

Product Name	SIMBEVA 100-400mg-4mL-16mL	Component	VIAL LEAFLET
Dimensions	Size: 510 (W) x 730 (H) mm ; Folded Size : 52 (W) x 68 (H) mm	Artwork Code	BF00349/01
Pharmacode	 10429	Country	TEUTO - BRAZIL
Font Type	Calibri (Normal - Negrito)	Specification: 28gsm Bible Paper with Gluing (Decking)	
Font Size	5,6 pt		
Colors	Black Keylines		

ANSWER

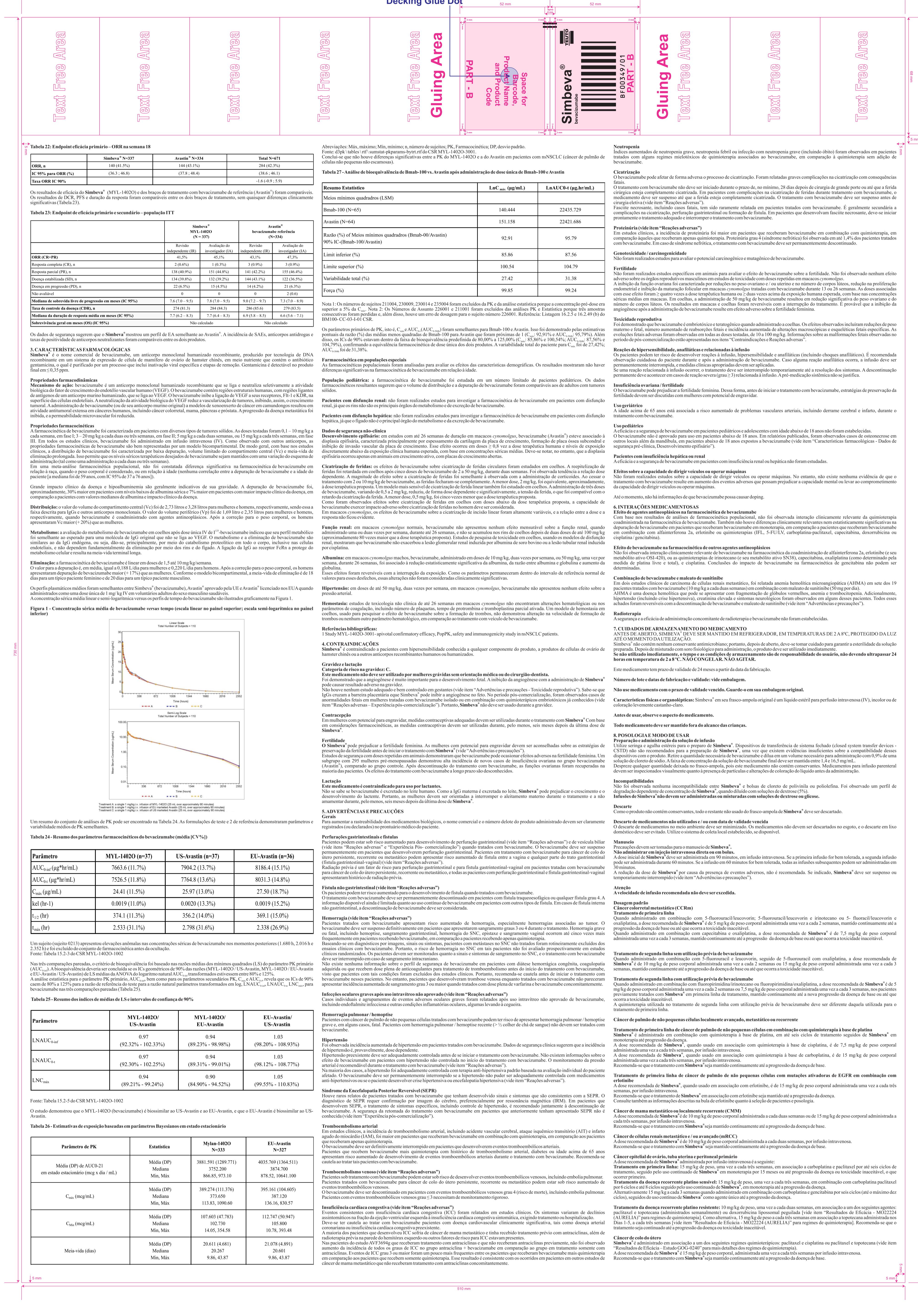


Tabela 22: Endpoint eficiência primária - ORR na semana 18

	Simbeva® N=337	Avastin® N=334	Total N=671
ORR, %	140 (41,25%)	144 (43,17%)	284 (42,3%)
IC 95% ORR (%)	(136,3; 46,8)	(178,7; 46,4)	(186,0; 46,1)
Taxa ORR IC 99%			-1,6 (0,9; 5,9)

Os resultados de eficiência do Simbeva® (MYL-14020) e dos braços de tratamento com bevacizumabe de referência (Avastin®) foram comparados. Os resultados da taxa ORR e o IC 95% da duração da resposta foram comparados entre os dois braços de tratamento, sem quaisquer diferenças clínicamente significativas (Tabela 22).

Tabela 23: Endpoint de eficiência primária e secundária - população ITT

	Simbeva® N=337	Avastin® N=334	bevacizumabe referência (N=334)
Rezido independente (IR)	41,5%	45,1%	43,1%
Rezido independente (IR) + invasão (IR+I)	2,0 (0,7)	1,0 (0,7)	1,0 (0,7)
Resposta parcial (PR, n)	139 (41,0%)	139 (40,8%)	142 (42,2%)
Resposta parcial (PR, n) / Inativação (n)	134 (40,8%)	132 (39,5%)	141 (41,7%)
Doença em progresso (PD, n)	22 (6,5%)	15 (4,5%)	17 (5,0%)
Não avaliado (n)	0	0	0
Média de sobrevivência livre de progresso em meses (IC 95%)	7,6 (7,0 - 9,3)	7,8 (7,0 - 9,3)	9,0 (7,2 - 9,7)
Média de duração da resposta média em meses (IC 95%)	7,7 (6,2 - 8,3)	7,7 (6,4 - 8,3)	6,9 (5,8 - 8,5)
Sobrevivência geral em meses (IC 95%)	Não calculado	Não calculado	Não calculado

