

CERTOLIZUMAB PEGOL

En Artritis Reumatoide

Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital de Cabueñes
Fecha 15/09/2011

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Certolizumab Pegol

Indicación clínica solicitada: Artritis reumatoide (AR)

Autores / Revisores: Ana Lozano Blázquez

Tipo de informe: Actualizado. Basado en el informe de evaluación para la Guía Farmacoeterapéutica de Hospitales de Andalucía de Gallego M, Sánchez R, Márquez E, Flores A, Alegre E, González L. noviembre 2010¹

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: Ningún conflicto de intereses. Ver declaración en anexo al final del informe.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Servicio que efectuó la solicitud: Reumatología

Justificación de la solicitud: No constan

Fecha recepción de la solicitud: 12-11-2010

Petición a título: Consenso

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Certolizumab pegol.

Nombre comercial: Cimzia®

Laboratorio: UCB PHARMA SA

Grupo terapéutico. Denominación: Inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa
Código ATC: L04AB05

Vía de administración: Subcutánea.

Tipo de dispensación: Receta médica. Diagnóstico hospitalario. Medicamento sujeto a reservas singulares en el ámbito del Sistema Nacional de Salud, para la dispensación en los Servicios de Farmacia de los Hospitales a los pacientes no hospitalizados sin necesidad de visado.

Vía de registro: Centralizado EMA

Presentaciones y precio				
Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por unidad PVP con IVA (1)	Coste por unidad PVL con IVA
Cimzia® 200 mg solución inyectable Jeringa precargada	2 jeringas precargadas	664247		492,96 €

(1) Apartado para cumplimentar sólo en medicamentos con posible impacto en el área de atención primaria.

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA².

4.1 Mecanismo de acción.

Certolizumab pegol es un inhibidor selectivo del factor de necrosis tumoral alfa humano (TNF α). Está formado por un fragmento de un anticuerpo humanizado recombinante conjugado con polietilenglicol (pegilación). El efecto neutralizante sobre el TNF α inhibe su acción como citoquina proinflamatoria.

Se ha demostrado que este fármaco neutraliza el TNF α humano soluble y unido a membrana de forma dosis dependiente.

Certolizumab pegol 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

AEMyPS (21/12/2009) y **EMA** (01/10/2009): artritis reumatoide.

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

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

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

FDA: Enfermedad de Crohn (22/04/2008) y artritis reumatoide (14/05/2009).

Enfermedad de Crohn:

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.

Artritis reumatoide:

Certolizumab pegol está indicado para el tratamiento de adultos con AR de moderada a severamente activa.

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

Posología:

La dosis inicial recomendada en pacientes adultos con AR es de 400 mg (2 inyecciones de 200 mg en el mismo día) en las semanas 0, 2 y 4, seguido de una dosis de mantenimiento de 200 mg cada 2 semanas. Durante el tratamiento con certolizumab pegol 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.

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.

Forma de preparación y administración:

El medicamento se presenta en jeringas precargadas listas para la autoadministración.

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 un adecuado entrenamiento en la técnica de inyección, los pacientes pueden autoinyectarse este medicamento, si su médico lo considera apropiado, y con el seguimiento médico necesario.

4.4 Farmacocinética.

En términos generales las concentraciones plasmáticas de certolizumab pegol fueron proporcionales a la dosis.

Absorción

Tras la administración subcutánea, las concentraciones plasmáticas máximas de certolizumab pegol se alcanzaron entre las 54 y las 171 horas posteriores a la inyección. El fármaco tiene una biodisponibilidad del 80% aproximadamente (intervalo de 76% a 88%) tras la administración subcutánea en comparación con la administración intravenosa.

Distribución

En un análisis farmacocinético poblacional en pacientes con AR se estimó el volumen aparente de distribución en 8,01 l.

Biotransformación y eliminación

La pegilación, es decir, la unión covalente de polímeros de PEG a péptidos, retrasa la eliminación de esas moléculas peptídicas de la circulación por diferentes mecanismos, incluyendo la disminución del aclaramiento renal, la disminución de la proteólisis y la

disminución de la inmunogenicidad. Por consiguiente, certolizumab pegol es un fragmento Fab' de un anticuerpo conjugado con PEG con el fin de prolongar la semivida de eliminación plasmática terminal del fragmento Fab' hasta un valor similar al de la molécula de anticuerpo completo. La semivida de eliminación terminal fue aproximadamente de 14 días para todas las dosis estudiadas.

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

4.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación

CARACTERÍSTICAS COMPARADAS CON OTROS MEDICAMENTOS SIMILARES								
Nombre	Certolizumab	Golimumab	Adalimumab	Infliximab	Tocilizumab	Etanercept	Rituximab	Abatacept
Presentación	CZP®200 mg solución inyectable	Pluma precargada 50 mg	Pluma precargada 40mg	Vial 100mg	Vial 80-200mg	Jeringa 25-50mg	Vial 500mg	Vial 250mg
Posología	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 200mg cada 2 semanas	50mg sc c/4 semanas	40 mg sc c/2 semanas	3 mg/Kg iv semanas 0, 2 y 6, luego c/8 semanas	8 mg/Kg iv (pero no menos de 480mg) c/4 semanas	25 mg sc/2 veces semana o 50 mg sc/semana	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 Indicado en AR tras fracaso a FAME Permite monoterapia Autoadministrado sc.	Anticuerpo monoclonal humano anti-TNF Indicado en: AR tras fracaso a FAME Permite no tto previo MTX AP permite monoterapia EA Autoadministrado sc	Anticuerpo monoclonal humanizado recombinante anti-TNF. Indicado en: AR tras fracaso a FAME Permite no tto previo MTX AP permite monoterapia EC, EA, ARJ, PS Autoadministrado sc.	Anticuerpo monoclonal quimérico (murino humano) anti-TNF. Indicado en AR tras fracaso a FAME. Permite no tto previo MTX AP permite monoterapia EC, EA, ARJ, PS Requiere infusión iv en unidades de hospital de día.	Anticuerpo monoclonal humanizado recombinante anti-IL-6. Indicado en AR tras fracaso a FAME o anti-TNF. Permite monoterapia Requiere infusión iv en unidades de hospital de día.	Proteína humana de fusión (fragmento Fc de IgG humana+receptor p75 del TNF). Indicado en AR tras fracaso a FAME. Permite monoterapia AP, EA, ARJ, PS Autoadministrado sc.	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 FAME o anti-TNF. Requiere infusión iv en unidades de hospital de día.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se realizó una búsqueda en Pubmed utilizando la herramienta MeSH Database en el que se utilizaron como descriptores "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] AND Certolizumab pegol "CDP870"[Substance Name] y como limitador "Clinical Trial".

