

Informe base versión completa.

CERTOLIZUMAB

En artritis reumatoide

(Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Nuestra Señora de la Candelaria)

Fecha 06/10/2010

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Certolizumab pegol

Indicación clínica solicitada: en combinación con metotrexato (MTX) está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide (RA) activa de moderada a grave en pacientes adultos, cuando la respuesta a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs) incluyendo metotrexato, haya sido inadecuada.

El certolizumab pegol puede administrarse en monoterapia cuando exista intolerancia al metotrexato o cuando el tratamiento continuado con metotrexato no sea adecuado.

Autores / Revisores: Gutiérrez Nicolás, Fernando; Martín Conde, José Antonio; Tévar Afonso, Enrique; Merino Alonso, Javier.

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: No existe conflicto de intereses.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Facultativo que efectuó la solicitud:XXXXXI

Servicio: XXXXX

Justificación de la solicitud: Aunque existen características del fármaco relacionados con su estructura que se presentan como una innovación en el campo de los anti-TNF α que podrían permitir una mayor eficacia y seguridad en comparación con el resto de los anti-TNF, sin embargo, hasta el momento no se dispone de ensayos comparativos en humanos que permitan confirmar dichas mejorías.

Fecha recepción de la solicitud: 25/06/2010

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Certolizumab pegol

Nombre comercial: Cimzia®

Laboratorio: USB Pharma.

Grupo terapéutico: Inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α)

Código ATC: L04AB05

Vía de administración: Subcutánea

Tipo de dispensación: Uso hospitalario

Vía de registro: Registro centralizado (EMA) 05 de octubre de 2009

Presentaciones y precio				
Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por unidad PVP sin IVA (1)	Coste por unidad PVL con IGIC
Jeringa 200mg/ 1 ml	2	664247		948 €

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

El certolizumab tiene una alta afinidad por el TNF α humano al que se une con una constante de disociación (KD) de 90 pM. El TNF α es una citoquina clave proinflamatoria que desempeña un papel fundamental en los procesos inflamatorios. El certolizumab neutraliza de forma selectiva el TNF α (CI90 de 4 ng/ml para la inhibición in vitro del TNF α de origen humano en un ensayo de citotoxicidad con células L929 de fibrosarcoma murino) pero no neutraliza la linfotoxina α (TNF β).

Se ha demostrado que el certolizumab neutraliza el TNF α humano soluble y unido a membrana de forma dosis-dependiente. La incubación de monocitos humanos con el certolizumab produjo una inhibición dosis-dependiente de la síntesis de TNF α y de IL1 β inducida por lipopolisacárido (LPS).

El certolizumab no contiene región Fc (fragmento cristalizante), que en condiciones normales forma parte de la molécula de un anticuerpo completo, por tanto, no fija el complemento ni provoca citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo in vitro. Tampoco induce apoptosis in vitro, en los monocitos y linfocitos obtenidos de sangre periférica humana, ni degranulación de neutrófilos.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

EMEA:

05 de Octubre 2009: certolizumab pegol en combinación con metotrexato (MTX) está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) activa de moderada a grave en pacientes adultos, cuando la respuesta a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs) incluyendo metotrexato, haya sido inadecuada.

Certolizumab pegol puede administrarse en monoterapia cuando exista intolerancia al metotrexato o cuando el tratamiento continuado con metotrexato no sea adecuado.

Certolizumab ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño articular valorado radiográficamente y mejorar la función física, cuando se administra en combinación con metotrexato.

FDA:

Abril 2008: certolizumab pegol está indicado para reducir los signos y síntomas de la enfermedad de Crohn y mantener la respuesta clínica en pacientes adultos con enfermedad de moderada a severamente activa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Mayo 2009: certolizumab pegol está indicado para el tratamiento de artritis reumatoide de moderada a severamente activa en adultos.

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

La dosis inicial recomendada de Cimzia para pacientes adultos con artritis reumatoide es de 400 mg (2 inyecciones de 200 mg cada una en un día) en las semanas 0, 2 y 4, seguido de una dosis de mantenimiento de 200 mg cada 2 semanas. Durante el tratamiento se debe continuar utilizando MTX cuando sea apropiado.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza normalmente dentro de las 12 primeras semanas de tratamiento. La continuación del tratamiento debe ser cuidadosamente reconsiderada en pacientes que no hayan mostrado evidencia de beneficio terapéutico dentro de las primeras 12 semanas de tratamiento.

