



BIMZELX

UCB Biopharma Ltda

**Solução Injetável
160 mg/mL**



BIMZELX[®]
(bimequizumabe)

D) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

APRESENTAÇÕES

Bimzelx[®] é apresentado na forma de solução injetável e acondicionado em caneta preenchida.

Cada caneta preenchida contém 160 mg de bimequizumabe em 1 mL de solução injetável.

Embalagem contendo 2 canetas preenchidas.

Bimequizumabe é um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado produzido em uma linhagem celular de ovário de hamster chinês (CHO - *Chinese hamster ovary*) geneticamente modificada por tecnologia de DNA recombinante.

VIA SUBCUTÂNEA

USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada caneta preenchida de Bimzelx[®] contém 160 mg/mL de bimequizumabe.

Excipientes: glicina, acetato de sódio, ácido acético, polissorbato 80 e água para injetáveis.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Psoríase em placas

Bimzelx[®] é indicado para o tratamento de psoríase em placas moderada a grave em adultos que são candidatos para terapia sistêmica.

Artrite psoriásica

Bimzelx[®], isoladamente ou em combinação com metotrexato, é indicado para o tratamento da artrite psoriásica ativa em adultos que tiveram uma resposta inadequada ou que foram intolerantes a um ou mais medicamentos anti-reumáticos modificadores da doença (DMCD).

Espondiloartrite axial

Espondiloartrite axial não radiográfica (EpA-nr)

Bimzelx[®] é indicado para o tratamento de adultos com espondiloartrite axial não radiográfica ativa com sinais objetivos de inflamação, conforme indicado pela proteína C-reativa (PCR) elevada e/ou ressonância magnética (RM), que responderam inadequadamente ou são intolerantes a anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs).

Espondilite anquilosante (espondiloartrite axial radiográfica – EpA-r)

Bimzelx[®] é indicado para o tratamento de adultos com espondilite anquilosante ativa que responderam inadequadamente ou são intolerantes à terapia convencional.

Hidradenite supurativa

Bimzelx[®] é indicado para o tratamento de hidradenite supurativa moderada a grave ativa (acne inversa) em adultos com uma resposta inadequada à terapia convencional para hidradenite supurativa sistêmica.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia e segurança clínicas

Psoríase em placas

A segurança e eficácia de bimequizumabe foram avaliadas em 1.480 pacientes com psoríase em placas moderada a grave em três estudos de Fase 3 multicêntricos, randomizados, controlados por placebo e/ou por comparador ativo. Os pacientes tinham pelo menos 18 anos de idade, apresentavam um escore de Área de Psoríase e Índice de Gravidade (PASI - *Psoriasis Area and Severity Index*) ≥ 12 e Área de Superfície Corporal (BSA - *Body Surface Area*) afetada por psoríase (PSO) $\geq 10\%$, um score de Avaliação Global de Investigadores (IGA - *Investigator Global Assessment*) ≥ 3 em uma escala de 5 pontos e eram candidatos para terapia sistêmica e/ou fototerapia. A eficácia e segurança de bimequizumabe foram avaliadas *versus* placebo eustequinumabe (BE VIVID - PS0009), *versus* placebo (BE READY - PS0013) e *versus* adalimumabe (BE SURE - PS0008).

O estudo BE VIVID avaliou 567 pacientes por 52 semanas, durante as quais os pacientes foram randomizados para receber 320 mg de bimequizumabe a cada 4 semanas, eustequinumabe (45 mg ou 90 mg, dependendo do peso do paciente, na visita de linha de base e na semana 4 e depois a cada 12 semanas), ou placebo pelas 16 semanas iniciais seguido por 320 mg de bimequizumabe a cada 4 semanas.

BIMZELX[®] bula para o profissional de saúde

O estudo BE READY avaliou 435 pacientes por 56 semanas. Os pacientes foram randomizados para receber 320 mg de bimequizumabe a cada 4 semanas ou placebo. Na semana 16, pacientes que alcançaram uma resposta PASI 90 entraram no período de retirada randomizado de 40 semanas. Pacientes inicialmente randomizados para 320 mg de bimequizumabe a cada 4 semanas foram re-randomizados para 320 mg de bimequizumabe a cada 4 semanas ou 320 mg de bimequizumabe a cada 8 semanas ou placebo (ou seja, retirada de bimequizumabe). Pacientes inicialmente randomizados para placebo continuaram a receber placebo contanto que fossem PASI 90 respondentes. Pacientes que não alcançaram uma resposta PASI 90 na semana 16 foram inscritos em um braço de saída aberto e receberam 320 mg de bimequizumabe a cada 4 semanas por 12 semanas. Pacientes que apresentaram recidiva (não alcançaram uma resposta PASI 75) durante o período de retirada também foram inscritos no braço de saída de 12 semanas.

O estudo BE SURE avaliou 478 pacientes por 56 semanas. Os pacientes foram randomizados para receber 320 mg de bimequizumabe a cada 4 semanas até a semana 56, 320 mg de bimequizumabe a cada 4 semanas até a semana 16 seguido por 320 mg de bimequizumabe a cada 8 semanas até a semana 56 ou adalimumabe de acordo com a recomendação da bula até a semana 24 seguido por 320 mg de bimequizumabe a cada 4 semanas até a semana 56.

As características de linha de base foram consistentes em todos os 3 estudos: os pacientes foram predominantemente homens (70,7%) e brancos (84,1%), com uma idade média de 45,2 anos (18 a 83 anos), e 8,9% tiveram ≥ 65 anos de idade. A linha de base mediana de BSA foi de 20%, a linha de base mediana do escore PASI foi de 18 e a linha de base do escore IGA foi grave em 33% dos pacientes. A linha de base dos escores para os itens de dor, coceira e escamação do Diário de Sintomas do Paciente (PSD - Patient Symptoms Diary) variaram entre 6 e 7 em uma escala de 0- 10 pontos, e a linha de base mediana do escore total do Índice de Qualidade de Vida Dermatológica (DLQI - Dermatology Life Quality Index) foi de 9.

Dentre todos os 3 estudos, 38% dos pacientes haviam recebido uma terapia biológica anterior; 23% haviam recebido pelo menos um agente anti-IL17 (falhas primárias de anti-IL17 foram excluídas) e 13% haviam recebido pelo menos um antagonista de TNF. Vinte e dois por cento nunca tinham tido contato com qualquer terapia sistêmica (incluindo biológica e não biológica) e 39% dos pacientes haviam recebido fototerapia ou fotoquimioterapia.

A eficácia de bimequizumabe foi avaliada com relação ao impacto na doença cutânea em geral em locais específicos do corpo (couro cabeludo, unhas, palmas e solas), sintomas relatados pelo paciente e impacto na qualidade de vida. Os dois desfechos co-primários em todos os 3 estudos foram a proporção de pacientes que alcançaram 1) uma resposta PASI 90 e 2) uma resposta IGA de “sem lesão ou quase sem lesão” (IGA 0/1 com uma melhora de pelo menos dois pontos a partir da linha de base) na semana 16. PASI 100, resposta IGA de 0 na semana 16 e resposta PASI 75 na semana 4 foram desfechos secundários em todos os 3 estudos.

Doenças cutâneas em geral

O tratamento com bimequizumabe resultou em melhora significativa entre desfechos de eficácia comparado ao placebo, ustequinumabe ou adalimumabe na semana 16. Os principais resultados de eficácia são mostrados na Tabela 1.

Tabela 1: Resumo de respostas clínicas em BE VIVID, BE READY e BE SURE

	BE VIVID			BE READY		BE SURE	
	Placebo (N= 83) n (%)	320 mg de Bimequizuma be Q4W (N= 321) n (%)	Ustequinuma be (N=163) n (%)	Placebo (N= 86) n (%)	320 mg de Bimequizuma be Q4W (N= 349) n (%)	320 mg de Bimequizuma be Q4W (N= 319) n (%)	Adalimumabe (N= 159) n (%)
PASI 100 Semana 16	0 (0,0)	188 (58,6) ^a	34 (20,9)	1 (1,2)	238 (68,2) ^a	194 (60,8) ^a	38 (23,9)
PASI 90 Semana 16	4 (4,8)	273 (85,0) ^{a, b}	81 (49,7)	1 (1,2)	317 (90,8) ^a	275 (86,2) ^a	75 (47,2)
PASI 75 Semana 4 Semana 16	2 (2,4) 6 (7,2)	247 (76,9) ^{a, b} 296 (92,2)	25 (15,3) 119 (73,0)	1 (1,2) 2 (2,3)	265 (75,9) ^a 333 (95,4)	244 (76,5) ^a 295 (92,5)	50 (31,4) 110 (69,2)
IGA 0 Semana 16	0 (0,0)	188 (58,6) ^a	36 (22,1)	1 (1,2)	243 (69,6) ^a	197 (61,8)	39 (24,5)
IGA 0/1 Semana 16	4 (4,8)	270 (84,1) ^{a, b}	87 (53,4)	1 (1,2)	323 (92,6) ^a	272 (85,3) ^a	91 (57,2)
PASI Absoluto ≤ 2 Semana 16	3 (3,6)	273 (85,0)	84 (51,5)	1 (1,2)	315 (90,3)	280 (87,8)	86 (54,1)
PSD Melhora de dor ≥ 4 (N) Semana 16	(N=48) 5 (10,4)	(N=190) 140 (73,7)	(N=90) 54 (60,0)	(N=49) 0 (0,0)	(N=209) 148 (70,8)	(N=222) 143 (64,4)	(N=92) 43 (46,7)
PSD Melhora de coceira ≥ 4 (N) Semana 16	(N=53) 6 (11,3)	(N=222) 151 (68,0)	(N=104) 57 (54,8)	(N=60) 0 (0,0)	(N=244) 161 (66,0)	(N=248) 153 (61,7)	(N=107) 42 (39,3)

PSD Melhora de descamação ≥4 (N) Semana 16	(N=56)	(N=225)	(N=104)	(N=65)	(N=262)	(N=251)	(N= 109)
	6 (10,7)	171 (76,0)	59 (56,7)	1 (1,5)	198 (75,6)	170 (67,7)	42 (38,5)

320 mg de bimequimabe Q4W = bimequimabe a cada 4 semanas. Imputação de Não Respondente (NRI - Non- Responder Imputation) é utilizada. A resposta IGA de 0/1 foi definida como Sem Lesão (0) ou Quase Sem Lesão (1) com uma melhora de pelo menos 2 categorias na semana 16 a partir da Linha de Base. Uma resposta IGA de 0 foi definida como Sem Lesão (0) com uma melhora de pelo menos 2 categorias na semana 16 a partir da Linha de Base.

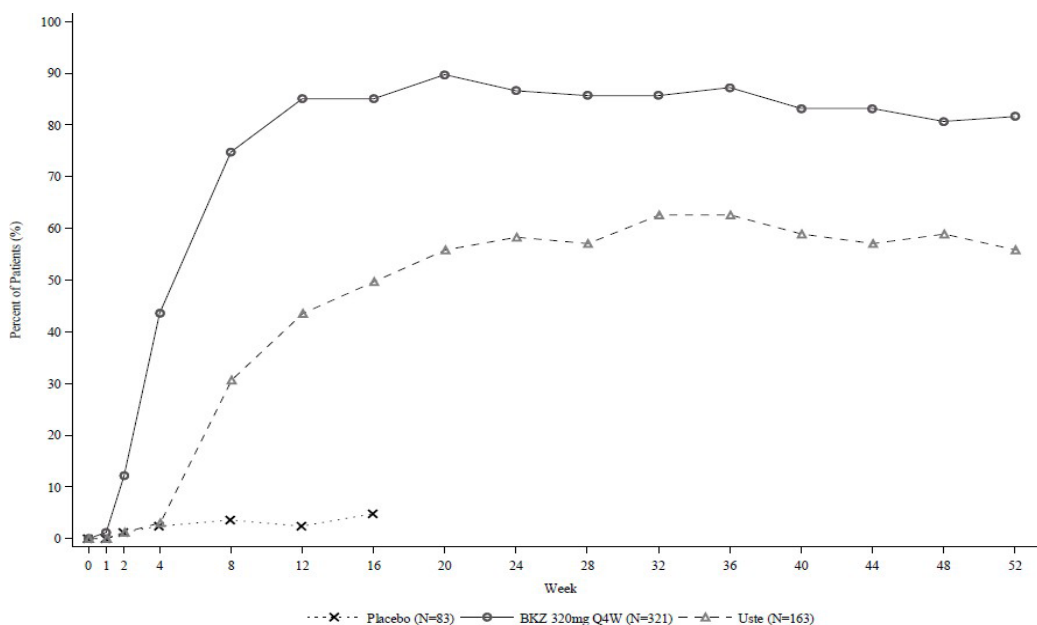
PSD é um Diário de Sintomas do Paciente, também chamado de Medida de Impactos e Sintomas de Psoríase (P-SIM - *Psoriasis Symptoms e Impacts Measure*), medindo a gravidade dos sintomas de psoríase em uma escala de 0 (nenhum sintoma) a 10 (sintomas muito graves). Resposta é definida como uma redução ≥4 a partir da linha de base até a semana 16 para dor, coceira e descamação em uma escala de 0 a 10.

- a) $p < 0,001$ versus placebo (BE VIVID e BE READY), versus adalimumabe (BE SURE), ajustado para multiplicidade.
b) $p < 0,001$ versus ustequinimabe (BE VIVID), ajustado para multiplicidade.

Bimequimabe foi associado a um início rápido da eficácia. Em BE VIVID, na semana 2 e semana 4, as taxas de resposta PASI 90 foram significativamente maiores para pacientes tratados com bimequimabe (12,1% e 43,6% respectivamente) comparado ao placebo (1,2% e 2,4% respectivamente) e ustequinimabe (1,2% e 3,1% respectivamente).

No estudo BE VIVID, na semana 52, pacientes tratados com bimequimabe (a cada 4 semanas) alcançaram taxas de resposta significativamente maiores que os pacientes tratados com ustequinimabe nos desfechos de PASI90 (81,9% bimequimabe contra 55,8% ustequinimabe, $p < 0,001$), IGA 0/1 (78,2% bimequimabe contra 60,7% ustequinimabe, $p < 0,001$) e PASI 100 (64,5% bimequimabe contra 38,0% ustequinimabe).

