Crohn**

**CIMZIA** é indicado para a redução dos sinais e sintomas da doença de Crohn e manutenção da resposta clínica em pacientes adultos com doença ativa de moderada a grave que tiveram resposta inadequada à terapia convencional.

**Artrite Reumatoide**

**CIMZIA**, em associação com metotrexato (MTX), é indicado para: o tratamento da artrite reumatoide (AR) ativa, moderada a grave, em doentes adultos, quando a resposta a fármacos modificadores da evolução da doença reumática (DMARD), incluindo o MTX, foi inadequada. **CIMZIA** pode ser utilizado em monoterapia no caso de intolerância ao MTX ou quando o tratamento continuado com MTX é inadequado; no tratamento da AR grave, ativa e progressiva em adultos que não tenham sido tratados previamente com MTX ou outros DMARD.

Foi demonstrado que **CIMZIA** reduz a taxa de progressão das lesões nas articulações, medida por meio de radiografia e leva também a uma melhoria da função física, quando administrado em associação com MTX.

**Artrite Psoriásica**

**CIMZIA** em combinação com metotrexato é indicado para o tratamento da artrite psoriásica ativa em adultos quando a resposta anterior à terapia com DMARDs tenha sido inadequada.

**CIMZIA** pode ser administrado como monoterapia em casos de intolerância ao metotrexato, ou quando o tratamento contínuo com metotrexato for inadequado.

**Espondiloartrite axial**

**CIMZIA** é indicado para o tratamento de pacientes adultos com espondiloartrite axial ativa grave, compreendendo:

*Espondilite anquilosante (EA):*

Adultos com espondilite anquilosante ativa grave que tiveram resposta inadequada, ou são intolerantes, a fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINES).

*Espondiloartrite axial sem evidência radiográfica de EA:*

Adultos com espondiloartrite axial ativa grave sem evidência radiográfica de EA, porém, com sinais evidentes de inflamação detectados por proteína C-reativa (PCR) elevada e/ou ressonância magnética (RM), que tiveram resposta inadequada, ou são intolerantes, à AINES.

**Psoríase em placa**

**CIMZIA** é indicado para o tratamento de pacientes adultos com psoríase em placa moderada a grave que são candidatos à terapia sistêmica.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

**Doença de Crohn**

*CIMZIA®\_bula para o profissional de saúde\_seringa preenchida*



A eficácia e segurança de **CIMZIA** foram avaliadas em dois estudos duplo-cego, randomizados, placebo-controlados, em pacientes a partir de 18 anos de idade, com doença de Crohn ativa de moderada a grave, definido pelo Índice de Atividade da Doença de Crohn (IADC1), de 220 a 450 pontos, inclusive. **CIMZIA** foi administrado em doses de 400 mg, por via subcutânea, em ambos os estudos. A administração concomitante com outros medicamentos para doença de Crohn foi permitida.

- **Estudo CD1:** O estudo CD1 foi um estudo randomizado, placebo-controlado, realizado em 662 pacientes com doença de Crohn ativa. **CIMZIA** ou placebo foi administrado nas semanas 0, 2 e 4, e então a cada 4 semanas até a semana 24. Foram realizadas avaliações nas semanas 6 e 26. A resposta clínica foi definida como uma redução de pelo menos 100 pontos no IADC em comparação à condição inicial, e a remissão clínica definida como um valor absoluto de 150 pontos ou menos no IADC.

Os resultados do estudo CD1 são demonstrados na Tabela 1. Na semana 6, a proporção de pacientes clinicamente responsivos foi estatisticamente significativa superior em pacientes tratados com **CIMZIA** em comparação aos pacientes do grupo controle. A diferença nas taxas de remissão clínica não foi estatisticamente significativa na semana 6. A diferença na proporção dos pacientes com resposta clínica em ambas as semanas 6 e 26 também foi estatisticamente significativa, demonstrando manutenção da resposta clínica.

**Tabela 1:** Estudo CD1 – População Total do Estudo, Resposta e Remissão Clínica

Período de Análise	% da Resposta ou Remissão (IC 95%)	
	Placebo (N= 328)	<b>CIMZIA</b> 400 mg (N= 331)
<b>Semana 6</b>		
Resposta Clínica <sup>#</sup>	27% (22%, 32%)	35% (30%, 40%)*
Remissão Clínica <sup>#</sup>	17% (13%, 22%)	22% (17%, 26%)
<b>Semana 26</b>		
Resposta Clínica	27% (22%, 31%)	37% (32%, 42%)*
Remissão Clínica	18% (14%, 22%)	29% (25%, 34%)*
<b>Ambas as Semanas 6 e 26</b>		
Resposta Clínica	16% (12%, 20%)	23% (18%, 28%)*
Remissão Clínica	10% (7%, 13%)	14% (11%, 18%)

\* valor  $-p < 0,05$  teste de regressão logística  
<sup>#</sup> Resposta clínica é definida como diminuição no IADC de no mínimo 100 pontos e remissão clínica é definida como IADC  $\leq$  150 pontos

- **Estudo CD2:** O estudo CD2 foi um estudo de retirada de tratamento, randomizado, realizado em pacientes com doença de Crohn ativa. Todos os pacientes que ingressaram no estudo receberam inicialmente 400 mg de **CIMZIA** nas semanas 0, 2 e 4, sendo avaliados quanto à resposta clínica na semana 6 (definida como uma redução de, no mínimo, 100 pontos no IADC). Na semana 6, um grupo de 428 pacientes clinicamente responsivos foi randomizado para receber **CIMZIA** 400 mg ou placebo a cada 4 semanas, começando na semana 8, como uma terapia de manutenção até a semana 24. Pacientes não respondedores ao tratamento na semana 6 foram retirados do estudo. A avaliação final foi baseada no IADC da semana 26. Pacientes que foram retirados ou que receberam terapia de resgate foram considerados clinicamente não respondedores. Três pacientes responsivos randomizados que não receberam injeções do estudo foram excluídos da análise de ITT.

Os resultados para resposta e remissão clínicas estão demonstrados na Tabela 2. Na semana 26, uma proporção maior dos pacientes responsivos da semana 6 no grupo tratado com **CIMZIA** apresentou resposta e remissão clínicas estatisticamente significativa quando comparado ao grupo tratado com placebo.

**Tabela 2:** Estudo CD2 – Resposta e Remissão clínica

	% Resposta ou Remissão (IC 95%)	
	<b>CIMZIA</b> 400 mg x 3 + placebo N = 210	<b>CIMZIA</b> 400 mg N = 215
<b>Semana 26</b>		
Resposta clínica <sup>#</sup>	36% (30%, 43%)	63% (56%, 69%)*
Remissão clínica <sup>#</sup>	29% (22%, 35%)	48% (41%, 55%)*

\*  $p < 0,05$   
<sup>#</sup> Resposta clínica é definida como uma diminuição do IADC de pelo menos 100 pontos e Remissão clínica é definida como IADC  $\leq$  150 pontos

O uso de imunossuppressores ou corticosteróides nas doses iniciais do tratamento não exerceu impacto na resposta clínica de **CIMZIA**.

### Artrite Reumatoide

Estudos RA-I, RA-II, RA-III e RA-IV:

A eficácia e segurança de **CIMZIA** foram avaliadas em quatro estudos randomizados, placebo-controlados e duplo-cego (RA-I, RA-II, RA-III e RA-IV), em pacientes com idade igual ou superior a 18 anos com artrite reumatoide ativa de moderada a grave, diagnosticada de acordo com os critérios do Colégio Americano de Reumatologia (ACR). Os pacientes apresentavam 9 ou mais articulações inchadas e sensíveis e apresentavam artrite reumatoide ativa por, pelo menos, 6 meses antes do início do tratamento. **CIMZIA** foi administrado por via subcutânea combinado com metotrexato em doses constantes de, pelo menos, 10 mg semanalmente nos estudos RA-I, RA-II e RA-III. **CIMZIA** foi administrado como monoterapia no estudo RA-IV.

Os estudos RA-I e RA-II avaliaram pacientes que receberam metotrexato por, pelo menos, 6 meses antes do estudo da medicação, mas que apresentaram resposta terapêutica incompleta quando o metotrexato foi usado como monoterapia. Os pacientes foram tratados com uma dose de indução de 400 mg nas semanas 0, 2 e 4 (em ambos os braços de tratamento), ou placebo, seguido de 200 mg ou 400 mg de **CIMZIA** ou com placebo a cada duas semanas, em combinação com metotrexato por 52 semanas no estudo RA-I e por 24 semanas no estudo RA-II. Os **CIMZIA**®\_bula para o profissional de saúde\_seringa preenchida



pacientes foram avaliados quanto a sinais e sintomas e dano estrutural sendo utilizada a resposta ACR20 na semana 24 (RA-I e RA-II) e o Índice de Sharp total modificado (mTSS) na semana 52 (RA-I). Os estudos de acompanhamento de extensão abertos RA-I e RA-II envolveram 846 e 567 pacientes, respectivamente, todos eles receberam 400 mg de **CIMZIA** a cada duas semanas.

O estudo RA-III avaliou 247 pacientes que apresentavam doença ativa apesar de terem recebido metotrexato por, pelo menos, 6 meses antes da inclusão no estudo. Os pacientes receberam 400 mg de **CIMZIA** a cada 4 semanas por 24 semanas, sem dose de indução prévia. Os pacientes foram avaliados quanto a sinais e sintomas de artrite reumatoide utilizando a ACR20 na semana 24.

O estudo RA-IV (monoterapia) avaliou 220 pacientes que apresentaram falha terapêutica com pelo menos um fármaco antirreumático não biológico modificador do curso da doença (DMARD), antes de receberem **CIMZIA**. Os pacientes foram tratados com 400 mg de **CIMZIA** ou placebo a cada 4 semanas por 24 semanas. Os pacientes foram avaliados quanto a sinais e sintomas de artrite reumatoide ativa utilizando a ACR20 na semana 24.

#### Estudo C-Early:

A eficácia e segurança de **CIMZIA** foram avaliadas em pacientes adultos virgens de tratamento com DMARDs com AR ativa em um estudo clínico randomizado, placebo-controlado e duplo cego (C-EARLY). No estudo C-EARLY, os pacientes eram  $\geq 18$  anos de idade e  $\geq 4$  possuíam articulações inchadas e sensíveis e foram diagnosticados com AR ativa e progressiva moderada a grave dentro de 1 ano (de acordo com o critério definido pelo Colégio Americano de Reumatologia (ACR) 2010/Liga Européia contra o Reumatismo (EULAR)). Os pacientes tiveram um tempo médio de diagnóstico de 2.9 meses e eram virgens de tratamento com DMARDs (incluindo metotrexato). **CIMZIA** foi administrado por via subcutânea em combinação com metotrexato. Os pacientes foram tratados com uma dose de ataque de 400 mg na semana 0, 2 e 4 ou placebo seguido de 200 mg de **CIMZIA** ou placebo a cada duas semanas durante 52 semanas. Para ambos os braços de **CIMZIA** ou placebo o metotrexato foi iniciado na semana 0 (10 mg/semana) titulado até a dose máxima na semana 8 (permitido um mínimo de 15 mg/semana e máximo de 25 mg/semana) e mantido durante o estudo (dose média de metotrexato após a semana 8 para placebo e **CIMZIA** foi de 22,3 mg/semana e 21,1 mg/semana, respectivamente). Os pacientes foram avaliados para sinais e sintomas utilizando a proporção de sujeitos em remissão sustentada na semana 52. Define-se remissão sustentada como DAS28 [VHS]  $< 2,6$  em ambas as semanas 40 e 52. Danos estruturais também foram avaliados.

#### - Resposta clínica

O percentual de pacientes tratados com **CIMZIA** que atingiram respostas de ACR 20, 50 e 70 nos estudos RA-I e RA-IV estão demonstrados na Tabela 3. Os pacientes tratados com **CIMZIA** obtiveram taxas de respostas ACR 20, 50 e 70 estatisticamente significativa mais altas em 6 meses quando comparados aos pacientes tratados com placebo. Os resultados no estudo RA-II (619 pacientes) foram similares aos resultados no estudo RA-I na semana 24. Os resultados no estudo RA-III (247 pacientes) foram similares aos resultados observados no estudo RA-IV. Durante o estudo de 1 ano RA-I, 13% dos pacientes tratados com **CIMZIA** obtiveram uma resposta clínica principal, definida como a obtenção de uma resposta ACR 70 durante um período contínuo de 6 meses, comparado a 1% dos pacientes tratados com placebo.

**Tabela 3:** Respostas ACR nos estudos RA-I e RA-IV (Percentual de Pacientes)

Resposta	Estudo RA-I Combinação com metotrexato (MTX) (24 e 52 semanas)			Estudo RA-IV Monoterapia (24 semanas)		
	Placebo + MTX N= 199	<b>CIMZIA</b> <sup>(a)</sup> 200 mg + MTX a cada 2 semanas N= 393	<b>CIMZIA</b> <sup>(a)</sup> 200 mg + MTX – Placebo + MTX (IC 95%) <sup>(d)</sup>	Placebo N= 109	<b>CIMZIA</b> <sup>(b)</sup> 400 mg a cada 4 semanas N= 111	<b>CIMZIA</b> <sup>(b)</sup> 400 mg - Placebo (IC 95%) <sup>(d)</sup>
ACR20						
Semana 24	14%	59%**	45% (38%, 52%)	9%	46%**	36% (25%, 47%)
Semana 52	13%	53%**	40% (33%, 47%)	N/A	N/A	
ACR50						
Semana 24	8%	37%**	30% (24%, 36%)	4%	23%**	19% (10%, 28%)
Semana 52	8%	38%**	30% (24%, 37%)	N/A	N/A	
ACR70						
Semana 24	3%	21%**	18% (14%, 23%)	0%	6%*	6% (1%, 10%)
Semana 52	4%	21%**	18% (13%, 22%)	N/A	N/A	
Resposta Clínica Principal <sup>(c)</sup>	1%	13%**	12% (8%, 15%)			

(a) **CIMZIA** administrado a cada 2 semanas precedido da dose de indução de 400 mg nas semanas 0, 2 e 4.

(b) **CIMZIA** administrado a cada 4 semanas não precedido do regime de dose de indução.

(c) Resposta Clínica Principal é definida como a resposta ACR70 atingida em um período contínuo de 6 meses.

(d) Intervalo de Confiança 95% construído usando uma grande amostra por aproximação para a distribuição normal.

**CIMZIA** vs. Placebo: \* $p \leq 0,05$ , \*\*  $p < 0,001$

No estudo RA-I, valores-p de Wald são obtidos pela comparação dos tratamentos usando a regressão logística com fatores para a região e o tratamento. No estudo RA-III, os valores-p são derivados do teste Cochran-Mantel-Haenszel de comparação do tratamento estratificado pelo país.

**Tabela 4:** Componentes da Resposta ACR nos Estudos RA-I e RA-IV



Parâmetro <sup>+</sup>	Estudo RA - I				Estudo RA - IV			
	Placebo + MTX N= 199		CIMZIA <sup>(a)</sup> 200 mg a cada 2 semanas + MTX N= 393		Placebo + MTX N= 109		CIMZIA <sup>(b)</sup> 400 mg a cada 4 semanas Monoterapia N= 111	
	Linha de base	Semana 24	Linha de base	Semana 24	Linha de base	Semana 24	Linha de base	Semana 24
Nº de articulações sensíveis (0-68)	28	27	29	9*	28 (12,5)	24 (15,4)	30 (13,7)	16* (15,8)
Nº de articulações inchadas (0-66)	20	19	20	4*	20 (9,3)	16 (12,5)	21 (10,1)	12* (11,2)
Avaliação médica global <sup>(c)</sup>	66	56	65	25*	4 (0,6)	3 (1,0)	4 (0,7)	3* (1,1)
Avaliação global do paciente <sup>(c)</sup>	67	60	64	32*	3 (0,8)	3 (1,0)	3 (0,8)	3* (1,0)
Dor <sup>(c)(d)</sup>	65	60	65	32*	55 (20,8)	60 (26,7)	58 (21,9)	39* (29,6)
Índice de incapacidade (HAQ) <sup>(e)</sup>	1,75	1,63	1,75	1,00*	1,55 (0,65)	1,62 (0,68)	1,43 (0,63)	1,04* (0,74)
PCR (mg/L)	16,0	14,0	16,0	4,0*	11,3	13,5	11,6	6,4*

(a) CIMZIA administrado a cada 2 semanas precedido de dose de indução de 400 mg nas semanas 0, 2 e 4.

(b) CIMZIA administrada a cada 4 semanas, não precedida de regime de dose de indução.

(c) Estudo RA-I – Escala analógica visual: 0 = melhor, 100 = pior. Estudo RA-IV – Escala de 5 pontos: 1 = melhor, 5 = pior.

(d) Avaliação pelos pacientes da dor causada pela artrite. Escala analógica visual: 0 = melhor, 100 = pior.

(e) Índice de incapacidade – questionário de avaliação da saúde (HAQ-DI): 0 = melhor, 3 = pior, mede a capacidade do paciente de realizar o que se segue: vestir-se/arrumar-se, levantar-se, comer, andar, alcançar com as mãos, firmeza das mãos, manutenção da higiene e manutenção da atividade diária.

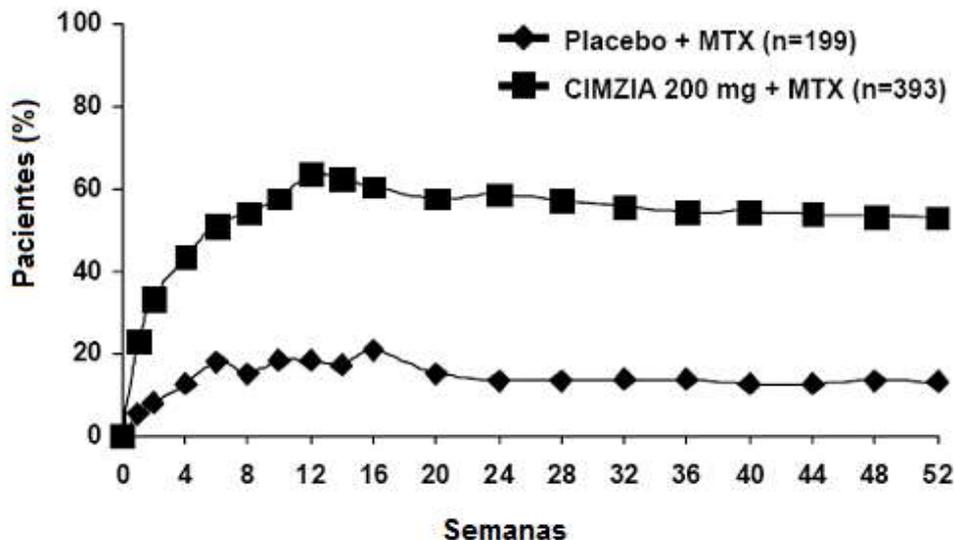
Todos os valores são da observação mais recente obtida\* p<0,001, CIMZIA versus placebo, com base no modelo ANCOVA, apresentando região ou país e tratamento como fatores e linha de base como covariável.

+ Para o estudo RA-I, é apresentada a mediana. Para o estudo RA-IV, é apresentada a média (SD), exceto para PCR que é apresentado como média geométrica.

PCR – Proteína C Reativa

O percentual de pacientes que obtiveram resposta ACR 20 identificados no estudo RA-I é demonstrado na Figura 1. Entre os pacientes que receberam CIMZIA, as respostas clínicas foram observadas em alguns pacientes entre uma a duas semanas após o início do tratamento (semana 1: 22,9% e 22,3% para 200 mg e 400 mg, respectivamente; semana 2: 33,5% e 31,9% para 200 mg e 400 mg, respectivamente).

**Figura 1. Resposta ACR20 para o estudo RA-I durante 52 semanas**



O estudo C-EARLY atingiu seus desfechos chave primários e secundários. Os resultados principais do estudo são apresentados nas Tabelas 5 e 6.

Tabela 5: Estudo C-EARLY: porcentagem de pacientes em remissão sustentada e baixa atividade da doença sustentada na Semana 52

CIMZIA®\_bula para o profissional de saúde\_seringa preenchida



Resposta	Placebo + MTX N = 213	CIMZIA 200 mg + MTX N = 655
Remissão sustentada* DAS28(VHS) < 2,6 em ambas as semanas 40 e 52	15,0%	28,9%**
Baixa atividade da doença DAS28(VHS) ≤ 3,2 em ambas as semanas 40 e 52	28,6%	43,8%**

\*Desfecho primário do estudo C-EARLY (para semana 52)

Conjunto de análise completo, inserção dos não respondedores nos valores perdidos

\*\*CIMZIA + MTX vs placebo + MTX: p<0,001. O valor P foi estimado a partir de um modelo de regressão logística com fatores para tratamento, região e tempo desde o diagnóstico de AR na linha de base (≤ 4 meses vs > 4 meses).

Pacientes no grupo de CIMZIA + MTX tiveram uma redução maior a partir da linha de base em relação ao DAS 28 (VHS) comparados ao grupo placebo + MTX observado no início da semana 2 e mantido até a semana 52 (p<0,001 em cada visita).

Tabela 6: Resultados de eficácia no estudo C-EARLY (porcentagem dos pacientes)

Resposta	Placebo + MTX N = 213	CIMZIA 200 mg + MTX a cada duas semanas N = 655
<u>Remissão</u> <u>DAS28(VHS) &lt; 2,6</u>		
<u>Semana 12</u>	<u>12,2%</u>	<u>18,9%*</u>
<u>Semana 24</u>	<u>13,1%</u>	<u>26,1%**</u>
<u>Semana 52</u>	<u>26,8%</u>	<u>42,6%**</u>
<u>Baixa atividade da Doença DAS28(VHS) ≤ 3,2</u>		
<u>Semana 12</u>	<u>18,8%</u>	<u>31,6%**</u>
<u>Semana 24</u>	<u>30,5%</u>	<u>39,7%*</u>
<u>Semana 52</u>	<u>39,4%</u>	<u>54,7%**</u>
<u>ACR50</u>		
<u>Semana 12</u>	<u>40,8%</u>	<u>51,0%*</u>
<u>Semana 24</u>	<u>50,2%</u>	<u>56,5%</u>
<u>Semana 52</u>	<u>52,6%</u>	<u>61,8%*</u>
<u>ACR70</u>		
<u>Semana 12</u>	<u>19,7%</u>	<u>33,1%**</u>
<u>Semana 24</u>	<u>29,1%</u>	<u>41,1%*</u>
<u>Semana 52</u>	<u>39,9%</u>	<u>51,3%*</u>

Conjunto de análise completo, inserção dos não respondedores nos valores perdidos

\*p<0,05, \*\*p<0,001

CIMZIA + MTX / PBO + MTX (e valor p correspondente) a partir de um modelo de regressão logística com fatores para tratamento, região e tempo desde o diagnóstico de AR na linha de base (≤ 4 meses vs > 4 meses).