Dosis olvidada: Los pacientes que hayan olvidado una dosis deben ser advertidos de inyectarse la siguiente dosis tan pronto como lo recuerden y continuar inyectándose las dosis siguientes cada 2 semanas como se les indicó originalmente.

No se recomienda la administración en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la falta de datos de eficacia y seguridad y en pacientes de edad avanzada no se necesita ajuste de dosis.

Insuficiencia hepática y renal: No se ha estudiado en estas poblaciones de pacientes.

4.4 Farmacocinética.

Certolizumab pegol se administra por vía subcutánea.

El contenido total de la jeringa precargada (1 ml) debe administrarse únicamente como inyección subcutánea. Las zonas adecuadas para la inyección incluyen el muslo o el abdomen.

Tras la administración subcutánea, las concentraciones plasmáticas máximas de certolizumab pegol se alcanzan entre las 54 y las 171 horas posteriores a la inyección.

El certolizumab pegol tiene una biodisponibilidad (F) del 80% aproximadamente (intervalo entre 76% a 88%) tras la administración subcutánea en comparación con la administración intravenosa.

Certolizumab pegol presenta una farmacocinética lineal con una absorción sc mantenida, un bajo aclaramiento y una vida media prolongada de en torno a dos semanas.ç

Presenta un aclaramiento de 0,17ml/h/kg y un volumen de distribución de 45 ml/kg.

El metabolismo de Certolizumab pegol no ha sido completamente estudiado. El fragmento Fab' consta de compuestos proteínicos y se espera que se degrade a péptidos y aminoácidos por proteólisis. El componente PEG desconjugado se elimina rápidamente del plasma y es excretado por vía renal en cantidad desconocida.

La pegilación aporta al certolizumab pegol una semivida de eliminación de unos 14 días para las dosis estudiadas, similar a la molécula constituida por el anticuerpo completo.

No hay ensayos para evaluar el efecto de la insuficiencia renal ni hepática sobre la farmacocinética del certolizumab pegol. Tampoco se disponen de datos sobre la excreción del mismo en la leche materna.

En los ensayos en artritis reumatoide Fase III controlados con placebo el porcentaje total de pacientes con anticuerpos detectables contra Certolizumab pegol en al menos una ocasión fue del 7,7%. Aproximadamente un tercio de los pacientes con anticuerpos positivos (2,6% de la población total) tuvieron anticuerpos con actividad neutralizante in vitro. Los pacientes tratados concomitantemente con inmunosupresores (MTX) tuvieron una tasa menor de desarrollo de anticuerpos que los pacientes que no estaban tomando inmunosupresores al inicio de los ensayos. La formación de anticuerpos estuvo asociada con concentraciones plasmáticas de fármaco disminuidas y en algunos pacientes, con eficacia reducida.

Un modelo farmacodinámico basado en los datos del ensayo Fase III sirvió para predecir que alrededor del 15% de los pacientes desarrollan anticuerpos en 6 meses con el régimen de dosificación recomendado (200 mg cada 2 semanas tras una dosis de carga) sin cotratamiento con MTX. Este número desciende al aumentar las dosis del tratamiento concomitante con MTX. Estos datos están razonablemente en concordancia con los datos observados.

4.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital.