O desfecho de segurança sugeriu que o Simbeva® mostrou um perfil de efeitos adversos similar ao Avastin®. A incidência de SAEs, anticorpos antidiáfraga e anticorpos anti-VEGF também foram comparados entre os dois braços de tratamento, sem quaisquer diferenças clínicamente significativas (Tabela 23).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Sobreveio a terapêutica com um anticópico monoclonal humanizado recombinante, produzido por tecnologia de DNA recombinante em um sistema de expressão de células de avô de hamster chinesas, no meio nutriente que contém o anticópico tumoral. A administração de bevacizumabe ou de seu antícpico mutante original a modelos de xenografts de câncer em camundongos resultou em atividade antitumoral extensa em animais humanos, incluindo pápulas e próstata. A progressão da doença metastática foi controlada.

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação: bevacizumabe é um anticópico monoclonal humanizado recombinante que se liga a neovasos selectivamente a artéria endotelial, inibindo a proliferação de endotelia vascular VEGF. O bevacizumabe inibe a ligação de VEGF a seu receptor, Flt-1 e KDR, na superfície das células endoteliais. Em todos os estudos clínicos, bevacizumabe foi administrado em infusão intravenosa (IV). Como observado com outros anticópicos de VEGF, a distribuição de bevacizumabe foi caracterizada por baixa depreciação, volume limitado do compartimento central (Vc) e meia-vida de eliminação de 12 dias. A distribuição de bevacizumabe não é afetada pelas doses de bevacizumabe devido ao fato de que a distribuição do tecido é uma administração a cada dose ou ao longo do tempo.