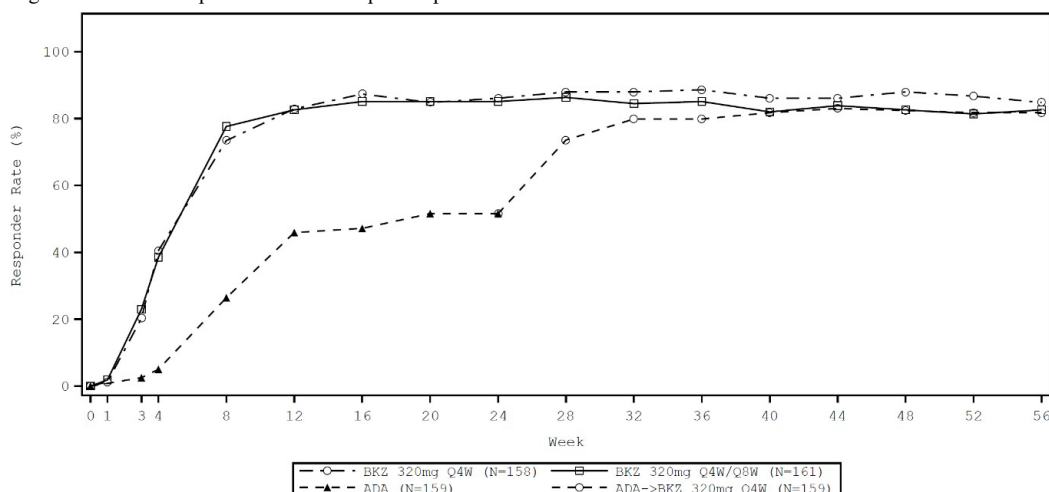
Figura 1: Taxas de respondentes PASI 90 por tempo em BE VIVID



BKZ 320 mg Q4W = bimequimabe a cada 4 semanas; Uste = ustequinimabe. NRI é utilizada.

No estudo BE SURE na semana 24, uma porcentagem significativamente maior de pacientes tratados com bimequimabe (braços de dosagem combinados de Q4W/Q4W e Q4W/Q8W) alcançaram respostas PASI 90 e IGA 0/1 quando comparado com adalimumabe (85,6% e 86,5% respectivamente vs 51,6% e 57,9% respectivamente, $p < 0,001$). Na semana 56, 70,2% dos pacientes tratados com bimequimabe Q8W alcançaram uma resposta PASI 100. Dentre os 65 não respondentes de adalimumabe na semana 24 (< PASI 90), 78,5% alcançaram uma resposta PASI 90 após 16 semanas de tratamento com bimequimabe. O perfil de segurança observado em pacientes que mudaram de adalimumabe para bimequimabe sem um período de eliminação foi similar a pacientes que iniciaram bimequimabe após eliminação de terapias sistêmicas.

Figura 2: Taxas de respondentes PASI 90 por tempo em BE SURE



BKZ 320 mg Q4W = bimequizumabe a cada 4 semanas; BKZ 320 mg Q8W = bimequizumabe a cada 8 semanas; ADA= adalimumabe. Pacientes no grupo de BKZ Q4W/Q8W mudaram de dosagem Q4W para Q8W na semana 16. Pacientes no grupo de ADA/BKZ 320 mg Q4W mudaram de ADA para BKZ Q4W na semana 24. NRI é utilizada.

A eficácia de bimequizumabe foi demonstrada independentemente de idade, gênero, raça, duração da doença, peso corporal, gravidade de linha de base PASI e tratamento anterior com um biológico. Bimequizumabe foi eficaz em pacientes expostos a biológicos anteriores, incluindo anti-TNF/anti IL-17 e em pacientes sem contato anterior com tratamento sistêmico. A eficácia em pacientes com falha primária de anti-IL17 não foi investigada.

Com base em análise de PK/PD populacional e corroborado por dados clínicos, pacientes com peso corporal maior (≥ 120 kg) que não alcançaram ausência completa de lesões cutâneas na semana 16 se beneficiaram de 320 mg de bimequizumabe contínuo a cada quatro semanas (Q4W) após as 16 semanas iniciais do tratamento. No estudo BE SURE, os pacientes receberam 320 mg de bimequizumabe Q4W até a semana 16, seguido por dosagem Q4W ou a cada oito semanas (Q8W) até a semana 56, independentemente do status na semana 16. Pacientes no grupo de ≥ 120 kg (N=37) no regime de manutenção Q4W apresentaram melhora superior em PASI100 entre a semana 16 (23,5%) e a semana 56 (70,6%) comparado àqueles no regime de manutenção Q8W (semana 16: 45,0% vs semana 56: 60,0%).

Melhoras foram observadas em psoríase envolvendo o coró cabeludo, unhas, palmas e solas em pacientes tratados com bimequizumabe na semana 16 (vide Tabela 2).

Tabela 2: Respostas de couro cabeludo, palmoplantar e ungueal em BE VIVID, BE READY e BE SURE na semana 16

	BE VIVID			BE READY		BE SURE	
	Placebo	320 mg de Bimequizumabe Q4W	Ustequinumabe	Placebo	320 mg de Bimequizumabe Q4W	320 mg de Bimequizumabe Q4W	Adalimumabe
IGA de couro cabeludo (N)^a	(72)	(285)	(146)	(74)	(310)	(296)	(138)
IGA 0/1 de Couro Cabeludo, n (%)	11 (15,3)	240 (84,2) ^b	103 (70,5)	5 (6,8)	286 (92,3) ^b	256 (86,5)	93 (67,4)
pp-IGA (N)^a	(29)	(105)	(47)	(31)	(97)	(90)	(34)
pp-IGA 0/1, n (%)	7 (24,1)	85 (81,0)	39 (83,0)	10 (32,3)	91 (93,8)	75 (83,3)	24 (70,6)
mNAPSI 100 (N)^a mNAPSI 100, n (%)	(51)	(194)	(109)	(50)	(210)	(181)	(95)
	4 (7,8)	57 (29,4)	15 (13,8)	3 (6,0)	73 (34,8)	54 (29,8)	21 (22,1)

320 mg de bimequizumabe Q4W = bimequizumabe a cada 4 semanas. Imputação de não respondentes (NRI - *non responder imputation*) é utilizada. As respostas IGA 0/1 e pp-IGA 0/1 de couro cabeludo foram definidas como Ausente (0) ou Quase Ausente (1) com uma melhora de pelo menos ≥ 2 categorias a partir da Linha de Base.

a) Inclui somente pacientes com uma Avaliação Global do Investigador (IGA) de couro cabeludo de 2 ou maior, uma IGA palmoplantar de 2 ou maior e um escore de Índice de Gravidade e Psoríase Ungueal modificado (mNAPSI) > 0 na linha de base.

b) $p < 0,001$ versus placebo, ajustado para multiplicidade

Respostas IGA de couro cabeludo e IGA palmoplantar em pacientes tratados com bimequizumabe foram mantidas até a semana 52/56. A psoríase ungueal continuou a melhorar além da semana 16. No BE VIVID, na semana 52, 60,3% dos pacientes tratados com 320 mg de bimequizumabe a cada 4 semanas alcançaram ausência completa de lesões ungueais (mNAPSI 100). No BE READY, na semana 56, 67,7% e 69,8% dos respondentes PASI 90 da semana 16 alcançaram ausência completa de lesões ungueais com 320 mg

de bimequizumabe a cada 8 semanas e 320 mg de bimequizumabe a cada 4 semanas respectivamente.

Manutenção de resposta

Tabela 3: Manutenção de respostas com bimequizumabe na semana 52 em respondentes PASI100, PASI90, IGA 0/1 e PASI Absoluto ≤ 2 na semana 16*

PASI 100		PASI 90		IGA 0/1		PASI Absoluto ≤ 2	
320mg Q4W (N=355) n (%)	320mg Q8W (N=182) n (%)	320mg Q4W (N=516) n (%)	320mg Q8W (N=237) n (%)	320mg Q4W (N=511) n (%)	320mg Q8W (N=234) n (%)	320mg Q4W (N=511) n (%)	320mg Q8W (N= 238) n (%)
295 (83,1)	161 (88,5)	464 (89,9)	214 (90,3)	447 (87,5)	214 (91,5)	460 (90,0)	215 (90,3)

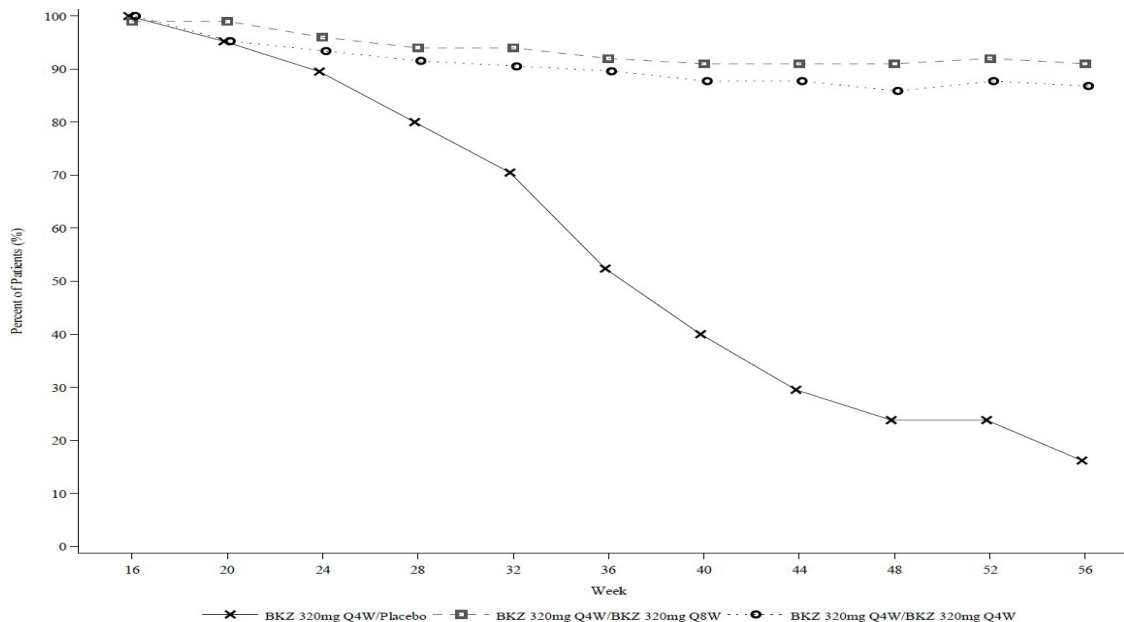
* Análise integrada de BE VIVID, BE READY e BE SURE. NRI é utilizada.

320 mg Q4W: 320 mg de bimequizumabe a cada 4 semanas seguido por 320 mg de bimequizumabe a cada 4 semanas a partir da semana 16.

320 mg Q8W: 320 mg de bimequizumabe a cada 4 semanas seguido por 320 mg de bimequizumabe a cada 8 semanas a partir da semana 16.

Durabilidade da resposta (após descontinuação de bimequizumabe)

Figura 3: Taxas de respondentes PASI 90 com o tempo para respondentes PASI 90 na semana 16 - Período de retirada randomizado em BE READY



NRI é utilizada.

Na semana 16, 105 participantes do estudo iniciaram o Período de Retirada Randomizado no grupo de 320 mg de bimequizumabe Q4W/placebo, 100 no grupo de 320 mg de bimequizumabe Q4W/Q8W, e 106 no grupo de 320 mg de bimequizumabe Q4W/Q4W.

No estudo BE READY, para respondentes PASI 90 na semana 16 que foram randomizados novamente para placebo e foram retirados de bimequizumabe, o tempo mediano até a recaída, definida como perda de PASI 75, foi de aproximadamente 28 semanas (32 semanas após a última dose de bimequizumabe). Dentre esses pacientes, 88,1% recuperaram uma resposta PASI 90 dentro de 12 semanas do reinício do tratamento com 320 mg de bimequizumabe a cada 4 semanas.

Qualidade de Vida relacionada à Saúde/Resultados relatados pelo paciente

Entre todos os 3 estudos, uma proporção maior de pacientes tratados com bimequizumabe não apresentaram impacto de psoríase em sua qualidade de vida conforme medido pelo Índice de Qualidade de Vida de Dermatologia (DLQI) comparado ao placebo e pacientes tratados com comparador ativo na semana 16 (Tabela 4).

Tabela 4: Qualidade de vida no estudo BE VIVID, BE READY e BE SURE

	BE VIVID			BE READY		BE SURE	
	Placebo (N= 83) n (%)	320 mg de Bimequizumab e Q4W (N= 321) n (%)	Ustequinumabe (N= 163) n (%)	Placebo (N= 86) n (%)	320 mg de Bimequizumab e Q4W (N= 349) n (%)	320 mg de Bimequizumab e Q4W (N= 319) n (%)	Adalimumabe (N= 159) n (%)
DLQI 0/1 ^a Linha de base	3 (3,6)	16 (5,0)	5 (3,1)	4 (4,7)	11 (3,2)	10 (3,1)	13 (8,2)

DLQI 0/1 ^a	Semana 16	10 (12,0)	216 (67,3)	69 (42,3)	5 (5,8)	264 (75,6)	201 (63,0)	74 (46,5)
-----------------------	-----------	-----------	------------	-----------	---------	------------	------------	-----------

a) Um escore absoluto de DLQI de 0 ou 1 indica nenhum impacto da doença na qualidade de vida relacionada à saúde. NRI é utilizada.

Respostas DLQI 0/1 continuaram a aumentar além da semana 16 e depois foram mantidas até a semana 52/56. No BE VIVID, a taxa de resposta DLQI 0/1 na semana 52 foi de 74,8% em pacientes tratados com 320 mg de bimequizumabe a cada 4 semanas. No BE SURE na semana 56, 78,9% e 74,1% dos pacientes tiveram um DLQI 0/1 com 320 mg de bimequizumabe a cada 8 semanas e 320 mg de bimequizumabe a cada 4 semanas, respectivamente.

Fase 3b Estudo comparativo direto versus secuquinumabe

A eficácia e segurança de bimequizumabe também foram avaliadas em um estudo duplo cego comparado com secuquinumabe, um inibidor IL-17A, (BE RADIANT - PS0015). Pacientes foram randomizados para receber bimequizumabe (N=373, 320mg na semana 0, 4, 8, 12 e 16 (Q4W) seguido por 320mg a cada 4 semanas (Q4W/Q4W) ou 320 mg a cada 8 semanas (Q4W/Q8W)) ou secuquinumabe (N=370, 300 mg na semana 0,1, 2, 3, 4 seguido por 300 mg a cada 4 semanas). As características de linha de base foram consistentes com uma população de pacientes portadores de psoríase em placas moderada a grave com uma BSA mediana de 19% e um escore PASI mediano de 18.