Características comparadas con otros medicamentos similares								
Nombre	Certolizumab <i>Cimzia®</i>	Golimumab <i>Simponi®</i>	Infliximab <i>Remicade®</i>	Adalimumab <i>Humira®</i>	Etanercept <i>Enbrel®</i>	Tocilizumab <i>Roactemra®</i>	Rituximab <i>Mabthera®</i>	Abatacept <i>Orencia</i>
Presentación	2Xjeringa 200 mg	1xjeringa 50 mg	Vial 100mg	Pluma 40 mg	Jeringa 25-50mg	Vial 80 y 200mg	Vial 500mg	Vial 250mg
Posología	400 mg sc las semanas 0, 2, 4, y dosis de mantenimiento 200mg sc c/2 semanas	50 mg/c 4 semana sc	5 mg/Kg iv semanas 0, 2 y 6, luego c/8 semanas	40 mg sc c/2 semanas	25 mg sc/2 veces semana ó 50 mg sc/semana	8 mg/Kg iv (pero no menos de 480mg) c/4 semanas	1000 mg iv días 1 y 15	10 mg/Kg: <60Kg → 500 mg 60-100Kg → 750 mg >100Kg → 1000 mg Semana 0, 2 y 4, luego c/4 semanas
Características diferenciales	Fragmento Fab' de un anticuerpo humanizado recombinante anti-TNF conjugado con PEG. Indicado en AR tras fracaso a FAME. Autoadministración sc. La tapa de la aguja de la jeringa y de la pluma contiene látex	AC monoclonal IgG1 producido en una línea celular de hibridoma murino mediante tecnología recombinante anti-TNF-α (soluble y transmembrana) impidiendo su unión a receptores. Indicado en AR tras fracaso a FAME. Autoadministración sc. La tapa de la aguja de la jeringa y de la pluma contiene látex	Anticuerpo monoclonal quimérico (murino humano) anti-TNF. Indicado en AR tras fracaso a FAME. Requiere infusión iv en unidades de hospital de día.	Anticuerpo monoclonal humanizado recombinante anti-TNF. Indicado en AR tras fracaso a FAME. Autoadministrado sc.	Proteína humana de fusión (fragmento Fc de IgG humana+ receptor p75 del TNF). Indicado en AR tras fracaso a FAME. Autoadministrado sc. Debe ser reconstituido por el paciente.	Anticuerpo monoclonal humanizado recombinante anti-IL-6. Indicado en AR tras fracaso a FAME o anti-TNF. Requiere infusión iv en unidades de hospital de día. Tenemos un EC abierto.	Anticuerpo monoclonal quimérico (murino humano) anti-CD20. Indicado en AR tras fracaso a anti-TNF. Requiere infusión iv en unidades de hospital de día.	Proteína humana de fusión (fragmento Fc de IgG humana+ dominio extracelular del antígeno 4 (CTLA-4) asociado al linfocito-T citotóxico). Indicado en AR tras fracaso a anti-TNF. Requiere infusión iv en unidades de hospital de día. Experiencia clínica limitada.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Mediante una búsqueda en la base de datos bibliográficos PubMed se localizaron los ensayos pivotaes sobre los que se sustenta la aprobación del fármaco. Se localizaron los informes elaborados por distintos comités científicos: NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*), SMC (*Scottish Medicines Consortium*) CEDAC (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*): Common Drug

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Tabla 1.					
Referencia: RAPID I					
En el estudio RAPID 1, de un año de duración incluye a 982 pacientes asignados aleatoriamente para recibir uno de los tres siguientes regímenes de tratamiento: 393 pacientes recibieron certolizumab pegol 400 mg al principio del estudio y en las semanas, 2 y 4 y luego 200 mg cada dos semanas, junto con metotrexato; 390 recibieron certolizumab pegol 400 mg cada dos junto con metotrexato y 199 pacientes recibieron placebo cada dos semanas más metotrexato. La variable principal del estudio fue la tasa de respuesta ACR 20 a las 24 semanas, entendida como una disminución $\geq 20\%$ con respecto al estado basal y la modificación del Índice Total de Sharp (mTSS) a la semana 52.					
-Nº de pacientes: 982					
-Diseño: Fase III, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico					
-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:					
-Criterios de inclusión: >18 años con inadecuada respuesta a MTX a dosis de 10 mg/sem durante más de 6 meses.					
-Criterios de exclusión: Pacientes refractarios a tratamiento previo con otro anti TNF					
-Pérdidas: Análisis por intención de tratar					
-Tipo de análisis: Análisis de Covarianza (ANCOVA)					
Resultados					
Variable evaluada en el estudio	Trat estudiado N (nº pac)**	Trat control N (nº pac)**	RAR	NNT	
<i>Resultado principal</i>					
-Tasa de respuesta ACR 20 (sem 24)	59 %	14 %	45 %	2.2	
-Modificación Índice Total de Sharp (mTSS) a la semana 52	2,8 (7,8)	0,4 (5,7)	n.a.	n.a.	
<i>Resultado secundario:</i>					
-Tasa de respuesta ACR50 (sem 24)	37 %	8 %	29 %	3.4	
-Tasa de respuesta ACR70 (sem 24)	21 %	3 %	18 %	5.5	
-Tasa de respuesta ACR20 (sem 52)	53 %	13 %	40 %	2.5	
-Tasa de respuesta ACR50 (sem 52)	38 %	8 %	30 %	3.3	
-Tasa de respuesta ACR70 (sem 52)	21 %	4%	17 %	5.8	

Se han valorado diversas variables como parámetros secundarios de respuesta: ACR 50/70, HAQ-DI, SF-36, habilidad física y la remisión DAS, pero únicamente se marcaron las respuestas ACR, por estar directamente relacionadas con la variable principal.