#### - Resposta radiográfica

No estudo RA-I, a inibição do progresso do dano estrutural foi avaliada radiograficamente e expressa como a mudança no Índice de Sharp Total modificado (mTSS) e seus componentes, o escore de erosão (ES) e o índice de estreitamento do espaço articular (JSN), na semana 52, em comparação com os valores da linha de base. CIMZIA inibiu o progresso do dano estrutural em comparação ao placebo mais metotrexato após 12 meses de tratamento, como demonstrado na Tabela 7. No grupo placebo, 52% dos pacientes não apresentaram progressão radiográfica (mTSS ≤ 0,0) na semana 52 em comparação a 69% no grupo tratado com 200 mg de CIMZIA a cada duas semanas de tratamento. O estudo RA-II mostrou resultados similares ao estudo RA-I na semana 24.

Tabela 7: Mudanças Radiográficas nos meses 6 e 12 no Estudo RA-I

	Placebo + MTX N= 199 Média (Desvio padrão)	CIMZIA 200 mg + MTX N= 393 Média (Desvio padrão)	CIMZIA 200 mg + MTX – Placebo + MTX Diferença Média
<b>mTSS</b>			
Linha de Base	40 (45)	38 (49)	--
Semana 24	1,3 (3,8)	0,2 (3,2)	-1,1
Semana 52	2,8 (7,8)	0,4 (5,7)	-2,4
<b>Escore de Erosão</b>			
Linha de Base	14 (21)		
Semana 24	0,7 (2,1)	15 (24)	--
Semana 52	1,5 (4,3)	0,0 (1,5) 0,1 (2,5)	-0,7 -1,4
<b>Índice JSN</b>			
Linha de Base	25 (27)	24 (28)	--
Semana 24	0,7 (2,4)	0,2 (2,5)	-0,5
Semana 52	1,4 (5,0)	0,4 (4,2)	-1,0

CIMZIA®\_bula para o profissional de saúde\_seringa preenchida



Os valores-p foram  $< 0,001$  nas semanas 24 e 52 para ambos mTSS e escore de erosão e  $\leq 0,01$  para ambos os períodos de análise para JSN.

Uma ANCOVA foi ajustada para a alteração da classificação da linha de base para cada medida com a região e tratamento como fatores e a escala de linha de base como covariável.

No estudo C-EARLY, **CIMZIA** + MTX inibiram a progressão radiográfica em comparação a placebo + MTX na semana 52 (vide Tabela 8). No grupo placebo + MTX, 49,7% dos pacientes não experimentaram progressão radiográfica (mudança no mTSS  $\leq 0,5$ ) na semana 52 em comparação a 70,3% do grupo **CIMZIA** + MTX ( $p < 0,001$ ).

Tabela 8: Mudança radiográfica na semana 52 no estudo C-EARLY

	Placebo + MTX N=528 Média (SD)	<b>CIMZIA</b> 200 mg + MTX N = 528 Média (SD)	<b>CIMZIA</b> 200 mg + MTX – Placebo + MTX Diferença*
Escore de Sharp total modificado Semana 52	1,8 (4,3)	0,2 (3,2)**	-0,978 (-1,005, -0,500)
Escore de erosão Semana 52	1,1 (3,0)	0,1 (2,1)**	-0,500 (-0,508, -0,366)
Escore de alargamento dos espaços articulares Semana 52	0,7 (2,3)	0,1 (1,7)**	0,000 (0,000, 0,000)

Coconjunto radiográfico com extrapolação linear

\*Estimativa do ponto de Hodges-Lehmann de mudança e intervalo de confiança assintomático (Moses) 95%

\*\* **CIMZIA** + MTX vs placebo + MTX  $P \leq 0,001$ . O valor P foi estimado a partir do modelo ANCOVA considerando o tratamento, região e tempo desde o diagnóstico de AR na linha de base ( $\leq 4$  meses vs  $> 4$  meses) como fatores.

#### Resposta da função física e resultados relacionados à saúde

Nos estudos RA-I e RA-II, quando comparado ao placebo, os pacientes tratados com **CIMZIA** apresentaram uma melhora significativa na função física, conforme avaliado pelo Questionário de Avaliação da Saúde – Índice de incapacidade (HAQ-DI) e no cansaço (fadiga), conforme reportado pela Escala de Avaliação da Fadiga (FAS) da semana 1 até o final dos estudos clínicos. Em ambos os estudos clínicos, os pacientes tratados com **CIMZIA** reportaram melhorias significativas no Resumo dos Componentes Físico e Mental - SF-36 e pontuação em todos os domínios. Melhorias na função física e na saúde relacionada à qualidade de vida (HRQoL) foram mantidas durante 2 anos na extensão aberta para RA-I. Quando comparados ao placebo, pacientes tratados com **CIMZIA** apresentaram melhoras estatisticamente significativas no Levantamento de Produtividade no Trabalho.

No estudo C-EARLY, pacientes tratados com **CIMZIA** + MTX relataram melhorias significativas na semana 52 comparados aos pacientes utilizando placebo + MTX na função física avaliada por HAQ-DI e na dor avaliada pela Avaliação de Dor do Paciente com Artrite (PtAAP) ( $p < 0,001$  e  $p < 0,05$ , respectivamente). Na semana 52, 48,1% dos pacientes do grupo de **CIMZIA** + MTX alcançaram uma função física normal (escala HAQ-DI  $\leq 0,05$ ) comparado a 35,7% no grupo placebo + MTX ( $p < 0,01$ ).

#### Estudo DoseFlex:

A eficácia e segurança dos dois regimes de dose (200 mg a cada 2 semanas e 400 mg a cada 4 semanas) **CIMZIA** versus placebo foram avaliadas em um estudo clínico de 18 semanas, aberto, randomizado de 16 semanas, duplo cego, controlado por placebo, em pacientes adultos com artrite reumatoide ativa diagnosticados de acordo com o critério ACR que tiveram resposta inadequada ao MTX.

Os pacientes que receberam doses de ataque de **CIMZIA** de 400 mg nas semanas 0, 2 e 4 seguidos por **CIMZIA** 200 mg a cada 2 semanas durante o período aberto inicial. Os responsivos (que alcançaram ACR20) na semana 16 foram randomizados na semana 18 para **CIMZIA** 200 mg a cada 2 semanas, **CIMZIA** 400 mg a cada 4 semanas, ou placebo em combinação com MTX por 16 semanas adicionais (tempo de estudo total: 34 semanas). Estes 3 grupos foram bem balanceados com relação à resposta clínica seguindo o período de atividade run-in (ACR20: 83-84% na semana 18).

O desfecho primário do estudo foi a taxa de pacientes responsivos no ACR20 na semana 34. Os resultados na semana 34 são demonstrados na Tabela 5. Ambos os regimes de **CIMZIA** mostraram resposta clínica sustentada e foram estatisticamente significantes comparados ao placebo na semana 34. O desfecho ACR20 foi alcançado tanto para **CIMZIA** 200 mg a cada 2 semanas e 400 mg a cada 4 semanas.

Tabela 9: Resposta ACR no estudo clínico DoseFlex na semana 34

Regime de tratamento nas semanas 0 a 16	<b>CIMZIA</b> 400 m + MTX nas semanas 0, 2 e 4, seguido por <b>CIMZIA</b> 200 mg + MTX a cada 2 semanas		
	Placebo + MTX N=69	<b>CIMZIA</b> 200 mg + MTX a cada 2 semanas N=70	<b>CIMZIA</b> 400 mg + MTX a cada 4 semanas N=69
Regime de tratamento randomizado, duplo cego, nas semanas 18 a 34			
ACR20	45%	67%	65%
valor p*	NA	0,009	0,017
ACR50	30%	50%	52%
valor p*	NA	0,020	0,010
ACR70	16%	30%	38%
valor p*	NA	0,052	0,005

NA: não aplicável

\*Comparações dos valores p de Wald para **CIMZIA** 200 mg vs placebo e **CIMZIA** 400 mg vs placebo são estimados a partir de um modelo de regressão logística com fatores para tratamento.

*CIMZIA®\_bula para o profissional de saúde\_seringa preenchida*



### Artrite Psoriásica

A eficácia e segurança de **CIMZIA** foram avaliadas em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e placebo controlado (Psa001) com 409 pacientes adultos, com idade maior ou igual a 18 anos, com artrite psoriásica ativa por pelo menos 6 meses como definido nos Critérios de Classificação para Artrite Psoriásica (CASPAR). Os pacientes tinham três ou mais articulações inchadas e doloridas e marcadores de fase aguda aumentados. Os pacientes também tinham lesões psoriásicas de pele ou histórico documentado de psoríase e falharam com o tratamento de 1 ou mais DMARDs. Tratamento anterior com um antagonista TNF foi permitido e 20% dos pacientes tiveram uma exposição prévia a antagonistas TNF. Os pacientes receberam dose de ataque de **CIMZIA** 400 mg nas semanas 0, 2 e 4 (em ambos os braços do tratamento) ou placebo, seguido de **CIMZIA** 200 mg a cada duas semanas ou 400 mg a cada quatro semanas ou placebo a cada 2 semanas. Os pacientes que receberam concomitantemente AINEs e DMARDs convencionais foram 72,6% e 70,2% respectivamente. Os dois desfechos primários foram: porcentagem de pacientes que atingiram resposta ACR 20 na semana 12 e alteração do basal no Índice de Sharp Total Modificado na semana 24. A semana 24 do estudo duplo-cego placebo controlado foi seguido por um período de tratamento dose-cego de 24 semanas e um período de tratamento aberto de 168 semanas. A duração máxima do estudo foi de 216 semanas. Todos os pacientes receberam **CIMZIA** em ambos os períodos de acompanhamento do tratamento duplo-cego e dose-cego.

#### - Resposta Clínica

A porcentagem total de pacientes tratados com **CIMZIA** que atingiram resposta ACR 20, 50 e 70 no estudo PsA001 está listado na Tabela 10. Os pacientes tratados com **CIMZIA** atingiram a taxa de resposta ACR 20 estatisticamente significativa mais alta na semana 12 e 24 quando comparados aos pacientes tratados com placebo ( $p < 0,001$ ). Os pacientes tratados com **CIMZIA** também tiveram melhoras significativas nas taxas de resposta ACR 50 e 70 e para cada componente ACR na semana 12 e 24 no estudo PsA001 quando comparado ao placebo (vide Tabela 11). As respostas foram similares entre os pacientes que receberam **CIMZIA** 200 mg a cada 2 semanas ou **CIMZIA** 400 mg a cada 4 semanas. Observou-se também que as respostas ACR 20 dos pacientes tratados com **CIMZIA** foram similares entre os pacientes que receberam ou não DMARDs concomitantemente. Dentre os pacientes que permaneceram no estudo, as taxas de resposta ACR 20, 50 e 70 continuaram a aumentar na semana 48 e se mantiveram dessa forma até a semana 216. De maneira similar, cada componente ACR mostrou aumento durante a Semana 48 e se manteve durante a Semana 216.

**Tabela 10:** Respostas ACR no estudo PsA001 (porcentagem de pacientes)

Resposta	Placebo N = 136	<b>CIMZIA</b> <sup>(a)</sup> 200 mg a cada 2 semanas N = 138	<b>CIMZIA</b> <sup>(b)</sup> 400 mg a cada 4 semanas N = 135
ACR 20			
Semana 12	24%	58%**	52%**
Semana 24	24%	64%**	56%**
ACR 50			
Semana 12	11%	36%**	33%**
Semana 24	13%	44%**	40%**
ACR 70			
Semana 12	3%	25%**	13%*
Semana 24	4%	28%**	24%**

(a) **CIMZIA** administrado a cada 2 semanas precedido por dose de ataque de 400 mg nas semanas 0, 2 e 4.

(b) **CIMZIA** administrado a cada 4 semanas precedido de dose de ataque de 400 mg nas semanas 0, 2 e 4.

\*\*  $p < 0,001$  **CIMZIA** versus placebo.

\*  $p < 0,01$  **CIMZIA** versus placebo.

Resultados do grupo randomizado. Tratamento diferenciado: **CIMZIA** 200 mg / placebo, **CIMZIA** 400 mg / placebo (e correspondente IC 95% e valor de p são estimados utilizando padrão de Wald assintótico, bicaudal e padrão de erros de atribuição não responderdor (NRI).

**Tabela 11:** Componentes da resposta ACR no estudo PsA001

Parâmetro	Placebo N = 136			<b>CIMZIA</b> <sup>(a)</sup> 200 mg a cada 2 semanas N = 138			<b>CIMZIA</b> <sup>(b)</sup> 400 mg a cada 4 semanas N = 135		
	Basal	Semana 12	Semana 24	Basal	Semana 12	Semana 24	Basal	Semana 12	Semana 24
Número de articulações doloridas (0-68) <sup>c</sup>	19,9	16,5	17,0	21,5	11,2*	8,5*	19,6	11,2*	9,4*
Número de articulações inchadas (0-66) <sup>c</sup>	10,4	8,7	9,9	11,0	4,0*	3,1*	10,5	4,7*	3,0*
Avaliação médica global <sup>c,d</sup>	58,7	44,1	42,2	56,8	24,8*	19,6*	58,2	28,7*	21,1*
Avaliação global do paciente <sup>c,d</sup>	57,0	50,2	49,0	60,2	32,6*	31,1*	60,2	39,6*	32,5*
Dor	60,0	50,2	48,8	59,7	32,8*	31,1*	61,1	38,6*	32,7*
Índice de incapacidade (HAQ) <sup>c,f</sup>	1,30	1,15	1,13	1,33	0,87*	0,81*	1,29	0,90*	0,86*

*CIMZIA®\_bula para o profissional de saúde\_seringa preenchida*



Proteína Reativa	C	18,56	14,75	14,66	15,36	5,67*	4,58*	13,71	6,34*	7,37*
------------------	---	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

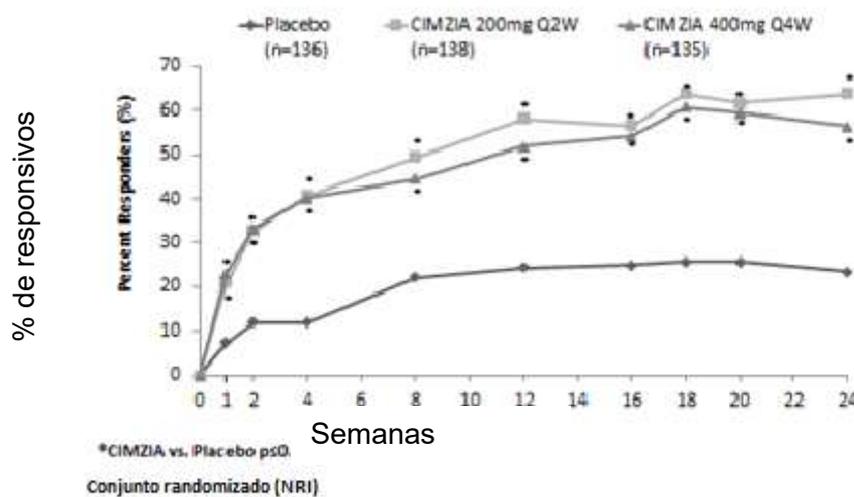
- (a) **CIMZIA** administrado a cada 2 semanas precedido de dose de ataque de 400 mg nas semanas 0, 2 e 4.  
 (b) **CIMZIA** administrado a cada 4 semanas precedido de dose de ataque de 400 mg nas semanas 0, 2 e 4.  
 (c) A última observação realizada é utilizada para dados perdidos, descontinuação antecipada ou escape de placebo.  
 (d) Avaliação global do paciente e física para doença ativa, VAS 0 = Melhor e 100 = pior.  
 (e) Avaliação da dor da artrite do paciente, VAS = 0 sem dor e 100 = dor mais que severa.  
 (f) O HAQ-DI ponto 4 da escala, 0 = sem dificuldade e 3 = incapaz de realizar.

Todos os valores apresentados representam a média. Resultados do grupo randomizado (considerando imputação e casos observados)

\* p<0,001, **CIMZIA** versus placebo.

A porcentagem de pacientes que atingiram a resposta ACR20 por visita do estudo PsA001 estão demonstradas na figura 2. A porcentagem de respondedores ACR 20 foi clinicamente relevante e estatisticamente maior para o grupo tratado com **CIMZIA** 200 mg a cada 2 semanas e **CIMZIA** 400 mg a cada 4 semanas quando comparados ao grupo tratado com placebo em cada visita depois do basal até a semana 24 (p ≤ 0,001 em casa visitação).

**Figura 2:** Estudo PsA001 – Resposta ACR 20 durante 24 semanas



Pacientes com psoríase em pelo menos 3 % da superfície corporal foram avaliados quanto à melhoras nas manifestações cutâneas utilizando respostas ao Índice de área e gravidade de psoríase (PASI). Na semana 24 a proporção de pacientes que atingiram PASI 75 e PASI 90 foram 61% e 42% respectivamente para o grupo (N = 166) tratado com **CIMZIA** em todas as doses (200 mg a cada 2 semanas + 400 mg a cada 4 semanas) em comparação aos 15% e 6%, respectivamente para o grupo (N = 86) tratado com placebo (p<0,001) (vide Tabela 12). Entre os pacientes que permaneceram no estudo, a porcentagem de pacientes responsivos PASI 75 e PASI 90 se mantiveram durante a Semana 216.

**Tabela 12:** Taxa de resposta PASI no estudo PsA001

Taxa de resposta	Placebo N = 86		<b>CIMZIA</b> <sup>(a)</sup> 200 mg a cada 2 semanas N = 90		<b>CIMZIA</b> <sup>(b)</sup> 400 mg a cada 4 semanas N = 76		<b>CIMZIA</b> regime de todas as Doses <sup>(c)</sup> N=166	
	Semana 12	Semana 24	Semana 12	Semana 24	Semana 12	Semana 24	Semana 12	Semana 24
PASI 75	14%	15%	47%*	62%*	47%*	61%*	47%*	61%*
PASI 90	5%	6%	22%*	47%*	20%**	36%*	21%*	42%*

- (a) **CIMZIA** administrado a cada 2 semanas precedido de dose de ataque de 400 mg nas semanas 0, 2 e 4.  
 (b) **CIMZIA** administrado a cada 4 semanas precedido de dose de ataque de 400 mg nas semanas 0, 2 e 4.  
 (c) **CIMZIA** regime de todas as doses = dados de **CIMZIA** 200 mg administrados a cada 2 semanas precedido de dose de ataque de 400 mg nas semanas 0, 2 e 4 + **CIMZIA** 400 mg administrados a cada 4 semanas precedido de dose de ataque de 400 mg nas semanas 0, 2 e 4.

\* p<0,001, **CIMZIA** versus placebo.

\*\* p<0,01, **CIMZIA** versus placebo.

Resultados do grupo randomizado.

Diferenciação tratamentos: **CIMZIA** 200 mg / placebo, **CIMZIA** 400 mg / placebo (e correspondente IC 95% e valor de p) são estimados utilizando padrão de Wald assintótico, bicaudal e padrão de erros de atribuição não respondedor (NRI).

Pacientes com entesites no basal foram avaliados para a melhora média no Índice de Entesite Leeds (LEI). Pacientes tratados com **CIMZIA** 200 mg a cada duas semanas ou 400 mg a cada quatro semanas mostraram grande redução na entesite (-1,8; -1,7) quando comparado aos pacientes tratados com placebo (-0,9) na semana 12 (p<0,001 e p<0,01, respectivamente) e na semana 24 (200 mg a cada 2 semanas: -2,0; 400 mg a cada 4 semanas: -1,8; placebo: -1,1) (p<0,001; p<0,01, respectivamente). Além disso, estes regimes de dose também mostraram grande

*CIMZIA®\_bula para o profissional de saúde\_seringa preenchida*



redução na dactilite (alteração média do basal -30,40; -45,46) quando comparado aos pacientes tratados com placebo (-16,79) na semana 12 ( $p < 0,0$  e  $p < 0,001$ , respectivamente) e na semana 24 (200 mg a cada 2 semanas: -40,69; 400 mg a cada 4 semanas: -53,47, placebo: -22,04) ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$ , respectivamente). Melhorias na taxa de entesite e de dactilia se mantiveram durante a Semana 2016.

#### - Resposta Radiográfica

No estudo PsA001, a inibição da progressão e dos danos estruturais foi avaliada radiograficamente e expressada como alteração no Índice de Sharp Total Modificado (mTSS) e seus componentes, Escore de erosão e Escore de estreitamento de espaço articular (JSN) na semana 24, comparado ao basal. O Índice de Sharp Total Modificado foi alterado para artrite psoriásica por adição das articulações interfalangeanas distais das mãos.

O tratamento com **CIMZIA** inibiu a progressão radiográfica quando comparado ao tratamento com placebo na Semana 24, conforme medido pelo Índice de Sharp Total Modificado (média LS  $[\pm SE]$  pontuação de 0,28  $[\pm 0,07]$  no grupo placebo versus 0,06  $[\pm 0,06]$  no grupo **CIMZIA** com todas as doses ( $p = 0,007$ ). Dentre os pacientes que se mantiveram no estudo, a progressão da inibição radiográfica foi mantida durante o tratamento com **CIMZIA** até a Semana 216.

#### - Resposta da função física e desfechos relacionados à saúde:

No estudo PsA001, pacientes tratados com **CIMZIA** relataram melhorias significativas na função física avaliada pelo Questionário de Avaliação da Saúde – Índice de incapacidade (HAQ-DI) e na dor, pela Avaliação do paciente de dor da artrite (PAAP) da semana 1 a semana 24, em comparação com placebo (vide Tabela 11). Pacientes tratados com **CIMZIA** relataram melhorias significativas no cansaço (fadiga) como relatado pela Escala de Avaliação de Fadiga (FAS) da semana 2 a semana 24, em comparação com placebo. Pacientes tratados com **CIMZIA** relataram melhora significativa da saúde relacionada à qualidade de vida medida pelo QoL artrite psoriásica (PsAQoL) e do Resumo dos Componentes Físico e Mental - SF-36 em todos os escores dos domínios da semana 4 a semana 24. Os pacientes tratados com **CIMZIA** relataram melhora da artrite psoriásica relacionada à produtividade no trabalho e dentro de casa, como relatado pela Pesquisa produtividade no trabalho, desde a semana 4 a semana 24 em comparação com placebo. Melhorias em todos os parâmetros foram mantidas até a Semana 216.

