



**CIMZIA**

**UCB Biopharma S/A**

**Solução Injetável  
200 mL/mg**



## **Versão para o Mercado Privado**



**CIMZIA<sup>®</sup>**  
**certolizumabe pegol**

**I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

**CIMZIA<sup>®</sup>**  
**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 através 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 com artrite psoriásica ativa em adultos quando a resposta anterior a 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, à fármacos antiinflamatórios 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.

## **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

### **Doença de Crohn**

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. Foi permitida a administração concomitante com outros medicamentos para doença de Crohn.

- **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 estão 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 ≤ 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



Semana 26		
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 ≤ 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 pacientes foram avaliados quanto a sinais e sintomas e dano estrutural sendo utilizado 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 com 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 com 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	CIMZIA <sup>(a)</sup> 200 mg + MTX a cada 2 semanas N= 393	CIMZIA <sup>(a)</sup> 200 mg + MTX - Placebo + MTX (IC 95% ) <sup>(d)</sup>	Placebo N= 109	CIMZIA <sup>(c)</sup> b) 400 mg a cada 4 semanas N= 111	CIMZIA <sup>(b)</sup> 400 mg - Placebo (IC 95% ) <sup>(d)</sup>
<b>ACR20</b>						
Semana 24	14%	59% **	45% (38%, 52%)	9%	46% **	36% (25%, 47%)
Semana 52	13%	53% **	40% (33%, 47%)	N/A	N/A	
<b>ACR50</b>						
Semana 24	8%	37% **	30% (24%, 36%)	4%	23% **	19% (10%, 28%)
Semana 52	8%	38% **	30% (24%, 37%)	N/A	N/A	
<b>ACR70</b>						
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-Haenzel 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	Linh a 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	67	60	64	32*	3 (0,8)	3 (1,0)	3 (0,8)	3* (1,0)

global do paciente <sup>(c)</sup>								
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 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.

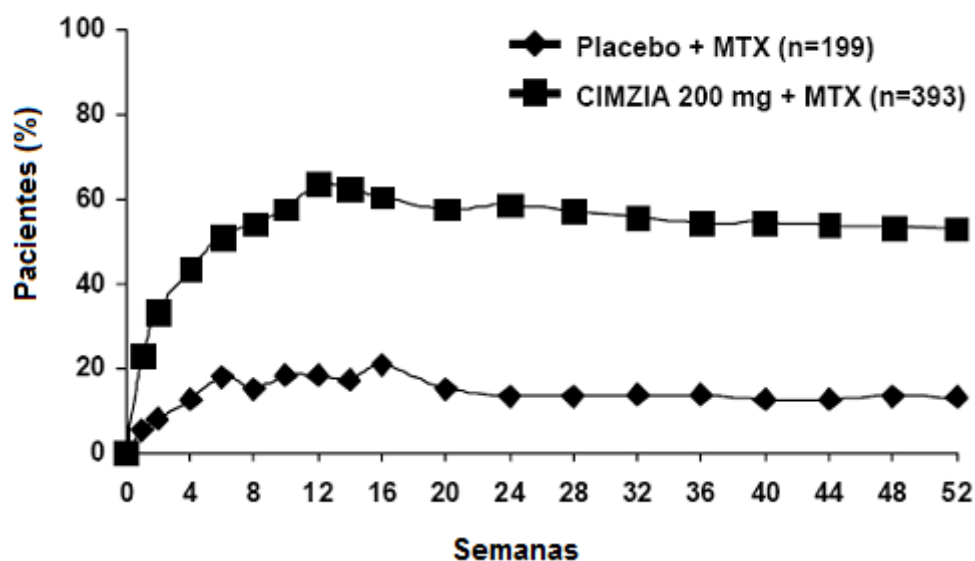
Todos os valores são da observação mais recente obtida. \*  $p < 0,001$ , **CIMZIA** versus placebo, com base no modelo ANCOVA, apresentando região ou país e tratamento como fatores e linha de base como covariável.

+ 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

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 ( $\leq 4$  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 com o 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)

<u>Resposta</u>	<u>Placebo + MTX</u> N = 213	<b>CIMZIA 200 mg + MTX a</b> 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</u> <u>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 ( $\leq 4$  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  $\leq$  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)	<b>CIMZIA</b> 200 mg + MTX N= 393 Média (Desvio padrão)	<b>CIMZIA</b> 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)	15 (24)	--
Semana 24	0,7 (2,1)	0,0 (1,5)	-0,7
Semana 52	1,5 (4,3)	0,1 (2,5)	-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

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 ajustado 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 comparado com 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 comparado com 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 com o placebo, os pacientes tratados com **CIMZIA** apresentaram uma melhora significativa na função física, como avaliado pelo Questionário de Avaliação da Saúde – Índice de incapacidade (HAQ-DI) e no cansaço (fadiga), como 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 com 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 valor p*	45% NA	67% 0,009	65% 0,017
ACR50 valor p*	30% NA	50% 0,020	52% 0,010
ACR70 valor p*	16% NA	30% 0,052	38% 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 suas 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 com os 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 com placebo (ver 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 respondedor (NRI).