Tabla 2.
Referencia: RAPID II

En el ensayo RAPID 2, de seis meses de duración incluye a 619 pacientes que fueron aleatorizados para recibir uno de los tres siguientes regímenes de tratamiento: 246 pacientes recibieron 400 mg de certolizumab al principio del ensayo y en las semanas 2 y 4, y luego 200 mg cada dos semanas, junto con MTX; 246 recibieron 400 mg de certolizumab pegol cada dos semanas, junto con MTX y 127 pacientes recibieron placebo cada dos semanas junto con MTX.

- N° de pacientes: 619
- Diseño: Fase III, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico
- Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:
- Criterios de inclusión: >18 años con AR de más de 6 meses de duración y menos de 15 años con inadecuada respuesta a MTX a dosis de 10 mg/sem durante más de 6 meses.
- Criterios de exclusión: Pacientes que hayan recibido agentes biológicos 6 meses antes de su inclusión en el ensayo (3 meses para etanercept y anakinra), que hayan mostrado hipersensibilidad o reacciones de anafilácticas al tratamiento con agentes biológicos o que no hayan tenido respuesta a inicial a tratamientos previos anti-TNF.
- Pérdidas: Análisis por intención de tratar
- Tipo de análisis: Análisis de Covarianza (ANCOVA)

Resultados

Variable evaluada en el estudio	Trat estudiado N (n° pac)**	Trat control N (n° pac)**	RAR	NNT
<i>Resultado principal</i> -Tasa de respuesta ACR 20 (sem 24)	57%	9%	48%	2.0
<i>Resultado secundario:</i> -Tasa de respuesta ACR50 (sem 24)	33%	3%	30%	3.3
-Tasa de respuesta ACR70 (sem 24)	16%	1%	15%	6.6

Se han valorado diversas variables como parámetros secundarios de respuesta: ACR 50/70, HAQ-DI, SF-36, habilidad física y la remisión DAS, pero únicamente se marcaron las respuestas ACR, por estar directamente relacionadas con la variable principal.

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

Anexo 2

Evaluación de los estudios pivotaes según la escala JADAD: Puntuación = 4

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) : Certolizumab pegol for the treatment of rheumatoid arthritis. September 2010.

Los autores concluyen que los datos derivados de los ensayos pivotaes demuestran que la terapia de certolizumab pegol junto con metrotexato es mas efectiva para el tratamiento de la artritis reumatoide que la terapia con placebo más metrotexato.

Tras la valoración estudios indirectos de comparación, el comité evaluador concluyó que no había pruebas convincentes de que certolizumab pegol fue más o menos efectivo que otros inhibidores del TNF

SMC (Scottish Medicines Consortium): certolizumab pegol, 200 mg/ml solution for injection (prefilled syringe) (Cimzia®). Abril 2010

Los autores concluyen que los datos derivados de los ensayos RAPID-I y RAPID-II la terapia con metrotexato y cetolizumab pegol es más efectiva que la de placebo con metrotexato. También incluyen los resultados de un ensayo en monoterapia en el que se compara la respuesta ACR a las 24 semanas con placebo, obteniéndose una respuesta favorable al certolizumab pegol.

Indican como punto débil de la evaluación la falta de comparación directa con otros inhibidores del TNF, pero que mediante comparación indirecta (asumiendo las limitaciones de estos métodos comparativos) muestra una eficacia similar al resto de inhibidores del TNF.

CEDAC (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health): Common Drug Review: Certolizumab pegol.

Existen mejorías estadísticamente significativas en la respuesta ACR y la inhibición de la progresión radiográfica de la enfermedad con el tratamiento con certolizumab pegol 200 mg en comparación con el placebo en ambos ensayos (RAPID 1 y RAPID 2) a las 24 semanas. Sin embargo, debido a la alta y desproporción diferencial de las retiradas en RAPID 1 y RAPID 2, hacen que la interpretación de los resultados sea limitada

Los abandonos del grupo placebo han sido a los de otros ensayos de agentes biológicos para la artritis reumatoide.

- Se observó que la baja dosis concomitante de metotrexato utilizadas en RAPID 1 y RAPID 2 se ajusta a las normas actuales, sin embargo esta baja dosis puede haber contribuido a las tasas mayores de abandono de lo esperado sesgando los resultados hacia el certolizumab pegol frente al grupo placebo.