#### Espondiloartrite axial (subpopulações de espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não radiográfica)

##### AS001

A eficácia e segurança de **CIMZIA** foram avaliados em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo (AS001) em 325 pacientes adultos com idade  $\geq 18$  anos com espondiloartrite axial ativa por pelo menos 3 meses, como definido pelos critérios de classificação para espondiloartrite axial pela Sociedade Internacional de Avaliação de Espondiloartrites (ASAS). Espondiloartrite axial refere-se à espondiloartrite com envolvimento predominantemente axial e inclui o subgrupo da doença, espondilite anquilosante, bem como um subgrupo da doença sem evidência definitiva de sacroilites em radiografias simples, referidas como espondiloartrite axial não-radiográfica. A população com espondiloartrite axial foi incluída no estudo, com ambas as subpopulações de espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não-radiográfica. Os pacientes tinham doença ativa, conforme definido pelo Índice de Atividade da Doença Espondilite Anquilosante de Bath (BASDAI)  $\geq 4$ , dor na coluna  $\geq 4$  em uma escala numérica 0-10 (NRS) e aumento da PCR ou evidência atual de sacroilite em imagens de ressonância magnética (RM). Os pacientes eram intolerantes ou tiveram uma resposta inadequada a pelo menos um AINEs. No total 16% dos pacientes tiveram exposição prévia a antagonista TNF. Os pacientes foram tratados com uma dose ataque de **CIMZIA** 400 mg nas semanas 0, 2 e 4 (para ambos os braços de tratamento) ou placebo, seguido de **CIMZIA** 200 mg cada 2 semanas ou **CIMZIA** 400 mg de cada 4 semanas, ou placebo. Receberam AINEs concomitantemente 87,7% dos pacientes. A variável primária de eficácia foi resposta ASAS20 na semana 12. Cento e cinquenta e três (153) pacientes participaram de um subestudo de imagem. A semana 24 do estudo duplo-cego placebo controlado foi seguido por um período de tratamento dose-cego de 24 semanas e um período de tratamento aberto de 156 semanas. A duração máxima do estudo foi de 204 semanas. Todos os pacientes receberam **CIMZIA** em ambos os períodos de acompanhamento do tratamento duplo-cego e dose-cego.

#### Resposta Clínica

No estudo AS001, na semana 12, respostas ASAS20 foram alcançados em 58% dos pacientes que receberam **CIMZIA** 200 mg a cada duas semanas e 64% dos pacientes que receberam **CIMZIA** 400 mg a cada 4 semanas, em comparação com 38% dos pacientes que receberam placebo ( $p < 0,01$ ). Nas semanas 12 e 24, a percentagem de pacientes com resposta ASAS40 foi maior nos grupos tratados com **CIMZIA** quando comparada ao placebo. As respostas foram semelhantes em pacientes tratados com **CIMZIA** 200 mg a cada 2 semanas ou **CIMZIA** 400 mg a cada 4 semanas (vide Tabela 13). Resultados semelhantes foram obtidos em ambas as subpopulações: espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não-radiográfica (vide Tabela 14).

Pacientes tratados com **CIMZIA** também tiveram melhora significativa em relação ao placebo em vários componentes da atividade da doença espondiloartrite axial (vide Tabela 15).

Dentre os pacientes que foram mantidos no estudo, melhorias no ASA 20, 40, 5/6, remissão parcial e BASDAI-50 assim como múltiplos componentes da atividade da espondiloartrite axial foram mantidas durante a Semana 204 em todas as populações assim como nas subpopulações.

**Tabela 13:** Eficácia na resposta no AS001: redução de sinais e sintomas na população em geral (porcentagem de pacientes)

Parâmetros	Placebo N = 107	<b>CIMZIA</b> <sup>(a)</sup> 200 mg a cada 2 semanas N = 111	<b>CIMZIA</b> <sup>(b)</sup> 400 mg a cada 4 semanas N = 107	<b>CIMZIA</b> em todos os regimes de dose <sup>(c)</sup> N = 218
ASAS 20 <sup>(d,e)</sup>				
Semana 12	38%	58%*	64%**	61%**
Semana 24	29%	67%**	70%**	68%**
ASAS 40 <sup>(d,f)</sup>				

*CIMZIA®\_bula para o profissional de saúde\_seringa preenchida*



Semana 12	18%	43%**	49%**	46%**
Semana 24	15%	51%**	52%**	52%**
ASAS 5/6 <sup>d, f</sup>				
Semana 12	8%	45%**	41%**	43%**
Semana 24	5%	37%**	48%**	42%**
Remissão Parcial <sup>d, f</sup>				
Semana 12	4%	23%**	24%**	24%**
Semana 24	9%	31%**	30%**	30%**
BASDAI-50 <sup>d, f</sup>				
Semana 12	13%	45%**	44%**	45%**
Semana 24	18%	51%**	54%**	52%**

- (a) **CIMZIA** administrado a cada 2 semanas precedido de dose de ataque de 400 mg nas semanas 0, 2 e 4.  
 (b) **CIMZIA** administrado a cada 4 semanas precedido de dose de ataque de 400 mg nas semanas 0, 2 e 4.  
 (c) **CIMZIA** regime de todas as doses = dados de **CIMZIA** 200 mg administrados a cada 2 semanas precedido de dose de ataque de 400 mg nas semanas 0, 2 e 4 + **CIMZIA** 400 mg administrados a cada 4 semanas precedido de dose de ataque de 400 mg nas semanas 0, 2 e 4.  
 (d) Diferenciação tratamento: **CIMZIA** 200 mg / placebo, **CIMZIA** 400 mg / placebo (e correspondente IC 95% e valor de p) são estimados utilizando padrão de Wald assintótico, bicaudal e padrão de erros de atribuição não respondedor (NRI).  
 (e) Resultados do grupo randomizado  
 (f) Resultados da análise completa  
 \* p<0,01, **CIMZIA** versus placebo.  
 \*\* p<0,001, **CIMZIA** versus placebo.

**Tabela 14:** Eficácia na resposta no AS001: redução de sinais e sintomas da espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não-radiográfica nas subpopulações (porcentagem dos pacientes)

Parâmetros	espondilite anquilosante		espondiloartrite axial não-radiográfica	
	Placebo N = 57	<b>CIMZIA</b> em todos os regimes de dose <sup>a</sup> N = 121	Placebo N = 50	<b>CIMZIA</b> em todos os regimes de dose <sup>a</sup> N = 97
ASAS 20 <sup>b, c</sup>				
Semana 12	37%	60%*	40%	61%*
Semana 24	33%	69%**	24%	68%**
ASAS 40 <sup>c, d</sup>				
Semana 12	19%	45%**	16%	47%**
Semana 24	16%	53%**	14%	51%**
ASAS 5/6 <sup>c, d</sup>				
Semana 12	9%	42%**	8%	44%**
Semana 24	5%	40%**	4%	45%**
Remissão Parcial <sup>c, d</sup>				
Semana 12	2%	20%**	6%**	29%**
Semana 24	7%	28%**	10%**	33%**
BASDAI-50 <sup>c, d</sup>				
Semana 12	11%	41%**	NA	NA
Semana 24	16%	49%**	NA	NA

- (a) **CIMZIA** regime de todas as doses = dados de **CIMZIA** 200 mg administrados a cada 2 semanas precedido de dose de ataque de 400 mg nas semanas 0, 2 e 4 + **CIMZIA** 400 mg administrados a cada 4 semanas precedido de dose de ataque de 400 mg nas semanas 0, 2 e 4.  
 (b) Resultados do grupo randomizado  
 (c) Diferenciação tratamento: **CIMZIA** 200 mg / placebo, **CIMZIA** 400 mg / placebo (e correspondente IC 95% e valor de p) são estimados utilizando padrão de Wald assintótico, bicaudal e padrão de erros de atribuição não respondedor (NRI).  
 (d) Resultados da análise completa  
 NA = Não disponível  
 \* p<0,05, **CIMZIA** versus placebo.  
 \*\* p<0,001, **CIMZIA** versus placebo.

**Tabela 15:** Componentes da atividade da doença espondiloartrite axial no estudo AS001 da população em geral

Parâmetros	Placebo N = 106			<b>CIMZIA</b> <sup>(a)</sup> 200 mg a cada 2 semanas N = 111			<b>CIMZIA</b> <sup>(b)</sup> 400 mg a cada 4 semanas N = 107		
	Basal	Semana 12	Semana 24	Basal	Semana 12	Semana 24	Basal	Semana 12	Semana 24
Critério de resposta ASAS 20									
Avaliação global (PtGADA) <sup>c, d</sup>	6,84	5,65	5,92	7,14	4,17**	3,64**	7,00	3,87**	3,79**
Dor (dor nas costas total) <sup>c, e</sup>	7,08	5,68	5,75	7,06	4,04**	3,81**	6,92	4,01**	3,70**
Função (BASFI) <sup>c, f</sup>	5,49	4,93	4,97	5,26	3,34**	2,86**	5,40	3,40**	3,10**



Inflamação (BSDAI média Q 5/6) <sup>c, g</sup>	6,61	5,40	5,39	6,61	3,48**	3,05**	6,55	3,38**	3,04**
Dor nas costas noturna <sup>c, h</sup>	6,90	5,52	5,62	6,94	3,74**	3,27**	6,86	3,65**	3,25**
BASDAI <sup>c, i</sup>	6,42	5,31	5,34	6,49	3,81**	3,33**	6,39	3,71**	3,31**
Fadiga BASDAI <sup>c, j</sup>	6,48	5,63	5,63	6,77	4,51**	4,14**	6,74	4,52**	3,99**
BASMI <sup>c, k</sup>	3,99	3,85	3,83	3,71	3,14**	3,10**	3,81	3,36*	3,23**

CIMZIA administrado a cada 2 semanas precedido de dose de ataque de 400 mg nas semanas 0, 2 e 4.

CIMZIA administrado a cada 4 semanas precedido de dose de ataque de 400 mg nas semanas 0, 2 e 4.

ANCOVA como modelo de tratamento, região, critério NY modificado (Y/N) e exposição prévia às antagonistas TNF (Y/N) como fatores e pontuação no basal como co-variável. A última observação (LOCF) foi utilizada.

PtGADA, NRS onde 0 = não ativo e 10 = muito ativo

Dor nas costas total (NRS) onde 0 = sem dor e 10 = dor severa

BASFI NRS onde 0 = fácil e 10 = impossível

BASDAI Q5 NRS onde 0 = nenhum e 10 = muito severo. BASDAI Q6 NRS onde 0 = 0 horas e 10 = 2 ou mais horas

Dor na coluna noturna NRS onde 0 = sem dor e 10 = dor severa

BASDAI NRS onde 0 = nenhuma e 10 = muito severa (exceto questões relacionadas à rigidez matinal)

BASDAI fadiga NRS onde 0 = nenhum e 10 = muito severo

BASMI consiste de 5 medidas clínicas (rotação cervical, distância tragus-parede, flexibilidade lateral de coluna, teste de Schober modificado e distância intermaleolar).

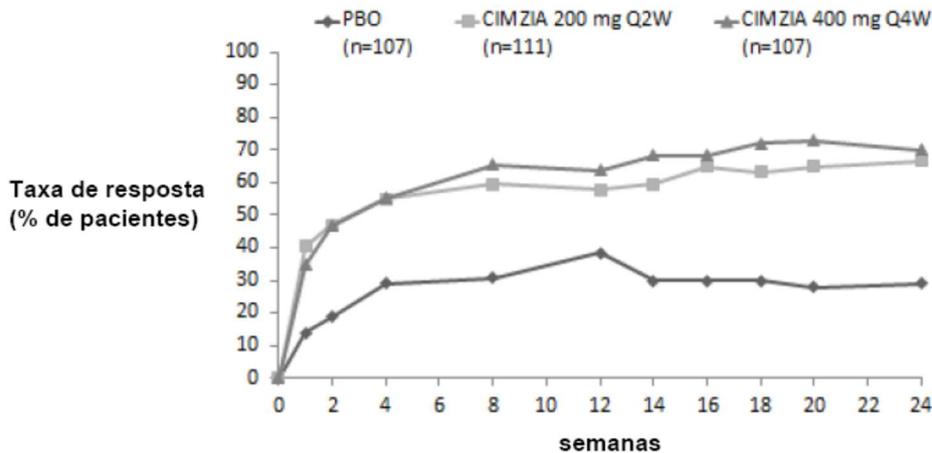
Todos os valores apresentados representam a média do conjunto de análise completa

\*\* p < 0,001, CIMZIA versus placebo

\* p = 0,005, CIMZIA versus placebo

A percentagem de pacientes que atingiram respostas ASAS20 por visita no estudo AS001 é mostrado na Figura 3. O percentual de responsivos para ASAS20 foi clinicamente relevante e significativamente superior para os grupos de tratamento CIMZIA 200 mg a cada 2 semanas e CIMZIA 400 mg a cada 4 semanas em relação ao grupo placebo para cada visita, após linha de base, até a semana 24 (p ≤ 0,01 em cada visita).

Figura 3: Estudo AS001: ASAS20 resposta ao longo de 24 semanas, na população total



p ≤ 0,01 para ambos os braços de CIMZIA versus placebo em todos os pontos conjunto randomizado

#### - Mobilidade da Coluna Vertebral

Mobilidade da coluna vertebral foi avaliada em um estudo duplo-cego placebo controlado por meio de BASMI em diversos momentos incluindo a linha de base, na semana 12 e na semana 24. Diferenças clínicas e estatisticamente significativas nos pacientes tratados com CIMZIA em comparação aos pacientes tratados com placebo foram demonstrados em cada visita pós linha de base. A diferença para o placebo na alteração média da linha de base em BASMI linear na semana 12 foi -0,40 pontos nos pacientes tratados com CIMZIA (p < 0,001) e -0,44 pontos (p < 0,001) na semana 24. A diferença para o placebo tendeu a ser maior na subpopulação com espondiloartrite axial não-radiográfica (-0,60 e -0,59 pontos na semana 12 e na semana 24, respectivamente) do que na subpopulação com espondilite anquilosante (-0,21 e -0,32 pontos na semana 12 e semana 24, respectivamente). A melhoria na taxa linear BASMI alcançada na Semana 24 foi mantida durante a Semana 204.

#### - Índice de Maastricht para Entesite em Espondilite Anquilosante (MASES)

A avaliação da entesite mostrou uma melhora clínica significativa (p < 0,001) em pacientes tratados com CIMZIA em comparação com pacientes tratados com placebo a partir da semana 16 e mantida durante a Semana 24. Na Semana 48, a taxa MASES foi melhorada e essa melhoria foi mantida durante a Semana 204.

CIMZIA®\_bula para o profissional de saúde\_seringa preenchida



#### - Inibição da inflamação na ressonância magnética (RM)

Em um sub-estudo de imagem por ressonância magnética foram avaliados os sinais de inflamação na semana 12 e expressa como pontuação de mudança da linha de base para articulações sacroilíacas em SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) e ASSpiMRI-a, uma pontuação nas modificações Berlim para a coluna. Na Semana 12, a inibição significativa dos sinais inflamatórios em ambas articulações, sacroilíacas e coluna vertebral, foi observada nos pacientes tratados com **CIMZIA** (todos os grupos de doses), na população total, com espondiloartrite axial bem como nas sub-populações de paciente com espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não-radiográfica, mas não nos pacientes tratados com placebo. Dentre os pacientes que se mantiveram no estudo, a inibição de sinais inflamatórios em ambas as juntas sacroilíacas e coluna foram mantidas durante a Semana 204 na população de espondiloartrite axial geral na Semana 204 assim como em ambas as subpopulações com espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não radiográfica.

#### Resposta da função física e desfechos relacionados à saúde:

No Estudo AS001, pacientes tratados com **CIMZIA** relataram melhoras significativas na função física avaliada pela BASFI e na dor avaliada pela escala Dor Noturna Total na Coluna NRS da semana 1 a semana 24, em comparação com placebo. Pacientes tratados com **CIMZIA** relataram melhoras significativas no cansaço (fadiga) como relatado pelo item fadiga do BASDAI, da semana 1 a semana 24, em comparação com placebo (vide Tabela 11). Pacientes tratados com **CIMZIA** relataram melhoras significativas na qualidade de vida relacionada à saúde medida pelo QoL (ASQoL) de espondilite anquilosante e pelo Resumo dos Componentes Físico e Mental - SF-36 e em todos os domínios na semana 24. Pacientes com espondiloartrite axial tratados com **CIMZIA** relataram melhoras significativas na produtividade relacionada ao trabalho e dentro de casa, como relatado pela Pesquisa produtividade do trabalho, desde a semana 4 a semana 24, em comparação com placebo. Melhorias em todos os parâmetros foram mantidas até a Semana 204.

#### C-OPTIMISE

A eficácia e segurança da redução da dose e retirada do tratamento em pacientes em remissão sustentada foram avaliadas em pacientes adultos (18-45 anos de idade) com espondiloartrite axial ativa precoce (duração dos sintomas inferior a 5 anos), uma pontuação ASDAS  $\geq 2,1$  (critérios de inclusão da doença similares aos do estudo AS001) e que tiveram resposta inadequada a pelo menos 2 AINEs ou intolerância ou contraindicação a AINEs. Os pacientes incluíram as subpopulações de espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não radiográfica e foram inscritos em um período de 48 semanas de teste aberto (Parte A), durante o qual todos receberam 3 doses de indução de **CIMZIA** 400 mg nas semanas 0, 2, e 4 seguidos de **CIMZIA** 200 mg a cada 2 semanas da Semana 6 à Semana 46.

Os pacientes que alcançaram remissão sustentada (definida como doença inativa (ASDAS  $< 1,3$ ) por um período de pelo menos 12 semanas) e permaneceram em remissão na semana 48, foram randomizados para a Parte B e receberam **CIMZIA** 200 mg a cada 2 semanas (N = 104), **CIMZIA** 200 mg a cada 4 semanas (redução da dose, N=105) ou placebo (retirada do tratamento, N=104) por 48 semanas.

A variável primária de eficácia foi a porcentagem de pacientes que não tiveram exacerbação da doença durante a Parte B.

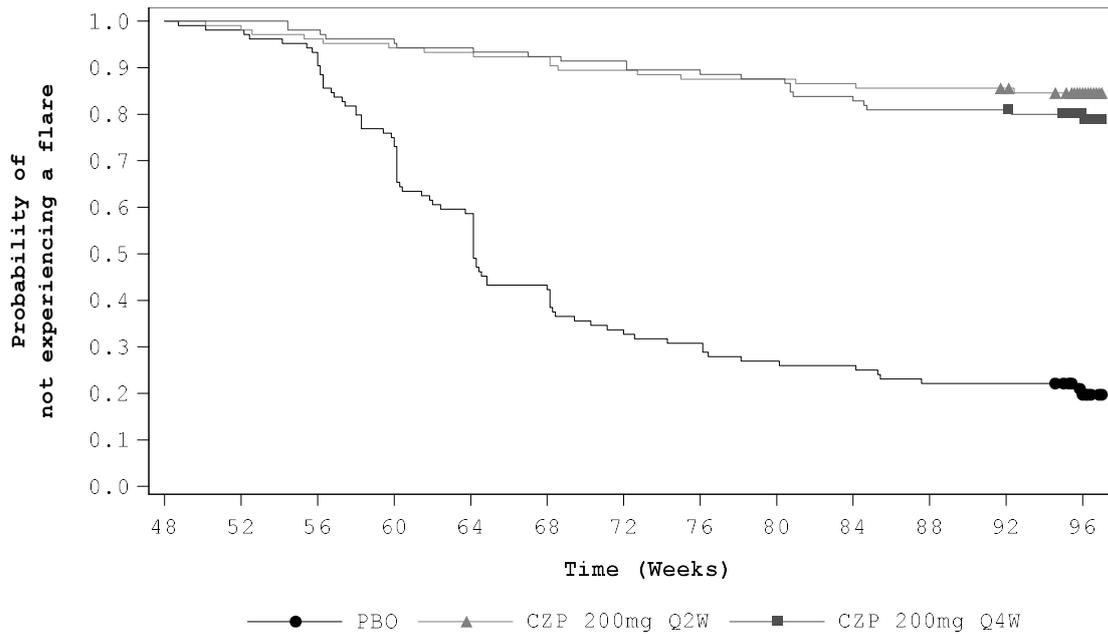
Os pacientes que tiveram uma crise na Parte B, ou seja, tiveram um ASDAS  $\geq 2,1$  em 2 visitas consecutivas ou ASDAS  $> 3,5$  em qualquer visita durante a Parte B, receberam tratamento de escape de **CIMZIA** 200 mg a cada 2 semanas por pelo menos 12 semanas (com uma dose de **CIMZIA** 400 mg na Semana 0, 2 e 4 em pacientes tratados com placebo).

#### Resposta clínica

A porcentagem de pacientes que alcançaram remissão sustentada na Semana 48 na Parte A foi de 43,9% para a população geral de espondiloartrite axial e foi semelhante nas subpopulações espondiloartrite axial não radiográfica (45,3%) e espondilite anquilosante (42,8%). Entre os pacientes que foram randomizados na Parte B (N = 313), uma proporção maior estatisticamente significativa (p  $< 0,001$ , NRI) de pacientes não apresentou exacerbação da doença ao continuar o tratamento com **CIMZIA** 200 mg a cada 2 semanas (83,7%) ou **CIMZIA** 200 mg a cada 4 semanas (79,0%) em comparação com a retirada do tratamento (20,2%).

A diferença no tempo de exacerbação entre o grupo de retirada de tratamento e qualquer um dos grupos de tratamento com **CIMZIA** foi estatisticamente significativa (p  $< 0,001$  para cada comparação) e clinicamente significativa. No grupo placebo, as exacerbações da doença começaram aproximadamente 8 semanas após a retirada de **CIMZIA**, com a maioria das exacerbações da doença ocorrendo dentro de 24 semanas após a retirada do tratamento (Figura 4).

Figura 4: Curva de Kaplan-Meier de tempo para a exacerbação da doença



A imputação de não respondedor (NRI) foi usada; os resultados são para o conjunto aleatório

Nota: o tempo para a exacerbação da doença foi definido como o tempo desde a data da randomização até a data da exacerbação da doença. Para os participantes do estudo que não tiveram exacerbação da doença, o tempo para a exacerbação da doença foi censurado na data da visita da Semana 96.

O gráfico de Kaplan-Meier foi truncado para 97 semanas quando <5% dos participantes ainda permaneciam no estudo.

Os resultados da Parte B são apresentados na Tabela 16.