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

Parâmetro	Placebo N = 136			CIMZIA <sup>(a)</sup> 200 mg a cada 2 semanas N = 138			CIMZIA <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*
Proteína C Reativa	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.

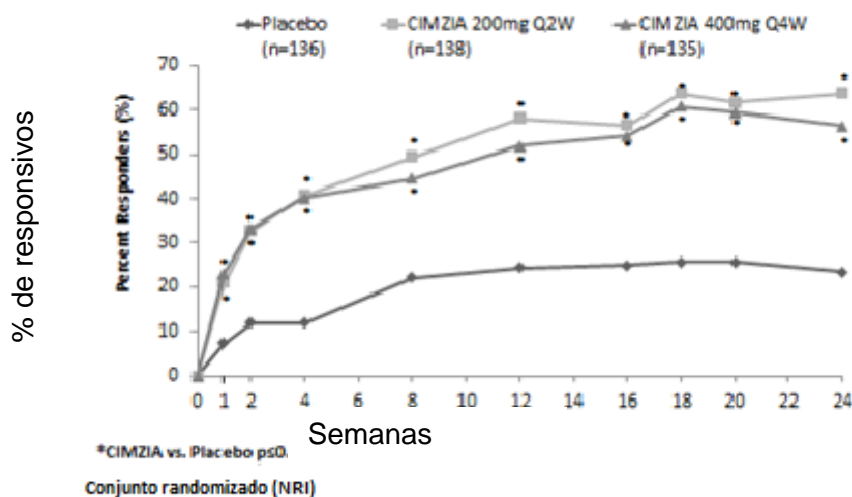
- (b) **CIMZIA** administrado a cada 4 semanas precedido de dose de ataque de 400 mg nas semanas 0, 2 e 4.
- (c) A última observação realizada é utilizada para dados perdidos, descontinuação antecipada ou escape de placebo.
- (d) Avaliação global do paciente e física para doença ativa, VAS 0 = Melhor 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 com grupo tratado com placebo em cada visitação depois do basal até a semana 24 ( $p \leq 0,001$  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) comparados com 15% e 6%, respectivamente para o grupo (N = 86) tratado com placebo ( $p < 0,001$ ) (ver Tabela 12). Entre os pacientes que permaneceram no estudo, a percentagem 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 com 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 redução na dactilite (alteração média do



basal -30,40; -45,46) quando comparado com os 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 com o 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 com o tratamento com placebo na Semana 24, como 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 melhoras 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 (ver 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**



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 a espondiloartrite com envolvimento predominantemente axial e inclui o subgrupo da doença, espondilite anquilosante, bem como um subgrupo da doença sem evidência definitiva de sacroiliites 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 sacroiliite 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 com o placebo. As respostas foram semelhantes em pacientes tratados com **CIMZIA** 200 mg a cada 2 semanas ou **CIMZIA** 400 mg a cada 4 semanas (ver a Tabela 13). Resultados semelhantes foram obtidos em ambas as subpopulações: espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não-radiográfica (ver Tabela 14).



Pacientes tratados com **CIMZIA** também tiveram melhora significativa em relação ao placebo em vários componentes da atividade da doença espondiloartrite axial (ver 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>				
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 (BSADAI média Q)	6,61	5,40	5,39	6,61	3,48**	3,05**	6,55	3,38**	3,04**

5/6) <sup>c, g</sup>									
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 à 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).

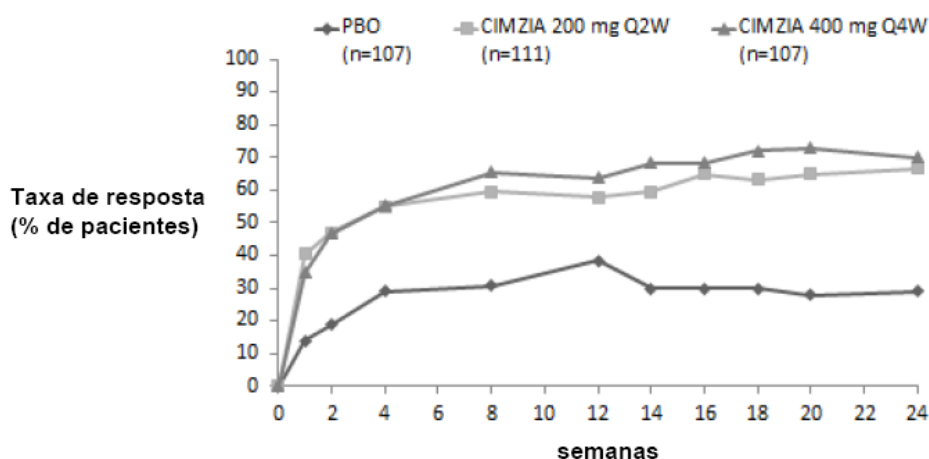
Todos os valores apresentados representam a média do conjunto de análise completa

\*\* 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 ( $p \leq 0,01$  em cada visita).