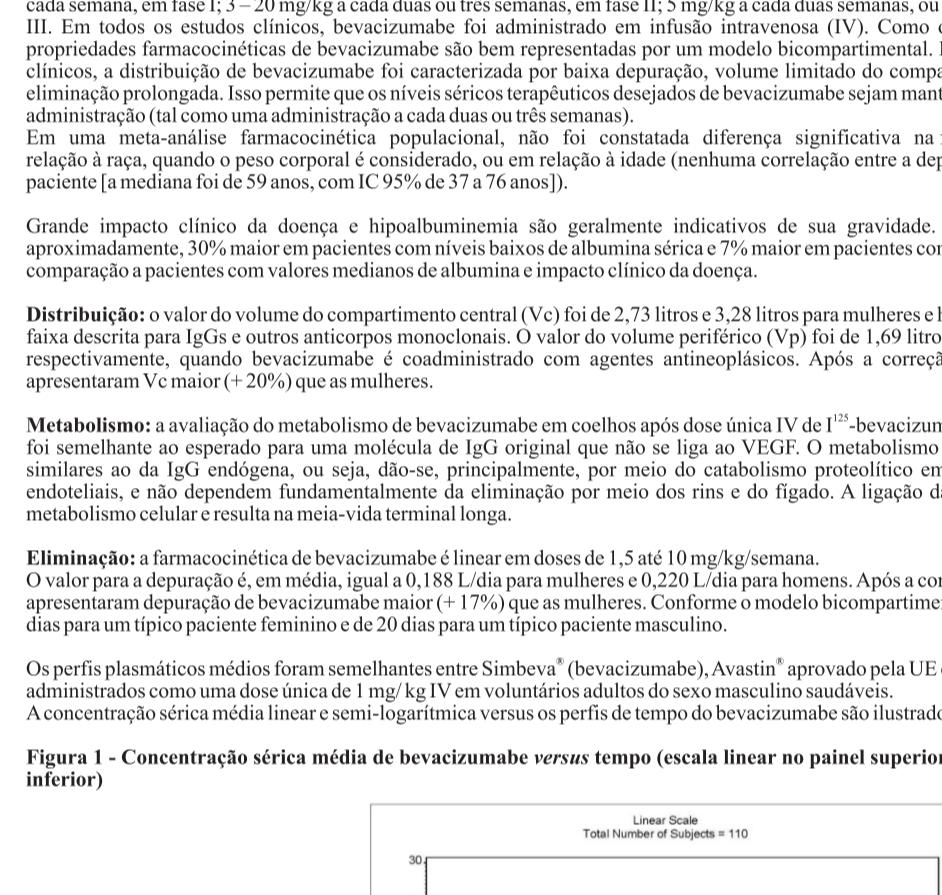
Em uma meta-análise farmacocinética populacional, não foi observada correlação linear entre a dose e a meia-vida de eliminação. A meia-vida de eliminação aumentou de 8,6 para 12,5 dias quando a dose de bevacizumabe foi aumentada de 100 mg/m² para 150 mg/m².

Grande impacto clínico da doença e hipervascularização são gradientes indicativos de sua gravidade. A depreciação de bevacizumabe foi, aparentemente, aumentada quando a doença era mais vascularizada. A taxa de progressão da doença é menor quando a taxa de progressão da doença é menor.

Distribuição: o valor do volume do compartimento central (Vc) de 2,73 litros para mulheres e homens, respectivamente, sendo essa a razão para a taxa de absorção e de eliminação de bevacizumabe. O valor do volume de distribuição (Vd) é de 2,58 litros para mulheres e 2,73 litros para homens. A razão de Vd para Vc é de 0,95 para ambos os sexos.

As taxas de eliminação de bevacizumabe são dependentes da concentração de VEGF. A taxa de eliminação é de 20% a 25% de referência do teste para a taxa de eliminação. As taxas de eliminação são ilustradas gráficamente na Figura 1.

Figura 1 - Concentração sérica média de bevacizumabe versus tempo (escala linear no painel superior; escala semi-logarítmica no painel inferior)



Um resumo do conjunto de PK pode ser encontrado na Tabela 24. As formulações de teste e de referência demonstraram parâmetros devariabilidade médios de PK semelhantes.