Tabela 16: Manutenção da resposta clínica na Parte B na Semana 96

Endpoints	Placebo (retirada do tratamento) N=104	CIMZIA 200 mg a cada 2 semanas N=104	CIMZIA 200 mg a cada 4 semanas N=105
<b>ASDAS-MI, n (%)<sup>1</sup></b>			
Linha de base da Parte B (Semana 48)	84 (80.8)	90 (86.5)	89 (84.8)
Semana 96	11 (10.6)	70 (67.3)*	61 (58.1)*
<b>ASAS40, n (%)<sup>1</sup></b>			
Linha de base da Parte B (Semana 48)	101 (97.1)	103 (99.0)	101 (96.2)
Semana 96	22 (21.2)	88 (84.6)*	77 (73.3)*
<b>Mudança BASDAI da linha de base da Parte B (Week 48), média LS (SE)<sup>2</sup></b>			
Semana 96	3.02 (0.226)	0.56 (0.176)*	0.78 (0.176)*
<b>Mudança ASDAS da linha de base da Parte B (Week 48), média LS (SE)<sup>2</sup></b>			
Semana 96	1.66 (0.110)	0.24 (0.077)*	0.45 (0.077)*

<sup>1</sup> Foi utilizada a imputação não respondedora (NRI); os resultados são para o conjunto aleatório

<sup>2</sup> modelo misto com medidas repetidas (MMRM) foi utilizado; os resultados são para o conjunto aleatório

ASDAS-MI = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score-Major Improvement; ASAS: Assessment of Spondyloarthritis International Society; ASAS40= critério de resposta ASAS40%; SE = Erro padrão;

Nota: A melhoria principal do ASDAS é definida como uma redução da linha de base  $\geq 2,0$ .

Nota: A Linha de base da Parte A foi usada como referência para definir as variáveis de melhora clínica ASDAS e as variáveis ASAS

\* Nominal  $p < 0,001$ , CIMZIA vs. placebo

#### Inibição da inflamação na ressonância magnética (RM)

Na Parte B, os sinais de inflamação foram avaliados por RM na Semana 48 e na Semana 96 e expressos como alteração da linha de base na pontuação SII SPARCC e ASspiMRI- um ponto nas modificações de Berlim. Os pacientes que estavam em remissão sustentada na Semana 48 não apresentaram inflamação ou apresentaram inflamação muito baixa, e nenhum aumento significativo da inflamação foi observado na Semana 96, independentemente do seu grupo de tratamento.

#### Retratamento em pacientes que experimentam exacerbação da doença

Na Parte B, 70% (73/104) dos pacientes tratados com placebo, 14% (15/105) dos pacientes tratados com CIMZIA 200 mg a cada 4 semanas e 6,7% (7/104) dos pacientes tratados com CIMZIA 200 mg a cada 2 semanas experimentaram exacerbação da doença e foram subsequentemente tratados com CIMZIA 200 mg a cada 2 semanas.

CIMZIA®\_bula para o profissional de saúde\_seringa preenchida



Entre os 73 pacientes que pioraram no grupo alocado para retirada do tratamento, 71 completaram 12 semanas de terapia de resgate com **CIMZIA**, dos quais 64 (90%) tinham ASDAS de doença baixa ou inativa (ou seja, todos ASDAS < 2,1) após 12 semanas de reinício do tratamento open label. O número de pacientes que tiveram exacerbações da doença nos 2 grupos **CIMZIA** neste estudo foi muito pequeno para fazer uma avaliação válida do impacto do retratamento nesses casos.

Dos 15 pacientes que recidivaram no grupo alocado a **CIMZIA** 200 mg a cada 4 semanas, todos concluíram as 12 semanas de terapêutica de resgate com **CIMZIA** e tiveram dados ASDAS disponíveis, dentro dos quais 12 (80%) tiveram um ASDAS baixo ou doença inativa (isto é, todos ASDAS < 2,1) 12 semanas após o recomeço do tratamento em regime aberto.

Com base nos resultados de C-OPTIMISE, pode ser considerada uma redução da dose em pacientes em remissão sustentada após um ano de tratamento com **CIMZIA**. A descontinuação do tratamento de **CIMZIA** está associada a um risco elevado de recidivas.

#### Estudo C-View

A eficácia e segurança de **CIMZIA** na redução de exacerbações de uveíte anterior (UA) em pacientes diagnosticados com EpA ativa foram avaliadas em um estudo aberto de 96 semanas com 89 pacientes  $\geq 18$  anos. Os pacientes foram incluídos seguindo-se critério similar ao estudo AS001, porém, adicionalmente foi requerido que tivessem histórico de pelo menos duas exacerbações de uveíte anterior documentados pelo oftalmologista, sendo 1 exacerbação de uveíte anterior nos 12 meses anteriores a linha de base e fossem positivos para HLA-B27. Todos os pacientes receberam 3 doses de indução de **CIMZIA** 400 mg nas Semanas 0, 2 e 4 seguido por **CIMZIA** 200 mg a cada 2 semanas da Semana 6 a Semana 96.

A variável primária foi o número de exacerbações de UA durante o período de tratamento de 96 semanas.

O pré tratamento, baseado nos históricos médicos dos pacientes, cobriram um período de 2 anos antes do início do tratamento com **CIMZIA**, porém, os resultados são apresentados por um período de 96 semanas.

O período de tratamento compreendeu o período do início do tratamento com **CIMZIA** até a Semana 96 ou visita de retirada.

#### Resposta clínica

Uma redução clinicamente significativa na taxa de exacerbações de UA foi observada durante o período de tratamento comparado com o período pré tratamento – tabela 17 abaixo:

Tabela 17: C-View: Sumário de exacerbações de UA

Variáveis	Pré tratamento N=89	Em tratamento N=89
Taxa de eventos de exacerbações de UA em 96 Semanas	1.874	0.338
Exacerbações de UA/100 pacientes-anos	97.51	17.67

A maioria dos pacientes (79,8%) não experimentaram nenhuma exacerbação durante o período de tratamento, enquanto durante o período pré tratamento a maioria dos pacientes experimentaram  $\geq 2$  exacerbações de UA.

O número total de exacerbações durante o período pré tratamento foi 158 enquanto que durante o período de tratamento o número total de exacerbações foi 28.

As melhorias na atividade da doença em EpA foram consistentes com os estudos anteriores de EpA com **CIMZIA**.

#### Espondiloartrite axial não radiográfica (EpA axial-nr)

A eficácia e segurança de **CIMZIA** foram avaliadas em um estudo multicêntrico de 52 semanas, randomizado, placebo-controlado, duplo cego (AS0006) em 317 pacientes  $\geq 18$  anos de idade com espondiloartrite axial de início na idade adulta e dor nas costas por pelo menos 12 meses. Os pacientes deveriam apresentar sinais claros de inflamação indicado pelos níveis de proteína C-reativa (CRP) acima do limite normal e/ou sacroilíte no exame de ressonância magnética (MRI), indicativo de doença inflamatória [CRP positivo (>ULN) e/ou MRI positiva], porém, sem evidência radiográfica definitiva de danos estruturais nas juntas sacroilíacas. Os pacientes que tiveram a atividade da doença como definido pelo BASDAI  $\geq 4$  e dor espinhal de  $\geq 4$  em uma escala numérica de graduação de 0 a 10. Os pacientes deveriam ser intolerantes ou ter tido resposta inadequada a pelo menos 2 NSAIDs. Os pacientes foram tratados com placebo ou dose de indução de **CIMZIA** 400 mg nas Semanas 0, 2 e 4 seguido de 200 mg de **CIMZIA** a cada duas semanas. A utilização e ajuste de dose da medicação padrão (como NSAIDs, DMARDs, corticoesteróides, analgésicos) eram permitidos a qualquer momento. O desfecho primário avaliado foi a resposta maior do Escore da Atividade da Doença Espondilite Anquilosante (ASDAS-MI) na Semana 52. A resposta ASDAS-MI foi definida como uma redução ASDAS (melhoria)  $\geq 2,0$  relativo a linha de base ou atingir a menor escala possível.

Na linha de base, 37% e 41% dos pacientes apresentavam uma alta atividade da doença (ASDAS  $\geq 2,1$ ,  $\leq 3,5$ ) e 62% e 58% dos pacientes apresentavam uma atividade da doença muito alta (ASDAS > 3,5) no grupo de **CIMZIA** e grupo placebo, respectivamente.

#### Resposta Clínica

No estudo AS0006, na Semana 52, uma porção significativamente grande de pacientes tratados com **CIMZIA** atingiram a resposta ASDAS-MI comparados a pacientes tratados com placebo. Os pacientes tratados com **CIMZIA** também tiveram uma melhora significativa quando comparados ao grupo placebo em diversos componentes do índice de atividade da doença Espondiloartrite axial. Em ambas as semanas 12 e 52, as respostas ASAS 40 foram significativamente maiores do que o placebo. Os resultados chave são apresentados nas tabelas 18 e 19:

Tabela 18: Respostas ASDAS-MI e ASAS 40 em AS0006 (percentagem de pacientes)

*CIMZIA®\_bula para o profissional de saúde\_seringa preenchida*



Parâmetros	Placebo N= 158	CIMZIA <sup>a</sup> 200 mg a cada 2 semanas N= 159
ASDAS-MI Semana 52	7%	47%*
ASAS 40 Semana 12 Semana 52	11% 16%	48%* 57%*

<sup>a</sup> CIMZIA administrado a cada 2 semanas precedido por uma dose de indução de 400 mg nas Semanas 0, 2 e 4

\* p<0,001 CIMZIA versus placebo

Todas as porcentagens refletem a proporção de pacientes que responderam no conjunto completo da análise

Tabela 19: Componentes do critério de resposta ASDAS-MI e outras medidas de atividade da doença e funcionalidade em pacientes de EpA axial-nr na linha de base durante o estudo AS0006 nas Semanas 12 e 52

Parâmetros	Placebo N=158			CIMZIA <sup>(a)</sup> 200 mg a cada 2 semanas N=159		
	Linha de base	Semana 12	Semana 52	Linha de base	Semana 12	Semana 52
<b>Critério de resposta ASDAS-MI</b>						
Dor nas costas	7.4	6.2	5.8	7.4	4.2	3.5
Avaliação Global da Atividade da Doença do Paciente	6.7	5.9	5.7	6.8	3.9	3.3
Dor periférica e sudorese	6.2	5.3	5.2	6.3	3.7	3.1
Rigidez Matinal	6.7	5.49	5.21	6.92	3.58	2.91
CRP (mg/L)	15.84	14.58	12.88	15.79	6.62	6.05
<b>BASDAI<sup>(b)</sup></b>	6.79	5.71	5.47	6.88	3.93	3.26
<b>BASFI<sup>(c)</sup></b>	5.44	4.95	4.71	5.41	3.20	2.68
<b>BASMI<sup>(d)</sup></b>	2.80	2.75	2.80	2.96	2.55	2.37

<sup>a</sup> CIMZIA administrado a cada 2 semanas precedido por uma dose de ataque de 400 mg nas Semanas 0, 2 e 4

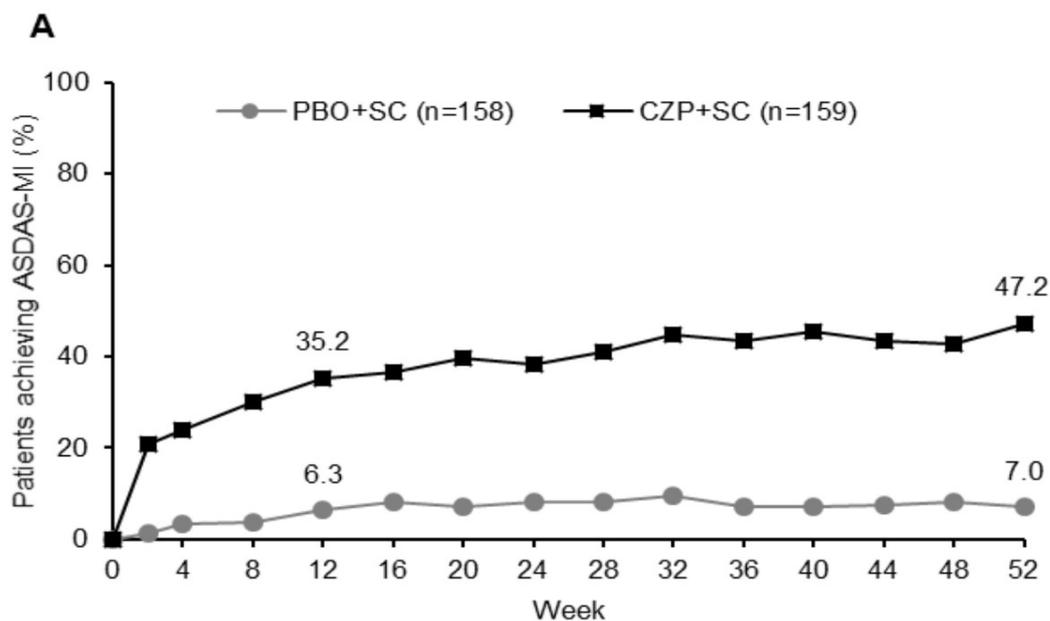
<sup>b</sup> BASDAI significa Índice da Atividade da Doença Espondilite Anquilosante NRS, onde 0 = nenhuma e 10 = muito severa

<sup>c</sup> BASFI significa Índice Funcional da Espondilite Anquilosante NRS, onde 0 = fácil e 10 = impossível

<sup>d</sup> BASMI significa Índice de Metrologia da Espondilite Anquilosante que consiste em 5 medidas clínicas (rotação cervical, tragus até a distância da parede, flexão lateral da espinha, teste de Scrober modificado e distância intermaleolar)

A porcentagem de pacientes com EpA ax-nr-que atingiram a resposta ASDAS-MI por visita no estudo AS0006 é mostrada na Figura 5. A porcentagem de respondedores ASDAS-MI foi clinicamente relevante e significativamente maior para o grupo tratado com CIMZIA comparado ao grupo placebo a cada visita após a linha de base (por exemplo, na semana 2) durante a Semana 52.

Figura 5: Estudo AS0006: Resposta ASDAS-MI acima de 52 semanas





Na Semana 52, a porcentagem de pacientes que atingiram índice ASDAS de inatividade da doença (ASDAS < 1,3) foi 36,4% para o grupo de CIMZIA comparado com 11,8% do grupo placebo.

Na Semana 52, pacientes tratados com CIMZIA mostraram uma melhora clínica significativa no escore MASES quando comparado ao placebo (mudança da média LS a partir da linha de base -2,4; -0,2, respectivamente).

Sinais de inflamação foram avaliados através de imagem por ressonância magnética na Semana 52 e expressos como mudança na linha de base no escore SPARCC para as articulações sacroilíacas. Na Semana 12 e 52, inibição significativa da inflamação nas articulações sacroilíacas foi demonstrada em pacientes tratados com CIMZIA (-4,3 e -7,4, respectivamente) versus pacientes tratados com placebo (0,3 e -2,3, respectivamente) quando comparado com a linha de base.

#### Outros achados relacionados à saúde

Na Semana 52, os pacientes tratados com CIMZIA atingiram uma melhora significativamente maior a partir da linha de base no escore ASQoL e nos sumários dos componentes físico e mental SF-36 e em todos os escores dos domínios comparando-se ao placebo. Pacientes tratados com CIMZIA reportaram melhorias relacionadas a espondiloartrite axial na produtividade no trabalho e nas atividades domésticas, como avaliado na Pesquisa de Produtividade no Trabalho, comparado ao placebo.

#### Psoríase em placa

A eficácia e segurança de CIMZIA foram estudadas em dois estudos placebo-controlados (CIMPASI-1 e CIMPASI-2) e um estudo placebo ativo controlado (CIMPACT) em pacientes ≥ 18 anos com psoríase em placa crônica moderada a grave por pelo menos 6 meses. Os pacientes tiveram uma contagem da Área de Psoríase e Índice de Severidade (PASI) de ≥ 12, envolvimento da área de superfície corporal (BSA) de ≥ 10%, Avaliação Global dos Médicos (PGA) de ≥ 3 e eram candidatos para a terapia sistêmica e/ou fototerapia e/ou quimiofototerapia. A eficácia e segurança de CIMZIA foram avaliados versus Enbrel no estudo CIMPACT.

Nos estudos CIMPASI-1 e CIMPASI-2 os desfechos de eficácia co-primária foram a proporção de pacientes alcançando PASI 75 e PGA “nulo” ou “quase nulo” (com pelo menos uma redução de 2 pontos da linha de base) na Semana 16. No estudo CIMPACT, o desfecho de eficácia primária foi a proporção de pacientes atingindo PASI 75 na Semana 12. PASI 75 e PGA na Semana 16 foram os desfechos secundários chave. PASI 90 na Semana 16 foi um desfecho secundário chave nos 3 estudos.

CIMPASI-1 e CIMPASI-2 avaliaram 234 e 227 pacientes, respectivamente. Em ambos os estudos os pacientes foram randomizados para receber placebo ou CIMZIA 200 mg a cada duas semanas (seguindo uma dose de manutenção de CIMZIA de 400 mg nas Semanas 0, 2 e 4) ou CIMZIA 400 mg a cada 2 semanas. Na Semana 16, pacientes randomizados para CIMZIA que atingiram PASI 50 continuaram a receber CIMZIA até a Semana 48 na mesma dose randomizada. Os pacientes que foram originalmente randomizados para placebo que atingiram PASI 50 mas não PASI 75 na Semana 16 receberam CIMZIA 200 mg a cada 2 semanas (com uma dose de indução de CIMZIA 400 mg nas Semanas 16, 18 e 20). Pacientes com uma resposta inadequada na Semana 16 (não respondedores do PASI 50) foram elegíveis para receber CIMZIA 400 mg a cada 2 semanas sabendo que o estavam utilizando por um máximo de 128 semanas.

O estudo CIMPACT avaliou 559 pacientes. Os pacientes foram randomizados para receber placebo ou CIMZIA 200 mg a cada 2 semanas (seguindo uma dose de indução de CIMZIA 400 mg nas Semanas 0, 2 e 4) ou CIMZIA 400 mg a cada 2 semanas até a Semana 16 ou Enbrel 50 mg duas vezes por semana até a Semana 12. Pacientes originalmente randomizados para CIMZIA que atingiram reposta PASI 75 na Semana 16 foram novamente randomizados baseando-se em suas dosagens originais. Os pacientes utilizando CIMZIA 200 mg a cada 2 semanas foram novamente randomizados para CIMZIA 200 mg a cada 2 semanas, CIMZIA 400 mg a cada 4 semanas ou placebo. Os pacientes recebendo CIMZIA 400 mg a cada 2 semanas foram novamente randomizados para CIMZIA 400 mg a cada 2 semanas, CIMZIA 400 mg a cada 4 semanas ou placebo. Os pacientes foram avaliados em um estudo duplo cego placebo-controlado até a Semana 48. Todos os pacientes que não atingiram uma resposta PASI 75 na Semana 16 entraram em um braço de escape e receberam CIMZIA 400 mg a cada 2 semanas de uma maneira aberta por um máximo de 128 semanas.

Nos três estudos, o período de manutenção de 48 semanas foi seguido por um período de tratamento aberto de 96 semanas para os pacientes que responderam ao PASI 50 na Semana 48. Todos os pacientes em tratamento cego iniciaram o período aberto de CIMZIA 200 mg a cada duas semanas. Durante o período de tratamento em aberto, foram permitidas alterações na dose entre CIMZIA 200 mg a cada duas semanas e CIMZIA 400 mg a cada duas semanas com base na falta de uma resposta PASI 50 ou a critério do investigador do estudo. A duração máxima dos estudos foi de 144 semanas.

Dos 850 pacientes randomizados para receber placebo ou CIMZIA nestes estudos placebo-controlados, 29% dos pacientes eram virgens de terapias sistêmicas para o tratamento da psoríase. 47% já haviam anteriormente recebido fototerapia ou quimiofototerapia e 30% haviam recebido previamente terapia biológica para o tratamento da psoríase. Dos 850 pacientes, 14% haviam recebido pelo menos um anti-TNF, 13% haviam recebido um anti-IL-17 e 5% haviam recebido um anti-IL 12/23. 18% dos pacientes relataram um histórico de artrite psoriásica na linha de base. A pontuação média do PASI na linha de base foi 20 e variou entre 12 a 69. Na linha de base a PGA variou entre moderada (70%) a grave (30%). A linha de base BSA foi 25% e variou de 10% a 96%.

#### Resposta clínica nas Semanas 16 e 48

Os resultados chave dos estudos CIMPASI-1 e CIMPASI-2 estão apresentados na Tabela 20.

Tabela 20: Resposta clínica nos estudos CIMPASI-1 e CIMPASI-2 nas Semanas 16 e 48

	Semana 16		Semana 48		
<b>CIMPASI-1</b>					
	Placebo N=51	CIMZIA <sup>a)</sup> 200 mg Q2W N=95	CIMZIA 400 mg Q2W N=88	CIMZIA 200 mg Q2W N=95	CIMZIA 400 mg Q2W N=88

CIMZIA<sup>®</sup>\_bula para o profissional de saúde\_seringa preenchida



PGA nulo ou quase nulo <sup>b)</sup>	4,2%	47,0%*	57,9%*	52,7%	69,5%
PASI 75	6,5%	66,5%*	75,8%*	67,2%	87,1%
PASI 90	0,4%	35,8%*	43,6%*	42,8%	60,2%
Mudança da linha de base em DLQI, média + SD	-3,3 (6,9)	-8,9 (8,5)*	-9,6 (6,5)*	-8,8 (8,5)	-9,8 (7,4)
<b>CIMPASI-2</b>					
	Placebo N=49	CIMZIA <sup>a)</sup> 200 mg Q2W N=91	CIMZIA 400 mg Q2W N=87	CIMZIA 200 mg Q2W N= 91	CIMZIA 400 mg Q2W N= 87
PGA nulo ou quase nulo <sup>b)</sup>	2,0%	66,8%*	71,6%*	72,6%	66,6%
PASI 75	11,6%	81,4%*	82,6%*	78,7%	81,3%
PASI 90	4,5%	52,6%*	55,4%*	59,6%	62,0%
Mudança da linha de base em DLQI, média (SD)	-2,9 (6,6)	-11,1 (7,8)*	-10,0 (7,6)*	-10,7 (8,3)	-10,9 (7,5)

a) CIMZIA 200 mg administrado a cada 2 semanas precedido por uma dose de indução de 400 mg nas Semanas 0, 2 e 4

b) Escala com 5 categorias de PGA 5. Sucesso de tratamento de “nulo” (0) ou “quase nulo” (1) consiste em nenhum sinal de psoríase ou coloração normal a rosada das lesões, sem engrossamento da placa e nada para a escala focal mínima

\*CIMZIA vs placebo:  $p < 0,0001$

Taxa de resposta e valores-p para PASI e PGA foram estimados baseados na logística do modelo de regressão onde os dados faltantes foram imputados baseado no método MCMC. Os indivíduos que se retiraram (baseando-se em não atingir a resposta PASI 50) foram tratados como não-respondedores na Semana 48.