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



$p \leq 0,01$  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 através de BASMI em diversos momentos incluindo a linha de base, na semana 12 e na semana 24. Diferenças clínica 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.

#### - 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 subpopulações 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 (ver tabela 11). Pacientes tratados com **CIMZIA** relataram melhoras significativas na qualidade de vida relacionada à saúde medida pelo QQL (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.

\* As referências bibliográficas utilizadas para a compilação dos dados deste item estão listados 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 linfotóxina  $\alpha$  (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-I, 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 e espondiloartrite axial. **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 comparado com administração intravenosa.

### - Distribuição

O volume de distribuição no estado de equilíbrio foi estimado em 6 a 8 L na análise farmacocinética da população para pacientes com doença de Crohn e artrite reumatoide.

### - 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.

O fragmento Fab' compreende compostos protéicos 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 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.

- **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 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  $\mu\text{g/mL}$ ).

#### **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, cervix, plexo coróide do cérebro e células epiteliais do plexo coróide). 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 (TTPA) 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 sepse, 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 à 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 (histoplamose 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 considerada cuidadosamente.

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 com imunossupressores 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 imunossupressores. 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 indicado 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 imunossupressores 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 desordens neurológicas, 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**.

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.**

#### **- Gravidez**

Não existem estudos adequados e bem controlados de **CIMZIA** em mulheres grávidas para informar sobre os riscos relacionados ao medicamento. **CIMZIA** deve ser utilizado durante a gravidez somente se claramente necessário.

Mulheres com potencial para engravidar devem adotar métodos de contracepção adequados para evitar uma gravidez e continuar a sua utilização durante pelo menos 5 meses após a última administração de **CIMZIA**.

Os seguintes dados são derivados de estudos pós comercialização e devem ser interpretados com cautela devido a limitações, tais como subnotificação e informação incompleta.

Em fevereiro de 2015, um total de 256 gravidezes prospectivas com resultado conhecido foram reportadas em mulheres expostas a **CIMZIA** a partir de estudos clínicos e relatos espontâneos. A maioria das gravidezes foram expostas a **CIMZIA** durante o primeiro trimestre e em mulheres com doença de Crohn. Destas 256 gravidezes prospectivas, 207 (81%) resultaram em nascidos vivos incluindo três pares de gêmeos, 26 (10%) foram abortos e 22 (9%) abortos induzidos foram reportados; uma gravidez resultou em natimorto. Nove defeitos de nascimento foram reportados prospectivamente entre 210 crianças com nenhum padrão discernível nas mal formações reportadas.

Em um estudo clínico independente com 10 pacientes com doença de Crohn tratadas com **CIMZIA**, as concentrações de certolizumabe pegol foram medidas no sangue materno, bem como no cordão umbilical e no sangue do neonato (n = 12) no dia do nascimento. As concentrações de certolizumabe pegol foram muito baixas no sangue do cordão umbilical (<0,41 [LLOQ] – 1,66 µg/mL) e no sangue do neonato (<0,41 – 1,58 µg/mL) em comparação com os níveis sanguíneos maternos (1,87 – 59,57



$\mu\text{g/mL}$ ). Concentrações de PEG foram abaixo do LLOQ em todas as amostras de sangue do cordão e dos neonatos.

Estudos em animais não revelaram evidência de dano na fertilidade ou danos ao feto, entretanto, esses dados são insuficientes a respeito da toxicidade na reprodução humana (ver item Dados de segurança pré-clínicos).

A transferência placentária ativa de IgGs é mediada pela parte Fc de um anticorpo ligado ao receptor Fc neonatal (FcRn). O certolizumabe pegol consiste somente da porção Fab de um anticorpo e não contém a porção Fc. Em estudos de reprodução em ratos, cTN3 $\gamma$ 1 (um anticorpo completo substituído para o certolizumabe pegol, incluindo a parte Fc) foi transferido para o feto durante a gestação. No entanto, houve pouca ou nenhuma transferência mensurável de cTN3 PF (fragmento Fab substituído para o certolizumabe pegol, sem a parte Fc) para o feto, quando comparadas com as concentrações plasmáticas maternas, demonstrando a importância da porção Fc para a transferência placentária.

Dados de suporte também foram coletados em um modelo de circuito fechado de transferência placentária humano in vitro onde concentrações de certolizumabe pegol foram detectadas abaixo ou próximo à quantidade mínima, do nível de quantificação (LLOQ) do circuito fetal.

Dados pré-clínicos e clínicos sugerem uma falta de transferência placentária ativa FcRn-dependente de certolizumabe pegol.