Pacientes tratados com bimequizumabe alcançaram taxas de resposta significativamente maiores comparado a secuquinumabe para o desfecho primário de PASI 100 (ausência completa de lesões da pele) na semana 16. Taxas de resposta significativamente maiores também foram alcançadas com bimequizumabe para o desfecho secundário de PASI 100 na semana 48 (para ambos os regimes de Q4W/Q4W e Q4W/Q8W). Taxas de PASI comparativas são apresentadas na Tabela 5.

Diferenças em taxas de resposta entre pacientes tratados com bimequizumabe e secuquinumabe foram observadas a partir da semana 1 para PASI 75 (7,2% e 1,4% respectivamente) e a partir da semana 2 para PASI 90 (7,5% e 2,4% respectivamente).

Tabela 5: Taxas de resposta PASI de BE RADIANT - bimequizumabe versus secuquinumabe

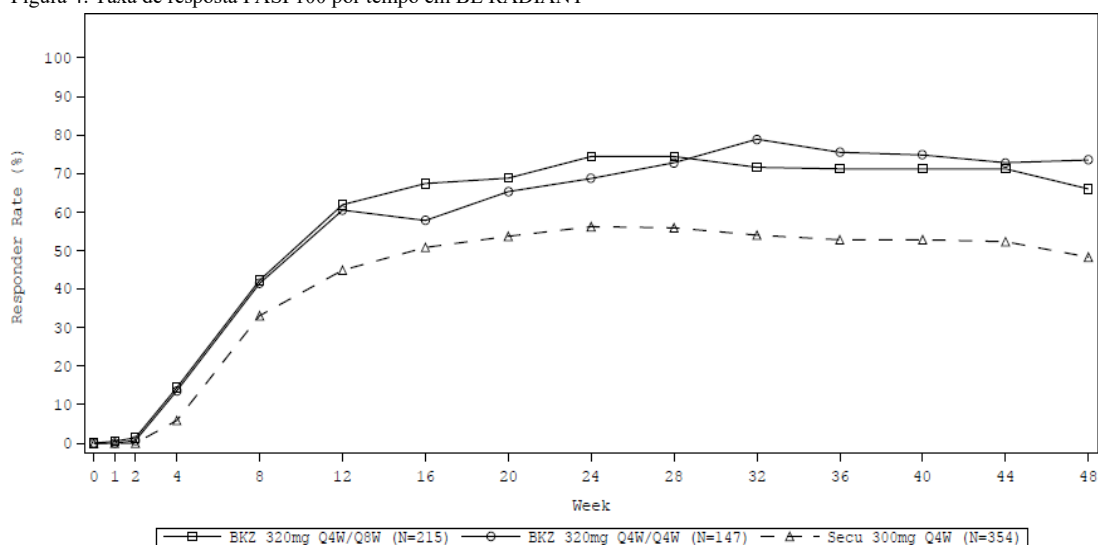
	Semana 4		Semana 16		Semana 48 ^a		
	320 mg de Bimequizumabe Q4W (N=373) n (%)	Secuquinumabe (N=370) n (%)	320 mg de Bimequizumabe Q4W (N=373) n (%)	Secuquinumabe (N=370) n (%)	320 mg de Bimequizumabe Q4W/Q4W (N=147) n (%)	320 mg de Bimequizumabe Q4W/Q8W (N=215) n (%)	Secuquinumabe (N=354) n (%)
PASI 100	52 (13,9)	23 (6,2)	230 (61,7)*	181 (48,9)	108 (73,5)*	142 (66,0)*	171 (48,3)
PASI 90	134 (35,9)	65 (17,6)	319 (85,5)	275 (74,3)	126 (85,7)	186 (86,5)	261 (73,7)
PASI 75	265 (71,0)*	175 (47,3)	348 (93,3)	337 (91,1)	134 (91,2)	196 (91,2)	301 (85,0)
PASI Absoluto <2	151 (40,5)	75 (20,3)	318 (85,3)	283 (76,5)	127 (86,4)	186 (86,5)	269 (76,0)

a) Os dados são do Conjunto de Manutenção consistindo em pacientes que receberam pelo menos uma dose de tratamento do estudo na semana 16 ou posteriormente

*p<0,001 versus secuquinumabe, ajustado para multiplicidade. NRI é utilizada.

As taxas de resposta PASI 100 de bimequizumabe e secuquinumabe até a semana 48 são apresentadas na Figura 4.

Figura 4: Taxa de resposta PASI 100 por tempo em BE RADIANT



NRI é utilizada. Conjunto de Manutenção consistindo em pacientes que receberam pelo menos uma dose de tratamento do estudo na semana 16 ou posteriormente

A eficácia de bimequizumabe em BE RADIANT foi consistente com BE VIVID, BE READY e BE SURE.

Artrite psoriásica (APs)

A segurança e eficácia de bimequimabe foram avaliadas em 1.112 pacientes adultos (pelo menos 18 anos de idade) com artrite psoriásica (APs) ativa em dois estudos multicêntricos, randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo (PA0010 - BE OPTIMAL e PA0011- BE COMPLETE). O estudo BE OPTIMAL incluiu um braço de tratamento ativo de referência (adalimumabe) (N=140).

Para ambos os estudos, os pacientes tinham diagnóstico de artrite psoriásica ativa há pelo menos 6 meses com base nos Critérios de Classificação para Artrite Psoriásica (Criteria for Psoriatic Arthritis - CASPAR) e tinham doença ativa com contagem de articulações doloridas (TJC) ≥ 3 e contagem de articulações inchadas (SJC) ≥ 3 . Os pacientes tiveram diagnóstico de APs por uma mediana de 3,6 anos no BE OPTIMAL e 6,8 anos no BE COMPLETE. Pacientes com cada subtipo de APs foram incluídos nesses estudos, incluindo artrite simétrica poliarticular, artrite assimétrica oligoarticular, predominância da articulação interfalângica distal, predominância de espondiloartrite e artrite mutilante. No início do estudo, 55,9% dos pacientes tinham $\geq 3\%$ de área de superfície corporal (BSA) com psoríase em placas ativa. 10,4% dos pacientes apresentavam psoríase em placas moderada a grave e 31,9% e 12,3% apresentavam entesite e dactilite no início do estudo, respectivamente. O objetivo primário de eficácia em ambos os estudos foi a resposta 50 do Colégio Americano de Reumatologia (American College of Rheumatology - ACR) na semana 16.

O estudo BE OPTIMAL avaliou 852 pacientes não previamente expostos a quaisquer drogas biológicas modificadoras do curso da doença (bDMCD) para o tratamento de artrite psoriásica ou psoríase. Os pacientes foram randomizados (3:2:1) para receber 160 mg de bimequimabe a cada 4 semanas até a semana 52 ou placebo até a semana 16, seguido de 160 mg de bimequimabe a cada 4 semanas até a semana 52 ou um braço de tratamento ativo de referência (adalimumabe 40 mg a cada 2 semanas) até a semana 52. Neste estudo, 78,3% dos pacientes tinham recebido tratamento prévio com ≥ 1 de drogas sintéticas modificadoras do curso da doença (sDMCD) e 21,7% dos pacientes não tinham recebido tratamento prévio com sDMCD. No início do estudo, 58,2% dos pacientes estavam recebendo metotrexato (MTX) concomitantemente, 11,3% estavam recebendo sDMCD concomitantes que não MTX e 30,5% não estavam recebendo sDMCD.

O estudo BE COMPLETE avaliou 400 pacientes com resposta inadequada (falta de eficácia) ou intolerância ao tratamento com 1 ou 2 inibidores do fator de necrose tumoral alfa (anti-TNF α - resposta inadequada (RI)) para artrite psoriásica ou psoríase. Os pacientes foram randomizados (2:1) para receber 160 mg de bimequimabe a cada 4 semanas ou placebo até a semana 16. No início do estudo, 42,5% dos pacientes estavam recebendo MTX concomitante, 8,0% estavam recebendo sDMCD concomitantes diferentes de MTX e 49,5% não estavam recebendo sDMCD. Neste estudo, 76,5% dos participantes tiveram uma resposta inadequada a 1 inibidor do TNF α , 11,3% tiveram uma resposta inadequada a 2 inibidores do TNF α e 12,3% foram intolerantes aos inibidores do TNF α .

Sinais e sintomas

Em pacientes virgens de uso de bDMCD (BE OPTIMAL) e pacientes anti-TNF α RI (BE COMPLETE), o tratamento com bimequimabe resultou em melhora significativa nos sinais e sintomas e nas medidas de atividade da doença em comparação ao placebo na semana 16, com taxas de resposta semelhantes observadas em ambas as populações de pacientes (vide Tabela 6). As respostas clínicas foram mantidas até a semana 52 no BE OPTIMAL conforme avaliado pelo ACR 20, ACR 50, ACR 70, MDA, PASI 90, PASI 100 e ACR 50/PASI 100.

Tabela 6: Resposta clínica no estudo BE OPTIMAL e BE COMPLETE

	BE OPTIMAL (pacientes virgens de bDMCD)				BE COMPLETE (anti TNF α -RIs)		
	Placebo (N=281) n (%)	BKZ 160 mg Q4W (N=431) n (%)	Diferença do placebo (95% CI) ^(d)	Braço de referência ^(e) (adalimumab e) (N=140) n (%)	Placebo (N=133) n (%)	BKZ 160 mg Q4W (N=267) n (%)	Diferença do placebo (95% CI) ^(d)
ACR 20							
Semana 16	67 (23.8)	268 (62.2)	38.3 (31.4,	96 (68.6)	21 (15.8)	179 (67.0)	51.2 (42.1,
Semana 24		282 (65.4)	45.3)	99 (70.7)			60.4)
Semana 52		307 (71.2)		102 (72.9)			
ACR 50							
Semana 16	28 (10.0)	189 (43.9)*	33.9 (27.4,	64 (45.7)	9 (6.8)	116 (43.4)*	36.7 (27.7,
Semana 24		196 (45.5)	40.4)	66 (47.1)			45.7)
Semana 52		235 (54.5)		70 (50.0)			
ACR 70							
Semana 16	12 (4.3)	105 (24.4)	20.1 (14.7,	39 (27.9)	1 (0.8)	71 (26.6)	25.8 (18.2,
Semana 24		126 (29.2)	25.5)	42 (30.0)			33.5)
Semana 52		169 (39.2)		53 (37.9)			
MDA^(a)							
Semana 16	37 (13.2)	194 (45.0)*	31.8 (25.2,	63 (45.0)	8 (6.0)	118 (44.2)*	38.2 (29.2,
Semana 24		209 (48.5)	38.5)	67 (47.9)			47.2)
Semana 52		237 (55.0)		74 (52.9)			
Pacientes com $\geq 3\%$ BSA	(N=140)	(N=217)		(N=68)	(N=88)	(N=176)	
PASI 90							
Semana 16	4 (2.9)	133 (61.3)*	58.4 (49.9,	28 (41.2)	6 (6.8)	121 (68.8)*	61.9 (51.5,
Semana 24		158 (72.8)	66.9)	32 (47.1)			72.4)
Semana 52		155 (71.4)		41 (60.3)			
PASI 100							
Semana 16	3 (2.1)	103 (47.5)	45.3 (36.7,	14 (20.6)	4 (4.5)	103 (58.5)	54.0 (43.1,
Semana 24		122 (56.2)	54.0)	26 (38.2)			64.8)
Semana 52		132 (60.8)		33 (48.5)			

ACR 50 / PASI 100 Semana 16 Semana 24 Semana 52	0 	60 (27.6) 68 (31.3) 102 (47.0)	NC (NC, NC)	11 (16.2) 17 (25.0) 24 (35.3)	1 (1.1)	59 (33.5)	32.4 (22.3, 42.5)
Pacientes com LDI>0^(b)	(N=47)	(N=90)					
Livre de dactilite^(b) Semana 16	24 (51.1)	68 (75.6)***	24.5 (8.4, 40.6)				
Pacientes com LEI>0^(c)	(N=106)	(N=249)					
Livre de entesite^(c) Semana 16	37 (34.9)	124 (49.8)**	14.9 (3.7, 26.1)				

ACR50/PASI100= resposta composta por ACR50 e PASI100. BKZ 160 mg Q4W = bimequizumabe 160 mg a cada 4 semanas. IC= intervalo de confiança. NC=Não calculável

(a) Um paciente foi classificado como atingindo Atividade Mínima da Doença (MDA) ao atender 5 dos 7 seguintes critérios: contagem de articulações dolorosas ≤1; contagem de articulações inchadas ≤1; Índice de atividade e gravidade da psoríase ≤1 ou área de superfície corporal ≤3; escala visual analógica de dor do paciente (EVA) ≤15; atividade global da doença do paciente EVA 20; Índice de Incapacidade do Questionário de Avaliação de Saúde ≤0,5; pontos enteseais sensíveis ≤1

(b) Com base em dados agrupados dos estudos BE OPTIMAL e BE COMPLETE para pacientes com Índice de Dactilite de Leeds (LDI) inicial >0. O estado livre de dactilite é LDI = 0

(c) Com base em dados agrupados dos estudos BE OPTIMAL e BE COMPLETE para pacientes com Índice de Entesite de Leeds (LEI) inicial >0. O estado livre de entesite é LEI = 0

(d) Diferenças não ajustadas são mostradas

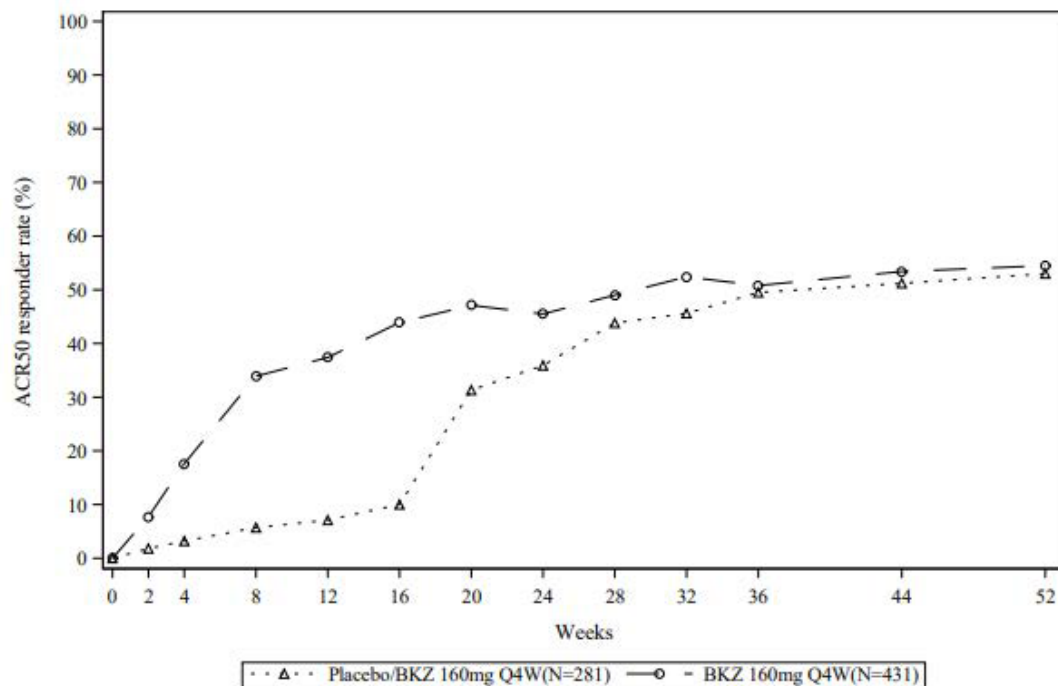
(e) Nenhuma comparação estatística com bimequizumabe ou placebo foi realizada

*p<0,001 versus placebo ajustado para multiplicidade. ** p=0,008 versus placebo ajustado para multiplicidade. *** p=0,002 versus placebo ajustado para multiplicidade. NRI é usado. Outros parâmetros de avaliação na semana 16 e todos os parâmetros de avaliação na semana 24 e na semana 52 não faziam parte da hierarquia de testes sequenciais e quaisquer comparações são nominais.