De los 8 estudios encontrados se seleccionan 3, los dos pivotaes RAPID 1³ y RAPID 2⁴ y el estudio FAST4WARD⁵ que estudió certolizumab en monoterapia y se tuvo en cuenta en el EPAR de la EMA.

ESTUDIO	TIPO	GRUPO INTERVENCIÓN	GRUPO CONTROL	OBJETIVO	VARIABLE PRINCIPAL	ANÁLISIS ESTADÍSTICO
RAPID 1 Keystone E et al. PIVOTAL	Fase III multicéntrico aleatorizado doble ciego 52 semanas	CTZp: 400 mg en semanas 0, 2 y 4 seguido de 200 ó 400 mg cada 2 semanas más MTX	Placebo más MTX	Eficacia y seguridad	ACR20 en sem. 24 y cambios en Sharp score desde inicio a sem 52	Intención de tratar
⁽²⁾ RAPID 1 Strand V et al.				Calidad de vida, cansancio, funcionalidad, dolor y actividad de la enfermedad	VARIABLES secundarias: HRQoL Fatiga Otros PROs (patients-reported outcomes)	
⁽³⁾ RAPID 2 Smolen J et al. PIVOTAL	Fase III multicéntrico aleatorizado doble ciego 24 semanas	CTZp: 400 mg en semanas 0, 2 y 4 seguido de 200 ó 400 mg cada 2 semanas más MTX	Placebo más MTX	Eficacia y seguridad	ACR20	Intención de tratar
⁽⁵⁾ FAST4WARD Fleischmann R et al.	Multicéntrico aleatorizado doble ciego 24 semanas	CTZp 400 mg en monoterapia cada 4 semanas	Placebo cada 4 semanas	Eficacia y seguridad	ACR20	Intención de tratar

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Tabla 1. RAPID 1 Keystone E et al.

<ul style="list-style-type: none"> • Nº de pacientes: 982 • Diseño: Fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego con duración de 52 semanas. • Tratamiento grupo activo y grupo control: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Certolizumab pegol 400 mg en s. 0, 2 y 4 seguido de 200 cada 2 s. más MTX. ✓ Certolizumab pegol 400 mg en s. 0, 2 y 4 seguido de 400 cada 2 s. más MTX. ✓ Placebo + MTX • Criterios de inclusión: Pacientes ≥ 18 años con AR activa de más de 6 meses de duración pero menos de 15 años, en tratamiento previo con MTX durante al menos 6 meses, con dosis estable ≥ 10 mg/semanal al menos 2 meses previos al inicio del tratamiento. • Criterios de exclusión: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Pacientes con historia de enfermedad articular inflamatoria diferente a la AR o artritis secundaria no inflamatoria, historia de tuberculosis o radiografía de tórax que muestre TBC activa o latente. ✓ Pacientes con alto riesgo de infección o historia previa de tumor, enfermedad desmielinizante o discrasia sanguínea. Enfermedad renal, hepática hematológica, gastrointestinal, endocrina, pulmonar, cardíaca, neurológica, cerebral severa, progresiva y/o incontrolada. ✓ Pacientes en tratamiento con algún agente biológico para la AR en los 6 meses previos al inicio del estudio (3 meses para etanercept y anakinra), historia de reacción anafiláctica o de hipersensibilidad relacionada con el tratamiento con un agente biológico, o que hayan estado tratamiento previo con anti-TNF con respuesta inadecuada. • Pérdidas: Los pacientes retirados del estudio se consideraron no respondedores desde el momento de abandono. <ul style="list-style-type: none"> ✓ Placebo + MTX: 78,4% (62,8% en semana 16 por falta de eficacia). ✓ CTZp 400 mg en s. 0, 2 y 4 seguido de 200 mg cada 4 s. + MTX: 35,1% (21,1% en s.16 por falta de eficacia). ✓ CTZp 400 mg en s. 0, 2 y 4 seguido de 400 mg cada 4 s. + MTX: 29,7% (17,4% en s.16 por falta de eficacia). • Tipo de análisis: Análisis por intención de tratar. 								
Resultados								
Variable evaluada en el estudio	CTZp 200 mg + MTX N (393)	CTZp 400 mg + MTX N (390)	Placebo + MTX N (199)	p ^o	RAR (IC95%)		NNT (IC 95%)	
					CTZp 200 mg	CTZp 400 mg	CTZp 200 mg	CTZp 400 mg

Resultado principal								
• ACR20 (s.24) %	58,8%	60,8%	13,6%	< 0,001	45,2% (38,4-52,0%)	47,2% (40,4-54,0%)	3 (2-3)	3 (2-3)
• Mediana del cambio en el mTSS ^o desde el inicio a la semana 52	0,4 units Sharp	0,2 units Sharp	2,8 units Sharp	< 0,001				
Resultados secundarios:								
• ACR50 (s.24) %	37,1%	39,9%	7,6%	< 0,001	29,5% (23,5-35,6%)	32,3% (26,3-38,5%)	4 (3-5)	4 (3-4)
• ACR70 (s.24) %	21,4%	20,6%	3,0%	< 0,001	18,4% (13,6-23,1%)	17,6% (12,9-22,3%)	6 (5-8)	6 (5-8)
• DAS28, mediana de cambio (s.52)	-3,3 ± 1,3	-3,4 ± 1,4	- 2,4 ± 1,3	< 0,001				

^o mTSS: *modified Total Sharp Score*

^e p común a la comparación de cada una de las ramas frente a placebo

Tabla 2. RAPID 2 Smolen J et al.