Devido à sua inibição de TNF $\alpha$ , **CIMZIA** administrado durante a gravidez pode afetar as respostas imunes normais no recém-nascido. Embora os níveis de certolizumabe pegol sejam baixos no recém-nascido, o significado clínico destes níveis baixos é desconhecido. Os riscos e benefícios da administração de vacinas vivas durante as primeiras 12 semanas de vida do recém nascido devem ser discutidos com o pediatra. No entanto, **CIMZIA** não suprime a resposta imune humoral a vacinas não-vivas em adultos (ver item Imunizações).

#### - **Lactação**

Existe informação insuficiente/limitada sobre a excreção do certolizumabe pegol no leite humano ou animal. O risco ao lactente não pode ser excluído. A decisão sobre continuar/descontinuar a amamentação ou continuar/descontinuar o tratamento com **CIMZIA** deve ser tomada de acordo com



os benefícios da amamentação para o lactente e o benefício do tratamento com certolizumabe pegol para a mãe.

#### - **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.

Em um estudo clínico para avaliar o efeito do certolizumabe pegol em parâmetros de qualidade de sêmen (volume de sêmen, contagem e concentração de espermatozoides, motilidade progressiva, percentual de motilidade total, vitalidade e morfologia), 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, corticosteróides, 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 Laboratorian. 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 mantido em temperatura entre 2°C e 8°C (refrigerador). 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** 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**

### **- 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.

#### - **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, corticóides orais, DMARDs



(metotrexato, leflunomida, sulfassalazina, 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 comparado com 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 cefaléia (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 trombofilia;
- 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** 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 com o grupo placebo. Essa diferença na exposição está



principalmente relacionada a 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 estudado em 325 paciente com espondiloartrite axialno 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. O perfil de segurança para os pacientes com espondiloartrite axial tratados com **CIMZIA** foi consistente com o perfil de segurança em artrite reumatóide e experiências anteriores com **CIMZIA**.

A tabela 13 lista as reações adversas relatadas em estudos clínicos da doença de Crohn, envolvendo 1564 pacientes recebendo **CIMZIA**, e estudos clínicos de artrite reumatoide envolvendo 4049 pacientes recebendo **CIMZIA** e 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 16** – 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 fungicas (incluindo oportunistas), sepse (incluindo falência múltipla dos órgãos)
Neoplasias benignas, maligna e inespecífica (incluindo cistos e pólipos)	incomum	Tumor em órgão sólido, tumor gastrintestinal, tumor benigno e cistos (incluindo papiloma cutâneo)

Órgão do Sistema de Classe	Frequência	Reações adversas a drogas
	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

<b>Órgão do Sistema de Classe</b>	<b>Frequência</b>	<b>Reações adversas a drogas</b>
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

<b>Órgão do Sistema de Classe</b>	<b>Frequência</b>	<b>Reações adversas a drogas</b>
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, arterioesclerose, 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, ulcera nasal
Desordens gastrintestinais	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)

Órgão do Sistema de Classe	Frequência	Reações adversas a drogas
	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, pitiríase rósea, estria, descoloração da pele, desordens na textura capilar
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 amenorréia), desordens mamárias
	rara	Azoospermia, balanite, corrimento vaginal e disfunção sexual

Órgão do Sistema de Classe	Frequência	Reações adversas a drogas
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

### Infecções

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) comparado com o 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.





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 com os 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 o limite de duração das porções controladas dos estudos opõem-se a capacidade de tirar conclusões definitivas.

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 com os 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 foram observados 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 com as 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 para artrite reumatoide, 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**

#### **- Doença de Crohn**

A percentagem 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 percentagem 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 com uma concentração plasmática do medicamento diminuída e em alguns pacientes eficácia reduzida.

#### **- Artrite Psoriásica**

A percentagem 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 com 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.

- Espondiloartrite axial

A porcentagem total de pacientes com anticorpos detectáveis para **CIMZIA** em pelo menos uma ocasião, até a semana 24 foi de 4,4% no estudo de fase III controlado com placebo em pacientes com espondiloartrite axial. A formação de anticorpos foi associada a uma concentração plasmática diminuída do medicamento. 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.

Os dados 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.

### **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).

**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 de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## **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**

MS 1.2361.0087.001-4

Responsável Técnico: Tânia Regina S. Bacci CRF-SP: 23.642

Fabricado por: Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG – Eisenbahnstrasse – Langenargen - Alemanha

Embalado por: UCB Pharma S.A – Chemin du Foriest – Braine-l' Alleud – Bélgica

Importado e registrado por: UCB Biopharma S.A.

Alameda Araguaia, 3833 - Tamboré

CEP: 06455-000 - Barueri – SP

C.N.P.J.: 64.711.500/0001-14

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**



0302040037R1 Rev. Fevereiro/2018



**SAC**  
**0800-166613**

\* 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, 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 spondylarthropathies 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 Tromso, 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, Learch 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, Tsikrika 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, Marker-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, Reijniere 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 através 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 com artrite psoriásica ativa em adultos quando a resposta anterior a 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, à fármacos antiinflamatórios 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.