Foram demonstradas melhorias desde o início do estudo em todos os componentes individuais do ACR com bimequizumabe na semana 16 e foram sustentadas até a semana 52 no estudo BE OPTIMAL.

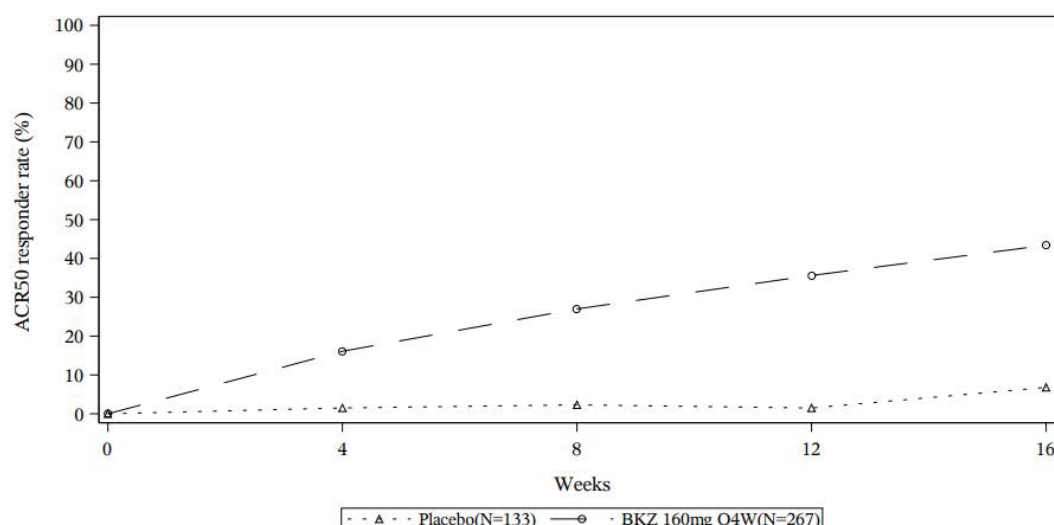
As respostas ao tratamento com bimequizumabe foram significativamente maiores do que aquelas com placebo já na semana 2 para ACR 20 (BE OPTIMAL, 27,1% versus 7,8%, p nominal <0,001) e na semana 4 para ACR 50 (BE OPTIMAL, 17,6% versus 3,2%, nominal p<0,001 e BE COMPLETE, 16,1% versus 1,5%, nominal p<0,001).

Figura 5: Resposta ACR 50 ao longo do tempo até a semana 52 em BE OPTIMAL (NRI)



Os pacientes que receberam placebo mudaram para bimequizumabe 160 mg Q4W na semana 16.

Figura 6: Resposta ACR 50 ao longo do tempo até a semana 16 em BE COMPLETE (NRI)



Para os pacientes tratados com bimequizumabe que alcançaram uma resposta ACR 50 na semana 16 no estudo BE OPTIMAL, 87,2% mantiveram esta resposta na semana 52.

A eficácia e segurança de bimequizumabe foram demonstradas independentemente da idade, sexo, raça, peso corporal inicial, envolvimento inicial da psoríase, PCR inicial, duração da doença e utilização prévia de sDMCD. Em ambos os estudos, foram observadas respostas semelhantes com bimequizumabe, independentemente dos pacientes estarem utilizando sDMCD concomitantemente, incluindo MTX, ou não.

Os Critérios de Resposta à Artrite Psoriásica modificados (PsARC) é um índice de resposta composto específico que compreende contagem de articulações sensíveis, contagem de articulações inchadas, avaliação global do paciente e do médico. A proporção de pacientes que atingiram PsARC modificado na semana 16 foi superior nos pacientes tratados com bimequizumabe em comparação com o placebo (80,3% versus 40,2%, respetivamente, no estudo BE OPTIMAL e 85,4% versus 30,8%, respetivamente, no estudo BE COMPLETE). A resposta do PsARC foi sustentada até a semana 52 no estudo BE OPTIMAL.

Resposta radiográfica

No estudo BE OPTIMAL, a inibição da progressão do dano estrutural foi avaliada radiograficamente e expressa como a alteração desde a linha de base no escore de Sharp total modificado de Van der Heijde (mTSS) e seus componentes, o escore de erosão (ES) e o escore de estreitamento do espaço articular (JSN) na semana 16 (vide Tabela 7).

Tabela 7: Alteração em mTSS no estudo BE OPTIMAL na semana 16

	Placebo	BKZ 160mg Q4W	Diferença do placebo (95% CI) ^{a)}
População com PCR-hs elevado e/ou pelo menos uma erosão óssea na linha de base	(N=227)	(N=361)	
Mudança média da linha de base (SE)	0.36 (0.10)	0.04 (0.05)*	-0.32 (-0.35, -0.30)
População geral	(N=269)	(N=420)	
Mudança média da linha de base (SE)	0.32 (0.09)	0.04 (0.04)*	-0.26 (-0.29, -0.23)

*p=0,001 versus placebo. Os valores de p são baseados na imputação baseada em referência usando diferença na média LS usando um modelo ANCOVA com tratamento, erosão óssea na linha de base e região como efeitos fixos e pontuação da linha de base como covariável.

Os dados resumidos da semana 16 baseiam-se no primeiro conjunto de leituras da análise primária.

^{a)} As diferenças não ajustadas são mostradas

Bimequizumabe inibiu significativamente a progressão da lesão articular na semana 16 tanto na população com PCR-hs elevada e/ou pelo menos 1 erosão óssea no início do estudo como na população em geral em comparação com o placebo. Embora a imputação baseada em referência tenha sido especificada como o método de tratamento de dados faltantes no procedimento de teste estatístico comparando bimequizumabe versus placebo, as alterações da linha de base também foram calculadas usando imputação múltipla padrão na população com PCR-hs elevada e/ou pelo menos 1 erosão óssea no início do estudo e na população geral na semana 16 no braço do bimequizumabe (alteração média em relação ao valor basal de 0,01 e 0,01, respetivamente) e no braço de adalimumabe (alteração média em relação ao valor basal -0,05 e -0,03, respetivamente). A inibição da progressão da lesão articular foi sustentada tanto na população com PCR-hs elevada e/ou pelo menos 1 erosão óssea no início do estudo como na população em geral até a semana 52 em ambos os braços de bimequizumabe (alteração média em relação ao valor basal de 0,10 e 0,10, respetivamente) e no braço do adalimumabe (alteração média em relação ao valor basal -0,17 e -0,12, respetivamente).

A percentagem observada de pacientes sem progressão radiográfica do dano articular (definida como uma alteração desde a linha de base no mTSS de ≤0,5) desde a randomização até a semana 52 foi de 87,9% (N=276/314) para bimequizumabe e 84,8% (N=168/198)) para participantes do estudo placebo que mudaram para bimequizumabe e 94,1% (N=96/102) para adalimumabe na população com PCR-hs elevada e/ou pelo menos 1 erosão óssea. Taxas semelhantes foram observadas na população geral (89,3% (N = 326/365) para bimequizumabe e 87,3% (N = 207/237) para participantes do estudo com placebo que mudaram para bimequizumabe e 94,1% (N = 111/118) para adalimumabe).

Função física e outros resultados relacionados à saúde

Tanto os pacientes virgens de bDMCD (BE OPTIMAL) quanto os pacientes anti-TNF α -RI (BE COMPLETE) que receberam bimequizumabe apresentaram melhora significativa da função física desde o início em comparação com pacientes que receberam placebo na semana 16 ($p<0,001$), conforme avaliado pelo HAQ-DI (LS Alteração média em relação à linha de base: - 0,3 versus - 0,1 em BE OPTIMAL e - 0,3 versus 0 em BE COMPLETE, respectivamente). Em ambos os estudos, uma proporção maior de pacientes alcançou uma redução clinicamente significativa de pelo menos 0,35 na pontuação HAQ-DI em relação ao valor basal no grupo bimequizumabe em comparação com placebo na semana 16.

Os pacientes tratados com bimequizumabe relataram melhora significativa em relação ao valor basal na pontuação do Resumo do Componente Físico do Short Form-36 item Health Survey (SF-36 PCS) na semana 16 em comparação ao placebo (LS Alteração média desde o início: 6,3 versus 1,9, $p<0,001$ em BE OPTIMAL e 6,2 versus 0,1, $p<0,001$ em BE COMPLETE).

Em ambos os estudos, os pacientes tratados com bimequizumabe relataram redução significativa da fadiga em relação ao valor basal, conforme medido pela pontuação da Avaliação Funcional da Terapia de Doença Crônica (FACIT) -Fadiga na semana 16 em comparação com o placebo. Uma melhora significativa em relação ao valor basal também foi observada na pontuação do Impacto da Doença da Artrite Psoriásica-12 (PsAID-12) no grupo tratado com bimequizumabe em comparação com o grupo placebo na semana 16.

Pacientes com envolvimento axial no início do estudo, aproximadamente 74% dos pacientes, (definido como uma pontuação do Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) ≥ 4) apresentaram melhora maior desde o início do estudo no BASDAI em comparação com o placebo na semana 16.

As melhorias alcançadas na semana 16 em todas as medidas da função física e outros resultados relacionados com a saúde mencionados acima (HAQ-DI, SF-36 PCS, FACIT-Fatigue, pontuações PsAID-12 e BASDAI) foram sustentadas até a semana 52 no estudo BE OPTIMAL.

No estudo BE OPTIMAL, na semana 52, 65,5% dos pacientes tratados com bimequizumabe alcançaram resolução total da psoríase ungueal (resolução do mNAPSI em pacientes com mNAPSI superior a 0 no início do estudo).

Espondiloartrite axial (EpA-nr e EpA-r)

A eficácia e segurança de bimequizumabe foram avaliadas em 586 pacientes adultos (com pelo menos 18 anos de idade) com espondiloartrite axial ativa (EpA) em dois estudos multicêntricos, randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, um deles com espondiloartrite axial não radiográfica (EpA-nr) e um com espondiloartrite axial radiográfica (EpA-r). O objetivo primário em ambos os estudos foi a porcentagem de pacientes que alcançaram uma resposta 40 da Avaliação da Sociedade Internacional de Espondiloartrite (Assessment of SpondyloArthritis International Society - ASAS) na semana 16. Foram observados resultados consistentes em ambas as populações de pacientes.

O estudo BE MOBILE 1 (AS0010) avaliou 254 pacientes com EpA-nr ativa. Os pacientes apresentavam EpA axial (idade de início dos sintomas < 45 anos) atendendo aos critérios de classificação ASAS e tinham doença ativa conforme definido por um Índice de Atividade de Doença de Espondiloartrite Anquilosante de Bath (BASDAI) ≥ 4 e dor na coluna ≥ 4 em uma escala numérica de classificação de 0 a 10 (NRS) (do item 2 do BASDAI) e nenhuma evidência de alterações radiográficas nas articulações sacroilíacas que atendessem aos critérios modificados de Nova York para EpA-r. Os pacientes também apresentavam sinais objetivos de inflamação, conforme indicado pelo nível elevado de proteína C reativa (PCR) e/ou evidência de sacroileíte na ressonância magnética (RM), bem como histórico de resposta inadequada a 2 anti-inflamatórios não esteroidais diferentes (AINEs) ou intolerância ou contra-indicação aos AINEs. Os pacientes foram randomizados (1:1) para receber 160 mg de bimequizumabe a cada 4 semanas até a semana 52 ou placebo até a semana 16, seguido de 160 mg de bimequizumabe a cada 4 semanas até a semana 52. No início do estudo, os pacientes apresentavam sintomas de EpA-nr por média de 9 anos (mediana de 5,5 anos). 10,6% dos pacientes foram previamente tratados com agente anti-TNF α .

O estudo BE MOBILE 2 (AS0011) avaliou 332 pacientes com EpA-r ativa determinada por evidência radiológica documentada (raio-X) que atendiam aos critérios modificados de Nova York para EpA-r. Os pacientes apresentavam doença ativa conforme definido por um BASDAI ≥ 4 e dor na coluna ≥ 4 em uma escala de classificação numérica (NRS) de 0 a 10 (do item 2 do BASDAI). Os pacientes deveriam ter histórico de resposta inadequada a 2 AINEs diferentes ou intolerância ou contra-indicação aos AINEs. Os pacientes foram randomizados (2:1) para receber 160 mg de bimequizumabe a cada 4 semanas até a semana 52 ou placebo até a semana 16, seguido de 160 mg de bimequizumabe a cada 4 semanas até a semana 52. No início do estudo, os pacientes apresentavam sintomas de EpA-r por um período médio. de 13,5 anos (mediana de 11 anos). 16,3% dos pacientes foram previamente tratados com agente anti-TNF α .