- Una de las diferencias del certolizumab pegol respecto a los otros inhibidores de TNF alfa, es que carece de la porción Fc del anticuerpo, que se asocia a toxicidad celular dependiente de anticuerpos y fijación del complemento. Sin embargo, no se han encontrado evidencias de que estas características influyan en los resultados clínicos.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

En los estudios realizados hasta la comercialización, los efectos adversos más frecuentes son infecciones, alteraciones de la fórmula leucocitaria, dolor de cabeza, hipertensión, hepatitis con aumento de los niveles séricos de las enzimas hepáticas, exantema y dolor y reacción en el lugar de aplicación de la inyección. Los más graves infecciones graves y neoplasias.

En los ensayos controlados con placebo, los pacientes que recibieron certolizumab pegol tuvieron una duración de la exposición aproximadamente 4 veces superior en comparación con el grupo placebo. Esta diferencia en la exposición esta debida fundamentalmente a que en los pacientes con placebo su retirada anticipada fue más probable. Además, los ensayos RAPID-I y RAPID-II tuvieron una retirada obligatoria de no respondedores en la semana 16, la mayoría de los cuales estaban en el grupo placebo.

La proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a acontecimientos adversos durante los ensayos controlados fue del 5% para los pacientes tratados con certolizumab pegol y del 2,5% para los pacientes tratados con placebo.

Las reacciones adversas más frecuentes estuvieron, según la clasificación por órganos y sistemas, dentro del grupo de Infecciones e infestaciones, notificadas en el 15,5% de los pacientes con Cimzia y en el 7,6% de los pacientes con placebo, y dentro del grupo de Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración, notificadas en el 10,0% de los pacientes con Cimzia y en el 9,7% de los pacientes con placebo.

En la tabla adjunta se expone la incidencia comparada de efectos adversos. Los datos descritos en la tabla reflejan la exposición del fármaco Certolizumab pegol en 1287 pacientes para la indicación artritis reumatoide al menos expuestos durante 24 meses (o año) en estudios controlados. Entre ellos se presentan diferencias significativas, en los casos siguientes:

Referencia:

Los datos de seguridad clínica derivan de cuatro ensayos controlados, doble ciegos, internacionales de fase 3 en pacientes adultos con AR y sus extensiones abiertas. Los datos combinados de estudios en Fase 2 de la Fase 1 también se incluyeron. EMEA: ASSESSMENT REPORT FOR CERTOLIZUMAB PEGOL

Resultados de seguridad

Variable de seguridad evaluada en el estudio	Trat estudiado N (nº pac)	Trat control N (nº pac)	RAR	NNH
-Algún efecto adverso	67.8 %	62.4 %	5,4 %	18,2
-Alteraciones sanguíneas y linfáticas	8.1 %	3.7 %	4,4 %	22,7
-Alteraciones hepatobiliares	2.5 %	1.1 %	1,4 %	71.4
-Infecciones	37.3 %	22.9 %	14,4 %	6,9
-Alteraciones neoplásicas	1.9 %	0.9 %	1,0 %	1,0
-Alteraciones dérmicas	10.6%	5.6 %	5,0 %	20,0
- Alteraciones vasculares	8.4 %	3.1 %	5,3 %	18,9

7. AREA ECONÓMICA

7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s medicamento								
	Certolizumab Cimzia®	Golimumab Simponi®	Etanercept Enbrel® (Terapia de referencia)	Adalimumab Humira®	Infliximab Remicade®	Tocilizumab Roactemra®	Rituximab Mabretra®	Abatacept Orencia®
Presentación	2x jeringa 200 mg	1x jeringa 50 mg	Jeringa 25-50mg	Pluma 40 mg	Vial 100 mg	Vial 80 y 200mg	Vial 500mg	Vial 250mg
Precio unitario*	438 €	1117 €	110-219 €	467 €	495 €	129-323 €	1153 €	310 €
Posología	200mg/2 sem	5 mg/ 4 semanas	50mg/sem	40mg/2 sem	5 g/kg/8 sem	8mg/kg/4 sem	Ciclo completo 2000mg	750 mg/4 sem
Coste mensual	877 €	1117 €	877 €	934 €	804 €	904 €		930 €
Coste tratamiento/año	10.585/9.490 € (26 dosis)	14.521 € (13 dosis)	11.388 € (52 dosis)	12.142 € (26 dosis)	13.860-10.395 € (8/6 dosis)	11.752 € (13 dosis)	4.612 € si es un solo ciclo de tto)	13.020/12.090 € (13 dosis)
Coste diferencial	-803/-1.898 €	-218/+3133 €		+ 754 €	+ 2.472/-993 €	+ 364 €	- 6.776 €	+ 1632/702 €
Costes asociados **					217 €/infusión	217 €/infusión	217 €/infusión	217 €/infusión
Coste global tratamiento/año ***	-803/-1.898 €	-218/+3133 €	11.388 €	12.142 €	15.596/11.697 €	14.573 €		16.058/14.911 €
Coste incremental (diferencial) ****	-803/-1.898 €	-218/+3133 €		+ 754 €	+ 4.208/309 €	+ 3.185 €	- 6.559€	+ 4.670/3.523 €