A média (SD) do Índice de Qualidade de Vida Dermatológica (DLQI) que mudou a partir dos valores da linha de base são os valores não ajustados. Os valores-p para DLQI baseiam-se nas estimativas de modelos ajustados (não apresentados) utilizando-se o modelo ANCOVA. Os dados faltantes foram imputados utilizando-se LOCF.

Os resultados são de um conjunto randomizado.

Os resultados chave do estudo CIMPACT estão apresentados na Tabela 21.

Tabela 21: Resposta clínica no estudo CIMPACT nas Semanas 12 e 16

	Semana 12			Semana 16		
	Placebo N=57	CIMZIA <sup>a)</sup> 200 mg Q2W N=165	CIMZIA 400 mg Q2W N=167	Placebo N=57	CIMZIA 200 mg Q2W N=165	CIMZIA 400 mg Q2W N=167
PASI 75	5%	61,3%*	66,7%*	3,8%	68,2%*	74,7%*
PASI 90	0,2%	31,2%*	34,0%*	0,3%	39,8%*	49,1%*
PGA nulo ou quase nulo <sup>b)</sup>	19%	39,8%**	50,3%*	3,4%	48,3%*	58,4%*

a) CIMZIA 200 mg administrado a cada 2 semanas precedido por uma dose de indução de 400 mg nas Semanas 0, 2 e 4

b) Escala com 5 categorias de PGA. Sucesso de tratamento de “nulo” (0) ou “quase nulo” (1) consiste em nenhum sinal de psoríase ou coloração normal a rosada das lesões, sem engrossamento da placa e nada para a escala focal mínima

\*CIMZIA vs placebo:  $p < 0,0001$  \*\* CIMZIA vs placebo:  $p < 0,001$

Taxa de resposta e valores-p baseados na logística do modelo de regressão onde os dados faltantes foram imputados baseado no método MCMC. Os resultados são de um conjunto randomizado.

No estudo CIMPACT, na Semana 12, o esquema de dose de CIMZIA 400 mg a cada 2 semanas demonstrou superioridade comparado ao Enbrel 50 mg duas vezes por semana na taxa de resposta PASI 75 (66,7% e 53,3% respectivamente,  $p < 0,05$ ). O esquema de dose de CIMZIA 200 mg a cada 2 semanas demonstrou não inferioridade *versus* Enbrel 50 mg duas vezes por semana na taxa de resposta PASI 75 (61,3%, diferença entre Enbrel e CIMZIA 200 mg a cada 2 semanas foi 8,0%, 95% CI – 2,9, 18,9) baseado em uma margem de não inferioridade pré especificada de 10%.

Em todos os 3 estudos, a taxa de resposta PASI 75 e PGA nula ou quase nula foram significativamente maiores para CIMZIA comparado com o placebo começando na Semana 4.

Ambas as doses de CIMZIA demonstraram eficácia comparadas com placebo independentemente da idade, sexo, peso, índice de massa corporal (IMC), duração da enfermidade psoríase, tratamento prévio com terapias sistêmicas e tratamento prévio com medicamento biológico. Entretanto, eficácia atenuada foi observada em alguns pacientes com positividade para anticorpos anti-certolizumabe pegol e em alguns que apresentavam peso corporal mais elevado ( $\geq 90$  kg)

Na Semana 48, pacientes tratados com CIMZIA relataram melhorias em relação a linha de base em psoríase nas unhas, mensurado através do Índice Modificado de Severidade da Psoríase em Unhas (mNAPSI).

CIMZIA<sup>®</sup>\_bula para o profissional de saúde\_seringa preenchida



Em uma análise integrada de CIMPASI-1 e CIMPASI-2 entre os pacientes que eram respondedores PASI 75 na Semana 16 e receberam **CIMZIA** 400 mg a cada 2 semanas (134 pacientes) ou **CIMZIA** 200 mg a cada 2 semanas (132 pacientes), a manutenção da resposta na Semana 48 foi 98% e 87,5%, respectivamente. Entre os pacientes que eram PGA nulo ou quase nulo na Semana 16 e receberam **CIMZIA** 400 mg a cada 2 semanas (103 pacientes) ou **CIMZIA** 200 mg a cada 2 semanas (95 pacientes), a manutenção na Semana 48 foi 85,9% e 84,3%, respectivamente. Para o grupo de tratamento **CIMZIA** 200 mg a cada 2 semanas, a manutenção da resposta na Semana 144 após 96 semanas adicionais de tratamento aberto com **CIMZIA** 200 mg a cada 2 semanas foi de 84,5%, para PASI 75 e 78,4% para o PGA claro ou quase claro. Para o grupo de tratamento que recebeu **CIMZIA** 400 mg a cada 2 semanas durante 48 semanas, seguido por **CIMZIA** 200 mg a cada 2 semanas por mais 96 semanas de tratamento aberto, a manutenção da resposta na semana 144 foi de 84,7% para PASI 75 e 73,1% para PGA claro ou quase claro. Essas taxas de resposta foram baseadas em um modelo de regressão logística em que dados ausentes foram imputados por 48 ou 144 semanas, usando imputação múltipla (método MCMC).

No estudo CIMPACT, entre os respondedores PASI 75 na Semana 16 que receberam **CIMZIA** 400 mg a cada 2 semanas e foram re-randomizados tanto para **CIMZIA** 400 mg a cada 2 semanas (48 pacientes), **CIMZIA** 200 mg a cada 2 semanas ou placebo, houve uma maior porcentagem de respondedores PASI 75 na Semana 48 nos grupos de **CIMZIA** comparado ao placebo (98%, 80% e 36%, respectivamente). Entre os respondedores PASI 75 na Semana 16 que receberam **CIMZIA** 200 mg a cada 2 semanas e foram re-randomizados tanto para **CIMZIA** 400 mg a cada 4 semanas, **CIMZIA** 200 mg a cada 2 semanas (36 pacientes) ou placebo, houve uma porcentagem maior de respondedores PASI 75 na Semana 48 nos grupos de **CIMZIA** comparado ao placebo (88,6%, 79,5% e 45,5%, respectivamente). Após 96 semanas adicionais de tratamento aberto (Semana 144), a manutenção da resposta PASI 75 em pacientes re-randomizados para **CIMZIA** 400 mg a cada 2 semanas ou **CIMZIA** 200 mg a cada 2 semanas foi de 83,3% em ambos os grupos. A imputação de não respondedores foi utilizada para dados faltantes.

#### Qualidade de vida / Resultados relatados pelo paciente

Nos estudos CIMPASI-1 e CIMPASI-2, os pacientes tratados com **CIMZIA** relataram uma melhora significativa comparado ao placebo com relação a qualidade de vida relacionada a condição da pele conforme mensurado pelo DLQI a partir da Semana 2 até a Semana 16 e uma proporção consideravelmente maior de pacientes tratados com **CIMZIA** atingiram uma DLQI 0 ou 1 comparado ao placebo. Esta proporção foi mantida até a Semana 48. Pacientes tratados com **CIMZIA** relataram uma melhora significativa do componente mental SF-36 na Semana 16 comparado ao placebo. Pacientes tratados com **CIMZIA** relataram grande melhora nos sintomas de depressão e ansiedade conforme mensurado pela Escala Hospitalar de Depressão e Ansiedade na Semana 16 comparado ao placebo. As melhorias nos resultados do DLQI foram mantidas até a semana 144.

Os pacientes tratados com **CIMZIA** relataram redução significativa no comprometimento durante o trabalho e na deterioração da atividade devido à condição de saúde, conforme relatado pelo questionário específico sobre a produtividade e atividade da psoríase (WPAI-SHP), na semana 16, em comparação com o placebo. As melhorias dos resultados mencionados foram mantidas até a Semana 48.

\* As referências bibliográficas utilizadas para a compilação dos dados deste item estão listadas no final desta bula.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Propriedades Farmacodinâmicas

##### - Mecanismo de ação

O certolizumabe pegol possui alta afinidade pelo TNF- $\alpha$  (fator de necrose tumoral  $\alpha$ ) humano e liga-se com KD de 90pM. O TNF- $\alpha$  é uma citocina chave pró-inflamatória com ação central no processo inflamatório. O certolizumabe pegol neutraliza seletivamente o TNF- $\alpha$  (IC<sub>90</sub> de 4ng/mL para inibição do TNF- $\alpha$  humano na análise *in vitro* da citotoxicidade do fibrossarcoma murino L929), mas não neutraliza a linfotoxina  $\alpha$  (TNF- $\beta$ ). O certolizumabe pegol apresenta pouca reatividade cruzada com o TNF de roedores e coelhos, por isso, a eficácia *in vivo* foi avaliada utilizando modelos animais nos quais o TNF- $\alpha$  humano era a molécula fisiologicamente ativa.

O certolizumabe pegol demonstrou uma neutralização dose-dependente de TNF- $\alpha$  humano solúvel e associado a membrana. A incubação dos monócitos com certolizumabe pegol resultou numa inibição dose-dependente do TNF- $\alpha$  lipopolissacarídeo (LPS) induzido e na produção de IL-1 $\beta$  nos monócitos humanos.

O certolizumabe pegol não contém uma região do fragmento cristalizável (Fc), que está normalmente presente no anticorpo completo e, portanto, não fixa o complemento ou causa citotoxicidade *in vitro* anticorpo-dependente mediada por células. O certolizumabe pegol não induz apoptose em monócitos ou linfócitos derivados de sangue periférico humano, nem a degranulação de neutrófilos *in vitro*.

##### - Efeitos Farmacodinâmicos

As atividades biológicas atribuídas a TNF- $\alpha$  incluem a regulação ascendente da adesão celular de moléculas e citocinas, regulação ascendente do complexo maior de histocompatibilidade (MHC) de moléculas classe I e classe II e ativação direta leucocitária. O TNF- $\alpha$  estimula a produção de mediadores inflamatórios, incluindo interleucina-1, prostaglandinas, fator de ativação plaquetária e óxido nítrico.

Níveis elevados de TNF- $\alpha$  estão envolvidos na patologia da doença de Crohn. O TNF- $\alpha$  apresenta forte expressão nas áreas da parede do intestino afetada pela doença de Crohn e concentrações fecais de TNF- $\alpha$  em pacientes com doença de Crohn demonstraram refletir a gravidade clínica da doença. Após o tratamento com certolizumabe pegol, pacientes com doença de Crohn apresentaram uma diminuição nos níveis do marcador de fase aguda da inflamação, proteína C reativa (PCR). Níveis elevados de TNF- $\alpha$  estão envolvidos na patologia da artrite reumatoide, artrite psoriásica, espondiloartrite axial e psoríase em placa. **CIMZIA** liga-se ao TNF- $\alpha$ , inibindo seu papel como mediador chave da inflamação, progressão da doença e da destruição articular associada a essas patologias.



## Propriedades Farmacocinéticas

### - Absorção

Após administração subcutânea, o pico de concentração plasmática do certolizumabe pegol foi obtido entre 54 e 171 horas depois da injeção. O certolizumabe pegol possui biodisponibilidade de aproximadamente 80% (faixa 76% a 88%), seguido de administração subcutânea em comparação à administração intravenosa.

### - Distribuição

O volume de distribuição no estado de equilíbrio foi estimado em 4,7 a 8 L na análise farmacocinética da população para pacientes com doença de Crohn, artrite reumatoide e com psoríase em placa.

### - Biotransformação e Eliminação

Pegulação, a ligação covalente de polímeros PEG a peptídeos, retarda a eliminação dessas substâncias da circulação por uma série de mecanismos, incluindo diminuição da depuração renal, diminuição da proteólise e diminuição da imunogenicidade. Consequentemente, o certolizumabe pegol é um fragmento de anticorpo Fab' conjugado com PEG com a finalidade de aumentar a meia vida de eliminação plasmática terminal do Fab' a um valor comparável com o de um anticorpo inteiro. A meia-vida ( $t_{1/2}$ ) da fase de eliminação terminal foi de, aproximadamente, 14 dias para todas as doses testadas. A depuração após administração intravenosa a indivíduos saudáveis foi de 9,21 mL/h a 14,38 mL/h. A depuração após administração subcutânea foi estimada em 17 mL/h na análise farmacocinética da população com doença de Crohn, com uma variabilidade de 38% entre os indivíduos e uma variabilidade inter-ocasião de 16%. Similarmente, a depuração após administração subcutânea foi estimada em 21 mL/h na análise farmacocinética da população com artrite reumatoide, com uma variabilidade de 30,8% entre os indivíduos e uma variabilidade inter-ocasião de 22%. Comparando-se com uma pessoa de 70 Kg, a depuração ficou 29% abaixo e 38% acima, respectivamente, em indivíduos pesando 40 Kg e 120 Kg. A depuração após administração subcutânea em pacientes com psoríase em placa foi 14 mL/h com uma variabilidade interpessoal de 22,2% (CV).

O fragmento Fab' compreende compostos proteicos e espera-se que seja degradado por proteólise a peptídeos e aminoácidos. O componente PEG deconjugado é rapidamente eliminado do plasma e é excretado a uma extensão desconhecida por via renal.

### - Linearidade de PK

As concentrações plasmáticas de certolizumabe pegol foram amplamente proporcionais à dose.

### - Características em pacientes

A farmacocinética observada em pacientes com doença de Crohn, psoríase e artrite reumatoide foram compatíveis com aquelas observadas em indivíduos saudáveis.

### - Insuficiência renal

Estudos clínicos específicos não foram realizados para avaliar o efeito da insuficiência renal na farmacocinética do certolizumabe pegol. Espera-se que a farmacocinética da fração PEG do certolizumabe pegol seja dependente da função renal, porém não houve avaliação em pacientes com insuficiência renal.

### - Insuficiência hepática

Não foram realizados estudos clínicos específicos para avaliar os efeitos de insuficiência hepática na farmacocinética do certolizumabe pegol.

### - Idosos

Estudos clínicos específicos não foram realizados em indivíduos idosos. Contudo, não foi observado efeito de idade na análise farmacocinética da população em pacientes com artrite reumatoide, na qual 78 indivíduos (13,2% da população) tinham 65 anos ou mais, sendo que o voluntário mais idoso encontrava-se com 83 anos. Da mesma forma, a análise farmacocinética da população de pacientes envolvidos nos estudos clínicos de **CIMZIA** na doença de Crohn concluiu que não há diferença aparente na concentração do fármaco em relação à idade. Nenhum efeito relacionado à idade foi observado na análise populacional da farmacocinética em pacientes adultos com psoríase em placa.

### - População pediátrica

A eficácia e segurança em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

### - Sexo

Não houve efeito do sexo na farmacocinética do certolizumabe pegol. Como a depuração decresce com a diminuição do peso corpóreo, mulheres podem, geralmente, obter exposição sistêmica um pouco maior ao certolizumabe pegol.

### - Relação farmacocinética/farmacodinâmica

A análise dos dados farmacocinéticos/farmacodinâmicos da população na Fase II e Fase III do estudo clínico de indivíduos com doença de Crohn demonstrou uma relação exposição-resposta entre o nível de concentração plasmática de certolizumabe pegol e eficácia utilizando um *CIMZIA®\_bula para o profissional de saúde\_seringa preenchida*



modelo de efeito máximo ( $E_{max}$ ) para redução do índice IDCA. A concentração vale típica do  $EC_{50}$  (concentração de certolizumabe pegol que produz 50% do efeito máximo) foi de 7,36  $\mu\text{g/mL}$  (IC 90% : 5-10  $\mu\text{g/mL}$ ). Da mesma maneira, a análise farmacocinética/farmacodinâmica da população da Fase II e Fase III do estudo clínico em pacientes com artrite reumatoide demonstrou uma relação exposição-resposta entre a concentração plasmática de **CIMZIA** e eficácia utilizando um modelo de efeito máximo ( $E_{max}$ ) para resposta ACR20. A concentração plasmática média típica durante o intervalo de dose ( $C_{avg}$ ) que produz metade da probabilidade máxima de resposta ACR20 ( $EC_{50}$ ) foi 17  $\mu\text{g/mL}$  (IC 95%: 10-23  $\mu\text{g/mL}$ ). A análise populacional dos dados de farmacocinética/farmacodinâmica dos estudos clínicos Fase III de indivíduos adultos com psoríase em placa mostraram uma relação exposição-resposta entre as concentrações plasmáticas de certolizumabe pegol e PASI com um  $EC_{90}$  de 11,1  $\mu\text{g/mL}$ .

#### Dados de segurança pré-clínicos

Estudos piloto não-clínicos de segurança foram conduzidos em macacos *cynomolgus*. O exame histopatológico revelou vacúolo celular, presente principalmente nos macrófagos, em um número de órgãos (linfonodos, locais de injeção, baço, adrenal, colo uterino, cérvix, plexo coroide do cérebro e células epiteliais do plexo coroide). Aparentemente esse achado foi causado pela captação celular da metade PEG. Esses achados foram parcialmente reversíveis após um período de recuperação de 13 e 26 semanas. O prolongamento do teste de tempo parcial de tromboplastina ativada (TPPA) e tempo de protombina (TP) foram observados em alguns estudos, entretanto, esses achados não traduziram em eventos de sangramento anormal nos animais.

Estudos de longa duração em animais com **CIMZIA** para a avaliação do potencial carcinogênico não foram conduzidos. O certolizumabe pegol não foi genotóxico no teste de Ames, no teste de aberração cromossomal de linfócitos do sangue periférico humano ou no teste de micronúcleos da medula óssea do camundongo.

Uma vez que o certolizumabe pegol não teve reações cruzadas com o  $TNF\alpha$  de camundongos ou ratos, estudos de reprodução foram realizados em ratos utilizando um  $TNF\alpha$  anti-murino peguilado no fragmento Fab (cTN3PF) de roedor, similar ao certolizumabe pegol. Em doses intravenosas superiores a 100mg/kg administrados duas vezes por semana, o cTN3 PF não teve efeitos na fertilidade e na performance reprodutiva de modo geral de ratos machos e fêmeas.

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao certolizumabe pegol ou a qualquer outro componente da formulação. Tuberculose ativa ou outras infecções graves como sepsse, abscessos e infecções oportunistas.

Insuficiência cardíaca moderada a grave (classe III/IV NYHA).

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

##### Infecções graves

Antes, durante e depois do tratamento com **CIMZIA**, os pacientes devem ser monitorados com atenção para se detectarem sinais ou sintomas de infecções incluindo tuberculose. Considerando que a eliminação de certolizumabe pegol pode demorar até 5 meses, o monitoramento deve ser feito de modo contínuo durante este período.

Infecções graves e algumas vezes fatais foram reportadas em pacientes em tratamento com antagonistas TNF, incluindo **CIMZIA**. Entre as infecções reportadas incluem infecções causadas por micobactérias como, por exemplo, tuberculose; infecções causadas por fungos invasivos incluindo candidíase, pneumocitose, blastomicose, coccidioidomicose; infecções bacterianas incluindo nocardiose, parasitária, viral ou outras infecções devido a patógenos oportunistas como, por exemplo, *aspergillus*, *histoplasma capsulatum*, *legionella*, *listeria*. Pacientes com essas infecções apresentaram-se, em geral, fazendo uso concomitante de imunossuppressores.

O tratamento com **CIMZIA** não deve ser iniciado em pacientes com infecções ativas, incluindo infecções crônicas ou localizadas. Monitorar os pacientes quanto a sinais e sintomas de infecção durante ou após o tratamento com **CIMZIA**. Pacientes que desenvolvem novas infecções durante o tratamento com **CIMZIA** devem ser monitorados de perto. Descontinuar a administração de **CIMZIA** se o paciente desenvolver infecções graves. Deve-se ter cautela na utilização de **CIMZIA** em pacientes com histórico de infecções recorrentes ou infecções oportunistas, terapia concomitante com imunossuppressores ou condições subjacentes que podem predispor o paciente a infecções ou pacientes que residem e/ou viajam para regiões onde a tuberculose e micoses (histoplasmose entre outros) são endêmicos. Os riscos e benefícios do tratamento devem ser cuidadosamente considerados antes do início da terapia com **CIMZIA**.

Pacientes com artrite reumatoide podem não manifestar os sintomas típicos relacionados a infecções. Portanto, a detecção precoce de qualquer infecção, incluindo reconhecimento de apresentação atípica de infecções graves, é crítica para minimizar o atraso do diagnóstico e início do tratamento.

##### - Tuberculose

Como observado com outros antagonistas TNF, casos de reativação de infecções ou de nova tuberculose (incluindo pulmonar, extrapulmonar e disseminada) foram relatadas em pacientes recebendo **CIMZIA**, incluindo óbitos.

Antes do início do tratamento com **CIMZIA**, todos os pacientes devem ser avaliados relativamente ao estado ativo ou inativo (latente) da tuberculose. Esta avaliação deve incluir uma história clínica detalhada para pacientes com história pessoal de tuberculose, com uma possível exposição prévia a doentes com tuberculose ativa e doentes com uma prévia e/ou atual terapêutica com imunossuppressores. Todos os pacientes devem ser submetidos a exames de diagnóstico, tais como o teste da tuberculina e radiografia do tórax (podem ser aplicadas recomendações locais). Os prescritores devem recordar-se do risco de um resultado falso negativo no teste da tuberculina, especialmente em indivíduos gravemente doentes ou imunocomprometidos. Se a tuberculose na forma ativa for diagnosticada antes ou durante o tratamento, a terapêutica com **CIMZIA** não deve ser iniciada ou deve ser descontinuada. Se houver suspeita de tuberculose na forma inativa ("latente"), um médico com experiência no tratamento da tuberculose deve ser consultado. Em todas estas as situações descritas, a relação risco/benefício da terapêutica com **CIMZIA** deve ser cuidadosamente.

*CIMZIA®\_bula para o profissional de saúde\_seringa preenchida*



Iniciar o tratamento para infecção de tuberculose latente antes do início do tratamento com **CIMZIA**. Quando o teste cutâneo de tuberculina é realizado para avaliação da infecção de tuberculose latente, um endurecimento de 5 mm ou mais deve ser considerado positivo mesmo para pacientes vacinados previamente com BCG (*Bacilo Calmette Guerin*).

Considerar a possibilidade da não detecção da tuberculose latente, especialmente em pacientes imigrantes ou que viajaram a países com alta prevalência de tuberculose, ou que tiveram contato próximo com pessoas com tuberculose ativa. Todos os pacientes tratados com **CIMZIA** devem ter sua anamnese completa para iniciar o tratamento.