Resposta clínica

O tratamento com bimequizumabe resultou em uma melhora significativa nos sinais e sintomas e nas medidas da atividade da doença em comparação com o placebo na semana 16, tanto nas populações de pacientes com EpA-nr como com EpA-r (vide Tabela 8). As respostas clínicas foram mantidas até à semana 52 em ambas as populações de pacientes, conforme avaliado por todos os parâmetros de avaliação apresentados na Tabela 8.

Tabela 8: Respostas clínicas nos estudos BE MOBILE 1 e BE MOBILE 2

	BE MOBILE 1 (EpA-nr)			BE MOBILE 2 (EpA-r)		
	Placebo (N=126) n (%)	BKZ 160 mg Q4W (N=128) n (%)	Diferença do placebo (95% CI) ^{a)}	Placebo (N=111) n (%)	BKZ 160 mg Q4W (N=221) n (%)	Diferença do (95% CI) ^{a)}
ASAS 40						
Semana 16	27 (21.4)	61 (47.7)*	26.2 (14.9, 37.5)	25 (22.5)	99 (44.8)*	22.3 (11.5, 33.0)
Semana 52		78 (60.9)			129 (58.4)	
ASAS 40 em pacientes naïve de anti-TNFα						
Semana 16	(N=109) 25 (22.9)	(N=118) 55 (46.6)	24.8 (12.4, 37.1)	(N=94) 22 (23.4)	(N=184) 84 (45.7)*	22.3 (10.5, 34.0)

Semana 52		73 (61.9)			108 (58.7)	
ASAS 20						
Semana 16	48 (38.1)	88 (68.8)*	30.7 (19.0, 42.3)	48 (43.2)	146 (66.1)*	22.8 (11.8, 33.8)
Semana 52		94 (73.4)			158 (71.5)	
ASAS com remissão parcial						
Semana 16	9 (7.1)	33 (25.8)*	18.6 (9.7, 27.6)	8 (7.2)	53 (24.0)*	16.8 (8.1, 25.5)
Semana 52		38 (29.7)			66 (29.9)	
ASDAS com grande melhora						
Semana 16	9 (7.1)	35 (27.3)*	20.2 (11.2, 29.3)	6 (5.4)	57 (25.8)*	20.4 (11.7, 29.1)
Semana 52		47 (36.7)			71 (32.1)	
BASDAI-50						
Semana 16	27 (21.4)	60 (46.9)	25.3 (14.0, 36.6)	29 (26.1)	103 (46.6)	20.5 (9.6, 31.4)
Semana 52		69 (53.9)			119 (53.8)	

BKZ 160 mg Q4W = bimequizumabe 160 mg a cada 4 semanas. ASDAS = Pontuação de Atividade da Doença da Espondiloartrite Anquilosante.

NRI é usado.

a) São mostradas diferenças não ajustadas.

*p<0,001 versus placebo, ajustado para multiplicidade.

A proporção de pacientes no estudo BE MOBILE 1 que atingiram ASDAS <2,1 (combinando ASDAS doença inativa (ID) e ASDAS baixa atividade da doença ASDAS (LD)) na semana 16 foi de 46,1% no grupo bimequizumabe versus 21,1% no grupo placebo (imputação múltipla). Na semana 52, 61,6% dos pacientes no grupo do bimequizumabe alcançaram um ASDAS <2,1, incluindo 25,2% em estado de doença inativo (ASDAS <1,3).

A proporção de pacientes no estudo BE MOBILE 2 que atingiram ASDAS <2,1 (combinando ASDAS-ID e ASDAS-LD) na semana 16 foi de 44,8% no grupo bimequizumabe versus 17,4% no grupo placebo (imputação múltipla). Na semana 52, 57,1% dos doentes no grupo do bimequizumabe atingiram um ASDAS <2,1, incluindo 23,4% em estado de doença inativo (ASDAS <1,3).

Todos os quatro componentes do ASAS 40 (dor total na coluna, rigidez matinal, índice funcional de espondilite anquilosante de Bath [BASFI] e avaliação global da atividade da doença do paciente [PGADA]) melhoraram com o tratamento com bimequizumabe e contribuíram para a resposta geral do ASAS 40 na semana 16, e estas melhorias foram sustentadas até a semana 52 em ambas as populações de pacientes.

As melhorias em outras medidas de eficácia são mostradas na Tabela 9.

Tabela 9: Outras medidas de eficácia em BE MOBILE 1 e BE MOBILE 2

	BE MOBILE 1 (EpA-nr)		BE MOBILE 2 (EpA-r)	
	Placebo (N= 126)	BKZ 160 mg Q4W (N= 128)	Placebo (N= 111)	BKZ 160 mg Q4W (N=221)
Dor noturna na coluna				
Linha basal				
Média de mudança na linha basal na Semana 16	6.7 -1.7	6.9 -3.6*	6.8 -1.9	6.6 -3.3*
Média de mudança na linha basal na Semana 52		-4.3		-4.1
BASDAI				
Linha basal				
Média de mudança na linha basal na Semana 16	6.7 -1.5	6.9 -3.1*	6.5 -1.9	6.5 -2.9*
Média de mudança na linha basal na Semana 52		-3.9		-3.6
BASMI				
Linha basal				
Média de mudança na linha basal na Semana 16	3.0 -0.1	2.9 -0.4	3.8 -0.2	3.9 -0.5**
Média de mudança na linha basal na Semana 52		-0.6		-0.7
PCR-hs (mg/L)				
Linha basal	5.0	4.6	6.7	6.5
Média de mudança na linha basal na Semana 16	0.8	0.4	0.9	0.4
Média de mudança na linha basal na Semana 52		0.4		0.3

BASMI = Índice Metrológico de Espondiloartrite Anquilosante de Banho. PCR-hs = proteína C reativa de alta sensibilidade

MI é usado.

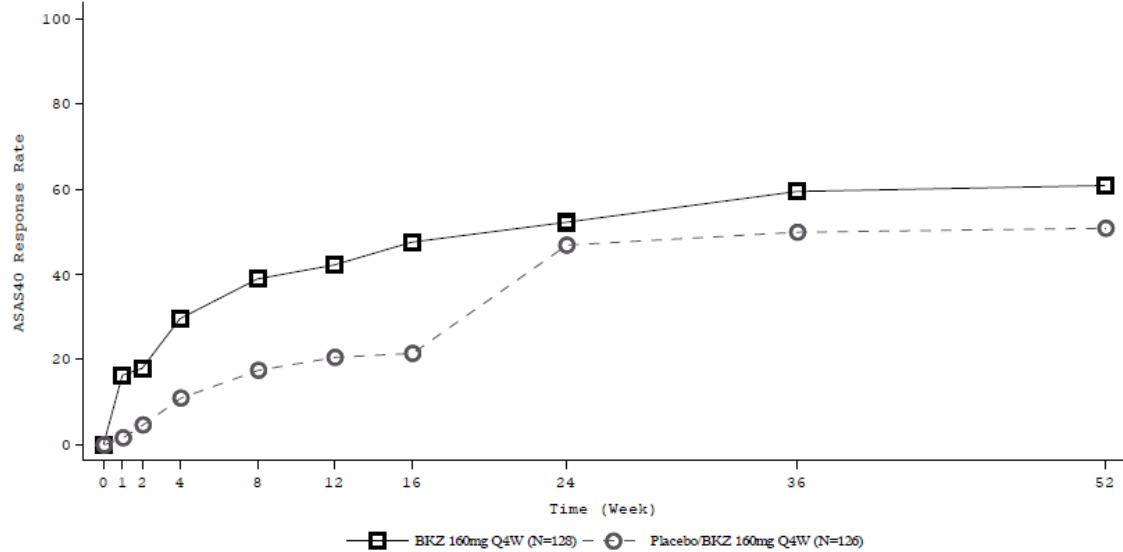
*p<0,001 imputação baseada em referência, versus placebo, ajustada para multiplicidade. **p<0,01 imputação baseada em referência, versus placebo, ajustada para multiplicidade.

Bimequizumabe foi associado a um rápido início de eficácia tanto na população de pacientes com nr-axSpA quanto com EpA-r.

As respostas ao tratamento em pacientes tratados com bimequizumabe para ASAS 40 foram maiores do que aquelas que receberam placebo já na semana 1 no BE MOBILE 1 (16,4% vs. 1,6%, p nominal <0,001) e na semana 2 no BE MOBILE 2 (16,7% vs. 7,2%, valor nominal p=0,019).

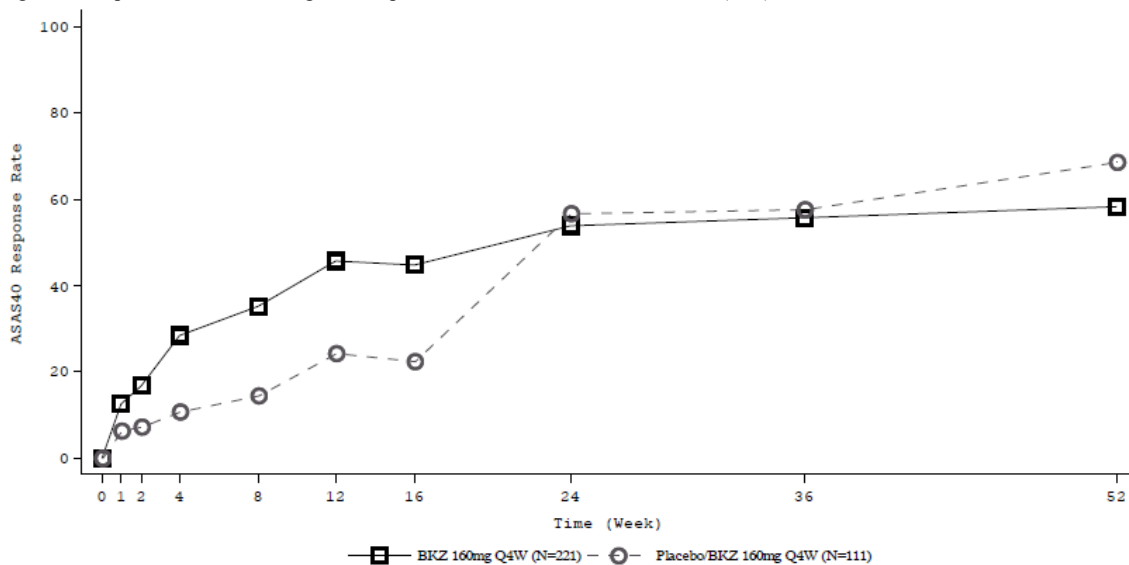
Bimequizumabe também foi associado a uma rápida diminuição da inflamação sistêmica, medida pelos níveis de PCR-hs já na semana 2, tanto nas populações de pacientes com EpA-nr como na EpA-r com valores de p nominais <0,001 em ambos os estudos.

Figura 7: Resposta ASAS 40 ao longo do tempo até a semana 52 no BE MOBILE 1 (NRI)



Pacientes que receberam placebo mudaram para bimequizumabe 160 mg Q4W na semana 16

Figura 8: Resposta ASAS 40 ao longo do tempo até a semana 52 no BE MOBILE 2 (NRI)



Pacientes que receberam placebo mudaram para bimequizumabe 160 mg Q4W na semana 16

Em uma análise integrada de BE MOBILE 1 e BE MOBILE 2, dos pacientes tratados com bimequizumabe que alcançaram uma resposta ASAS 40 na semana 16, 82,1% mantiveram esta resposta na semana 52.

A eficácia de bimequizumabe foi demonstrada independentemente da idade, sexo, raça, duração da doença, estado inflamatório basal, ASDAS basal e sDMCD concomitantes.

Resposta semelhante no ASAS 40 foi observada em pacientes, independentemente da exposição prévia ao anti-TNFα.

Na semana 16, entre os pacientes com entesite no início do estudo, a proporção de pacientes (NRI) com resolução da entesite, conforme avaliado pelo Índice de de Maastricht de Entesite para Espondilite Anquilosante (*Maastricht Ankylosing Spondylitis Entesitis Index - MASES*), foi maior com bimequizumabe em comparação com placebo (BE MOBILE 1: 51,1% versus 23,9% e BE MOBILE 2: 51,5% versus 32,8%). A resolução da entesite com bimequizumabe foi sustentada até a semana 52 em ambos os estudos (BE MOBILE 1: 54,3% e BE MOBILE 2: 50,8%).

Redução da inflamação

O bimequizumabe reduziu a inflamação medida pela PCR-hs (vide Tabela 9) e avaliada por ressonância magnética em um subestudo de imagiologia. Os sinais de inflamação foram avaliados por ressonância magnética no início do estudo e na semana 16 e expressos como alteração em relação ao início do estudo na pontuação do Consórcio de Pesquisa em Espondiloartrite do Canadá (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada - SPARCC) para avaliar danos nas articulações sacroilíacas. Para avaliação dos danos na coluna (EpA radiográfica) foi usado o escore ASspiMRI (Atividade de Imagem por Ressonância Magnética da Coluna na

BIMZELX® bula para o profissional de saúde

Espondilite Anquilosante). Foi observada redução dos sinais inflamatórios nas articulações sacroilíacas e na coluna vertebral em pacientes tratados com bimequizumabe em comparação com placebo (ver Tabela 10). A redução da inflamação medida pela PCR-hs e avaliada pela ressonância magnética foi sustentada até a semana 52.

Tabela 10: Redução da inflamação avaliada por ressonância magnética nos estudos BE MOBILE 1 e BE MOBILE 2

	BE MOBILE 1 (EpA-nr)		BE MOBILE 2 (EpA-r)	
	Placebo	BKZ 160 mg Q4W	Placebo	BKZ 160 mg Q4W
Pontuação SPARCC				
Média de mudança na linha basal na Semana 16	-1.56 (N=62)	-6.15 (N=78)	0.59 (N=46)	-4.51 (N=81)
Média de mudança na linha basal na Semana 52		-7.57 (N=67)		-4.67 (N=78)
Pontuação ASSpiMRI-a (modificações de Berlim)				
Média de mudança na linha basal na Semana 16	0.03 (N=60)	-0.36 (N=74)	-0.34 (N=46)	-2.23 (N=81)
Média de mudança na linha basal na Semana 52		-0.70 (N=65)		-2.38 (N=77)

a) A alteração dos valores basais baseia-se nos casos observados, conforme avaliado pela leitura central do conjunto de dados da semana 52.