Tabela 24: Resumo dos parâmetros farmacocinéticos do bevacizumabe (média e IC 95%)

Parâmetro	MYL-14020 (n=37)	EU-Avastin (n=37)	EU-Avastin (n=36)
AUC _{0-tau} (μg·h/ml)	7663,6 (11,7%)	7904,2 (13,7%)	8186,4 (15,1%)
AUC _{0-∞} (μg·h/ml)	7526,5 (11,8%)	7764,8 (13,6%)	8031,3 (14,8%)
C _{max} (μg/ml)	24,41 (11,5%)	25,97 (13,0%)	27,50 (18,7%)
kel (hr)	0,0019 (11,0%)	0,0020 (11,3%)	0,0019 (15,2%)
V _d (l)	374,1 (11,3%)	356,2 (14,0%)	369,1 (15,0%)
T _{1/2} (hr)	2,533 (31,1%)	2,798 (31,6%)	2,338 (26,9%)

Uso sujeito (n=313) apresentou elevações anômalas nas concentrações séricas de bevacizumabe nos momentos posteriores (1,680,9, 2,016 e 2,352 h) fez o excluder do conjunto de farmacocinética das concentrações.

Nas três comparações paralelas, o critério de bioequivalência foi baseado no rácio das medias dos momentos (MYL-14020 / EU-Avastin) e EU-Avastin / EU-Avastin e MYL-14020 / EU-Avastin. O critério de bioequivalência deve ser concluída se os ICs geométricos de 90% do parâmetro PK (MYL-14020 / EU-Avastin, EU-Avastin / EU-Avastin e MYL-14020 / EU-Avastin) estiverem dentro de 170% que os ICs de 90% de AUC_{0-tau} e AUC_{0-∞} para prima dose. Adicionalmente, o critério de bioequivalência deve ser cumprido para os momentos transformados log. LNAUC_{0-tau}, LNAUC_{0-∞}, LNC_{min}.

Tabela 25: Resumo dos índices de média de LS e intervalos de confiança de 95%

Parâmetro	MYL-14020/ EU-Avastin	EU-Avastin/ EU-Avastin	EU-Avastin/ EU-Avastin
LNAUC _{0-tau}	0,97	0,94	1,03
	(92,32%; 102,33%)	(89,23%; 98,98%)	(98,20%; 108,93%)
LNAUC _{0-∞}	0,97	0,94	1,03
	(92,30%; 102,25%)	(89,31%; 99,01%)	(98,12%; 108,77%)
LNC _{min}	0,94	0,90	1,05
	(89,21%; 99,24%)	(84,90%; 94,52%)	(99,55%; 110,83%)

Fonte: Tabela 15.2 do CS MYL-14020-1002.

O critério demonstrou que o MYL-14020 (bevacizumabe) é bioequivalente ao EU-Avastin e ao EU-Avastin, e que o EU-Avastin é bioequivalente ao EU-Avastin.

Tabela 26 - Estimativas de exposição baseadas em parâmetros Bayesianos no estado estacionário

Parâmetro	MYL-14020/ EU-Avastin	EU-Avastin/ EU-Avastin	EU-Avastin/ EU-Avastin
Estatística	Mylan-14020	EU-Avastin	EU-Avastin
	N=33	N=37	N=37
Média (DP)	3881,59 (1289,77)	4035,769 (1364,51)	3872,00
Média (M)	3752,200	3872,00	3878,00
Mín, Máx	866,45, 973,10	878,52, 1064,100	
C _{max} (μg/ml)	309,274 (111,376)	395,161 (104,605)	387,120
	737,650	1078,391	
DP	113,03, 309,60	158,16, 383,57	
Média (DP)	107,603 (47,783)	112,747 (50,947)	
Média (M)	102,727	105,806	
Mín, Máx	14,05, 234,58	18,78, 391,48	
C _{max} (μg/ml)	20,614 (4,681)	21,076 (4,891)	
	30,20, 32,01	32,01	
Média (DP)	9,86, 43,87	9,86, 43,87	
Média (M)			
Mín, Máx			
Meia-vida (dias)			

Fonte: Tabela 15.2 do CS MYL-14020-1002.