<ul style="list-style-type: none"> • Nº de pacientes: 619 • Diseño: Fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego con duración de 24 semanas. • Tratamiento grupo activo y grupo control: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Certolizumab pegol 400 mg en s. 0, 2 y 4 seguido de 200 cada 2 s. más MTX. ✓ Certolizumab pegol 400 mg en s. 0, 2 y 4 seguido de 400 cada 2 s. más MTX. ✓ Placebo + MTX • Criterios de inclusión: Pacientes ≥ 18 años con AR activa de más de 6 meses de duración pero menos de 15 años, en tratamiento previo con MTX durante al menos 6 meses, con dosis estable ≥ 10 mg/semanal al menos 2 meses previos al inicio del tratamiento. • Criterios de exclusión: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Pacientes con historia de enfermedad articular inflamatoria diferente a la AR o artritis secundaria no inflamatoria, historia de tuberculosis o radiografía de tórax que muestre TBC activa o latente. ✓ Pacientes con alto riesgo de infección o historia previa de tumor, enfermedad desmielinizante o discrasia sanguínea. Enfermedad renal, hepática hematológica, gastrointestinal, endocrina, pulmonar, cardíaca, neurológica, cerebral severa, progresiva y/o incontrolada. ✓ Pacientes en tratamiento con algún agente biológico para la AR en los 6 meses previos al inicio del estudio (3 meses para etanercept y anakinra), historia de reacción anafiláctica o de hipersensibilidad relacionada con el tratamiento con un agente biológico, o que hayan estado tratamiento previo con anti-TNF con respuesta inadecuada. • Pérdidas: Los pacientes retirados del estudio se consideraron no respondedores desde el momento de abandono. <ul style="list-style-type: none"> ✓ Placebo + MTX: 86,6% (79,5% en s.16 por falta de eficacia). ✓ CTZp 400 mg en s. 0, 2 y 4 seguido de 200 mg cada 4 s. + MTX: 29,3% (19,9% en s.16 por falta de eficacia). ✓ CTZp 400 mg en s. 0, 2 y 4 seguido de 400 mg cada 4 s. + MTX: 26,4% (18,7% en s.16 por falta de eficacia). • Tipo de análisis: Análisis por intención de tratar.
--

Resultados

Variable evaluada en el estudio	CTZp 200 mg + MTX N (246)	CTZp 400 mg + MTX N (246)	Placebo + MTX N (127)	p ^e	RAR (IC95%)		NNT (IC 95%)	
					CTZp 200 mg	CTZp 400 mg	CTZp 200 mg	CTZp 400 mg
Resultado principal								
• ACR20 (s.24) %	57,3%	57,6%	8,7%	≤ 0,001	48,6% (40,8-56,5%)	48,9% (41,2-56,9%)	3 (2-3)	3 (2-3)

Resultados secundarios:								
• ACR50 (s.24) %	32,5%	33,1%	3,1%	≤ 0,01	29,4% (22,8-36,0%)	30,0% (23,3-36,5%)	4 (3-5)	4 (3-5)
• ACR70 (s.24) %	15,9%	10,6%	0,8%	≤ 0,01	15,1% (10,3-19,9%)	9,8% (5,7-14,0%)	7 (6-10)	11 (8-18)
• Mediana del cambio en el mTSS ^o desde el inicio a la semana 24	0,2	- 0,4	1,2	≤ 0,01				

Tabla 3. FAST4WARD: Fleischmann R et al

- Nº de pacientes: 220
- **Diseño:** Fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego con duración de 24 semanas.
- **Tratamiento grupo activo y grupo control:**
 - ✓ **Certolizumab pegol** 400 mg cada 4 semanas.
 - ✓ **Placebo**
- **Criterios de inclusión:** Pacientes entre 18 y 75 años con AR activa de más de 6 meses de duración, refractarios al menos a un FAME por ineficacia o intolerancia.
AR activa: recuento ≥ 9 articulaciones inflamadas y ≥ 9 articulaciones rígidas en el momento del screening y al inicio, rigidez matutina ≥ 45 minutos y elevación de reactantes de fase aguda, PCR ≥ 10 mg/L o VSG ≥ 28 mm/h.
 Los FAME fueron suspendidos al menos 28 días o 5 semividas del fármaco previos al inicio del estudio, excepto leflunomida que fue eliminado con colestiramina seguido de lavado durante 28 días.
- **Criterios de exclusión:**
 - ✓ Pacientes con historia de enfermedad articular inflamatoria diferente a la AR o historia de infección crónica grave que atenta la vida del paciente, cualquier infección actual o historia de tuberculosis o radiografía de tórax que muestre TBC activa o latente.
 - ✓ Tratamiento con agentes biológicos dentro de los 6 meses previo al inicio del estudio o tratamiento previo con algún anti-TNF.
- Pérdidas: Los pacientes retirados del estudio se consideraron no respondedores desde el momento de abandono.
 - ✓ Placebo: **74,3%** (68,8% en s.16 por falta de eficacia).
 - ✓ CTZp 400 mg: **31,5%** (21,6% en s.16 por falta de eficacia).
- Tipo de análisis: Análisis por intención de tratar.

Resultados

Variable evaluada en el estudio	CTZp 400 mg N (111)	Placebo N (109)	p	RAR (IC95%)	NNT (IC 95%)
Resultado principal:					
• ACR20 (s.24) %	45,5%	9,3%	< 0,001	36,2% (26,0-47,5%)	3 (3-4)
Resultados secundarios:					
• ACR50 (s.24) %	22,7%	3,7%	< 0,001	19,0% (10,3-27,4%)	6 (4-10)
• ACR70 (s.24) %	5,5%	0,0%	≤ 0,05	5,5% (1,2-9,6%)	19 (11-84)

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA: COMPARACIÓN INDIRECTA

Eficacia comparada indirectamente entre las distintas terapias biológicas actualmente disponibles. Hasta el momento no se dispone de estudios comparativos entre las diferentes terapias biológicas disponibles. Sin embargo, todos ellos disponen de ensayos clínicos pivotaes en fase III de diseños similares y poblaciones comparables en los que se evalúa su eficacia y seguridad en pacientes con AR.