Função física e outros resultados relacionados à saúde

Os pacientes tratados com bimequizumabe apresentaram melhoria significativa desde o início da função física, conforme avaliado pelo BASFI, em comparação com o placebo (LS Alteração média desde o início da semana 16 no BE MOBILE 1: -2,4 versus -0,9, $p<0,001$ e no BE MOBILE 2: -2,0 versus -1,0, $p<0,001$). Os pacientes tratados com bimequizumabe relataram melhora significativa desde o início do estudo em comparação com os pacientes tratados com placebo na pontuação SF-36 PCS (LS Alteração média desde o início da semana 16 no BE MOBILE 1: 9,3 versus 5,4, $p<0,001$ e no BE MOBILE 2: 8,5 versus 5,2, $p<0,001$).

Os pacientes tratados com bimequizumabe relataram melhora significativa desde o início na qualidade de vida relacionada à saúde, conforme medido pelo Questionário para Qualidade de Vida para AS (*AS Quality of Life Questionnaire* - ASQoL) em comparação ao placebo (Alteração na média LS desde o início na semana 16 no BE MOBILE 1: -4,9 versus -2,3, $p<0,001$ e no BE MOBILE 2: -4,6 versus -3,0, $p<0,001$), bem como redução significativa na fadiga conforme avaliado pela pontuação FACIT-Fatigue (mudança média desde o início na semana 16 no BE MOBILE 1: 8,5 para bimequizumabe versus 3,9 para placebo e no BE MOBILE 2: 8,4 para bimequizumabe versus 5,0 para placebo).

As melhorias alcançadas na semana 16 em todas as medidas da função física e outros resultados relacionados com a saúde mencionados acima (pontuações BASFI, SF-36 PCS, ASQoL e FACIT-Fatigue) foram sustentadas até a semana 52 em ambos os estudos.

Manifestação extra-articular

Nos dados agrupados do BE MOBILE 1 (EpA-nr) e BE MOBILE 2 (EpA-r), na semana 16, a proporção de pacientes que desenvolveram um evento de uveíte foi menor com bimequizumabe (0,6%) em comparação com placebo (4,6%). A incidência de uveíte permaneceu baixa com o tratamento prolongado com bimequizumabe (1,2/100 doentes-ano nos estudos agrupados de fase 2/3).

Hidradenite supurativa

A segurança e eficácia de bimequizumabe foram avaliadas em 1014 pacientes adultos (com pelo menos 18 anos de idade) com hidradenite supurativa (HS) moderada a grave em dois estudos multicêntricos de Fase 3, randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo (HS0003 – BE HEARD I e HS0004 – BE HEARD II). Os pacientes tinham diagnóstico de HS por pelo menos 6 meses com a doença em estágio III de Hurley ou estágio III de Hurley e com ≥ 5 lesões inflamatórias (ou seja, número de abscessos mais número de nódulos inflamatórios) e tinham histórico de resposta inadequada a um curso de antibióticos sistêmicos para o tratamento de HS.

Em ambos os estudos, os pacientes foram randomizados (2:2:2:1) para receber bimequizumabe 320 mg a cada 2 semanas por 48 semanas (320 mg Q2W/Q2W) ou bimequizumabe 320 mg a cada 4 semanas por 48 semanas (320 mg Q4W/Q4W) ou bimequizumabe 320 mg a cada 2 semanas até a semana 16, seguido de 320 mg a cada 4 semanas até a semana 48 (320 mg Q2W/Q4W) ou placebo até a semana 16, seguido de bimequizumabe 320 mg a cada 2 semanas até a semana 48. O uso concomitante de antibióticos orais foi permitido se o paciente estivesse em um regime de dose estável de doxiciclina, minociclina ou uma tetraciclina sistêmica equivalente por 28 dias antes do início do estudo.

O desfecho primário de eficácia em ambos os estudos foi a Resposta Clínica de Hidradenite Supurativa 50 (HiSCR50) na semana 16, ou seja, pelo menos uma redução de 50% na contagem total de abscessos e nódulos inflamatórios sem aumento na contagem de abscessos ou túneis drenantes em relação à linha de base.

As características da linha de base foram consistentes em ambos os estudos e refletiam uma população com HS moderada a grave. Os pacientes tiveram uma duração mediana da doença de 5,3 anos (média de 8,0 anos). As proporções de pacientes em Estágio II e Estágio III de Hurley foram de 55,7% (50,3% em HS0003 e 61,1% em HS0004) e 44,3% (49,7% em HS0003 e 38,9% em HS0004), respectivamente, e 8,5% estavam recebendo terapia antibiótica concomitante para HS. A pontuação total média do Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI) da linha de base foi de 11,4. 56,8% dos pacientes eram mulheres e a idade média de todos os pacientes era de 36,6 anos. 79,7% dos pacientes eram brancos e 10,8% eram negros ou afro-americanos. 45,6% dos pacientes eram fumantes atuais.

Resposta clínica

O tratamento com bimequizumabe resultou em melhora clinicamente relevante na atividade da doença em comparação ao placebo na semana 16. Os principais resultados de eficácia são mostrados nas Tabelas 11 e 12. Os resultados da Tabela 11 refletem a análise primária predefinida na qual qualquer uso sistêmico de antibiótico antes da semana 16 resultou na imputação de não resposta. Na Tabela 12, apenas o uso sistêmico de antibiótico considerado pelo investigador como tratamento de resgate para HS resultou na imputação de não resposta.

Tabela 11: Resposta em BE HEARD I e BE HEARD II na semana 16 - análise primária^a

	BE HEARD I			BE HEARD II		
	Placebo (N=72)	BKZ 320 mg Q4W (N=144)	BKZ 320 mg Q2W (N=289)	Placebo (N=74)	BKZ 320 mg Q4W (N=144)	BKZ 320 mg Q2W (N=291)
HiSCR ₅₀ , % (95% CI)	28.7 (18.1, 39.3)	45.3 (36.8, 53.8)	47.8* (41.8, 53.7)	32.2 (21.4, 42.9)	53.8* (45.4, 62.1)	52.0* (46.1, 57.8)
HiSCR ₇₅ , % (95% CI)	18.4 (9.3, 27.5)	24.7 (17.3, 32.1)	33.4* (27.8, 39.1)	15.6 (7.2, 24.0)	33.7* (25.7, 41.7)	35.7* (30.1, 41.3)
HSSDD piora da resposta de dor cutânea ^b % (95% CI)	15.0 (3.6, 26.5)	22.1 (12.7, 31.4)	32.3 (25.1, 39.5)	10.9 (1.7, 20.1)	28.6 (19.5, 37.8)	31.8 (25.1, 38.4)

^a Pacientes que tomam antibióticos sistêmicos por qualquer motivo ou que descontinuem devido a evento adverso ou falta de eficácia são tratados como não respondedores em todas as visitas subsequentes para variáveis de resposta (ou estão sujeitos a imputação múltipla para variáveis contínuas). Outros dados ausentes foram imputados por meio de imputação múltipla.

^b Resposta de dor na pele, com base no limite para mudança clinicamente significativa dentro do paciente (definida como uma redução de pelo menos 3 pontos da linha de base na pior pontuação semanal de dor na pele do *Hidradenitis Suppurativa Symptom Daily Diary* (HSSDD)) na semana 16 entre os participantes do estudo com uma pontuação ≥ 3 na linha de base. Para BE HEARD I: N = 46 para placebo, N = 103 para BKZ Q4W e N = 190 para BKZ Q2W; BE HEARD II: N = 49 para placebo, N = 108 para BKZ Q4W e N = 209 para BKZ Q2W.

*p < 0,025 versus placebo, ajustado para multiplicidade.

Tabela 12: Resposta em BE HEARD I e BE HEARD II na semana 16 - análise de suporte^a

	BE HEARD I			BE HEARD II		
	Placebo (N=72)	BKZ 320 mg Q4W (N=144)	BKZ 320 mg Q2W (N=289)	Placebo (N=74)	BKZ 320 mg Q4W (N=144)	BKZ 320 mg Q2W (N=291)
HiSCR ₅₀ , % (95% CI)	34.0 (23.0, 45.1)	53.5 (45.0, 62.0)	55.2 (49.2, 61.1)	32.3 (21.5, 43.1)	58.5 (50.2, 66.8)	58.7 (53.0, 64.5)
HiSCR ₇₅ , % (95% CI)	18.3 (9.3, 27.3)	31.4 (23.5, 39.4)	38.7 (32.9, 44.5)	15.7 (7.2, 24.1)	36.4 (28.3, 44.5)	39.7 (34.0, 45.5)
HSSDD piora da resposta de dor cutânea ^b % (95% CI)	16.1 (4.5, 27.8)	25.3 (16.0, 34.7)	36.7 (29.4, 44.1)	11.1 (1.8, 20.4)	32.9 (23.5, 42.4)	36.7 (29.8, 43.6)

^a Análise post-hoc (imputação de não respondedor modificada [mNRI]): Pacientes que tomam antibióticos sistêmicos como medicação de resgate para HS, conforme definido pelo Investigador ou que descontinuem devido a evento adverso ou falta de eficácia são tratados como não respondedores em todas as visitas subsequentes para variáveis de respondedor (ou estão sujeitos a imputação múltipla para variáveis contínuas). Outros dados ausentes foram imputados por meio de imputação múltipla.

^b Resposta à dor na pele, com base no limite para mudança clinicamente significativa dentro do paciente (definida como uma redução de pelo menos 3 pontos da linha de base na pontuação semanal de pior dor na pele do *Hidradenitis Suppurativa Symptom Daily Diary* (HSSDD)) na semana 16 entre os participantes do estudo com uma pontuação ≥ 3 na linha de base. Para BE HEARD I: N = 46 para placebo, N = 103 para BKZ Q4W e N = 190 para BKZ Q2W; BE HEARD II: N=49 para placebo, N=108 para BKZ Q4W e N=209 para BKZ Q2W.

Em ambos os estudos, o início da ação de bimequizumabe ocorreu já na semana 2.

A eficácia de bimequizumabe foi demonstrada independentemente da terapia biológica prévia e do uso de antibióticos sistêmicos na linha de base.

As respostas clínicas foram mantidas até a semana 48 em ambos os estudos (vide Tabela 13).

Tabela 13: Resposta no BE HEARD I e BE HEARD II na semana 48 (mNRI*)

	BE HEARD I			BE HEARD II		
	BKZ 320mg Q4W/Q4W (N=144)	BKZ 320 mg Q2W/Q4W (N=146)	BKZ 320 mg Q2W/Q2W (N=143)	BKZ 320mg Q4W/Q4W (N=144)	BKZ 320 mg Q2W/Q4W (N=146)	BKZ 320 mg Q2W/Q2W (N=145)
HiSCR ₅₀ , %	52.7	61.4	60.6	63.2	63.8	60.6
HiSCR ₇₅ , %	40.5	44.7	47.6	53.9	48.8	47.3

* mNRI (imputação de não respondedores modificada): Pacientes que tomam antibióticos sistêmicos como medicação de resgate para HS, conforme definido pelo Investigador, ou que descontinuem devido a evento adverso ou falta de eficácia, são tratados como não respondedores em todas as visitas subsequentes para variáveis de respondedores (ou estão sujeitos a imputação múltipla para variáveis contínuas). Outros dados ausentes foram imputados por meio de imputação múltipla. Essa abordagem exploratória para lidar com dados ausentes foi realizada post-hoc.

Qualidade de vida relacionada à saúde

Em ambos os estudos, os pacientes tratados com bimequizumabe apresentaram melhora significativa maior em comparação ao placebo em sua qualidade de vida relacionada à saúde, medida pelo DLQI padrão específico da pele (Tabela 14).

Tabela 14: Qualidade de vida relacionada à saúde em BE HEARD I e BE HEARD II na semana 16



	BE HEARD I			BE HEARD II		
	Placebo (N=72)	BKZ 320 mg Q4W (N=144)	BKZ 320 mg Q2W (N=289)	Placebo (N=74)	BKZ 320 mg Q4W (N=144)	BKZ 320 mg Q2W (N=291)
DLQI score total Média cfb ^a (SE)	-2.9 (0.8)	-5.4 (0.6)	-5.0 (0.4)	-3.2 (0.6)	-4.5 (0.5)	-4.6 (0.3)

A pontuação total do DLQI varia de 0 a 30, com pontuações mais altas indicando menor HRQoL.

Pacientes que tomam antibióticos sistêmicos como medicação de resgate para HS, conforme definido pelo Investigador, ou que descontinuam devido a evento adverso ou falta de eficácia estão sujeitos a imputação múltipla. Outros dados ausentes foram imputados por meio de imputação múltipla.

^a) cfb: alteração da linha de base

A melhora alcançada na semana 16 nas medidas de qualidade de vida relacionadas à saúde com bimequizumabe foi mantida até a semana 48.

Referências:

BE VIVID: Reich K et al. Lancet 2021;397:487-98

BE READY: Gordon KB et al. Lancet 2021;397:475-86

BE SURE: Warren RB et al. N Engl J Med 2021;385:130-41

BE RADIANT: Reich K et al. N Engl J Med 2021;385:142-52

BE OPTIMAL(24 semanas): McInnes, Iain B et al. The Lancet, Volume 401, Issue 10370, 25 – 37

BE OPTIMAL (52 semanas): Ritchlin CT et al. Ann Rheum Dis. 2023 Nov;82(11):1404-1414.

BE COMPLETE (16 semanas): Merola, Joseph F et al. The Lancet, Volume 401, Issue 10370, 38 – 48

BE MOBILE 1 e BE MOBILE 2 (24 semanas): van der Heijde D et al. Ann Rheum Dis. 2023 Apr;82(4):515-526

BE MOBILE 1 e BE MOBILE 2 (52 semanas): Baraliakos X et al. Ann Rheum Dis. 2024 Jan 11;83(2):199-213

BE HEARD I e BE HEARD II: Kimball AB et al. Lancet. 2024 Jun 8;403(10443):2504-2519

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunossuppressores, inibidores de interleucina, código ATC: L04AC21

Mecanismo de ação

Bimequizumabe é um anticorpo IgG1/κ monoclonal humanizado que se liga de forma seletiva com alta afinidade a citocinas IL-17A, IL-17F e IL-17AF, bloqueando sua interação com o complexo de receptores IL-17RA/IL-17RC. Concentrações elevadas de IL-17A e IL-17F foram implicadas na patogênese de diversas doenças inflamatórias mediadas pelo sistema imune, incluindo psoríase em placas, artrite psoriásica, espondiloartrite axial e hidradenite supurativa. IL-17A e IL-17F cooperam e/ou sinergizam com outras citocinas inflamatórias para induzir inflamação. IL-17F é produzida em quantidade significativa por células imunes inatas. Essa produção pode ser independente de IL-23.