O critério demonstrou que o MYL-14020 (bevacizumabe) é bioequivalente ao EU-Avastin e ao EU-Avastin, e que o EU-Avastin é bioequivalente ao EU-Avastin.

Tabela 27 - Análise de bioequivalência de Brib-100 vs. Avastin após administração de dose única de Brib-100 e Avastin

	Resumo Estatístico	La _{cmax} (μg/ml)	LaAUC _{0-tau} (μg·hr/ml)
Brib-100 (N=65)	140,444	22435,729	
Avastin (N=64)	151,158	22421,686	
Razão (Brib-100 / Avastin)	92,91	95,79	
Limit inferior (%)	85,86	87,56	
Limit superior (%)	100,54	104,79	
Variabilidade total (%)	27,42	31,38	
Fórmula	99,85	99,24	

Observações: Maior excreção de VEGF, menor número de anticorpos anti-VEGF, menor dano pulmonar. PK: Farmacocinética; DP: desvio padrão.

Conclusão: que não houve diferenças significantes entre os dois CSs MYL-14020 e EU-Avastin e o Avastin em pacientes com mNSCLC (câncer de pulmão de células pequenas não escamosas).

Notas: Este estudo foi realizado para avaliar a eficácia da terapia de bevacizumabe em pacientes com mNSCLC.

Descrição: Este estudo foi realizado para avaliar a eficácia da terapia de bevacizumabe em pacientes com mNSCLC.

Design: Este estudo foi realizado para avaliar a eficácia da terapia de bevacizumabe em pacientes com mNSCLC.

Intervenção: Bevacizumabe foi administrado para avaliar a eficácia da terapia de bevacizumabe em pacientes com mNSCLC.

Comparador: Avastin® (bevacizumabe) foi usado como comparador.

Outras informações: Este estudo foi realizado para avaliar a eficácia da terapia de bevacizumabe em pacientes com mNSCLC.</

Biocon_Outsert_Decking KLD (PART B_Back_Page 4)