Criterios de selección de ensayos para realizar la comparación indirecta:

- Ensayos pivotaes multicéntricos, aleatorizados, doble ciego de fármacos biológicos alternativos a certolizumab pegol.
- Criterio de inclusión de pacientes: AR activa moderada-severa no respondedores a MTX. Naïve para agentes biológicos (**Tabla 1**) o no respondedores a otros agentes biológicos (**Tabla 2**).
- Grupo intervención (biológico) y control (placebo) combinado con dosis estable de MTX.
Objetivo primario o secundario: ACR50 a las 24 semanas o próximo para medida de eficacia.

Tabla 1: Ensayos con pacientes no respondedores a MTX y naïve para agentes biológicos.

Fármaco	Ensayos en 1ª línea Breve descripción	T (sem)	Grupo Intervención + MTX	Grupo Control + MTX	Pérdidas Grupo interv.	Pérdidas Grupo control	ACR50 (24s) Interv.	ACR50 (24s) control	p	RRR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)
ADALIMUMAB (ADL)	Armada 2003 ⁶ Fase III por ITT	24	ADL: 40 mg / 2sem. N = 63	Placebo N = 60	42,9%	58,3%	52,4%	6,7%	0,05	87% (66,2-95,2)	45,7% (31,9-59,57)	2 (1,7-3,1)
	DE019 2004 Fase III por ITT	52	ADL: 40 mg / 2sem. N = 207	Placebo N = 200	11% ^o	30% ^o	39,1%	9,5%	< 0,001	76% (61,5-84,7)	29,6% (21,8-37,4)	3 (2,7-4,6)
	ANÁLISIS COMBINADO ⑤		ADL: 40 mg / 2sem. N = 270	Placebo N = 260			42,2%	8,8%	< 0,05	79% (68,3-86,2)	33,4% (26,5-40,2)	3 (2,5-3,8)
ETANERCEPT (ETC)	Weinblatt 1999 ⁷ Fase III	24	ETC: 2 x 25 / sem. N = 59	Placebo N = 30	3%	20%	39%	3%	< 0,001	92% (39,7-99,0)	36,0% (22,1-49,9)	3 (2,0-4,5)
INFLIXIMAB (IFX)	ATTRACT 1999 ⁸ Fase III por ITT	30	IFX: 3 mg / Kg / 8 sem. N = 86	Placebo N = 88	18,6%	40,7%	27%^o	5%^o	< 0,001	81% (50,9-93,0)	22% (11,6-32,4)	5 (3,1-8,6)
RITUXIMAB (RTX)	Aprobado por EMA en 2º línea.											
ABATACEPT (ABT)	Kremer JM 2005 ⁹ Fase IIb por ITT	52	ABT: 10 mg/Kg (s. 0, 2 y 4) y continuar cada 4 sem. N = 115	Placebo N = 119	14,8%	34,5%	36,5%	11,8%	< 0,001	68% (44,1-81,3)	24,7% (14,2-35,2)	4 (2,8-7,1)
	Kremer JM 2006 Fase III por ITT	52	ABT: 500 mg (< 60Kg) 750 mg (60-100 Kg) 1000 mg (> 100 Kg) N = 424	Placebo N = 214	7,4%	20,5%	39,9%	16,8%	< 0,001	58% (42,0-69,4)	23,1% (16,3-29,9)	4 (3,3-6,1)
	ANÁLISIS COMBINADO ⑤		ABT: 10 mg/Kg (s. 0, 2 y 4) y continuar cada 4 sem N = 539	Placebo N = 333			39,2%	15,02%	< 0,05	62% (49,4-70,9)	24,1% (18,5-29,8)	4 (3,4-5,4)
TOCILIZUMAB (TCZ)	OPTION 2008 ¹⁰ Fase III por ITT ^o	24	TCZ: 8 mg / Kg / 4 sem. N = 205	Placebo N = 204	15,6%	39,2%	44%	11%	< 0,0001	75% (62,0-86,6)	33,0% (25,0-41,0)	3 (2,4-4,0)
GOLIMUMAB (GLM)	GO-FORWARD ¹¹ 2009 Fase III por ITT	52	GLM: 50 mg /4sem. N = 89 ^o	Placebo N = 133	19,1%	36,8%	37,1%	13,5%	< 0,001	64% (39,5-78,1)	23,6% (12,0-35,2)	4 (2,8-8,3)
CERTOLIZUMAB PEGOL (CTZp)	RAPID 1 2008 Fase III por ITT	52	CTZp: 400 mg (s. 0,2 y 4) + 200 mg cada 2 sem N = 393	Placebo N = 199	35,1%	78,4%	37,1%	7,6%	< 0,001	80% (66,2-87,6)	29,5% (23,4-35,5)	3 (2,8-4,3)
	RAPID 2 2009 Fase III por ITT	24	CTZp: 400 mg (s. 0,2 y 4) + 200 mg cada 2 sem N = 246	Placebo N = 127	29,3%	86,6%	32,5%	3,1%	< 0,01	90% (74,5-96,4)	29,4% (22,8-36,0)	3 (2,8-4,4)
	ANÁLISIS COMBINADO ⑤		CTZp: 400 mg (s. 0,2 y 4) + 200 mg cada 2 sem N = 636	Placebo N = 326			35,3%	5,8%	< 0,05	84% (74,2-89,5)	29,5% (25,0-34,0)	3 (2,9-4,0)

^o Pérdidas estimadas, ya que el estudio se realiza con 2 grupos de intervención con adalimumab indicando 22% de pérdidas en global.