Considerar profilaxia anti-tuberculose antes de iniciar o tratamento com **CIMZIA** em pacientes com histórico de tuberculose latente ou ativa em que um tratamento adequado não pode ser confirmado. A profilaxia anti-tuberculose antes de iniciar o tratamento com **CIMZIA** deve também ser considerada em pacientes que tiveram fatores de risco graves ou altamente significativos para tuberculose e tiveram teste negativo para tuberculose latente. A decisão de iniciar a profilaxia anti-tuberculose nesses pacientes deve ser realizada apenas após considerar ambos os riscos para tuberculose latente e o risco de profilaxia anti-tuberculose. Se necessário, consultar um médico com experiência no tratamento de tuberculose.

Mesmo com tratamento profilático prévio ou concomitante para tuberculose, casos de tuberculose ativa ocorreram em pacientes tratados com antagonistas anti-TNF, incluindo **CIMZIA**. Alguns pacientes que foram tratados com sucessos para tuberculose ativa desenvolveram tuberculose novamente enquanto estavam sendo tratados com antagonistas anti-TNF, incluindo **CIMZIA**.

Monitorar os sinais e sintomas de tuberculose ativa nos pacientes recebendo **CIMZIA** particularmente porque testes para tuberculose latente podem ser falsamente negativos. Instruir o paciente a procurar orientação médica se os sinais e sintomas (como por exemplo, tosse persistente, diminuição da vitalidade, perda de peso, febre baixa) forem sugestivos de tuberculose. Se tuberculose ativa é diagnosticada, o tratamento com **CIMZIA** deve ser interrompido e iniciar o tratamento apropriado anti-tuberculose de acordo com as recomendações locais.

### **Reativação do vírus da Hepatite B**

Ocorreu reativação da hepatite B em pacientes portadores crônicos deste vírus (ou seja, antígeno de superfície positivo) que receberam antagonista TNF, incluindo **CIMZIA**. Em alguns casos, a reativação do HBV ocorrido concomitantemente com a terapia de antagonista TNF foi fatal. A maioria dos relatos ocorreu em pacientes que receberam concomitantemente outros medicamentos supressores do sistema imune, o que pode também contribuir para a reativação do HBV.

Os pacientes devem ser testados para infecção pelo HBV antes de iniciarem o tratamento com **CIMZIA**. Para os pacientes com teste positivo para infecção pelo HBV, é recomendado consultar um médico com experiência no tratamento da hepatite B. Dados adequados de segurança e eficácia não estão disponíveis para o tratamento de pacientes portadores de HBV com terapia antiviral conjugada com antagonistas TNF na prevenção da reativação do HBV. Pacientes portadores do HBV e que necessitam de tratamento com **CIMZIA** devem ser monitorados de perto para os sinais clínicos e laboratoriais de infecção ativa por HBV durante o tratamento e por muitos meses após o fim do tratamento.

Em pacientes que desenvolvam reativação do HBV, o tratamento com **CIMZIA** deve ser descontinuado e uma terapia antiviral eficaz deve ser iniciada com tratamento de suporte adequado. A segurança de reiniciar a terapia com antagonistas TNF após ter sido controlada a reativação do HBV, não é conhecida. Portanto, deve-se ter cautela ao considerar o reinício da terapia com **CIMZIA** nesta situação e acompanhar os pacientes de perto.

### **Malignidades**

O potencial papel dos antagonistas TNF no desenvolvimento de malignidades não é conhecido. Nos estudos clínicos com **CIMZIA** e outros antagonistas TNF, mais casos de linfomas e outras malignidades foram relatados entre pacientes que receberam antagonistas TNF do que os pacientes do grupo controle que receberam placebo. O tamanho do grupo controle e a duração limitada das porções controladas dos estudos impedem a determinação de conclusões concretas.

Não foram conduzidos estudos que incluíram pacientes com histórico de malignidade, ou pacientes em tratamento contínuo que desenvolveram malignidade, enquanto recebiam **CIMZIA**. Desta maneira, cuidado particular deve ser prestado a estes pacientes ao considerar o tratamento com **CIMZIA**.

Pacientes com artrite reumatoide, particularmente aqueles com doença altamente ativa, possuem maior risco de desenvolver linfoma. Da mesma forma, pacientes com doença de Crohn ou outras doenças que requerem exposição crônica para tratamentos com imunossuppressores podem possuir maior risco, do que a população geral de desenvolver linfoma, mesmo que na ausência de terapia com antagonistas TNF.

Casos de leucemia crônica e aguda foram relatados em associação com o uso pós-comercialização de antagonistas TNF em artrite reumatoide e em outras indicações. Mesmo na ausência da terapia com antagonista TNF, pacientes com artrite reumatoide podem ter um risco maior (aproximadamente 2 vezes) do que a população geral para desenvolver leucemia.

Com o conhecimento atual, a possibilidade do risco de desenvolvimento de linfoma ou outra malignidade em pacientes tratados com antagonistas TNF não pode ser excluída.

Malignidades, algumas fatais, foram relatadas entre crianças, adolescentes e adultos jovens, que receberam tratamento com antagonistas TNF (início do tratamento  $\leq$  18 anos de idade), do qual **CIMZIA** faz parte. Aproximadamente metade dos casos foram linfomas, incluindo linfomas de Hodgkin e não Hodgkin. Os outros casos representavam uma variedade de malignidades diferentes e incluíram malignidades raras geralmente associadas a imunossuppressores e malignidades que não são geralmente observadas em crianças e adolescentes. As malignidades ocorreram após uma média de 30 meses de tratamento (intervalo de 1 a 84 meses). A maioria dos pacientes estava recebendo concomitantemente imunossuppressores. Esses casos foram relatados na pós-comercialização e são derivados de uma variedade de fontes, incluindo registros e relatos espontâneos pós-comercialização. **CIMZIA** não é aprovado para uso em pacientes pediátricos.



Casos pós-comercialização de linfoma de células T hepatoesplênica (HSTCL), um tipo raro de linfoma de células T que tem uma progressão muito agressiva e geralmente fatal, têm sido relatadas em pacientes tratados com antagonistas-TNF. A maioria dos relatos com antagonistas TNF ocorreram em adolescentes e adultos jovens do sexo masculino com doença de Crohn ou colite ulcerativa. Quase todos estes pacientes tinham recebido tratamento com imunossuppressores azatioprina e / ou 6-mercaptopurina concomitantemente com um antagonista TNF ou antes do diagnóstico.

#### **Câncer de pele**

Melanoma e carcinoma de célula de Merkel foram reportados em pacientes tratados com antagonistas de TNF, incluindo CIMZIA. Exames periódicos de pele são recomendados para todos os pacientes, particularmente aqueles com fatores de risco para câncer de pele.

#### **Insuficiência Cardíaca Congestiva**

**CIMZIA** é contraindicado em pacientes com insuficiência cardíaca moderada a grave. Em um ensaio clínico com outro antagonista do TNF, foi observado um agravamento da insuficiência cardíaca congestiva e um incremento da mortalidade devido à insuficiência cardíaca congestiva. Casos de insuficiência cardíaca congestiva foram igualmente descritos em pacientes com artrite reumatoide tratados com **CIMZIA**. **CIMZIA** deve ser utilizado com precaução em doentes com insuficiência cardíaca ligeira (classe I/II da NYHA). O tratamento com **CIMZIA** deve ser descontinuado em doentes que desenvolvam novos sintomas de insuficiência cardíaca congestiva ou tenham agravamento dos já existentes.

#### **Reações de hipersensibilidade**

Os sintomas relatados a seguir e que podem ser compatíveis com reações de hipersensibilidade foram raramente relatados após a administração do **CIMZIA**: angioedema, dispneia, hipotensão, rash, doença do soro e urticária. Algumas dessas reações ocorrem após a primeira administração de **CIMZIA**. Se alguma destas reações ocorrerem, o tratamento deve ser descontinuado e deve-se estabelecer tratamento adequado. Não há dados de risco da utilização de **CIMZIA** em pacientes que tenham apresentado reações de hipersensibilidade grave frente a outros antagonistas TNF; nestes pacientes é necessária cautela.

#### **Sensibilidade ao látex**

O envoltório da agulha dentro da capa removível da agulha de **CIMZIA** contém 7% de um derivado de látex de borracha natural. O envoltório da agulha não entra em contato direto com o paciente ou com o profissional que estiver administrando o produto. No entanto, um risco potencial de reações de hipersensibilidade não pode ser completamente excluído em indivíduos sensíveis ao látex.

#### **Reações neurológicas**

O uso de antagonistas TNF foi associado a casos raros de novo início ou exacerbação de sintomas clínicos e/ou evidência radiográfica de doenças desmielinizantes, incluindo esclerose múltipla. Deve-se ter cautela ao considerar o uso de **CIMZIA** em pacientes com doenças desmielinizantes do sistema nervoso central recentes ou pré-existentes. Casos raros de distúrbios neurológicos, incluindo convulsões, neurite do nervo craniano, neuropatia periférica e mielite transversa foram relatadas em pacientes tratados com **CIMZIA**; a relação causal de **CIMZIA** permanece incerta.

#### **Reações hematológicas**

Casos raros de pancitopenia, incluindo anemia aplástica foram relatados com antagonistas TNF. Reações adversas do sistema hematológico, incluindo citopenia clinicamente significativa (por exemplo, leucopenia, pancitopenia, trombocitopenia) foram menos frequentemente relatadas com **CIMZIA**. A relação causal desses eventos com o **CIMZIA** permanece incerta.

Embora nenhum grupo de alto risco tenha sido identificado, deve-se ter cautela em pacientes sendo tratados com **CIMZIA** que estejam em curso ou tenham histórico de alterações hematológicas significativas. Recomenda-se aos pacientes que procurem imediatamente orientação médica se houver desenvolvimento de sinais e sintomas sugestivos de discrasia sanguínea ou infecção (por exemplo, febre persistente, hematoma, sangramento, palidez) durante o tratamento com **CIMZIA**. Deve-se considerar a interrupção do tratamento com **CIMZIA** em pacientes com anomalias hematológicas significativas confirmadas.

#### **Uso com drogas biológicas antirreumáticas modificadoras da doença**

Infecções graves foram observadas em estudos clínicos com administração concomitante de anakinra (um antagonista de interleucina-1) e outro antagonista TNF, etanercepte, com nenhum benefício adicional quando comparado ao etanercepte isolado. Um alto risco de infecções graves também foi observado na combinação de antagonistas TNF com abatacept e rituximabe. Em virtude da natureza dos eventos adversos observados com esta terapia combinada, toxicidades similares também podem resultar do uso de **CIMZIA** nessas associações. Portanto, o uso de **CIMZIA** associado com outros fármacos biológicos antirreumáticos modificadores do curso da doença não é recomendado.

#### **Autoimunidade**

Tratamento com **CIMZIA** pode resultar na formação de autoanticorpos e, raramente, no desenvolvimento da síndrome semelhante ao lúpus. Se um paciente desenvolver sintomas sugestivos de síndrome semelhante ao lúpus durante o tratamento com **CIMZIA**, este deve ser descontinuado.

O impacto do tratamento prolongado com **CIMZIA** no desenvolvimento de doenças autoimunes é desconhecido. **CIMZIA** não foi estudado especificamente em populações com lúpus.

#### **Imunizações**

Os pacientes tratados com **CIMZIA** podem ser vacinados, exceto com vacinas vivas ou atenuadas. Não há dados disponíveis na resposta a vacinações ou na transmissão secundária de infecções por vacinas vivas em pacientes recebendo **CIMZIA**. Não administrar vacinas vivas ou atenuadas durante o tratamento com **CIMZIA**.

*CIMZIA®\_bula para o profissional de saúde\_seringa preenchida*



Em um estudo clínico placebo-controlado em pacientes com artrite reumatoide, não foi detectada diferença na resposta de anticorpos entre o tratamento com **CIMZIA** e placebo quando a vacina polissacarídica pneumocócica e a vacina contra a gripe foram administradas concomitantemente com **CIMZIA**. Proporções semelhantes dos pacientes desenvolveram níveis de anticorpos protetores entre o tratamento com **CIMZIA** e com placebo, no entanto, os pacientes tratados com **CIMZIA** e metotrexato concomitante tiveram uma menor resposta humoral em comparação com pacientes tratados com **CIMZIA** isolado. O significado clínico é desconhecido. **CIMZIA** não suprime a resposta imune humoral à vacina pneumocócica ou vacina contra a gripe.

#### **Imunossupressão**

Tendo em conta que o fator de necrose tumoral (TNF) é um mediador da inflamação e um modulador das respostas imunológicas celulares, existe a possibilidade dos antagonistas do TNF, incluindo **CIMZIA**, causarem imunossupressão, afetando as defesas do hospedeiro contra as infecções e doenças malignas.

#### **Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)**

Em um ensaio clínico exploratório que avaliou o uso de outro antagonista do TNF, infliximabe, em pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) moderada a grave, foram descritas mais doenças malignas nos pacientes tratados com infliximabe em comparação com os do grupo de controle, principalmente no pulmão ou cabeça e pescoço. Todos os pacientes tinham história de tabagismo intenso. Deste modo, deve ter-se precaução quando se usar qualquer antagonista do TNF em pacientes com DPOC, assim como em pacientes com risco acrescido para doenças malignas devido à história de consumo intenso de tabaco.

#### **Uso durante a gravidez e lactação**

##### **GRAVIDEZ – Categoria de risco na gravidez: B**

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

##### **- Mulheres com potencial para engravidar**

O uso de contracepção adequada deve ser considerado para mulheres com potencial para engravidar. Para mulheres planejando engravidar, contracepção continuada deve ser considerada durante pelo menos 5 meses após a última administração de **CIMZIA** devido a sua taxa de eliminação, mas a necessidade de tratamento da mulher também deve ser levada em consideração.

##### **- Gravidez**

Dados de mais de 1.300 gestações coletadas prospectivamente expostas a **CIMZIA** com resultados de gravidez conhecidos, incluindo mais de 1000 gestações expostas durante o primeiro trimestre, não indicam um efeito malformativo de **CIMZIA**. Mais dados estão sendo coletados, uma vez que a experiência clínica disponível ainda é muito limitada para concluir que não existe risco aumentado associado à administração de **CIMZIA** durante a gravidez.

Estudos em animais usando um TNF $\alpha$  anti-rato de roedores não revelaram evidências de diminuição da fertilidade ou danos ao feto. No entanto, estes são insuficientes no que diz respeito à toxicidade reprodutiva humana. Devido à inibição do TNF $\alpha$ , **CIMZIA** administrado durante a gravidez pode afetar a resposta imune normal do recém-nascido.

**CIMZIA** deve ser utilizado durante a gravidez somente se claramente necessário.

Estudos não clínicos sugerem nível baixo ou insignificante de transferência placentária de um fragmento Fab homólogo de certolizumabe pegol (sem região Fc).

Em um estudo clínico, 16 mulheres foram tratadas com certolizumabe pegol (200 mg a cada 2 semanas ou 400 mg a cada 4 semanas) durante a gravidez. As concentrações plasmáticas de certolizumabe pegol medidas em 14 lactentes no nascimento estavam Abaixo do Limite de Quantificação (BLQ) em 13 amostras; um foi de 0,042  $\mu$ g/ml com uma proporção de plasma bebê/mãe no nascimento de 0,09%. Na semana 4 e semana 8, todas as concentrações infantis foram BLQ. O significado clínico de níveis baixos de certolizumabe pegol para lactentes é desconhecido. Recomenda-se esperar um mínimo de 5 meses após a última administração de **CIMZIA** à mãe durante a gravidez antes da administração de vacinas vivas ou vivas atenuadas (por exemplo, vacina BCG), a menos que o benefício da vacinação supere claramente o risco teórico da administração de vacinas vivas ou vivas vacinas atenuadas para os lactentes.

##### **- Lactação**

Em um estudo clínico com 17 mulheres amamentando tratadas com **CIMZIA**, uma transferência mínima de certolizumabe pegol do plasma para o leite foi observada. A porcentagem da dose materna de certolizumabe pegol atingindo uma criança durante um período de 24 horas foi estimada em 0,04% a 0,30%. Além disso, como certolizumabe pegol é uma proteína que é degradada no trato gastrointestinal após administração oral, espera-se que a biodisponibilidade absoluta seja muito baixa em lactentes amamentados.

Consequentemente, **CIMZIA** pode ser utilizado durante a amamentação.

**Uso compatível com o aleitamento ou doação de leite humano. O uso desse medicamento não interfere no aleitamento do bebê.**

##### **- Fertilidade**

Efeitos na motilidade dos espermatozoides e a tendência na redução da contagem de espermatozoides em roedores machos foram observados e aparentemente não ocorreu efeito na fertilidade.

*CIMZIA®\_bula para o profissional de saúde\_seringa preenchida*



Em um estudo clínico para avaliar o efeito do certolizumabe pegol em parâmetros de qualidade de sêmen 20 indivíduos saudáveis do sexo masculino foram randomizados para receber uma dose subcutânea única de 400 mg de certolizumabe pegol ou placebo. Durante 14 semanas de acompanhamento, nenhum efeito do tratamento com certolizumabe pegol foi observado sobre os parâmetros de qualidade do sêmen em comparação com placebo.

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

Não foram realizados estudos para verificar os efeitos do certolizumabe pegol sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

### **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

#### **Interação com outros medicamentos**

O tratamento concomitante com metotrexato, corticosteroides, anti-inflamatórios não-esteroidais, analgésicos, análogos do ácido 5-aminosalicílico ou anti-infecciosos, não exerceu efeito na farmacocinética do **CIMZIA**.

A farmacocinética do certolizumabe pegol foi avaliada em um estudo de interação farmacocinética com 16 pacientes com artrite reumatoide que receberam doses fixas de metotrexato (variando de 5 a 17,5 mg/semana). A co-administração de certolizumabe pegol com metotrexato não causou nenhum efeito significativo na farmacocinética do metotrexato, enquanto que a farmacocinética do certolizumabe pegol foi similar a observada previamente em indivíduos saudáveis.

A farmacocinética do metotrexato e seu metabólito 7-hidroxi metotrexato, foi também avaliada em um estudo clínico de segurança e eficácia em pacientes com artrite reumatoide. Apesar do número de pacientes que forneceram amostras para as avaliações farmacocinéticas ter sido pequeno (variando de 8-22 para cada ponto de tempo), não houve evidência de efeito do **CIMZIA** nas concentrações plasmáticas de metotrexato ou 7-hidroxi metotrexato.

#### **Testes laboratoriais**

A interferência com certos testes de coagulação foi detectada em pacientes tratados com **CIMZIA**. O certolizumabe pegol pode causar resultados erroneamente elevados no teste de TTPA em pacientes sem anomalias de coagulação. Este efeito foi observado com os testes anticoagulante de lúpus-PTT (LA) e Automate test STA-PTT (tempo parcial de tromboplastina ativada padrão alvo) da Diagnostica Stago, e os testes HemosIL APTT-SP líquido e HemosIL sílica liofilizada do Instrumentation Laboratory. Outros ensaios de TTPA podem também ser afetados. Não foi observada interferência com os ensaios do tempo de trombina (TT) e TP. Não há evidência de que o tratamento com **CIMZIA** tenha efeito na coagulação in vivo. Deve-se ter cautela na interpretação de resultados anormais de coagulação em pacientes que receberam **CIMZIA**.

### **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

**CIMZIA** deve ser armazenado em geladeira (de 2°C a 8°C). Não congelar. Proteger da luz. Manter a seringa dentro da embalagem para proteger da luz.

Este medicamento tem validade de 24 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.**

**CIMZIA** é apresentado em uma seringa preenchida, contendo uma solução para injeção límpida, incolor a amarelada, especialmente isenta de partículas visíveis.

**Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.**

**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**

**CIMZIA** é administrado por via subcutânea. Os medicamentos parenterais devem ser inspecionados visualmente quanto a partículas e alterações de coloração, antes da administração e sempre que a solução e o recipiente permitirem. **CIMZIA** deve ser descartado caso apresente partículas visíveis ou alterações de coloração.

Para que o paciente ou outra pessoa possa aplicar a injeção de **CIMZIA**, eles precisam ser orientados anteriormente por um profissional de saúde qualificado quanto a técnica apropriada de injeção. A habilidade para administrar **CIMZIA**, por injeções subcutâneas, deve ser verificada para garantir uma administração correta.

Os locais apropriados para a aplicação incluem coxa ou abdômen. Deve-se alternar o local de aplicação e a injeção não deve ser aplicada em áreas onde a pele esteja sensível, machucada, avermelhada ou enrijecida. Quando uma dose de 400 mg é necessária (administrada como 2 injeções subcutâneas de 200 mg cada), as injeções devem ser aplicadas em áreas separadas na coxa ou abdômen.

#### **- Injeção**

*CIMZIA®\_bula para o profissional de saúde\_seringa preenchida*



**CIMZIA** deve ser injetado quando o líquido estiver na temperatura ambiente. Retirar **CIMZIA** do refrigerador. Aguardar 30 minutos até que a seringa atinja a temperatura ambiente. Não aquecer a seringa de qualquer outra forma.

Lavar e enxaguar completamente as mãos.

Verificar se o medicamento na seringa é claro a amarelado e livre de partículas. Uma bolha de ar poderá ser vista, isto é normal. Não é necessário remover bolhas de ar antes da injeção. A injeção de solução com bolhas de ar, por via subcutânea, é inofensiva.

Limpar a área de injeção com os lenços umedecidos em álcool, usando movimentos circulares de dentro para fora.

Remover a capa da agulha, puxando o anel de plástico em direção reta. Tenha cuidado para não tocar a agulha e para não encostá-la em qualquer superfície. Não forçar a agulha.

Injetar imediatamente.

Segurar a seringa com a agulha apontando para baixo.

Delicadamente, segurar com firmeza a área limpa da pele com uma das mãos. Com a outra mão, segurar a seringa em um ângulo de 45° sobre a pele. Com um movimento pequeno e rápido, introduzir toda a agulha na pele.

Pressionar o êmbolo para injetar a solução. Quando a seringa esvaziar, retirar cuidadosamente a agulha da pele, no mesmo ângulo em que foi introduzida. Liberar a pele com a primeira mão. Utilizando um pedaço de gaze, pressionar sobre o local de injeção por alguns segundos. Não esfregar o local de injeção.

Para evitar ferimentos com a agulha, pacientes e profissionais da saúde não devem tentar colocar a tampa de volta na agulha da seringa ou reencapar as agulhas de outra forma. Assegurar que o descarte das agulhas e seringas seja realizado em local adequado e de acordo com os requerimentos.

### **Posologia**

Doença de Crohn, artrite reumatóide, artrite psoriásica, espondiloartrite axial e psoríase em placas

#### **- Dose de indução**

A dose de indução recomendada de **CIMZIA** para pacientes adultos é de 400 mg (administrada como duas injeções de 200 mg cada por via subcutânea) inicialmente (semana 0) e nas semanas 2 e 4.

Na artrite reumatoide e artrite psoriásica, o metotrexato deve ser administrado continuamente durante o tratamento com **CIMZIA** quando apropriado.