Bimequizumabe inibe essas citocinas pró-inflamatórias, resultando na normalização de inflamação cutânea e diminuição substancial de inflamação local e sistêmica e, como consequência, melhora dos sinais e sintomas clínicos associados com psoríase, artrite psoriásica, espondiloartrite axial e hidradenite supurativa. A partir de modelos in vitro, bimequizumabe demonstrou inibir a expressão de genes relacionados a psoríase, a produção de citocinas, a migração de células inflamatórias e osteogênese patológica em uma dimensão maior do que somente a inibição de IL-17A.

Propriedades farmacocinéticas (PK)

As propriedades farmacocinéticas de bimequizumabe foram similares em pacientes com psoríase em placas, artrite psoriásica e espondiloartrite axial (EpA-nr e EpA-r).

Com base em análises de farmacocinética populacional e utilizando um peso corporal de referência de 90 kg, a depuração aparente e o volume de distribuição de bimequizumabe, respectivamente, em pacientes com hidradenite supurativa foram estimados em aproximadamente 31 e 18% maiores do que para as indicações mencionadas acima, com uma meia-vida estimada em HS de 20 dias. Consequentemente, a concentração mínima mediana no estado estacionário em uma dose de 320 mg a cada 4 semanas foi aproximadamente 40% menor em HS em comparação com outras indicações.

Absorção

Com base na análise farmacocinética populacional, após uma dose única subcutânea de 320 mg em pacientes com psoríase em placas, bimequizumabe alcançou uma mediana (2,5^o e 97,5^o percentil) de pico de concentração plasmática de (12 -50) µg/mL, entre 3 e 4 dias após a dose.

A análise farmacocinética populacional mostrou que o bimequizumabe foi absorvido com uma biodisponibilidade de 70,1% em voluntários saudáveis.

Com base em dados simulados, as medianas (2,5° e 97,5° percentil) de pico e concentração de vale no estado estável após administração subcutânea de 320 mg a cada 4 semanas são de 43 (20- 91) µg/mL e 20 (7-50) µg/mL respectivamente e o estado estável é alcançado após aproximadamente 16 semanas com regime de dosagem a cada 4 semanas. Comparado com a exposição após uma única dose, a análise de farmacocinética populacional mostrou que os pacientes exibiram um aumento de 1,74 vezes nas concentrações plasmáticas de pico e área sob a curva (AUC) após dosagem repetida de quatro semanas.

Após mudar do regime de dosagem de 320 mg a cada 4 semanas para o regime de dosagem de 320 mg a cada 8 semanas na semana 16, o estado estável é alcançado aproximadamente 16 semanas após a mudança. As medianas (2,5° e 97,5° percentil) de pico de concentrações plasmáticas de vale são de 30 (14 -60) µg/mL e 5 (1-16) µg/mL respectivamente.

Distribuição

Com base em análises farmacocinéticas populacionais, a mediana (coeficiente de variação %) de volume de distribuição (V/F) no estado estável foi de 11,2 (30,5%) L em pacientes com psoríase em placas.

Biotransformação

Bimequizumabe é um anticorpo monoclonal e espera-se que seja degradado em peptídeos pequenos e aminoácidos por meio de vias catabólicas da mesma forma que imunoglobulinas endógenas.

Eliminação

Com base em análises farmacocinéticas populacionais, a mediana (% coeficiente de variação) de remoção aparente (CL/F) de bimequizumabe foi de 0,337 L/dia (32,7%) e a média de meia-vida de eliminação terminal de bimequizumabe foi de 23 dias em estudos clínicos em pacientes com psoríase em placas.

Linearidade/não linearidade

Bimequizumabe exibiu farmacocinética proporcional à dose em pacientes com psoríase em placas por uma faixa de doses de 64 mg a 480 mg após múltiplas administrações subcutâneas, com remoção aparente (CL/F) sendo independente de dose.

Relação Farmacocinética/Farmacodinâmica

Um modelo de farmacocinética/farmacodinâmica populacional foi desenvolvido utilizando todos os dados disponíveis sobre pacientes com psoríase em placas moderada a grave. A análise mostrou que concentrações maiores de bimequizumabe estão relacionadas a uma resposta melhor de Índice de Gravidade e Área de Psoríase (PASI) e Avaliação Global do Investigador (IGA). Uma dose de 320 mg a cada 4 semanas demonstrou ser uma dose apropriada para o período de tratamento inicial e 320 mg a cada 8 semanas posteriormente é apropriado para o período de manutenção para a maioria dos pacientes com psoríase em placas moderada a grave.

Populações especiais

Peso corporal

A modelagem farmacocinética populacional indicou que a exposição diminuiu com o aumento do peso corporal. A concentração plasmática média em pacientes adultos pesando ≥ 120 kg após uma injeção subcutânea de 320 mg foi prevista como sendo pelo menos 30% menor em pacientes adultos pesando 90 kg. Um ajuste de dose pode ser apropriado em alguns pacientes.

Idosos

Com base na análise farmacocinética populacional com um número limitado de pacientes idosos (n=335 para idade ≥ 65 anos e n= 47 para idade ≥ 75 anos), a remoção aparente (CL/F) em pacientes idosos e pacientes com menos de 65 anos de idade foi similar. Nenhum ajuste de dose é necessário.

Insuficiência renal ou hepática

Nenhum estudo específico foi realizado para determinar o efeito de insuficiência renal ou hepática na farmacocinética de bimequizumabe. Espera-se que a eliminação renal de bimequizumabe intacto, um anticorpo monoclonal IgG, seja baixa e de importância menor. De forma similar, IgGs são eliminadas principalmente por meio de catabolismo intracelular e não se espera que o prejuízo hepático influencie a remoção de bimequizumabe. Com base em análises farmacocinéticas populacionais, marcadores de funcionamento hepático (ALT/bilirrubina) não tiveram qualquer impacto na remoção de bimequizumabe em pacientes com psoríase em placas.

Raça

Nenhuma diferença clinicamente significativa em exposição a bimequizumabe foi observada em indivíduos japoneses ou chineses comparado a indivíduos caucasianos em um estudo clínico farmacocinético. Nenhum ajuste de dose é necessário.

Gênero

A modelagem de farmacocinética populacional indicou que mulheres podem ter remoção aparente (CL/F) 10% mais rápida comparado a homens e isso não é clinicamente significativo. Nenhum ajuste de dose é necessário.

Dados de segurança pré-clínicos

Dados não clínicos não revelaram qualquer perigo especial para humanos com base em testes de reatividade cruzando tecidos, estudos de toxicidade de dose repetida (incluindo desfechos de farmacologia de segurança e avaliação de desfechos relacionados a fertilidade) e avaliação de desenvolvimento pré e pós-natal em macacos *cynomolgus*.

Em macacos *cynomolgus*, efeitos relacionados a bimequizumabe foram limitados a alterações mucocutâneas consistentes com modulação farmacológica de microflora comensal.



Nenhum estudo de mutagenicidade ou carcinogenicidade foram realizados com bimequizumabe. Entretanto, não se espera que anticorpos monoclonais danifiquem DNA ou cromossomos. Em um estudo de toxicologia crônica de 26 semanas em macacos *cynomolgus*, nenhuma lesão neoplásica ou pré-neoplásica foi observada em uma dose resultando em 109 vezes a exposição humana de 320 mg a cada 4 semanas.

Em um estudo de desenvolvimento peri e pós-natal, bimequizumabe não demonstrou qualquer efeito em gestação, parto, sobrevivência do bebê, desenvolvimento fetal e pós-natal quando administrado por meio de organogênese até o parto em uma dose resultando em 27 vezes a exposição humana de 320 mg a cada 4 semanas com base em AUC. No nascimento, concentrações séricas de bimequizumabe em macacos recém-nascidos foram comparáveis àqueles das mães.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer excipiente.

Infecções ativas clinicamente importantes (por exemplo, tuberculose ativa).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Infecções

Bimequizumabe pode aumentar o risco de infecções, como infecções do trato respiratório superior e candidíase oral.

Deve-se ter cuidado ao considerar o uso de bimequizumabe em pacientes com uma infecção crônica ou um histórico de infecção recorrente. O tratamento com bimequizumabe não deve ser iniciado em pacientes com qualquer infecção ativa clinicamente importante até que a infecção seja resolvida ou seja tratada de forma adequada.

Pacientes tratados com bimequizumabe devem ser instruídos a buscar aconselhamento médico se ocorrerem sinais ou sintomas que sugiram uma infecção. Se um paciente desenvolver uma infecção o paciente deve ser monitorado com cuidado. Se a infecção se tornar séria ou não estiver respondendo à terapia padrão, o tratamento deve ser descontinuado até que a infecção seja resolvida.

Avaliação de pré-tratamento para tuberculose (TB)

Antes de iniciar o tratamento com bimequizumabe, os pacientes devem ser avaliados quanto a infecção por TB. Bimequizumabe não deve ser administrado para pacientes com TB ativa. Pacientes recebendo bimequizumabe devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de TB ativa. Terapia anti-TB deve ser considerada antes de iniciar bimequizumabe em pacientes com um histórico de TB latente ou ativa para os quais um curso de tratamento adequado não pode ser confirmado.

Doença inflamatória intestinal

Casos de exacerbação ou novo início da doença inflamatória intestinal foram reportados durante o tratamento com bimequizumabe. Bimequizumabe não é recomendado para pacientes com doença inflamatória intestinal. Se um paciente desenvolver sinais e sintomas de doença inflamatória intestinal ou tiver uma exacerbação de uma doença inflamatória intestinal pré-existente, bimequizumabe deve ser descontinuado e um tratamento médico adequado deve ser iniciado.

Hipersensibilidade

Reações de hipersensibilidade sérias incluindo reações anafiláticas foram observadas com inibidores IL-17. Se ocorrer uma reação de hipersensibilidade séria, a administração de bimequizumabe deve ser descontinuada imediatamente e a terapia apropriada deve ser iniciada.

Vacinas

Antes de iniciar a terapia com bimequizumabe, deve-se considerar a realização de todas as imunizações apropriadas de todas as idades de acordo com as diretrizes de imunização atuais.

Vacinas vivas não devem ser administradas a pacientes tratados com bimequizumabe.

Pacientes tratados com bimequizumabe podem receber vacinações inativadas ou não vivas. Indivíduos saudáveis que receberam uma dose única de 320 mg de bimequizumabe duas semanas antes da vacinação com uma vacina sazonal para influenza tiveram respostas de anticorpos similares comparado a indivíduos que não receberam bimequizumabe antes da vacinação.

Excipientes

Este medicamento contém 0,4mg de polissorbato 80 em cada 1mL de solução. Polissorbatos podem causar reações alérgicas.

Este medicamento contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é basicamente “livre de sódio”.

GRAVIDEZ - Categorias de risco de medicamentos para grávidas: B

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

Fertilidade, gravidez e lactação

Mulheres em idade fértil



Mulheres em idade fértil devem utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento e por pelo menos 17 semanas após o tratamento.

Gravidez

Há uma quantidade limitada de dados sobre o uso de bimequizumabe em mulheres grávidas. Estudos com animais não indicaram efeitos prejudiciais diretos ou indiretos com relação a gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal. Como medida de precaução, é preferível evitar o uso de Bimzelx® durante a gravidez.

Amamentação

Não se sabe se bimequizumabe é excretado no leite humano. Um risco ao recém-nascido/bebê não pode ser excluído. Uma decisão deve ser tomada sobre descontinuar a amamentação ou descontinuar/se abster de terapia com Bimzelx® levando em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a mulher.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Fertilidade

O efeito de bimequizumabe na fertilidade humana não foi avaliado. Estudos com animais não indicam efeitos prejudiciais diretos ou indiretos com relação a fertilidade.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Bimzelx® não possui ou possui influência insignificante na capacidade de dirigir e operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interação com outros medicamentos e outras formas de interação

Nenhum estudo de interação foi realizado.

Não há evidências diretas para o papel de IL-17A ou IL-17F na expressão de enzimas de CYP450.

A formação de algumas enzimas de CYP450 é suprimida por níveis aumentados de citocinas durante inflamação crônica. Assim, tratamentos antiinflamatórios, como com o inibidor de IL-17A e IL-17F bimequizumabe, podem resultar na normalização dos níveis de CYP450 acompanhada por exposição mais baixa de comedicamentos metabolizados por CYP450. Portanto, um efeito clinicamente relevante em substratos de CYP450 com um índice terapêutico estreito, no qual a dose é ajustada individualmente (por exemplo, varfarina) não pode ser excluído. Ao iniciar terapia com bimequizumabe em pacientes sendo tratados com esses tipos de produtos medicinais, deve-se considerar monitoramento terapêutico.

As análises de dados farmacocinéticos populacionais indicaram que a administração concomitante de medicamentos antirreumáticos modificadores da doença convencionais (sDMCD), incluindo metotrexato, ou exposição prévia a produtos biológicos não têm impacto clinicamente relevante na depuração do bimequizumabe.

Vacinas vivas não devem ser administradas simultaneamente com bimequizumabe.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em geladeira (de 2°C a 8°C). Não congelar.

Mantenha a caneta preenchida na embalagem original do produto para proteger da luz.

A caneta preenchida de Bimzelx® pode ser armazenada em temperatura ambiente (até 25 °C) por um único período de no máximo 25 dias com proteção contra luz. Uma vez removida da geladeira e armazenado nestas condições, descartar após 25 dias ou até a data de vencimento impressa na embalagem, o que ocorrer primeiro.

Este medicamento tem 36 meses de validade 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.

A data de vencimento se refere ao último dia do mês.

Bimzelx® é apresentado em uma caneta preenchida contendo uma solução para injeção que é transparente a levemente opalescente e livre de partículas. Sua coloração pode variar de incolor a amarela amarronzada clara.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Bimzelx® deve ser utilizado sob orientação e supervisão de um médico experiente no diagnóstico e tratamento das condições para as quais Bimzelx® é indicado.