^o Consideramos como 1ª línea ya que sólo el 5% en el grupo intervención y 9% en el control fueron previamente tratados anti-TNF sin mostrar intolerancia o falta de eficacia.

^o En la semana 16, aquellos pacientes en tratamiento con brazo placebo o golimumab 50 mg que no habían alcanzado una disminución mayor del 20% en la inflamación y el dolor de las articulaciones fueron incluidos en una fase de rescate doble ciego.

^o Datos obtenidos en la semana 30.

⑤ Para los fármacos con más de un estudio, se ha realizado un análisis combinado de los datos mediante la calculadora CASPE de Ricardo Riera.

Tabla 2: Ensayos con pacientes no respondedores a MTX y refractarios a otros agentes biológicos.

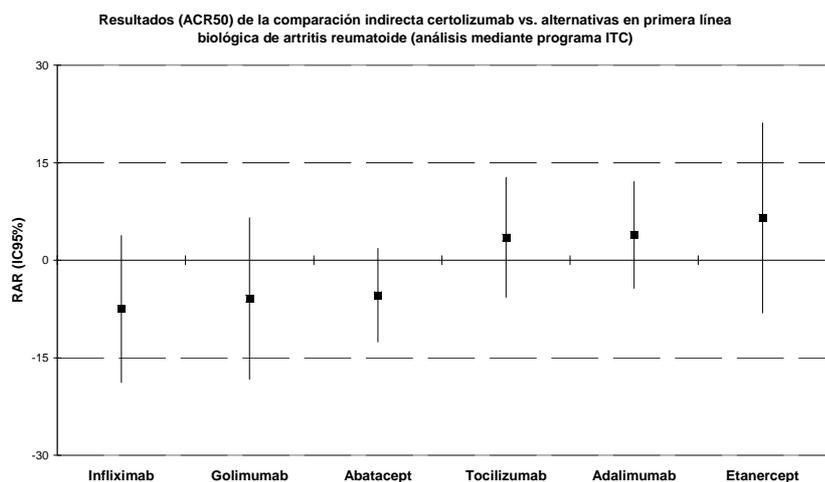
Fármaco	Ensayo en 2ª línea Breve descripción	T (sem)	Grupo Intervención + MTX	Grupo Control + MTX	Perdidas Grupo interv.	Perdidas Grupo control	ACR50 (24s) Interv.	ACR50 (24s) control	p	RRR	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)
ADALIMUMAB	Sin estudios pivotaes que cumplan los criterios de selección. Van de Putte 2004 sin combinación con MTX y START 2003 combinado con FAME											
ETANERCEPT	Sin estudios pivotaes que cumplan los criterios de selección. Bathon Genovese 2000 en MTX naïve y Moreland 1997 y 1999 sin combinación con MTX											
INFLIXIMAB	Sin estudios pivotaes que cumplan los criterios de selección. ASPIRE en MTX naïve											
RITUXIMAB	REFLEX 2006 Cohen et al. Fase III por ITT	24	RTX: 2 x 1000 mg / 2 sem N = 311	Placebo N = 209	46,4%	18,3%	27%	5%	< 0,0001	81% (65,6-90,0)	22% (16,2-27,7)	5 (3,6-6,1)
	Edward JCW 2004 Fase IIa por ITT	48	RTX: 2 x 1000 mg / 2 sem N = 40	Placebo N = 40	2,5%	7,5%	43%	13%	0,005	70% (27,3-87,4)	30% (11,4-48,5)	3 (2,1-8,7)
	DANCER 2004 Emery et al. Fase IIb por ITT	24	RTX: 2 x 1000 mg / 2 sem N = 192	Placebo N = 149	14%	35%	34%	13%	< 0,001	62% (37,4-75,9)	21,0% (12,4-29,6)	5 (3,4-8,1)
	ANÁLISIS COMBINADO ●		RTX: 2 x 1000 mg / 2 sem N = 543	Placebo N = 398			30,7%	8,8%	< 0,05	71% (59,7-79,6)	21,9% (17,1-26,7)	5 (3,7-5,8)
ABATACEPT	Sin estudios pivotaes que cumplan los criterios de selección. Genovese MC 2005 permite asociación con otros FAMEs											
TOCILIZUMAB	RADIATE 2008 Fase III por ITT	24	TCZ: 8 mg / Kg / 4 sem N = 175	Placebo N = 160	13,1%	20,6%	29%	4%	< 0,01	86% (69,5-93,7)	25,0% (17,6-32,4)	4 (3,1-5,7)
	Los estudios AMBITION, TOWARD y STREAM no cumplen los criterios de selección											
GOLIMUMAB	Sin estudios pivotaes que cumplan los criterios de selección. GO-AFTER permite asociación con otros FAMEs y GO-BEFORE en MTX naïve											
CERTOLIZUMAB pegol	Sin estudios pivotaes que cumplan los criterios de selección. FAST4WARD emplea dosis no aprobada por EMA (400 mg en semana 0, 2 y 4 y continuar 400 mg cada 4 semanas)											

Todos los ensayos seleccionados para la comparación indirecta según los criterios de inclusión mencionados demostraron mayor eficacia frente al comparador común.

Se ha realizado una comparación indirecta mediante el método Bucher empleando la calculadora ITC (Indirect Treatment Comparisons) de la Agencia Canadiense de Evaluación de tecnologías Sanitarias.

Se ha utilizado como valor Δ^* un 15%, basándonos en el 20% empleado en los ensayos pivotaes de certolizumab pegol (RAPID1 y RAPID2). Parece un margen apropiado, puesto que los pacientes que no alcancen el ACR50, son susceptibles de recibir otros fármacos activos. Por otra parte, la consideración de equivalentes terapéuticos puede permitir la competencia y reducción importante de costes.

* Valor delta del RAR: valor considerado de relevancia clínica.