#### **- Dose de manutenção**

#### **- Doença de Crohn**

Após a dose de indução, para pacientes que obtiveram resposta clínica, a dose de manutenção recomendada de **CIMZIA** em pacientes adultos com doença de Crohn é de 400 mg a cada quatro semanas.

#### **- Artrite Reumatoide**

Após a dose de indução, a dose de manutenção recomendada de **CIMZIA** para pacientes adultos com artrite reumatoide é de 200 mg a cada duas semanas. Quando a resposta clínica é confirmada, pode ser considerada uma dose de manutenção alternativa de 400 mg cada 4 semanas. O MTX deve ser administrado continuamente durante o tratamento com **CIMZIA** quando apropriado.

Os dados disponíveis sugerem que a resposta clínica é geralmente obtida em 12 semanas de tratamento. A terapêutica contínua deve ser reconsiderada cuidadosamente em pacientes que não demonstram qualquer benefício terapêutico durante as primeiras 12 semanas de tratamento.

#### **- Artrite Psoriásica**

Após a dose de indução, a dose de manutenção recomendada de **CIMZIA** para pacientes adultos com artrite psoriásica é de 200 mg a cada duas semanas ou 400 mg a cada quatro semanas.

O MTX deve ser administrado continuamente durante o tratamento com **CIMZIA** quando apropriado. Os dados disponíveis sugerem que a resposta clínica é geralmente obtida em 12 semanas de tratamento. A terapêutica contínua deve ser reconsiderada cuidadosamente em pacientes que não demonstram qualquer benefício terapêutico durante as primeiras 12 semanas de tratamento.

#### **- Espondiloartrite Axial**

Após a dose de indução, a dose de manutenção recomendada de **CIMZIA** para pacientes adultos com espondiloartrite axial é de 200 mg a cada duas semanas ou 400 mg a cada quatro semanas. Os dados disponíveis sugerem que a resposta clínica é geralmente obtida em 12 semanas de tratamento. A terapêutica contínua deve ser reconsiderada cuidadosamente em pacientes que não demonstram qualquer benefício terapêutico durante as primeiras 12 semanas de tratamento.

Após pelo menos 1 ano de tratamento com **CIMZIA**, em pacientes com remissão sustentada, uma dose de manutenção reduzida de 200 mg a cada 4 semanas pode ser considerada.

#### **- Psoríase em placa**

*CIMZIA®\_bula para o profissional de saúde\_seringa preenchida*



A dose recomendada de **CIMZIA** para pacientes adultos com psoríase em placa é 400 mg a cada 2 semanas. Em pacientes com peso corporal  $\leq 90$ kg pode ser considerada uma dose inicial de 400 mg (nas Semanas 0, 2 e 4) seguida por dose de 200 mg a cada duas semanas (ver seção 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA).

Dados disponíveis em adultos com psoríase em placa sugerem que uma resposta clínica é geralmente atingida dentro de 16 semanas de tratamento. A terapia continuada deve ser reconsiderada cuidadosamente em pacientes que não mostraram evidência de benefício terapêutico dentro das primeiras 16 semanas de tratamento. Alguns pacientes com uma resposta inicial parcial podem subsequentemente melhorar com tratamento continuado acima de 16 semanas.

#### - **Medicação concomitante**

**CIMZIA** pode ser utilizado preferencialmente concomitantemente com fármacos antirreumáticos não biológicos modificadores do curso da doença (DMARDs) ou como monoterapia. Em estudos clínicos registrados de artrite reumatoide, pacientes em tratamento com **CIMZIA** também receberam metotrexato (MTX) concomitante com a dose recomendada de **CIMZIA** de 200 mg a cada duas semanas. Em estudos clínicos de artrite psoriásica e espondiloartrite axial, corticoides orais, DMARDs (metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, hidroxicloroquina (estudos clínicos de espondiloartrite axial apenas) e AINEs foram permitidos como terapia concomitante.

#### - **População Pediátrica (menores de 18 anos)**

A segurança e a eficácia em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

#### - **Idosos**

Não é necessário ajuste de dose. A análise farmacocinética da população não mostrou efeito da idade. Deve-se ter cautela no tratamento de pacientes idosos devido a maior incidência de infecções na população idosa em geral.

#### - **Insuficiência Renal e Hepática**

**CIMZIA** não foi estudado nessa população de pacientes. Existem dados insuficientes para fornecer recomendação de dose.

### 9. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

As reações adversas mais graves observadas em estudos clínicos de **CIMZIA** foram infecções graves, malignidades e insuficiência cardíaca.

Em ensaios controlados, antes da comercialização, de todas as populações de pacientes, agruparam-se as reações adversas mais comuns ( $\geq 8\%$ ), que foram infecções respiratórias superiores (18%), rash cutâneo (9%) e infecções do trato urinário (8%).

#### **Doença de Crohn**

Em estudos controlados e não controlados da Doença de Crohn, 1564 indivíduos receberam **CIMZIA** em alguns níveis de dose e outros 1350 indivíduos receberam 400 mg de **CIMZIA**.

Durante os estudos clínicos controlados, a porção de pacientes com eventos adversos sérios foi 10,8% para **CIMZIA** e 8,6% para placebo.

As reações adversas mais comuns (ocorreram em  $\geq 5\%$  para pacientes tratados com **CIMZIA** e com alta incidência em comparação ao placebo) em estudos clínicos controlados com **CIMZIA** foram infecções do trato respiratório superior (18,9% **CIMZIA**, 12,4% placebo), tais como nasofaringite (11,1% **CIMZIA** e 6,7% placebo), infecções do trato respiratório superior (3,5% **CIMZIA** e 2,9% placebo) e faringite (1,7% **CIMZIA**, 0,8% placebo); náusea (8% **CIMZIA** e 6,7% placebo), infecção do trato urinário (5,6% **CIMZIA** e 5,5% placebo), dor abdominal (9,3% **CIMZIA** e 8,8% placebo), artralgia (6,7% **CIMZIA** e 3,9% placebo) e cefaleia (14,8% **CIMZIA** e 13,8% placebo).

A proporção de pacientes que descontinuaram o tratamento decorrente de reações adversas nos estudos clínicos controlados foi 11,3% para **CIMZIA** e 12,6% para placebo. Nos estudos clínicos controlados as reações adversas mais comuns, conduzindo a descontinuação de **CIMZIA** (pelo menos 2 pacientes e com maior incidência que o placebo) foram diarreia (0,5% **CIMZIA** e 0,2% placebo), dor abdominal (0,9% **CIMZIA** e 0,4% placebo) e náusea (0,4% **CIMZIA** e 0,2% placebo).

As reações adversas mais frequentes em ensaios clínicos da doença de Crohn foram descritos acima. Outras reações adversas graves ou significativas relatadas em estudos controlados e não controlados na

Doença de Crohn e outras doenças, que ocorrem em pacientes que receberam **CIMZIA** em doses de 400 mg ou de outras doses incluem:

- Distúrbios no sistema sanguíneo e linfático: anemia, leucopenia, linfadenopatia, pancitopenia e trombocitopenia;
- Cardiopatias: angina de peito, arritmias, fibrilação atrial, insuficiência cardíaca, doença cardíaca hipertensiva, infarto do miocárdio, isquemia do miocárdio, derrame pericárdico, pericardite, derrame e ataque isquêmico transitório;
- Afecções oculares: neurite óptica, hemorragia da retina e uveíte;
- Desordens gerais e alterações no local de administração: reações de sangramento e no local da injeção;
- Afecções hepatobiliares: elevação das enzimas hepáticas e hepatite;
- Doenças do sistema imunitário: Alopecia totalis;
- Alterações psiquiátricas: ansiedade, transtorno bipolar e tentativa de suicídio;
- Doenças renais e urinárias: síndrome nefrótica e insuficiência renal;
- Sistemas reprodutivos e mama: distúrbio menstrual;
- Tecidos cutâneos e subcutâneos: dermatite, eritema nodoso, e urticária;
- Vasculopatias: tromboflebite e vasculite.

#### **Artrite Reumatoide**

*CIMZIA®\_bula para o profissional de saúde\_seringa preenchida*



**CIMZIA** foi estudado em 4049 pacientes com artrite reumatoide em estudos abertos e controlados.

Em estudos placebo-controlados, pacientes recebendo **CIMZIA** tiveram aproximadamente 4 vezes maior duração da exposição comparada ao grupo placebo. Essa diferença na exposição está principalmente relacionada à maior probabilidade de descontinuação antecipada dos pacientes no placebo. Adicionalmente, os estudos RA-I e RA-II tiveram descontinuação obrigatória dos pacientes não respondedores na semana 16, a maioria dos quais foi tratada com placebo.

Durante estudos clínicos controlados, a proporção de pacientes com eventos adversos sérios foi 8,8% para **CIMZIA** e 5,4% para placebo.

Os eventos adversos mais comuns relatados nos estudos clínicos controlados pertenciam ao sistema de classe de órgãos de infecções e infestações, relatados em 14,4% dos pacientes de **CIMZIA** e 8,0% dos pacientes com placebo, desordens de modo geral e condições do local de administração, relatados em 8,8% dos pacientes de **CIMZIA** e 7,4% dos pacientes no placebo e alterações da pele e tecido subcutâneo, relatados em 7,0% dos pacientes de **CIMZIA** e 2,4% dos pacientes no placebo.

A proporção de pacientes que descontinuou o tratamento decorrente de reações adversas nos estudos clínicos controlados foi 2,8% para pacientes tratados com **CIMZIA** e 1,0% para pacientes tratados com placebo. As reações adversas mais comuns que levaram a descontinuação de **CIMZIA** foram tuberculose (0,3%), pirexia, urticária e pneumonia (0,2%).

**CIMZIA** em combinação com MTX foi estudado em 879 pacientes com AR virgens de tratamento com DMARDs em um estudo clínico controlado de placebo + MTX (C-EARLY) por 52 semanas. O perfil de segurança para os pacientes com AR virgens de tratamento com DMARDs tratados com **CIMZIA** foi consistente com o perfil de segurança observado em outros estudos para artrite reumatoide.

#### **Artrite Psoriásica**

**CIMZIA** foi estudado em 409 pacientes com artrite psoriásica no estudo clínico PsA001 por mais de 4 anos, que incluiu uma fase placebo controlada de 24 semanas seguida por um período dose cego de 24 semanas e um período de tratamento aberto de 168 semanas. O perfil de segurança para os pacientes com artrite psoriásica tratados com **CIMZIA** foi consistente com o perfil de segurança em artrite reumatóide e experiências anteriores com **CIMZIA**.

#### **Espondiloartrite Axial**

**CIMZIA** foi inicialmente estudado em 325 pacientes com espondiloartrite axial (incluindo espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não radiográfica) no estudo clínico AS001 por mais de 4 anos, que incluiu uma fase placebo controlada de 24 semanas seguida por um período dose cego de 24 semanas e um período de tratamento aberto de 156 semanas. **CIMZIA** foi subsequentemente estudado em 317 pacientes com espondiloartrite axial não radiográfica em um estudo placebo controlado por 52 semanas (AS0006). **CIMZIA** foi também estudado em pacientes com espondiloartrite axial (incluindo espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não radiográfica) em um estudo clínico de 96 semanas, que incluiu uma fase de 48 semanas, aberto, run-in (N=736) seguido por uma fase placebo-controlada de 48 semanas (N=313) para pacientes em remissão sustentada (C-OPTIMISE). **CIMZIA** também foi estudado em um estudo aberto de 96 semanas em 89 pacientes com espondilite axial com histórico documentado de exacerbações de uveíte anterior. Nos 4 estudos, o perfil de segurança para estes pacientes foi consistente com o perfil de segurança em artrite reumatóide e experiências anteriores com **CIMZIA**.

#### **Psoríase em placa**

**CIMZIA** foi estudado em 1.112 pacientes com psoríase em estudos controlados e abertos (Fase II e Fase III) por até 3 anos. O programa de Fase III incluiu uma fase controlada por placebo de 16 semanas, incluindo uma fase controlada por comparador ativo de 12 semanas em um dos estudos de 3 anos, seguido por um período de dose cega de 32 semanas e um período de tratamento aberto de 96 semanas. O perfil de segurança a longo prazo de **CIMZIA** 400 mg a cada 2 semanas e **CIMZIA** 200 mg a cada 2 semanas foi similar e consistente com a experiência prévia de **CIMZIA**.

Durante os estudos clínicos Fase II e Fase III controlados durante a Semana 16, a proporção de pacientes com reações adversas sérias foi 3,5% com **CIMZIA** e 3,7% com placebo.

As reações adversas mais comuns reportadas nos estudos clínicos controlados durante a Semana 16 pertenceram à classificação de Infecções e Infestações, reportadas em 6,1% dos pacientes utilizando **CIMZIA** e 7% dos pacientes utilizando placebo. Distúrbios gerais e reações no local da aplicação foram reportados em 4,1% dos pacientes utilizando **CIMZIA** e em 2,3% dos pacientes utilizando placebo e distúrbios na pele e tecidos subcutâneos foram reportados em 3,5% dos pacientes utilizando **CIMZIA** e 2,8% dos pacientes utilizando placebo. A proporção de pacientes que descontinuaram o tratamento devido a reações adversas foi 0,9% para pacientes tratados com **CIMZIA** e 0,9% para pacientes tratados com placebo.

A tabela 19 lista as reações adversas relatadas em estudos clínicos e experiência pós-comercialização.

Dentro do sistema de classe de órgãos, pelo menos a possibilidade de causa de reações adversas relatadas para o certolizumabe pegol foram listadas dentro da frequência (número esperado de pacientes que experimentaram a reação), utilizando as seguintes categorias: muito comum  $\geq 1/10$ ; comum  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ; incomum  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ; rara  $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ; muito rara  $< 1/10000$ , não conhecida (não pode ser estimada pelos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

**Tabela 19** – Reações adversas do medicamento nos estudos clínicos e na experiência pós-comercialização



<b>Órgão do Sistema de Classe</b>	<b>Frequência</b>	<b>Reações adversas a drogas</b>
Infecções e infestações	comum	Infecção bacteriana (incluindo tuberculose (pulmonar, extrapulmonar e disseminada) e abscessos), infecções virais (incluindo herpes, papilomavirus, influenza)
	incomum	Infecções fúngicas (incluindo oportunistas), sepsis (incluindo falência múltipla dos órgãos)
Neoplasias benignas, maligna e inespecífica (incluindo cistos e pólipos)	incomum	Tumor em órgão sólido, tumor gastrointestinal, tumor benigno e cistos (incluindo papiloma cutâneo)
	rara	Malignidades do sistema linfático e sanguíneo, melanoma, câncer de pele não melanoma, lesões pré-cancerígenas (incluindo leucoplaquia oral, nevo melanocítico)
Desordens no sistema sanguíneo e linfático	comum	Desordens eosinofílicas, leucopenia (incluindo linfopenia e neutropenia)
	incomum	Anemia, trombocitopenia, leucocitose, linfadenopatia, trombocitose
	rara	Pancitopenia, esplenomegalia, eritrocitose, morfologia anormal das células brancas
Desordens do sistema imune	incomum	Vasculites, lúpus eritematoso, hipersensibilidade ao medicamento, psoríase e condições relacionadas, desordens alérgicas, auto-anticorpos positivos
	rara	Edema angioneurótico, sarcoidose, doença do soro, paniculite (incluindo eritema nodoso)
Desordens endócrinas	rara	Desordens de tireoide
Desordens do metabolismo e nutricional	incomum	Desequilíbrio eletrolítico, dislipidemia, desordens do apetite, mudança de peso
	rara	Alterações na glicose do sangue, hipoalbuminemia, hipoproteinemia, hemossiderose
Desordens Psiquiátricas	incomum	Ansiedade e desordens do humor (incluindo sintomas associados)
	rara	Atentado suicida, delírio, comprometimento mental, agressão
Desordens no sistema nervoso	comum	Dor de cabeça (incluindo enxaqueca), anormalidade sensorial
	incomum	Neuropatia periférica, tonturas, tremor
	rara	Desordens de desmielinização (incluindo neurite do nervo craniano), convulsão, desordens extrapiramidais, neuralgia do trigêmeo, prejuízo da coordenação ou equilíbrio, disfonia, faces congeladas, desordens do sono
Desordens oculares	incomum	Desordens visuais (incluindo diminuição da visão), inflamação de olhos e pálpebras, desordens lacrimais
Desordens do sistema auditivo e labirinto	incomum	Zumbido e vertigem
	rara	Perda da audição
Desordens cardíacas	incomum	Desordem isquêmica da artéria coronariana (incluindo infarto do miocárdio e angina pectoris), arritmias (incluindo fibrilação atrial), palpitação
	rara	Cardiomiopatia (incluindo falência cardíaca), pericardite, bloqueio de condução
Desordens vasculares	incomum	Hemorragia ou sangramento (em qualquer local), hipercoagulação (incluindo embolismo pulmonar, tromboflebite), síncope, hipotensão, hipertensão, edema (incluindo periférico e facial), equimose (incluindo hematoma e petéquias)
	rara	Choque, acidente vascular cerebral, arteriosclerose, fenômeno de Raynaud, livedo reticular, telangiectasia
Desordens respiratórias, torácica e do mediastino	incomum	Efusão pleural (e sintomas relacionados), asma e sintomas relacionados, dispneia, congestão e inflamação do trato respiratório, tosse
	rara	Doença pulmonar intersticial, pneumonite, úlcera nasal



Órgão do Sistema de Classe	Frequência	Reações adversas a drogas
Desordens gastrointestinais	comum	Náusea e vômito
	incomum	Sinais e sintomas da doença de Crohn (incluindo estenose), ulceração e perfuração gastrointestinal, inflamação do trato gastrointestinal (em qualquer porção), dispepsia, estomatite, distensão abdominal, ressecamento orofaríngeo
	rara	Obstrução intestinal, ascite, odinofagia, fissura anal, hipermotilidade
Desordens hepatobiliares	comum	Hepatite (incluindo aumento das enzimas hepáticas)
	incomum	Hepatopatia (incluindo cirrose), colestasia, aumento da bilirrubina sanguínea
	rara	Colelitíase
Desordens da pele e tecidos subcutâneos	comum	Rash
	incomum	Alopecia, dermatites e eczema, desordens da glândula sudorípara, fotossensibilidade, desordens de unhas e cutículas, acne, ressecamento da pele
	rara	Dermatose neutrofilica febril aguda, esfoliação e descamação da pele, condições bolhosas, úlcera de pele, rosácea, pitíriase rósea, estria, descoloração da pele, desordens na textura capilar, Síndrome de Stevens-Johnson*, eritema multiforme*, reações liquenoides
Desordens de músculo esquelético, tecido conjuntivo e ossos	incomum	Artrite, aumento da creatinina fosfoquinase sanguínea, desordens musculares
	rara	Tendinoses
Desordens renal e urinária	incomum	Insuficiência renal, sangue na urina, nefrolitíase, sintomas na bexiga e uretra, uroanálise anormal
	rara	Nefropatia (incluindo nefrite)
Gravidez, puerpério e condições pré-natais	rara	Aborto espontâneo
Desordens do sistema reprodutor e mamário	incomum	Desordens do ciclo menstrual e sangramento uterino (incluindo amenorreia), desordens mamárias
	rara	Azoospermia, balanite, corrimento vaginal e disfunção sexual
Desordens gerais e condições do local de administração	comum	Pirexia, dor (em qualquer local), astenia, prurido (em qualquer local), reação no local de injeção
	incomum	Fístula (em qualquer local), calafrios, sintomas de gripe, percepção de temperatura alterada, suor noturno, rubor
Investigações	incomum	Aumento da fosfatase alcalina no sangue, prolongamento do tempo de coagulação
	rara	Aumento do ácido úrico do sangue
Lesões, envenenamento e procedimentos de complicações	incomum	Lesões de pele, cicatrização deficiente

\*A relação causal com **CIMZIA** não está estabelecida, porém, estes eventos são conhecidos como efeito dos antagonistas TNF

### Infeções

A incidência de infecções em estudos controlados na doença de Crohn foi de 38,6% para pacientes tratados com **CIMZIA** e 30,6% para os pacientes tratados com placebo. As infecções consistiram, primariamente, de infecções do trato respiratório superior (18,9% para **CIMZIA** e 12,4% para placebo). A incidência de infecções graves durante os estudos clínicos controlados foi de 2,6% para os pacientes tratados com **CIMZIA** e 1,3% para os pacientes tratados com placebo. As infecções graves observadas incluíram infecções bacterianas e virais, pneumonia e pielonefrite.

A incidência de novos casos de infecções em estudos clínicos controlados em artrite reumatoide foi de 1,03 por paciente/ano para todos os pacientes tratados com **CIMZIA** e 0,92 por paciente/ano para pacientes tratados com placebo. As infecções consistiram primariamente em infecções do trato respiratório superior, infecções por herpes, infecções do trato urinário e infecções do trato respiratório inferior. Nos estudos clínicos controlados de artrite reumatoide houve mais casos novos de infecções graves nos grupos tratados com **CIMZIA** (0,07 por paciente/ano para todas as doses) em comparação ao grupo placebo (0,02 por paciente/ano). As infecções graves mais frequentes incluíram pneumonia e tuberculose, não há evidência de aumento do risco de infecções com a exposição continuada ao longo do tempo.

A taxa de incidência de novos casos de infecção em estudos clínicos controlados para a psoríase foi 1,37 por paciente/ano para todos os pacientes tratados com **CIMZIA** e 1,59 por paciente/ano para pacientes tratados com placebo. As infecções consistiram primariamente em infecções do trato respiratório superior e infecções virais (incluindo infecções por herpes). A incidência de infecções graves foi 0,02 por paciente/ano em pacientes tratados com **CIMZIA**. Nenhuma infecção grave foi reportada pelos pacientes que fizeram uso de placebo. Não existe evidência de um risco aumentado de infecções com a exposição continuada ao longo do tempo.

*CIMZIA®\_bula para o profissional de saúde\_seringa preenchida*



Em estudos clínicos completos e em andamento de todas as indicações incluindo 5118 pacientes tratados com **CIMZIA**, a taxa em geral de tuberculose foi de aproximadamente 0,61 por 100 pacientes anuais em todas as indicações. A maioria dos casos ocorreu em países com altas taxas endêmicas de tuberculose. Relatórios incluem casos de tuberculose pulmonar, extrapulmonar e disseminada. Casos de infecções oportunistas foram também relatados nesses estudos clínicos. Alguns casos de tuberculose e infecções oportunistas foram fatais.