## **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

### **Doença de Crohn**

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. Foi permitida a administração concomitante com outros medicamentos para doença de Crohn.

- **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 estão 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 ≤ 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





Semana 26		
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 ≤ 150 pontos		

O uso de imunossupressores 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 pacientes foram avaliados quanto a sinais e sintomas e dano estrutural sendo utilizado 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 com 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 com 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	CIMZIA <sup>(a)</sup> 200 mg + MTX a cada 2 semanas N= 393	CIMZIA <sup>(a)</sup> 200 mg + MTX - Placebo + MTX (IC 95% ) <sup>(d)</sup>	Placebo N= 109	CIMZIA <sup>(c)</sup> b) 400 mg a cada 4 semanas N= 111	CIMZIA <sup>(b)</sup> 400 mg - Placebo (IC 95% ) <sup>(d)</sup>
<b>ACR20</b>						
Semana 24	14%	59% **	45% (38%, 52%)	9%	46% **	36% (25%, 47%)
Semana 52	13%	53% **	40% (33%, 47%)	N/A	N/A	
<b>ACR50</b>						
Semana 24	8%	37% **	30% (24%, 36%)	4%	23% **	19% (10%, 28%)
Semana 52	8%	38% **	30% (24%, 37%)	N/A	N/A	
<b>ACR70</b>						
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-Haenzel 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	Linh a 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	67	60	64	32*	3 (0,8)	3 (1,0)	3 (0,8)	3* (1,0)

global do paciente <sup>(c)</sup>								
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 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.

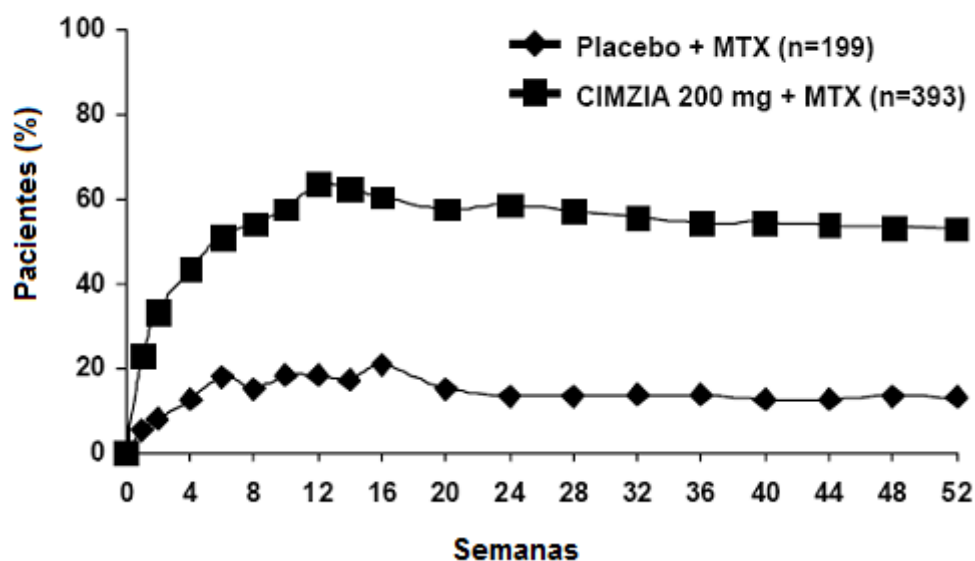
Todos os valores são da observação mais recente obtida. \*  $p < 0,001$ , **CIMZIA** versus placebo, com base no modelo ANCOVA, apresentando região ou país e tratamento como fatores e linha de base como covariável.

+ 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

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 ( $\leq 4$  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 com o 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)

<u>Resposta</u>	<u>Placebo + MTX</u> N = 213	<b>CIMZIA 200 mg + MTX a</b> 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</u> <u>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 ( $\leq 4$  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  $\leq$  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)	<b>CIMZIA</b> 200 mg + MTX N= 393 Média (Desvio padrão)	<b>CIMZIA</b> 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)	15 (24)	--
Semana 24	0,7 (2,1)	0,0 (1,5)	-0,7
Semana 52	1,5 (4,3)	0,1 (2,5)	-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

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 ajustado 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 comparado com 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 comparado com 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 com o placebo, os pacientes tratados com **CIMZIA** apresentaram uma melhora significativa na função física, como avaliado pelo Questionário de Avaliação da Saúde – Índice de incapacidade (HAQ-DI) e no cansaço (fadiga), como 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 com 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 valor p*	45% NA	67% 0,009	65% 0,017
ACR50 valor p*	30% NA	50% 0,020	52% 0,010
ACR70 valor p*	16% NA	30% 0,052	38% 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 suas 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 com os 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 com placebo (ver 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 respondedor (NRI).