Equivalencia y relevancia clínica: según Δ (15%) de las alternativas biológicas en 1ª línea

Alternativas terapéuticas	Fármaco en estudio	RAR (%) ^(*)	IC 95%	Interpretación
ADALIMUMAB	CERTOLIZUMAB pegol	3.9	(- 4.30) – 12.1	Equivalente estadística y clínicamente
ETANERCEPT		6.5	(- 8.11) – 21.11	Probable equivalencia clínica
INFLIXIMAB		- 7.5	(- 18.83) – 3.83	Probable equivalencia clínica
ABATACEPT		- 5.4	(- 12.62) – 1.80	Equivalente estadística y clínicamente
TOCILIZUMAB		3.5	(- 5.68) – 12.68	Equivalente estadística y clínicamente
GOLIMUMAB		-5.9	(- 18.34) – 6.54	Probable equivalencia clínica

^(*) RAR positivo desfavorable para certolizumab pegol.

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

-Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:

La variable principal en los 3 ensayos clínicos (RAPID 1, RAPID 2 y FAST4WARD) es ACR20 a las 24 semanas. Sin embargo, a las 16 semanas se evalúa la respuesta de los pacientes, retirando del estudio a aquellos que no la alcanzaron, considerándolos no respondedores en el análisis estadístico a las 24 semanas. Al realizar un estudio por intención de tratar y realizar este corte antes de medir la variable principal parece favorecer al fármaco experimental (certolizumab pegol), ya que, posiblemente más pacientes de los indicados del grupo placebo alcanzarían la respuesta según ACR20.

En los 3 estudios se justifica esta retirada a las 16 semanas por la consideración hacia los pacientes al tratarse de una patología grave. Esta situación se evitaría al comparar con una de las 7 alternativas terapéuticas disponibles en la actualidad en el mercado, evitando de esta forma además, las elevadas tasas de pérdidas en el grupo control.

Por ello, tanto para nuestra evaluación de la eficacia del tratamiento experimental como para realizar la comparación indirecta, hemos considerado la variable ACR50 a las 24 semanas, por parecernos una variable más robusta. De esta forma, conseguimos que la tasa de respuesta del grupo control sea de mayor fiabilidad.

La validez interna de los ensayos clínicos pivotaes publicados puede considerarse adecuada.

-Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital:

Los pacientes incluidos en los ensayos pueden considerarse similares a los de nuestro medio hospitalario.

Con los 3 ensayos es posible medir la eficacia del fármaco a las dosis empleadas en la práctica clínica, aunque el comparador (placebo más MTX), no parece ser ético por la gravedad de la enfermedad, ni adecuado al existir alternativas terapéuticas que nos hubieran permitido compararlas de forma directa.

-Relevancia clínica de los resultados:

Los resultados obtenidos en los ensayos son de relevancia clínica. Consiguen obtener una mejoría clínicamente significativa respecto al control (MTX) en prácticamente todas las variables evaluadas:

	ACR20 s.24 (%)	ACR50 s.24 (%)	ACR70 S.24 (%)
RAPID 1	45,2	29,5	18,4
RAPID 2	48,6	29,4	15,1

En los ensayos RAPID 1 y 2, las diferentes pautas de certolizumab pegol empleadas (200 mg ó 400 mg/2 semanas) mostraron mejora clínicamente significativa frente al grupo control, sin embargo no muestran diferencias clínicamente relevantes entre las 2 posologías, por lo que se recomienda la dosis eficaz más baja (200mg/2 semanas).

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

¹²
NICE

Recomienda el CZP como una opción para la artritis reumatoide sólo en los casos que se cumplan las 2 siguientes premisas:

Mismo uso descrito para otros inhibidores del anti-TNF como adalimumab, etanercept e infliximab: En combinación con MTX para el tratamiento de AR activa de moderada a severa en pacientes adultos cuando la respuesta de FAME, incluyendo MTX, haya sido insuficiente, o también en monoterapia en caso de intolerancia a MTX.

Y cuando además el fabricante proporcione de forma gratuita las primeras 12 semanas de tratamiento de certolizumab pegol, es decir 10 jeringas precargadas de 200 mg cada una "Plan de Acceso de pacientes del Reino Unido"

*Scottish Medicines Consortium (SMC)*¹³

En abril de 2010 no se aprueba el uso de este fármaco debido a que CPZ no ha sido directamente comparado con otros fármacos en pacientes con artritis reumatoide. Una comparación indirecta con otros anti TN, utilizando placebo como comparador común sugiere certolizumab pegol presenta similar eficacia pero su validez no pudo ser confirmada debido a los errores relativos a la comparación común y una falta de transparencia.

El análisis conómico también es negativo.

En septiembre de 2010 se procede a la reevaluación, presentando el laboratorio fabricante un nuevo modelo de comparación con el resto de FAMEs biológicos, que muestra que es al menos tan efectivos como los otros antiTNF considerados de primera línea (adalimumab, etanercept e infliximab). Ofrece además un descuento en el precio que hace que se acepte finalmente su uso.

*CADTH*¹⁴

El Comité evaluador evidenció que las pérdidas en el grupo placebo de los estudios pivotaes de certolizumab pegol (RAPID1 y RAPID2) fue mayor de lo observado en otros estudios de terapias biológicas en AR. Una de las causas que lo podría justificar son las bajas dosis de MTX empleadas en combinación en ambos grupos. Este hecho podría haber sesgado los resultados hacia el grupo de certolizumab pegol, ya que, la respuesta terapéutica en el grupo placebo fue menor de lo esperado.

Además, el Comité parece no encontrar evidencia de que la ausencia de porción Fc, que se asocia a toxicidad celular dependiente de anticuerpos y de fijación del complemento, influya en los resultados clínicos de certolizumab pegol.

*Statkute et al*¹⁵

Revisa los datos existentes hasta el momento de certolizumab pegol y golimumab, concluyendo que ambos presentan una eficacia comparable y un perfil de seguridad similar al del resto de anti-TNF actualmente disponibles. Ambos parecen tener algunos beneficios teóricos frente al resto de fármacos anti-TNF aprobados, sin embargo, los datos disponibles hasta el momento no sugieren que esto aporte ningún beneficio clínico.