**Posologia***Psoríase em placas*

A dose recomendada para pacientes adultos com psoríase em placas é de 320 mg (administrada como 2 injeções subcutâneas de 160 mg cada) na semana 0, 4, 8, 12, 16 e a cada 8 semanas posteriormente.

Artrite psoriásica

A dose recomendada para pacientes adultos com artrite psoriásica é de 160 mg (administrada como 1 injeção subcutânea) a cada 4 semanas.

Para pacientes com artrite psoriásica que possuem também psoríase em placas moderada a grave, a dose recomendada é a mesma para psoríase em placas [320 mg (administrada como 2 injeções subcutâneas de 160 mg cada) na semana 0, 4, 8, 12, 16 e a cada 8 semanas posteriormente]. Após 16 semanas, recomenda-se uma avaliação regular da eficácia e se não for possível manter uma resposta clínica suficiente nas articulações, pode ser considerada uma mudança para 160 mg a cada 4 semanas.

Espondiloartrite axial (EpA-nr e EpA-r)

A dose recomendada para pacientes adultos com espondiloartrite axial é de 160 mg (administrada como 1 injeção subcutânea) a cada 4 semanas.

Hidradenite supurativa

A dose recomendada para pacientes adultos com hidradenite supurativa é de 320 mg (administrada como 2 injeções subcutâneas de 160 mg cada) a cada 2 semanas até a Semana 16 e a cada 4 semanas após.

Para as indicações mencionadas acima, deve-se considerar descontinuar o tratamento em pacientes que não apresentaram melhora após 16 semanas de tratamento.

Populações especiais**Pacientes com sobrepeso com psoríase em placas**

Para alguns pacientes com psoríase em placas (incluindo artrite psoriásica coexistindo com psoríase moderada a severa) e com um peso corporal ≥ 120 kg que não alcançaram ausência completa de lesões na pele na semana 16, um esquema posológico de 320 mg a cada 4 semanas após a semana 16 pode melhorar ainda mais a resposta ao tratamento.

Idosos (≥ 65 anos)

Nenhum ajuste de dose é necessário.

Insuficiência renal ou hepática

Bimequizumabe não foi estudado nessas populações de pacientes. Ajustes de dose não são considerados necessários com base em farmacocinética.

População pediátrica

A segurança e eficácia de bimequizumabe em crianças e adolescentes abaixo da idade de 18 anos não foram estabelecidas. Nenhum dado está disponível.

Método de administração

Este medicamento deve ser administrado por via subcutânea.

Áreas adequadas para injeção incluem coxa, abdômen e parte superior do braço. Os locais de injeção devem ser alternados e as injeções não devem ser administradas em placas de psoríase ou áreas onde a pele esteja sensível, machucada, eritematosa ou endurecida. A administração na parte posterior do braço deve ser realizada somente por um profissional de saúde ou pelo cuidador.

A caneta preenchida não deve ser agitada.

Após o treinamento apropriado sobre a técnica de injeção subcutânea, os pacientes podem auto-injetar Bimzelx® com a caneta preenchida se seu médico determinar que é apropriado e com acompanhamento médico conforme necessário. Os pacientes devem ser instruídos a injetar o volume total de Bimzelx® de acordo com as instruções de uso fornecidas na bula do paciente.

9. REAÇÕES ADVERSAS**Resumo do perfil de segurança**

As reações adversas mais frequentemente relatadas foram infecções do trato respiratório superior (14,5%, 14,6%, 16,3% e 8,8% em psoríase em placas (PSO), artrite psoriásica (APs), espondiloartrite axial (EpA-nr e EpA-r) e hidradenite supurativa, respectivamente) e candidíase oral (7,3%, 2,3%, 3,7%, 5,6% em psoríase em placas, artrite psoriásica, espondiloartrite axial e hidradenite supurativa, respectivamente).

Lista tabular de reações adversas

Reações adversas de estudos clínicos (Tabela 15) são classificadas por Classe de Órgão do Sistema MedDRA e frequência, utilizando a seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito rara ($< 1/10.000$), desconhecida (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis).

Um total de 5862 pacientes foram tratados com bimequizumabe em estudos clínicos cegos e abertos em psoríase em placas (PsO), artrite psoriásica (APs), espondiloartrite axial (EpA-nr e EpA-r) e hidradenite supurativa (HS), representando 11468,6 pacientes-ano de exposição. Destes, mais de 4.660 pacientes foram expostos ao bimequizumabe por pelo menos um ano. No geral, o perfil de segurança de bimequizumabe é consistente em todas as indicações.

Tabela 15: Lista de reações adversas

Classe de Órgão do Sistema	Frequência	Reação adversa
Infecções e infestações	Muito comum	Infecções do trato respiratório superior
	Comum	Candidíase oral, Infecções por tineia, Infecções auriculares, Infecções por <i>Herpes simplex</i> , Candidíase orofaríngea, Gastroenterite, Foliculite, Infecção micótica vulvovaginal (incluindo candidíase vulvovaginal)
	Incomum	Candidíase de mucosa e cutânea (incluindo candidíase esofágica), Conjuntivite
Distúrbios do sangue e sistema linfático	Incomum	Neutropenia
Distúrbios do Sistema Nervoso	Comum	Dores de cabeça
Distúrbios gastrointestinais	Incomum	Doença inflamatória intestinal
Distúrbios de pele e de tecido subcutâneo	Comum	Irritação, dermatite e eczema, Acne
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Comum	Reações no local da injeção ^a , Fadiga

^{a)} Inclui: eritema no local da injeção, reação, edema, dor, inchaço, hematoma.

Descrição de reações adversas selecionadas

Infecções

No período controlado por placebo de estudos clínicos de Fase III em psoríase em placas, infecções foram relatadas em 36,0% dos pacientes tratados com bimequizumabe por até 16 semanas comparado com 22,5% dos pacientes tratados com placebo. Infecções sérias ocorreram em 0,3% dos pacientes tratados com bimequizumabe e 0% tratados com placebo.

A maioria das infecções consistiram em infecções do trato respiratório superior não sérias leves a moderadas como nasofaringite. Houve taxas maiores de candidíase oral e orofaríngea em pacientes tratados com bimequizumabe consistentes com o mecanismo de ação (7,3% e 1,2% respectivamente comparado a 0% para pacientes tratados com placebo). Mais de 98% dos casos foram não sérios, de gravidade leve ou moderada e não exigiram descontinuação do tratamento. Uma incidência levemente maior de candidíase oral foi relatada em pacientes < 70 kg (8,5% versus 7,0% em pacientes ≥ 70 kg).

Durante todo o período de tratamento de estudos de Fase III sobre psoríase em placas, infecções foram relatadas em 63,2% de pacientes tratados com bimequizumabe (120,4 por 100 paciente- anos). Infecções sérias foram relatadas em 1,5% de pacientes tratados com bimequizumabe (1,6 por 100 paciente-anos).

As taxas de infecção observadas em estudos clínicos de Fase III de APs e EpA axial (EpA-nr e EpA-r) foram semelhantes àquelas observadas na psoríase em placa, exceto as taxas de candidíase oral e orofaríngea em pacientes tratados com bimequizumabe, que foram mais baixas, 2,3% e 0%, respectivamente, em APs e 3,7% e 0,3% respectivamente em EpA axial comparado com 0% do placebo.

As taxas de infecção observadas em estudos clínicos Fase III de HS foram similares àquelas observadas em outras indicações. No período placebo-controlado, as taxas de candidíase oral e orofaríngea em pacientes tratados com bimequizumabe foram 7,1% e 0% comparado com 0% do placebo.

Neutropenia

Neutropenia foi observada com bimequizumabe em estudos clínicos de fase III sobre psoríase em placas. Durante todo o período de tratamento de estudos de Fase III, neutropenia de grau 3/4 foi observada em 1% dos pacientes tratados com bimequizumabe.

A frequência de neutropenia nos estudos clínicos de APs e EpA axial (EpA-nr e EpA-r) e HS foi semelhante à observada nos estudos de psoríase em placas.

A maioria dos casos foram transientes e não exigiram descontinuação do tratamento. Nenhuma infecção séria foi associada a neutropenia.

Hipersensibilidade

Reações de hipersensibilidade sérias incluindo reações anafiláticas foram observadas com inibidores IL-17.



Imunogenicidade

Psoríase em placas

Aproximadamente 45% dos pacientes com psoríase em placas tratados com bimequizumabe até 56 semanas no regime de dosagem recomendado (320 mg a cada 4 semanas até a semana 16 e 320 mg a cada 8 semanas posteriormente) desenvolveram anticorpos anti-droga. Dos pacientes que desenvolveram anticorpos anti-droga, aproximadamente 34% (16% de todos os pacientes tratados com bimequizumabe) apresentaram anticorpos que foram classificados como neutralizantes.

Artrite psoriásica

Aproximadamente 31% dos pacientes com artrite psoriásica tratados com bimequizumabe no regime posológico recomendado (160 mg a cada 4 semanas) até 16 semanas apresentaram anticorpos antidrogas. Dos pacientes com anticorpos antidrogas, cerca de 33% (10% de todos os pacientes tratados com bimequizumabe) apresentavam anticorpos classificados como neutralizantes. Na semana 52, aproximadamente 47% dos pacientes com artrite psoriásica sem tratamento prévio com medicamentos biológicos modificadores da doença (bDMCD) no estudo BE OPTIMAL tratados com bimequizumabe no regime posológico recomendado (160 mg a cada 4 semanas) apresentavam anticorpos antifármacos. Dos pacientes com anticorpos antidrogas, cerca de 38% (18% de todos os pacientes do estudo BE OPTIMAL tratados com bimequizumabe) tinham anticorpos que foram classificados como neutralizantes.

Espondiloartrite axial (EpA-nr e EpA-r)

Aproximadamente 57% dos pacientes com EpA-nr tratados com bimequizumabe por até 52 semanas no regime posológico recomendado (160 mg a cada 4 semanas) apresentavam anticorpos antidrogas. Dos pacientes com anticorpos antidrogas, aproximadamente 44% (25% de todos os pacientes tratados com bimequizumabe) apresentavam anticorpos classificados como neutralizantes.

Aproximadamente 44% dos pacientes com EpA-r tratados com bimequizumabe por até 52 semanas no regime posológico recomendado (160 mg a cada 4 semanas) apresentavam anticorpos antidrogas. Dos pacientes com anticorpos antidrogas, aproximadamente 44% (20% de todos os pacientes tratados com bimequizumabe) apresentavam anticorpos classificados como neutralizantes.

Hidradenite supurativa

Aproximadamente 59% dos pacientes com HS tratados com bimequizumabe até 48 semanas no regime de dosagem recomendado (320 mg a cada 2 semanas até a Semana 16 e 320 mg a cada 4 semanas depois disso) desenvolveram anticorpos antidrogas. Dos pacientes que desenvolveram anticorpos antidrogas, aproximadamente 63% (37% de todos os pacientes tratados com bimequizumabe) tinham anticorpos que foram classificados como neutralizantes.

Em todas as indicações, nenhum impacto clinicamente significativo na resposta clínica foi associado ao desenvolvimento de anticorpos anti-bimequizumabe e uma associação entre imunogenicidade e eventos adversos emergentes do tratamento não foi claramente estabelecida.

Pacientes idosos (≥65 anos)

A exposição é limitada em pacientes idosos.

Pacientes idosos podem ter maior probabilidade de apresentar determinadas reações adversas como candidíase oral, dermatite e eczema ao utilizar bimequizumabe.

No período controlado por placebo de estudos clínicos de Fase III sobre psoríase em placas, candidíase oral foi observada em 18,2% dos pacientes ≥65 anos versus 6,3 % em <65 anos, dermatite e eczema em 7,3% dos pacientes ≥65 anos versus 2,8% em <65 anos.

No período controlado por placebo dos estudos clínicos de Fase III na artrite psoriásica, foi observada candidíase oral em 7,0% dos pacientes ≥65 anos versus 1,6% em <65 anos, dermatite e eczema em 1,2% dos pacientes ≥65 anos versus 2,0% em <65 anos.

No caso de eventos adversos, notifique por meio do VigiMed System disponível no portal da Anvisa.

Atenção: Este produto é um medicamento novo e, enquanto pesquisas indicaram a eficácia e segurança aceitável, mesmo se indicado e utilizado corretamente, pode haver eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Se isso ocorrer, notifique os eventos adversos por meio do VigiMed System disponível no portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Doses únicas de 640 mg por via intravenosa ou 640 mg por via subcutânea, seguidas por 320 mg por via subcutânea a cada duas semanas para cinco doses foram administradas em estudos clínicos sem toxicidade limitadora de dose. No caso de superdose, recomenda-se que o paciente seja monitorado quanto a quaisquer sinais e sintomas de reações adversas e que um tratamento sintomático apropriado seja instituído imediatamente.

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


**III) DIZERES LEGAIS**

Registro: 1.2361.0095

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

 SAC 0800 016 66 13

 ucbcares.br@ucb.com

R4_Agosto/2025





Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações das bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
02/05/2024	0582985/24-2	10463 - Produto Biológico - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	01/08/2022	4486473226	1528 - Produto Biológico - Registro de Produto Novo	13/11/2023	-	VP e VPS	Caneta preenchida
15/05/2024	0647614/24-3	10456 - Produto Biológico - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR? 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP e VPS	Caneta preenchida
31/07/2024	1049041/24-1	10456 - Produto Biológico - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE	VP e VPS	Caneta preenchida



							MEDICAMENTO? 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO III) DIZERES LEGAIS		
22/07/2025	0952641/25-9	10456 - Produto Biológico - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	25/07/2024	1018842248	PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77a. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica	21/07/2025	1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO	VP e VPS	Caneta preenchida



							PODE CAUSAR?		
22/07/2025	0952641/25-9	10456 - Produto Biológico - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	30/07/2024	1039302241	PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77a. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica	21/07/2025	1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?	VP e VPS	Caneta preenchida
Petição atual	Petição atual	10456 - Produto Biológico - Notificação de	05/09/2024	1224754245	PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77a. Inclusão ou	21/07/2025	1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS	VP e VPS	Caneta preenchida



		Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12			modificação de indicação terapêutica		FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?		
--	--	---	--	--	--	--	---	--	--