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

Parâmetro	Placebo N = 136			CIMZIA <sup>(a)</sup> 200 mg a cada 2 semanas N = 138			CIMZIA <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*
Proteína C Reativa	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.

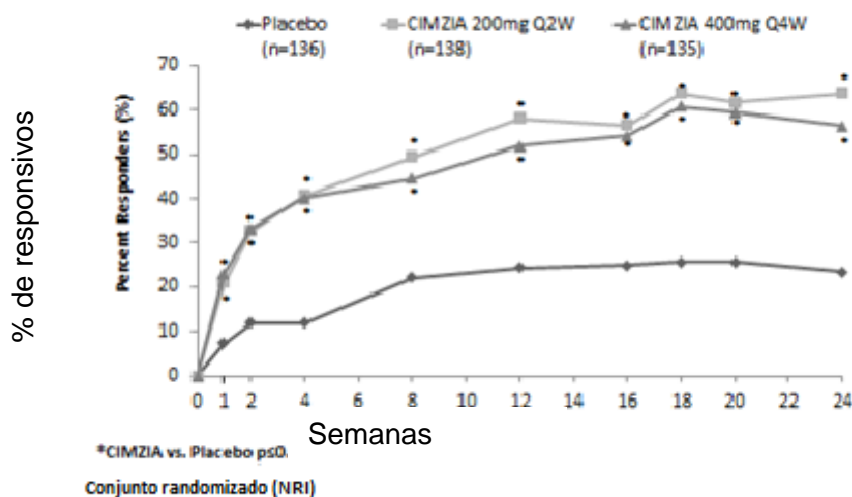
- (b) **CIMZIA** administrado a cada 4 semanas precedido de dose de ataque de 400 mg nas semanas 0, 2 e 4.
- (c) A última observação realizada é utilizada para dados perdidos, descontinuação antecipada ou escape de placebo.
- (d) Avaliação global do paciente e física para doença ativa, VAS 0 = Melhor 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 com grupo tratado com placebo em cada visitação depois do basal até a semana 24 ( $p \leq 0,001$  em cada 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) comparados com 15% e 6%, respectivamente para o grupo (N = 86) tratado com placebo ( $p < 0,001$ ) (ver Tabela 12). Entre os pacientes que permaneceram no estudo, a percentagem 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 com 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 redução na dactilite (alteração média do



basal -30,40; -45,46) quando comparado com os 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 com o 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 com o tratamento com placebo na Semana 24, como 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 melhoras 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 (ver 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**





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 a espondiloartrite com envolvimento predominantemente axial e inclui o subgrupo da doença, espondilite anquilosante, bem como um subgrupo da doença sem evidência definitiva de sacroiliites 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 sacroiliite 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 com o placebo. As respostas foram semelhantes em pacientes tratados com **CIMZIA** 200 mg a cada 2 semanas ou **CIMZIA** 400 mg a cada 4 semanas (ver a Tabela 13). Resultados semelhantes foram obtidos em ambas as subpopulações: espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não-radiográfica (ver Tabela 14).



Pacientes tratados com **CIMZIA** também tiveram melhora significativa em relação ao placebo em vários componentes da atividade da doença espondiloartrite axial (ver 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>				
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 (BSADAI média Q)	6,61	5,40	5,39	6,61	3,48**	3,05**	6,55	3,38**	3,04**

5/6) <sup>c, g</sup>									
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 à 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).

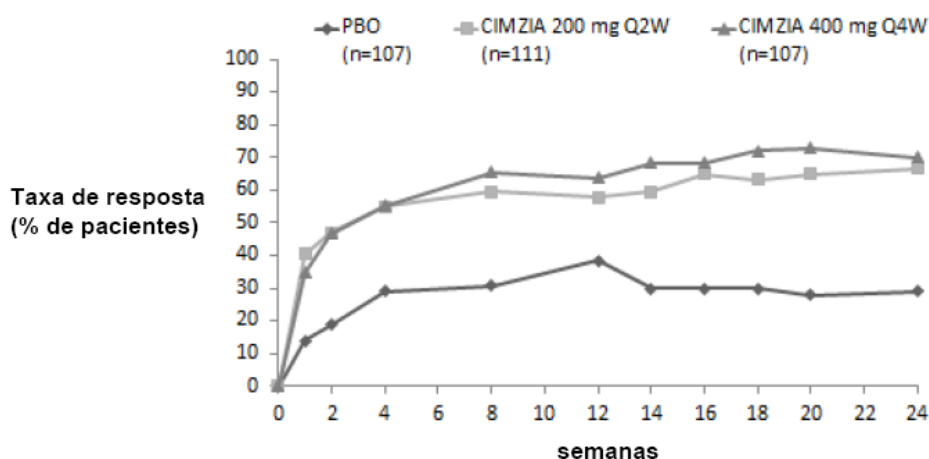
Todos os valores apresentados representam a média do conjunto de análise completa

\*\* 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 ( $p \leq 0,01$  em cada visita).