Certolizumab: Se indican el coste del primer año y los años sucesivos.

Infliximab para un paciente de 70 kg necesaria 350 mg/8 semanas, se hace la estimación teniendo en cuenta que no se desecha nada al preparar las dosis individualizadas en el SF.

Tocilizumab, para un paciente de 70 kg 560 mg (2 viales de 200 mg y 2 viales de 80 mg).

Abatacept: para un paciente de 70 kg se administran 750 mg, no se incluyen la dosis de los primeros 15 días

* Se incluye el precio de la oferta actual del hospital (con IGIC)

**En el cálculo del coste tratamiento/año se añaden 217 € por infusión, Coste sillón de hospital de día que se ocupa menos de 12 h (BOCA 123 26 junio 2009). No se estiman los costes de la terapia concomitante con metotrexato dada su baja relevancia

***Suma del coste del tratamiento completo + costes asociados.

****Se toma como fármaco de referencia el etanercept. Recordar que tocilizumab, rituximab y abatacept no son anti-TNF.

En todos los casos se indica el PVL aplicando el descuento del 7,5%. Y el precio anual se ha calculado en base a las 52 semanas que componen un año.

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

.- **Eficacia:** los resultados aportados por los ensayos clínicos indican que se trata de una terapia equivalente a los tratamientos actuales. Aceptando esta equivalencia con las limitaciones derivadas de la falta de ensayos comparativos con otros anti-TNF. Al igual, que el resto de los anti-TNF en monoterapia no ha mostrado superioridad frente al metotrexato.

.- **Seguridad:** La eliminación de la región Fc del anticuerpo, no parece reducir de manera significativa la aparición de anticuerpos frente al fármaco. Los datos sobre la seguridad parecen indicar un perfil de reacciones adversas similar al del resto de los anti-TNF

.- **Coste:** Salvo el primer año, el coste del tratamiento es equivalente al de la terapia de referencia (etanecept)

-La propuesta de los autores del informe es que sea clasificado como: C2

8.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital.

Fármaco de uso hospitalario, administración en unidades de hospital de día.

Dado su elevado coste, escasa experiencia clínica y ausencia de estudios comparativos frente a las alternativas existentes, se propone que sea utilizado en combinación con metotrexato en pacientes adultos con artritis reumatoide activa de moderada a severa, que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia al menos a un anti-TNF.

En este tipo de pacientes, se considerará alternativa equivalente el tratamiento cualquiera de los anti-TNF que el paciente no hubiera utilizado.

9.- BIBLIOGRAFÍA.

Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. Keystone E, Heijde D, Mason D Jr, Landewé R, Vollenhoven RV, Combe B, Emery P, Strand V, Mease P, Desai C, Pavelka K. *Arthritis Rheum.* 2008. **58**(11):3319-29. Erratum in: *Arthritis Rheum.* 2009. **60**(5):1249.

Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. Smolen J, Landewé RB, Mease P, Brzezicki J, Mason D, Luijckens K, van Vollenhoven RF, Kavanaugh A, Schiff M, Burmester GR, Strand V, Vencovsky J, van der Heijde D. *Ann Rheum Dis.* 2009. **68**(6):797-804.

Rapid and sustained improvements in health-related quality of life, fatigue, and other patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis patients treated with certolizumab pegol plus methotrexate over 1 year: results from the RAPID 1 randomized controlled trial. Strand V, Mease P, Burmester GR, Nikai E, Coteur G, van Vollenhoven R, Combe B, Keystone EC, Kavanaugh A. *Arthritis Res Ther.* 2009. **11**(6):R170.