Text Free Area	Text Free Area	Text Free Area	Text Free Area	Text Free Area	Text Free Area	Text Free Area	Text Free Area
Instruções de dosagem especiais							
Use pediatrício: vide item "Advertências e precauções".							
Inhalar profundamente e segurar a respiração por 10 segundos. Inhalar profundamente e preexalar.							
Usar gerador: não há recomendações específicas de doses para idades com idade acima de 65 anos.							
9. REAÇÕES ADVERSAS							
Exemplos de reações adversas com Avastin®							
Resumo do perfil de segurança							
9.1 Reações adversas com bevacizumabe (Avastin®)							
O perfil de segurança foi conduzido em pacientes com vários tipos de cancer tratados com bevacizumabe (Avastin®), predominantemente em combinação com radioterapia ou quimioterapia. Os resultados de estudos clínicos de aprovamento, 5.200 pacientes é apresentado neste item.							
Eventos adversos mais graves:							
- Hemorragia arterial (vide item "Advertências e precauções").							
- Tromboembolismo arterial (vide item "Advertências e precauções").							
- Análise dos dados de segurança indica que os eventos mais frequentemente observados em todos os estudos clínicos com pacientes que receberam bevacizumabe (Avastin®) foram hemorragia, fadiga ou astenia, diarreia e dor abdominal.							
Resumo da tabela de reações adversas a medicamentos de ensaios clínicos							
A Tabela 20 resume as reações adversas com bevacizumabe (Avastin®) em combinação com diferentes regimes de quimioterapia em múltiplos estudos, incluindo estudos com bevacizumabe (Avastin®) em combinação com a classe de sistema orgânico do MedDRA. A categoria de frequência correspondente para cada reação é baseada no número de pacientes que receberam bevacizumabe (Avastin®) em pelo menos um estudo com o regime de quimioterapia em questão.							
(211 10 000 < 1 / 10 000); muito raro (<1 / 10 000).							
Estudo clínico - Comissão Europeia Central para Medicamentos (CEM): A reação mais grave observada em todos os estudos com bevacizumabe (Avastin®) é hemorragia arterial (vide item "Advertências e precauções").							
- Tromboembolismo arterial (vide item "Advertências e precauções").							
- Análise dos dados de segurança indica que os eventos mais frequentemente observados em todos os estudos clínicos com pacientes que receberam bevacizumabe (Avastin®) foram hemorragia, fadiga ou astenia, diarreia e dor abdominal.							
Resumo da tabela de reações adversas a medicamentos de ensaios clínicos							
A Tabela 20 resume as reações adversas com bevacizumabe (Avastin®) em combinação com diferentes regimes de quimioterapia em múltiplos estudos, incluindo estudos com bevacizumabe (Avastin®) em combinação com a classe de sistema orgânico do MedDRA. A categoria de frequência correspondente para cada reação é baseada no número de pacientes que receberam bevacizumabe (Avastin®) em pelo menos um estudo com o regime de quimioterapia em questão.							
(211 10 000 < 1 / 10 000); muito raro (<1 / 10 000).							
Estudo clínico - Comissão Europeia Central para Medicamentos (CEM): A reação mais grave observada em todos os estudos com bevacizumabe (Avastin®) é hemorragia arterial (vide item "Advertências e precauções").							
- Tromboembolismo arterial (vide item "Advertências e precauções").							
- Análise dos dados de segurança indica que os eventos mais frequentemente observados em todos os estudos clínicos com pacientes que receberam bevacizumabe (Avastin®) foram hemorragia, fadiga ou astenia, diarreia e dor abdominal.							
Resumo da tabela de reações adversas a medicamentos de ensaios clínicos							
A Tabela 20 resume as reações adversas com bevacizumabe (Avastin®) em combinação com diferentes regimes de quimioterapia em múltiplos estudos, incluindo estudos com bevacizumabe (Avastin®) em combinação com a classe de sistema orgânico do MedDRA. A categoria de frequência correspondente para cada reação é baseada no número de pacientes que receberam bevacizumabe (Avastin®) em pelo menos um estudo com o regime de quimioterapia em questão.							
(211 10 000 < 1 / 10 000); muito raro (<1 / 10 000).							
Estudo clínico - Comissão Europeia Central para Medicamentos (CEM): A reação mais grave observada em todos os estudos com bevacizumabe (Avastin®) é hemorragia arterial (vide item "Advertências e precauções").							
- Tromboembolismo arterial (vide item "Advertências e precauções").							
- Análise dos dados de segurança indica que os eventos mais frequentemente observados em todos os estudos clínicos com pacientes que receberam bevacizumabe (Avastin®) foram hemorragia, fadiga ou astenia, diarreia e dor abdominal.							
Resumo da tabela de reações adversas a medicamentos de ensaios clínicos							
A Tabela 20 resume as reações adversas com bevacizumabe (Avastin®) em combinação com diferentes regimes de quimioterapia em múltiplos estudos, incluindo estudos com bevacizumabe (Avastin®) em combinação com a classe de sistema orgânico do MedDRA. A categoria de frequência correspondente para cada reação é baseada no número de pacientes que receberam bevacizumabe (Avastin®) em pelo menos um estudo com o regime de quimioterapia em questão.							