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



$p \leq 0,01$  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 através de BASMI em diversos momentos incluindo a linha de base, na semana 12 e na semana 24. Diferenças clínica 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.

#### - 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 subpopulações 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 (ver tabela 11). Pacientes tratados com **CIMZIA** relataram melhoras significativas na qualidade de vida relacionada à saúde medida pelo QQL (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.

\* As referências bibliográficas utilizadas para a compilação dos dados deste item estão listados 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 linfotóxina  $\alpha$  (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-I, 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 e espondiloartrite axial. **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 comparado com administração intravenosa.

### - Distribuição

O volume de distribuição no estado de equilíbrio foi estimado em 6 a 8 L na análise farmacocinética da população para pacientes com doença de Crohn e artrite reumatoide.

### - 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.

O fragmento Fab' compreende compostos protéicos 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 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.

- **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 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  $\mu\text{g/mL}$ ).

#### **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, cervix, plexo coróide do cérebro e células epiteliais do plexo coróide). 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 (TTPA) 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 sepse, 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 à 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 (histoplamose 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 considerada cuidadosamente.

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 imunossupressores 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 com imunossupressores 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 imunossupressores. 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 indicado 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 imunossupressores 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 desordens neurológicas, 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**.

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.**

#### **- Gravidez**

Não existem estudos adequados e bem controlados de **CIMZIA** em mulheres grávidas para informar sobre os riscos relacionados ao medicamento. **CIMZIA** deve ser utilizado durante a gravidez somente se claramente necessário.

Mulheres com potencial para engravidar devem adotar métodos de contracepção adequados para evitar uma gravidez e continuar a sua utilização durante pelo menos 5 meses após a última administração de **CIMZIA**.

Os seguintes dados são derivados de estudos pós comercialização e devem ser interpretados com cautela devido a limitações, tais como subnotificação e informação incompleta.

Em fevereiro de 2015, um total de 256 gravidezes prospectivas com resultado conhecido foram reportadas em mulheres expostas a **CIMZIA** a partir de estudos clínicos e relatos espontâneos. A maioria das gravidezes foram expostas a **CIMZIA** durante o primeiro trimestre e em mulheres com doença de Crohn. Destas 256 gravidezes prospectivas, 207 (81%) resultaram em nascidos vivos incluindo três pares de gêmeos, 26 (10%) foram abortos e 22 (9%) abortos induzidos foram reportados; uma gravidez resultou em natimorto. Nove defeitos de nascimento foram reportados prospectivamente entre 210 crianças com nenhum padrão discernível nas mal formações reportadas.

Em um estudo clínico independente com 10 pacientes com doença de Crohn tratadas com **CIMZIA**, as concentrações de certolizumabe pegol foram medidas no sangue materno, bem como no cordão umbilical e no sangue do neonato (n = 12) no dia do nascimento. As concentrações de certolizumabe pegol foram muito baixas no sangue do cordão umbilical (<0,41 [LLOQ] – 1,66 µg/mL) e no sangue do neonato (<0,41 – 1,58 µg/mL) em comparação com os níveis sanguíneos maternos (1,87 – 59,57



$\mu\text{g/mL}$ ). Concentrações de PEG foram abaixo do LLOQ em todas as amostras de sangue do cordão e dos neonatos.

Estudos em animais não revelaram evidência de dano na fertilidade ou danos ao feto, entretanto, esses dados são insuficientes a respeito da toxicidade na reprodução humana (ver item Dados de segurança pré-clínicos).

A transferência placentária ativa de IgGs é mediada pela parte Fc de um anticorpo ligado ao receptor Fc neonatal (FcRn). O certolizumabe pegol consiste somente da porção Fab de um anticorpo e não contém a porção Fc. Em estudos de reprodução em ratos, cTN3 $\gamma$ 1 (um anticorpo completo substituído para o certolizumabe pegol, incluindo a parte Fc) foi transferido para o feto durante a gestação. No entanto, houve pouca ou nenhuma transferência mensurável de cTN3 PF (fragmento Fab substituído para o certolizumabe pegol, sem a parte Fc) para o feto, quando comparadas com as concentrações plasmáticas maternas, demonstrando a importância da porção Fc para a transferência placentária.

Dados de suporte também foram coletados em um modelo de circuito fechado de transferência placentária humano in vitro onde concentrações de certolizumabe pegol foram detectadas abaixo ou próximo à quantidade mínima, do nível de quantificação (LLOQ) do circuito fetal.

Dados pré-clínicos e clínicos sugerem uma falta de transferência placentária ativa FcRn-dependente de certolizumabe pegol.