Committee for Proprietary Medicinal Products. European Public Assessment Report (EPAR). Cimzia. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu> [Consultado en octubre 2010].

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Disponible en:
<http://www.nice.org.uk>
[Consultado en octubre 2010].

Scottish Medicines Consortium (SMC). Disponible en:
<http://www.scottishmedicines.org.uk/Home>
[Consultado en octubre 2010].

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CEDAC). Disponible en :
<http://www.cadth.ca/index.php/en/home>
[Consultado en octubre 2010].

Ficha Técnica de Roactemra® (Tozilizumab).

Ficha técnica Enbrel® (Etanercept).

Ficha técnica Humira® (Adalimumab).

Ficha técnica Remicade® (Infliximab).

Ficha técnica Mabthera® (Rituximab).

Ficha tecnica Orenzia® (Abatacept).

EVALUACIÓN: Conclusiones finales

Nota: cumplimentar después de finalizar el informe de evaluación

Fecha de evaluación por la CFyT: 04/10/2010

Fecha de notificación: 04/ 10/2010

“Decisión adoptada por la CFyT: C2 (Alternativa terapéutica equivalente) :28 / 10 / 2010

ANEXO 1
APARTADO 1 del informe modelo base

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN

Texto provisional pendiente de revisión

Los autores/revisores de este informe, **Gutiérrez Nicolás, Fernando; Martín Conde, Jose Antonio; Tévar Afonso, Enrique; Merino Alonso, Javier.** declaran:

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

Nombre, fecha y firma:

Feranando Gutiérrez Nicolás. 20/11/10

ANEXO
APARTADO 5.2.b del informe modelo base

Referencia del ensayo evaluado: Strand V, et al. Rapid and sustained improvements in health-related quality of life, fatigue, and other patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis patients treated with certolizumab pegol plus methotrexate over 1 year: results from the RAPID 1 randomized controlled trial. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(6):R170.

5.2.b Tabla 1 ESCALA DE VALIDACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS DE SUPERIORIDAD (A. JADAD)	PUNTUACIÓN
¿Se describe el estudio como aleatorizado? (*)	1
¿Se describe el estudio como doble ciego? (*)	1
¿Se describen los abandonos y exclusiones del estudio? (*)	0
¿Es adecuado el método de aleatorización? (**)	1
¿Es adecuado el método de doble ciego? (**)	1
TOTAL	
(*) Sí= 1 / NO= 0 (**) Sí= 1 / NO= -1 Rango de puntuación: 0-5 Estudio de baja calidad: Puntuación < 3	

a-2) Análisis de validez interna del ensayo de equivalencia

5.2.b Tabla 2 CUESTIONARIO SOBRE LA VALIDEZ DE UN ENSAYO DE EQUIVALENCIA O NO INFERIORIDAD	SI/NO	JUSTIFICAR
-¿Está claramente definido el objetivo como un estudio de no inferioridad o de equivalencia?	SI	Si, el objetivo consiste en valorar la mejora del ACR20 de los pacientes, comparándolo con placebo.
-¿El comparador es adecuado?	No	No, debería ser en vez de placebo otro fármaco que haya demostrado su eficacia en pacientes con fracaso terapéutico

		a MTX, así como la combinación de un FAME +MTX
-¿El seguimiento ha sido completo?	Si	Si, los pacientes que han continuado en el tratamiento se han seguido durante las 54 semanas
-¿Se analizan los resultados según análisis por ITT y también <i>per protocol</i> ?	Si	Si, se realizan los resultados según intención de tratar

b) Análisis de Aplicabilidad

5.2.b Tabla 3 CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO		
	SI/NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	NO	No, debería ser en vez de placebo otro fármaco que haya demostrado su eficacia en pacientes con fracaso terapéutico a MTX, así como la combinación de un FAME +MTX
¿Son importantes clínicamente los resultados?	SI	Si, una mejora en la respuesta ACR del paciente conlleva una clara mejoría de la enfermedad
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	SI	Los criterios de mejoría del American College of Rheumatology, son unos criterios ampliamente conocidos y utilizados para evaluar la respuesta terapéutica de los fármacos para la artritis reumatoide
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	SI	Si, puesto que se empleará como FAME de segunda línea.
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	SI	Si, pero con un estricto control de las condiciones de uso descritas en la ficha técnica del fármaco por parte de la dirección médica