(211 10 000 < 1 / 10 000); muito raro (<1 / 10 000).							
Estudo clínico - Comissão Europeia Central para Medicamentos (CEM): A reação mais grave observada em todos os estudos com bevacizumabe (Avastin®) é hemorragia arterial (vide item "Advertências e precauções").							
- Tromboembolismo arterial (vide item "Advertências e precauções").							
- Análise dos dados de segurança indica que os eventos mais frequentemente observados em todos os estudos clínicos com pacientes que receberam bevacizumabe (Avastin®) foram hemorragia, fadiga ou astenia, diarreia e dor abdominal.							
Resumo da tabela de reações adversas a medicamentos de ensaios clínicos							
A Tabela 20 resume as reações adversas com bevacizumabe (Avastin®) em combinação com diferentes regimes de quimioterapia em múltiplos estudos, incluindo estudos com bevacizumabe (Avastin®) em combinação com a classe de sistema orgânico do MedDRA. A categoria de frequência correspondente para cada reação é baseada no número de pacientes que receberam bevacizumabe (Avastin®) em pelo menos um estudo com o regime de quimioterapia em questão.							
(211 10 000 < 1 / 10 000); muito raro (<1 / 10 000).							
Estudo clínico - Comissão Europeia Central para Medicamentos (CEM): A reação mais grave observada em todos os estudos com bevacizumabe (Avastin®) é hemorragia arterial (vide item "Advertências e precauções").							
- Tromboembolismo arterial (vide item "Advertências e precauções").							
- Análise dos dados de segurança indica que os eventos mais frequentemente observados em todos os estudos clínicos com pacientes que receberam bevacizumabe (Avastin®) foram hemorragia, fadiga ou astenia, diarreia e dor abdominal.							
Resumo da tabela de reações adversas a medicamentos de ensaios clínicos							
A Tabela 20 resume as reações adversas com bevacizumabe (Avastin®) em combinação com diferentes regimes de quimioterapia em múltiplos estudos, incluindo estudos com bevacizumabe (Avastin®) em combinação com a classe de sistema orgânico do MedDRA. A categoria de frequência correspondente para cada reação é baseada no número de pacientes que receberam bevacizumabe (Avastin®) em pelo menos um estudo com o regime de quimioterapia em questão.							
(211 10 000 < 1 / 10 000); muito raro (<1 / 10 000).							
Estudo clínico - Comissão Europeia Central para Medicamentos (CEM): A reação mais grave observada em todos os estudos com bevacizumabe (Avastin®) é hemorragia arterial (vide item "Advertências e precauções").							
- Tromboembolismo arterial (vide item "Advertências e precauções").							
- Análise dos dados de segurança indica que os eventos mais frequentemente observados em todos os estudos clínicos com pacientes que receberam bevacizumabe (Avastin®) foram hemorragia, fadiga ou astenia, diarreia e dor abdominal.							
Resumo da tabela de reações adversas a medicamentos de ensaios clínicos							
A Tabela 20 resume as reações adversas com bevacizumabe (Avastin®) em combinação com diferentes regimes de quimioterapia em múltiplos estudos, incluindo estudos com bevacizumabe (Avastin®) em combinação com a classe de sistema orgânico do MedDRA. A categoria de frequência correspondente para cada reação é baseada no número de pacientes que receberam bevacizumabe (Avastin®) em pelo menos um estudo com o regime de quimioterapia em questão.							
(211 10 000 < 1 / 10 000); muito raro (<1 / 10 000).							
Estudo clínico - Comissão Europeia Central para Medicamentos (CEM): A reação mais grave observada em todos os estudos com bevacizumabe (Avastin®) é hemorragia arterial (vide item "Advertências e precauções").							
- Tromboembolismo arterial (vide item "Advertências e precauções").							
- Análise dos dados de segurança indica que os eventos mais frequentemente observados em todos os estudos clínicos com pacientes que receberam bevacizumabe (Avastin®) foram hemorragia, fadiga ou astenia, diarreia e dor abdominal.							
Resumo da tabela de reações adversas a medicamentos de ensaios clínicos							
A Tabela 20 resume as reações adversas com bevacizumabe (Avastin®) em combinação com diferentes regimes de quimioterapia em múltiplos estudos, incluindo estudos com bevacizumabe (Avastin®) em combinação com a classe de sistema orgânico do MedDRA. A categoria de frequência correspondente para cada reação é baseada no número de pacientes que receberam bevacizumabe (Avastin®) em pelo menos um estudo com o regime de quimioterapia em questão.							
(211 10 000 < 1 / 10 000); muito raro (<1 / 10 000).							
Estudo clínico - Comissão Europeia Central para Medicamentos (CEM): A reação mais grave observada em todos os estudos com bevacizumabe (Avastin®) é hemorragia arterial (vide item "Advertências e precauções").							
- Tromboembolismo arterial (vide item "Advertências e precauções").							