Devido à sua inibição de TNF $\alpha$ , **CIMZIA** administrado durante a gravidez pode afetar as respostas imunes normais no recém-nascido. Embora os níveis de certolizumabe pegol sejam baixos no recém-nascido, o significado clínico destes níveis baixos é desconhecido. Os riscos e benefícios da administração de vacinas vivas durante as primeiras 12 semanas de vida do recém nascido devem ser discutidos com o pediatra. No entanto, **CIMZIA** não suprime a resposta imune humoral a vacinas não-vivas em adultos (ver item Imunizações).

#### - **Lactação**

Existe informação insuficiente/limitada sobre a excreção do certolizumabe pegol no leite humano ou animal. O risco ao lactente não pode ser excluído. A decisão sobre continuar/descontinuar a amamentação ou continuar/descontinuar o tratamento com **CIMZIA** deve ser tomada de acordo com



os benefícios da amamentação para o lactente e o benefício do tratamento com certolizumabe pegol para a mãe.

#### - **Fertilidade**

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

Em um estudo clínico para avaliar o efeito do certolizumabe pegol em parâmetros de qualidade de sêmen (volume de sêmen, contagem e concentração de espermatozóides, motilidade progressiva, percentual de motilidade total, vitalidade e morfologia), 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, corticosteróides, 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 Laboratorian. 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 mantido em temperatura entre 2°C e 8°C (refrigerador). 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** 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**

### **- 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.

#### - **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, corticóides orais, DMARDs



(metotrexato, leflunomida, sulfassalazina, 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 comparado com 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 cefaléia (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 trombofilia;
- 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** 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 com o grupo placebo. Essa diferença na exposição está



principalmente relacionada a 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 estudado em 325 paciente com espondiloartrite axialno 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. O perfil de segurança para os pacientes com espondiloartrite axial tratados com **CIMZIA** foi consistente com o perfil de segurança em artrite reumatóide e experiências anteriores com **CIMZIA**.

A tabela 13 lista as reações adversas relatadas em estudos clínicos da doença de Crohn, envolvendo 1564 pacientes recebendo **CIMZIA**, e estudos clínicos de artrite reumatoide envolvendo 4049 pacientes recebendo **CIMZIA** e 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 16** – 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 fungicas (incluindo oportunistas), sepse (incluindo falência múltipla dos órgãos)
Neoplasias benignas, maligna e inespecífica (incluindo cistos e pólipos)	incomum	Tumor em órgão sólido, tumor gastrintestinal, tumor benigno e cistos (incluindo papiloma cutâneo)

Órgão do Sistema de Classe	Frequência	Reações adversas a drogas
	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

<b>Órgão do Sistema de Classe</b>	<b>Frequência</b>	<b>Reações adversas a drogas</b>
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

Órgão do Sistema de Classe	Frequência	Reações adversas a drogas
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, ulcera nasal
Desordens gastrintestinais	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)



Órgão do Sistema de Classe	Frequência	Reações adversas a drogas
	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, pitiríase rósea, estria, descoloração da pele, desordens na textura capilar
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 amenorréia), desordens mamárias
	rara	Azoospermia, balanite, corrimento vaginal e disfunção sexual

Órgão do Sistema de Classe	Frequência	Reações adversas a drogas
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

### Infecções

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) comparado com o 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.



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 com os 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 o limite de duração das porções controladas dos estudos opõem-se a capacidade de tirar conclusões definitivas.

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 com os 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 foram observados 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 com as 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 para artrite reumatoide, 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**

#### **- Doença de Crohn**

A percentagem 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 percentagem 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 com uma concentração plasmática do medicamento diminuída e em alguns pacientes eficácia reduzida.

#### **- Artrite Psoriásica**

A percentagem 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 com 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.

- Espondiloartrite axial

A porcentagem total de pacientes com anticorpos detectáveis para **CIMZIA** em pelo menos uma ocasião, até a semana 24 foi de 4,4% no estudo de fase III controlado com placebo em pacientes com espondiloartrite axial. A formação de anticorpos foi associada a uma concentração plasmática diminuída do medicamento. 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.

Os dados 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.

### **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).

**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 de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## **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**

MS 1.2361.0087.001-4

Responsável Técnico: Tânia Regina S. Bacci CRF-SP: 23.642

Fabricado por: Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG – Eisenbahnstrasse – Langenargen - Alemanha

Embalado por: UCB Pharma S.A – Chemin du Foriest – Braine-l' Alleud – Bélgica

Importado e registrado por: UCB Biopharma S.A.

Alameda Araguaia, 3833 - Tamboré

CEP: 06455-000 - Barueri – SP

C.N.P.J.: 64.711.500/0001-14

## **USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**



0302040037R1 Rev. Fevereiro/2018



**SAC**  
**0800-166613**

\* 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, 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 spondylarthropathies 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 Tromso, 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, Learch 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, Tsikrika 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, Marker-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, Reijniere 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.