*Lanois et al*¹⁶

En una revisión patrocinada por UCB Pharma compara certolizumab con infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, anakinra y tocilizumab según las indicaciones aprobadas para certolizumab. Aunque asumen que existe heterogenicidad en los estudios, parece que certolizumab es tan eficaz como sus comparadores y posiblemente podría ser más eficaz que infliximab, adalimumab y anakinra para el criterio primario de eficacia ACR20. Para el criterio ACR50 resulta tan eficaz como el resto. Deberán realizarse estudios en condiciones reales para confirmar estos resultados.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

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

Certolizumab pegol se ha estudiado en 2367 pacientes con AR durante 57 meses; de estos pacientes, 1774 en ensayos clínicos controlados.

En general, el perfil de seguridad de certolizumab no difiere de el del resto de fármacos anti-TNF comercializados hasta el momento.

En los estudios realizados hasta la comercialización, los efectos adversos notificados con mayor frecuencia para esta indicación han sido infecciones bacterianas y víricas, eosinofilia, leucopenia, cefalea, hipertensión, hepatitis (incluyendo elevación de transaminasas), exantema, trastornos generales como pirexia, astenia y prurito y reacciones en el lugar de inyección.

Las reacciones adversas graves ocurridas no difieren de las esperadas ante el uso de cualquier otro fármaco anti-TNF. Las más frecuentes han sido las infecciones. En este sentido, certolizumab pegol se ha asociado con un riesgo incrementado de tuberculosis, especialmente con su presentación clínica diseminada o extrapulmonar. Los datos también confirman su asociación con un riesgo incrementado de infecciones oportunistas, así como con reactivación de infecciones virales, tal y como sucede con otros fármacos anti-TNF.

El uso de certolizumab pegol podría estar asociado con un riesgo incrementado de "hemorragia uterina disfuncional". Aunque los datos disponibles no revelan un aumento de la incidencia de "cualquier evento de hemorragia" relacionado con certolizumab pegol, sí que sugieren que los pacientes tratados presentan un mayor riesgo de "hemorragia uterina disfuncional". Este tipo de sangrado ha sido comunicado en ensayos clínicos de certolizumab pegol para otras indicaciones, pero es importante destacarlo porque no ha sido publicado con otros fármacos de la misma clase.

Principales resultados de seguridad de los ensayos pivotaes:					
ESTUDIO RAPID 1 + RAPID 2 → N=1275; Medida: Frecuencia por 100 pacientes/año.					
Variable evaluada: Efectos adversos(AA)	1-CZP 200 mg + MTX N (640)	2-CZP 400mg + MTX N (635)	3-Placebo + MTX N (324)	RAR (200- placebo(1-2))	NNH (IC95%)
1-Exposición total (pacientes/año)	406,7	419,5	132,0	274,7	1
2-Racionado con el fármaco a estudio	78,1	74,4	66,9	11,2	9
3-Relacionado con la retirada.	7,2	7,0	3,8	3,4	30
4-Infección.	80,9	76,7	73,2	7,7	13
5-Graves:	16,3	16,6	11,9	4,4	23
*Que llevo a la muerte.	0,7	1,2	0,8	-0,1	-
* Infecciones graves.	6,0	7,1	1,5	4,5	23
-Tuberculosis.	1,2	1,2	0	1,2	84
*Cáncer.	2,0	1,2	1,5	0,5	200
*Afecciones cardiacas.	4,7	4,8	5,3	-0,6	-
ESTUDIO FAST4WARD → N=220; Medida: N°pacientes(porcentaje)					
Variable evaluada: Efectos adversos	CZP 400 mg N (111)	Placebo N (109)	RAR	NNH	
1-Cualquier TEAE, Intensidad:	84(75,7)	63(57,8)	17,9%	6	
*Medio	62(55,9)	43(39,4)	16,5%	6	
*Moderado	52(46,8)	40(36,7)	10,1%	10	
*Severo	8(7,2)	11(10,1)	2,9%	34	
3-Racionado con el fármaco a estudio	27(24,3)	24(22,0)	2,3%	43	
4-Relacionado con la retirada.	5(4,5)	2(1,8)	2,7%	37	
5-Cualquier infección.	33(29,7)	16(14,7)	15	7	
6-Graves:	8(7,2)	38(2,8)	4,4	23	
*Que llevo a la muerte.	0	0	-		
* Infecciones graves.	2(1,8)	0	1,8	56	
-Tuberculosis.	0	0	-		
*Cáncer.	2(1,8)	0	1,8	56	
*Afecciones cardiacas.	0	2(1,8)	1,8	56	

6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.

Una revisión Cochrane¹⁷ analiza los efectos secundarios de los fármacos biológicos usados en AR. Las comparaciones indirectas mostraron que abatacept y anakinra se asociaron con un riesgo significativamente menor de eventos adversos graves en comparación con la mayoría de los otros productos biológicos. Aunque los números generales son relativamente pequeños, certolizumab pegol se asoció con una probabilidad significativamente mayor de infecciones graves en comparación con etanercept, adalimumab, abatacept, anakinra, golimumab, infliximab y rituximab; fue significativamente menos probable que abatacept se asociara con infecciones graves en comparación con infliximab y tocilizumab. Fue significativamente menos probable que abatacept, adalimumab, etanercept y golimumab provocaran suspensión de tratamiento debido a eventos adversos en comparación con infliximab.

6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

Precauciones

-Pediatria

No se ha establecido la seguridad y eficacia de certolizumab pegol en niños y adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles.

-Embarazo

No se dispone de datos suficientes sobre el uso de certolizumab pegol en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales, utilizando un roedor anti-TNF α de rata, no mostraron evidencia de alteración de la fertilidad o daño al feto. Sin embargo, son insuficientes para determinar la toxicidad reproductiva en humanos. Debido a la inhibición del TNF α , la administración de certolizumab pegol durante el embarazo podría afectar al desarrollo normal de la respuesta inmunitaria en el recién nacido. Por tanto, no debe utilizarse certolizumab pegol durante el embarazo.