### **Malignidades e desordens linfoproliferativas**

Em porções controladas de estudos clínicos de alguns antagonistas TNF, mais casos de malignidades foram observados entre pacientes que receberam antagonistas TNF comparados aos pacientes controles. Durante porções fechadas e abertas dos estudos clínicos de **CIMZIA** para Doença de Crohn e outras de doenças, malignidades (excluindo câncer de pele não melanoma) foram observadas na taxa (95% do intervalo de confiança) de 0,5 (0,4; 0,7) por 100 pacientes anuais entre 4650 pacientes tratados com **CIMZIA** versus uma taxa de 0,6 (0,1; 1,7) por 100 pacientes anuais entre 1319 pacientes tratados com placebo. O tamanho do grupo controle e a duração limitada das porções controladas dos estudos exclui a capacidade de tirar conclusões robustas.

Em estudos clínicos fase III controlados e abertos para psoríase, malignidades (excluindo-se câncer de pele não melanoma) foram observadas com uma taxa de incidência (intervalo de confiança de 95%) de 0,45 (0,22, 0,82) por 100 pacientes-ano entre 995 pacientes tratados com **CIMZIA**.

Em porções controladas dos estudos clínicos de todos os antagonistas TNF, mais casos de linfoma tem sido observados entre os pacientes recebendo antagonistas TNF comparados aos pacientes controles. Em estudos controlados de **CIMZIA** para a doença de Crohn e outro de investigação de uso, houve um caso de linfoma entre os 2,657 pacientes tratados com **CIMZIA** e um caso de linfoma entre os 1,319 pacientes tratados com placebo.

Nos estudos clínicos de **CIMZIA** para artrite reumatoide (placebo-controlados e abertos), um total de cinco casos de linfoma foi observado entre os 4049 pacientes. Pacientes com artrite reumatoide, particularmente aqueles com doença altamente ativa, apresentam maior risco para o desenvolvimento de linfoma.

As taxas em estudos clínicos para **CIMZIA** não podem ser comparadas às taxas de ensaios clínicos de outros antagonistas TNF e não podem prever as taxas observadas quando **CIMZIA** é utilizado em uma ampla população de pacientes. Pacientes com doença de Crohn que requerem uma exposição crônica a terapias imunossupressoras podem estar em maior risco do que a população em geral para o desenvolvimento de linfoma, mesmo na ausência de tratamento com antagonistas TNF. Um caso de linfoma também foi observado em estudo clínico fase III para artrite psoriásica. Um caso de linfoma também foi observado no estudo clínico fase III para artrite psoriásica.

### **Insuficiência cardíaca**

Nos estudos clínicos abertos e placebo-controlados, casos novos ou o agravamento da insuficiência cardíaca foram relatados por pacientes tratados com o **CIMZIA**. A maioria destes casos foi de leve a moderado e ocorreu durante o primeiro ano de exposição.

### **Imunogenicidade**

Os dados abaixo refletem o percentual de pacientes cujos resultados dos testes foram considerados positivos para anticorpos para o certolizumabe pegol em um ensaio ELISA e são altamente dependentes da sensibilidade e especificidade desse ensaio. A incidência de positividade observada do anticorpo (incluindo anticorpos neutralizadores) nos ensaios é altamente dependente de vários fatores, incluindo a sensibilidade e especificidade do ensaio, a metodologia do ensaio, manipulação das amostras, tempo de coleta da amostra, medicações concomitantes e doenças ocultas. Por estas razões, a comparação da incidência de anticorpos para o certolizumabe pegol com a incidência de anticorpos para outros produtos pode ser errônea.

- Doença de Crohn

A porcentagem total dos pacientes anticorpo positivo foi de 8% para os pacientes continuamente expostos ao **CIMZIA**, sendo que aproximadamente 6% foram neutralizados in vitro. Nenhuma correlação aparente de desenvolvimento de anticorpo e eficácia foi observada quando **CIMZIA** foi administrado de acordo com o regime de dose recomendado. Pacientes tratados concomitantemente com imunossupressores possuíram uma taxa mais baixa de desenvolvimento de anticorpos do que pacientes que não receberam imunossupressores no início do estudo (3% e 11%, respectivamente).

- Artrite Reumatoide

A porcentagem total de pacientes com anticorpos para **CIMZIA**, detectáveis em pelo menos uma ocasião foi de 9,6% nos ensaios placebo-controlados para artrite reumatoide. Aproximadamente, um terço dos pacientes anticorpo positivo possuíam anticorpos com atividades neutralizantes in vitro. Pacientes tratados concomitantemente com imunossupressores (MTX) tinham uma taxa mais baixa de desenvolvimento de anticorpo do que os pacientes que não receberam imunossupressores no início do estudo. A formação de anticorpos foi associada a uma concentração plasmática do medicamento diminuída e em alguns pacientes eficácia reduzida.

- Artrite Psoriásica

A porcentagem total de pacientes com anticorpos detectáveis para **CIMZIA** em pelo menos uma ocasião, até a semana 24 foi de 11,7% no estudo de fase III controlado com placebo em pacientes com artrite psoriásica. A formação de anticorpos foi associada a uma concentração plasmática do medicamento diminuída. O número de pacientes com anticorpos anti-**CIMZIA** neste estudo foi muito pequeno para fazer uma avaliação válida do impacto da formação de anticorpos sobre a eficácia.

- Psoríase em placa

*CIMZIA®\_bula para o profissional de saúde\_seringa preenchida*



Nos estudos fase III, placebo e ativo-controlados, a porcentagem de pacientes que foram positivos para os anticorpos anti-certolizumabe pegol em pelo menos uma ocasião durante o tratamento até a Semana 48 foi de 8,3% (22/265) e 19,2% (54/281) para **CIMZIA** 400 mg a cada 2 semanas e **CIMZIA** 200 mg a cada duas semanas, respectivamente. Nos estudos CIMPASI-1 e CIMPASI-2 60 pacientes apresentaram anticorpos positivos, 27 desses pacientes foram avaliados para neutralizar os anticorpos e testados positivamente. A positividade do anticorpo anti-certolizumabe foi associada com uma concentração plasmática da droga diminuída e em alguns pacientes com eficácia reduzida.

#### Espondiloartrite axial

A porcentagem total de pacientes com anticorpos detectáveis para **CIMZIA** em pelo menos uma ocasião a partir da Semana 24 foi 4,4% no estudo placebo controlado fase III – AS001 – em pacientes com espondiloartrite axial (subpopulações espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não radiográfica). A formação de anticorpos foi associada com uma concentração diminuída do medicamento no plasma. O número de pacientes com anticorpos para **CIMZIA** neste estudo foi muito pequeno para que fosse realizada uma avaliação válida do impacto da formação de anticorpos na eficácia.

#### AS0006 e C-OPTIMISE

Um ensaio mais sensível e tolerante foi utilizado pela primeira vez no estudo AS0006 (e mais tarde no também no estudo C-OPTIMISE), resultando em uma proporção maior de amostras que mensuraram os anticorpos de certolizumabe pegol e então uma maior incidência de pacientes foi classificada com anticorpo positivo. No estudo AS0006 a maior incidência de pacientes que foram anticorpo positivo para certolizumabe pegol foi 97% (248/255 pacientes). Dentre esses pacientes anticorpo positivo, somente as maiores titulações foram associadas com certolizumabe pegol reduzidos nos níveis plasmáticos. No entanto, nenhum impacto na eficácia foi observado em pacientes com altas titulações de anticorpo. Dos pacientes que eram anticorpo positivo anti-certolizumabe pegol em qualquer momento, cerca de 22% (54/248) tinham anticorpos classificados como neutralizantes.

Resultados similares foram vistos no estudo C-OPTIMISE. Os resultados do estudo C-OPTIMISE também indicaram que uma redução da dose de **CIMZIA** 200 mg a cada 4 semanas não alteraram os achados relacionados a imunogenicidade. O estado de neutralização dos anticorpos no estudo C-OPTIMISE não foi avaliado.

#### Auto-anticorpos

Nos estudos clínicos da doença de Crohn, 4% dos pacientes tratados com **CIMZIA** e 2% dos pacientes tratados com placebo que tiveram títulos basais de FAN negativos desenvolveram títulos positivos durante o estudo.

Nos ensaios clínicos dos antagonistas TNF, incluindo **CIMZIA**, em pacientes com artrite reumatoide, alguns pacientes desenvolveram FAN. No acompanhamento dos estudos clínicos placebo-controlados e aberto para artrite reumatoide e doença de Crohn, foram relatados casos incomuns de síndrome semelhante ao lúpus. O impacto de um tratamento a longo prazo com **CIMZIA** no desenvolvimento de doenças autoimunes é desconhecido.

#### Reações de hipersensibilidade

Os seguintes sintomas que podem ser compatíveis com reações de hipersensibilidade foram relatados após a administração de **CIMZIA** a pacientes: angioedema, dermatite alérgica, urticária, dispneia, rubor, hipotensão, reações no local de injeção, mal-estar, febre, rash, doença do soro e síncope (vasovagal).

**Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

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

#### 10. SUPERDOSE

A dose máxima tolerada de certolizumabe pegol não foi estabelecida. Doses subcutâneas de até 800 mg e doses intravenosas de 20 mg/kg, foram administradas sem evidências de reações adversas graves. Em casos de superdosagem é recomendado que o paciente seja monitorado cuidadosamente para quaisquer efeitos ou reações adversas e deve-se instituir imediatamente tratamento sintomático apropriado.

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

#### III) DIZERES LEGAIS

Registro: 1.2361.0087

Produzido por:  
Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG  
Langenargen - Alemanha

Importado e Registrado por:  
UCB Biopharma Ltda  
São Paulo - SP  
C.N.P.J.: 64.711.500/0001-14

**USO SOB PRESCRIÇÃO  
VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO**

☎ SAC 0800 016 66 13  
✉ [ucbcares.br@ucb.com](mailto:ucbcares.br@ucb.com)

*CIMZIA®\_bula para o profissional de saúde\_seringa\_preenchida*



R11\_Julho/2024



\* Referências utilizadas no item 2 - Resultados de eficácia:

Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum* 1998;41:778-99.

Dougados M, Smolen JS. Pharmacological management of early rheumatoid arthritis - Does combination therapy improve outcomes? *J Rheum* 2002;29(suppl 66):20-26.

Jacobsson LTH, Turesson C, Nilsson J-A, et al. Treatment with TNF blockers and mortality risk in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:670-675.

Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Burmester GR, Sieper J, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2007. *Ann Rheum Dis* 2007;66:2-22.

Feldmann M, Brennan FM, Foxwell BMJ, Mauini RN. The role of TNF alpha and IL-1 in rheumatoid arthritis. *Curr Dir Autoimmun* 2001;3:88-199.

Food and Drug Administration Guidance for Industry. Bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products-General considerations. US Dept. of Health and Human Services, Center for Drug Evaluation and Research, Revision 1, Mar 2003.

Van der Heijde D. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. *J Rheumatol* 2000; 27: 261-63.

Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31:315-324.

Van der Heijde D, et al. Presentation and analysis of data on radiographic outcome in clinical trials. *Arthritis Rheum* 2005;51(1):49-60.

Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, et al. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. *Arthritis Rheum*. 2003 Jan;48(1):54- 8.

Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM. Mortality in rheumatoid arthritis: Have we made an impact in 4 decades? *J Rheumatol* 1999;26:2529-33.

Krause D, Schleusser B, Herborn G, Rau R. Response to methotrexate treatment is associated with reduced mortality in patients with severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43(1):14-21.

Sihvonen S, Korpela M, Laippala P, Mustonen J, Pasternack A. Death rates and causes of death in patients with rheumatoid arthritis: a population-based study. *Scand J Rheumatol* 2004; 33:221-27.

Symmons DP, Jones MA, Scott DL, Prior P. Long term mortality outcome in patients with rheumatoid arthritis: early presenters continue to do well. *J Rheumatol* 1998; 25(6):1072-7.

Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, Fries JF, Bloch DA, Williams CA et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37(4):481-94.

Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon W.M, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls. *Arthritis Rheum* 2002;46(9):2287-93.

Franklin J, Lunt M, Bunn D, Symmons D, Silman A. Risk and predictors of infection leading to hospitalization in a large primary-care-derived cohort of patients with inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:308-12.

Dixon WG, Watson K, Lunt M, et al; for British Society for Rheumatology Biologics Register Control Centre Consortium. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2006; 54(8):2368-2376.

Curtis JR, Patkar N, Xie A, Martin C, et al. Risk of serious infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor  $\alpha$  antagonists. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1125-1133.

Wolfe F, Michaud K. Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy: Analyses from a large US observational study. *Arthritis Rheum* 2007;56(9):2886-95.

Setoguchi S, Solomon DH, Weinblatt M, et al. Tumor necrosis factor antagonist use and cancer in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54(9):2757- 2764.

CIMZLA®\_bula para o profissional de saúde\_seringa preenchida



- Askling J, Forel CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N et al. Risk of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumor necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1421-1426.
- Wolfe F, Michaud K. The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy on the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis in 19,562 patients during 89,710 person-years of observation. *Arthritis Rheum* 2007;56(5):1433-9.
- Askling J, Forel CM, Baecklund E, et al. Hematopoietic malignancies in rheumatoid arthritis: Lymphoma risk and characteristics following TNF-antagonists. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1414-1420.
- GLOBOCAN 2002 [database online]. Lyons, France: International Agency for Research on Cancer; 2005.
- Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) [database online]. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2007. Globocan database.
- Haraoui B, Keystone E. Musculoskeletal manifestations and autoimmune disease related to new biological agents. *Curr Opin Rheum* 2006;18:96-100.
- Choi HK, Hernan MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 2002;359:1173-77.
- Breedveld FC, Kalden JR. Appropriate and effective management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 627-633.
- Brennan A, Bansback N, Nixon R, Madan J, Harrison M, Watson K, Symmons D. Modelling the cost effectiveness of TNF-alpha antagonists in the management of rheumatoid arthritis: results from the British Society of Rheumatology Biologics Registry. *Rheumatology* 2007;46:1345-54.
- Spalding JR, Hay J. Cost effectiveness of Tumour necrosis factor-alpha inhibitors as first-line agents in rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics* 2006;24(12):1221-32.
- Aletaha D, Funovits J, Keystone E, Smolen J. Disease activity early in the course of treatment predicts response to therapy after one year in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum.* 2007;56:3226-35.
- Conti F, Ceccarelli F, Marocchi E, Magrini L, Spinelli F, Spadaro A, et al. Switching tumour necrosis factor alpha antagonists in patients with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: an observational study over a 5-year period. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1393-7.
- Gladman, DD. Mortality in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2008; 26(5 Suppl 51):S62-5.
- Haraoui B, Keystone E. Musculoskeletal manifestations and autoimmune disease related to new biological agents. *Curr Opin Rheumatol.* 2006;18:96-100.
- Kavanaugh A, van der Heijde D, McInnes I, Krueger G, Gladman D, Gómez Reino J, et al. Golimumab, a human TNF alpha antibody, administered every 4 weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Clinical efficacy, radiographic, and safety findings through 1 year of the randomized, placebo controlled, GO REVEAL® study. *Arthritis Rheum.* 2012 Feb 29. doi: 10.1002/art.34436. [Epub ahead of print].
- Saad A, Ashcroft D, Watson K, Hyrich K, Noyce P, Symmons D. Persistence with anti-tumour necrosis factor therapies in patients with psoriatic arthritis: observational study from The British Society of Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Res Ther.* 2009;11:R52. Epub 2009 Apr 08.
- Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Criteria of the classification of spondyloarthropathies. *Ver Rhum Mal Osteoartic.* 1990;57:85-9. Available upon request.
- Aydin SZ, Maksymowych WP, Bennett AN, McGonagle D, Emery P, Marzo-Ortega H. Validation of the ASAS criteria and definition of a positive MRI of the sacroiliac joint in a inception cohort of axial spondyloarthritis followed up for 8 years. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:56-60.
- Barkham N, Keen HI, Coates LC, O'Connor P, Hensor E, Fraser AD, et al. Clinical and imaging efficacy of infliximab in HLA-B27-Positive patients with Magnetic Resonance Imaging-determined early sacroiliitis. *Arthritis Rheum.* 2009;60:946-54.
- Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A, Sieper J. Prevalence of spondyloarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum.* 1998;41:58-67.
- Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, Boehm H, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:896-904.
- Dougados M, d'Agostino MA, Benessiano J, Berenbaum F, Breban M, Claudepierre P, et al. The DESIR cohort: a 10-year follow-up of early inflammatory back pain in France: study design and baseline characteristics of the 708 recruited patients. *Joint Bone Spine.* 2011;78:598-603.
- Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondyloarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum.* 1991;34:1218-27.
- Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, van der Linden S, Braun J. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2003;23:61-6.



Gran JT, Husby G, Hordvik M. Prevalence of ankylosing spondylitis in males and females in a young middle-aged population of Tromsø, northern Norway. *Ann Rheum Dis.* 1985;44:359-67.

Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, Heldmann F, Wong RL, Kupper H, et al. Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: results of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two. *Arthritis Rheum.* 2008;58:1981-91.

Haraoui B, Keystone E. Musculoskeletal manifestations and autoimmune disease related to new biological agents. *Curr Opin Rheumatol.* 2006;18:96-100.

Haroon N, Inman RD, Leach TJ, Weisman MH, Ward MM, Reveille JD, et al. Anti-TNF Therapy Slows Radiographic Progression of Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2012;64 (Suppl 10):S339-40.

Hatzara C, Hadziyannis E, Kandili A, Tsirikla S, Minopetrou M, Georgiopoulos G, et al. Frequent conversion of tuberculosis screening tests during anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatic diseases. *Arthritis Rheum.* 2012;64 (Suppl 10):S695.

Lee W, Reveille D, Weisman M. Women with ankylosing spondylitis: A review. *Arthritis Rheum.* 2008;59:449-54.

Molto A, Paternotte S, Comet D, Hacquard-Bouder C, Rudwaleit M, Claudepierre P, et al. Performances of the ASAS axial spondyloarthritis criteria for diagnosis and classification purposes in patients visiting a rheumatologist because of chronic back pain: the Declic study. *Arthritis Rheum.* 2012;64 (Suppl 10):S241-2.

Poddubnyy D, Brandt H, Vahldiek J, Spiller I, Song IH, Rudwaleit M, et al. The frequency of non-radiographic axial spondyloarthritis in relation to symptom duration in patients referred because of chronic back pain: results from the Berlin early spondyloarthritis clinic. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1998-2001.

Poddubnyy D, Rudwaleit M. Early spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2012;38:387-403.

Ramiro S, Stolwijk C, Van Tubergen AM, van der Heijde D, Landewe R. Spinal mobility measures in normal individuals – the Mobility study. *Arthritis Rheum.* 2012;64 Suppl 10:S940-1.

Reveille JD. Genetics of spondyloarthritis – beyond the MHC. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;8:296-304.

Reveille JD, Witter JP, Weisman MH. Prevalence of axial spondyloarthritis in the United States: Estimates from a cross-sectional survey. *Arthritis Care Res.* 2012;64:905-10.

Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, et al. The early disease stage in axial spondyloarthritis – results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort (GESPIC). *Arthritis Rheum* 2009b;Mar:60:717-27.

Rudwaleit M, Landewé R, van der Heijde D, Listing J, Brandt J, Braun J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) classification criteria for axial spondyloarthritis (Part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis.* 2009c;68:770-6.

Rudwaleit M, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, Braun J, Sieper J. The burden of disease in patients with ankylosing spondylitis (AS) and pre-radiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50:S211.

Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009a;68:777-83.

Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(Suppl III):iii8-18.

Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(Suppl 2):ii1-ii44.

Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Mease PJ, Brown LS, Pangan E. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis – results from a phase 3 study. *Arthritis Rheum.* 2011;63(Suppl):S970-71.

Song IH, Hermann K, Haibel H, Althoff CE, Listing J, Burmester GR, et al. Effects of etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis on active inflammatory lesions as detected by whole-body MRI (ESTHER): a 48-week randomised controlled trial. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2011;70(4):590-6.

Van den Berg R, de Hooge M, Rudwaleit M, Sieper J, van Gaalen F, Reijnen M. ASAS modification of the Berlin algorithm for diagnosing axial spondyloarthritis: results from the SpondyloArthritis Caught Early (SPACE)-cohort and from the Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS)-cohort. *Ann Rheum Dis.* 2012;0:1-8. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201884>. Accessed 01 Dec 2012.

Van der Heijde D, Sieper J, Elewaut D, Pangan AL, Nguyen D. Referral patterns and diagnosis of patients with axial spondyloarthritis: results of an international survey. *Arthritis Rheum.* 2012; 64(10 Supp):S934.

Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984;27:361-8.



## Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações das bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
12/07/2017	1436349/17-6	10463 - Produto Biológico - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	31/03/2015	0290450/15-1	1528 - Produto Biológico - Registro de Produto Novo	13/02/2017	-	-	-
23/02/2018	0145429/18-3	10456 - Produto Biológico - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES  4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP e VPS	Seringa preenchida
27/03/2018	0235550/18-7	10456 - Produto Biológico - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	9. REAÇÕES ADVERSAS  8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?  III. DIZERES LEGAIS	VP e VPS	Seringa preenchida



17/01/2019	0049204/19-3	10456 - Produto Biológico - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	9. REAÇÕES ADVERSAS  8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?  III. DIZERES LEGAIS	VP e VPS	Seringa preenchida
29/04/2019	0380061/19-0	10456 - Produto Biológico - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	07/12/2017	2269698/17-9	1922 - Produto Biológico - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica	15/04/2019	1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?  6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?  1. INDICAÇÕES  2. RESULTADOS DE EFICÁCIA  8. POSOLOGIA E MODO DE USAR  9. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS	VP e VPS	Seringa preenchida



-	-	-	02/06/2017	107079/17-0	10279 - Produto Biológico - Alteração de Texto de Bula	02/07/2019	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?  5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP e VPS	Seringa preenchida
15/04/2021	1437650/21-4	10456 - Produto Biológico - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES  4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?  III. DIZERES LEGAIS	VP e VPS	Seringa preenchida
12/06/2023	0592806/23-5	10456 - Produto Biológico - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	09/12/2022	5027286/22-1	76. Alteração de posologia	05/06/2023	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA  8. POSOLOGIA E MODO DE USAR  9. REAÇÕES ADVERSAS  6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP e VPS	Seringa preenchida



12/06/2023	0592806/23-5	10456 - Produto Biológico - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	09/12/2022	5027277/22-2	77c. Ampliação de uso	05/06/2023	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP e VPS	Seringa preenchida
11/03/2024	0296372/24-2	10456 - Produto Biológico - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	27/01/2023	0085520/23-1	80. Exclusão ou alteração de informações de segurança	26/02/2024	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 9. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS	VPS	Seringa preenchida
Petição Atual	Petição Atual	10456 - Produto Biológico - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO III) DIZERES LEGAIS	VP e VPS	Seringa preenchida