-Lactancia

No hay información suficiente sobre la excreción de certolizumab pegol en la leche materna y animal. Dado que las inmunoglobulinas se excretan en la leche materna, no puede excluirse un riesgo para el lactante. La decisión de continuar o interrumpir la lactancia materna o el tratamiento con certolizumab pegol debe tomarse teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio del tratamiento con certolizumab pegol para la madre.

-Ancianos

No se necesita ajuste de dosis. No se observó ningún efecto de la edad en los análisis farmacocinéticos poblacionales.

-Insuficiencia renal y hepática

Certolizumab pegol no se ha estudiado en estas poblaciones de pacientes

-Infecciones

Los pacientes deben ser estrechamente vigilados para detectar signos y síntomas de infecciones incluyendo tuberculosis antes, durante y después del tratamiento con certolizumab. Debido a que la eliminación puede llevar hasta 5 meses, la vigilancia debe continuar a lo largo de todo este periodo.

El tratamiento no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas clínicamente importantes, incluyendo infecciones crónicas o localizadas, hasta que estén controladas.

Los pacientes que desarrollen una nueva infección mientras estén bajo tratamiento con certolizumab deben ser estrechamente vigilados. La administración debe interrumpirse si un paciente desarrolla una infección grave nueva, hasta que esté controlada.

-Tuberculosis

Antes de iniciar el tratamiento, se debe evaluar en todos los pacientes la existencia de tuberculosis activa o inactiva (latente). Los pacientes con tuberculosis latente deben recibir tratamiento estándar con antimicobacteriano antes de comenzar el tratamiento.

-Reactivación del virus de la Hepatitis B (VHB)

Se han producido casos de reactivación de la hepatitis B en pacientes portadores crónicos del virus que estaban recibiendo antagonistas del TNF. Algunos casos tuvieron un resultado mortal. Ya que con certolizumab también se ha notificado infección por VHB, en pacientes con riesgo de infección por VHB se debe evaluar la evidencia de una posible infección previa con VHB antes de iniciar el tratamiento. No existen datos adecuados acerca de la prevención de la reactivación del VHB en pacientes portadores del VHB que reciban de forma conjunta tratamiento antiviral y tratamiento antagonista del TNF.

-Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

No se conoce el papel que puede tener el tratamiento antagonista del TNF en el desarrollo de neoplasias. Se debe tener precaución al considerar el tratamiento con un antagonista del TNF en pacientes con antecedentes de neoplasia, y al considerar la continuación del tratamiento en pacientes que desarrollan una neoplasia.

Con el conocimiento actual, no se puede excluir un posible riesgo de desarrollo de linfomas, leucemia u otras neoplasias en pacientes tratados con antagonistas del TNF.

-Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

En un ensayo clínico exploratorio que evaluaba el uso de otro antagonista del TNF, infliximab, en pacientes con EPOC de moderada a grave, se registraron más neoplasias, la mayoría de pulmón, o cabeza y cuello, en pacientes en tratamiento con infliximab en comparación con el grupo control. Todos los pacientes tenían un historial de tabaquismo importante. Por tanto, se debe tener precaución cuando se utilice cualquier antagonista del TNF en pacientes con EPOC, así como en pacientes con un elevado riesgo de sufrir neoplasias por fumar en exceso.

-Insuficiencia cardiaca congestiva

Se han notificado casos de insuficienciacardiaca congestiva en pacientes con artritis reumatoide que estaban recibiendo certolizumab. Debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca leve (clases I/II de la NYHA). El tratamiento debe interrumpirse en pacientes que desarrollen insuficiencia cardiaca congestiva o presenten empeoramiento de los síntomas.

-Reacciones hematológicas

En pacientes tratados con certolizumab se han notificado reacciones adversas del sistema hematológico incluyendo citopenias clínicamente significativas (por ej. leucopenia, pancitopenia, trombocitopenia). Se debe aconsejar a todos los pacientes que consulten inmediatamente con su médico en caso de presentar signos y síntomas de discrasias sanguíneas o infección (por ej. fiebre persistente, hematomas, hemorragia, palidez) durante el tratamiento con certolizumab. En pacientes con anomalías hematológicas significativas confirmadas debe considerarse la interrupción del tratamiento.

-Acontecimientos neurológicos

La utilización de antagonistas del TNF se ha asociado en raros casos con la nueva aparición o exacerbación de los síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante, incluyendo esclerosis múltiple. En pacientes con trastornos desmielinizantes preexistentes o de reciente aparición deben considerarse cuidadosamente los beneficios y riesgos del tratamiento antagonista del TNF antes de iniciar el tratamiento. En pacientes tratados con certolizumab se han notificado casos raros de trastornos neurológicos, incluyendo trastorno convulsivo, neuritis y neuropatía periférica.

-Hipersensibilidad

En ensayos se han notificado en raras ocasiones reacciones de hipersensibilidad graves tras la administración. Si ocurren reacciones graves se debe interrumpir inmediatamente la administración e iniciar el tratamiento apropiado.

-Inmunosupresión

Debido a que el factor de necrosis tumoral media la inflamación y modula la respuesta inmune celular, existe la posibilidad de que los antagonistas del TNF, puedan causar inmunosupresión, afectando a las defensas del huésped contra infecciones y neoplasias.

-Autoinmunidad

El tratamiento con certolizumab pegol puede dar lugar a la formación de anticuerpos antinucleares y, con poca frecuencia, al desarrollo de un síndrome tipo lupus. Se desconoce el impacto del tratamiento a largo plazo sobre el desarrollo de enfermedades autoinmunes. Si un paciente desarrolla síntomas parecidos a los de un síndrome tipo lupus después del tratamiento con certolizumab, se debe interrumpir el tratamiento.

-Vacunas

No se dispone de datos sobre la respuesta a vacunas o sobre la transmisión de infecciones por vacunas vivas en pacientes que reciben certolizumab. Las vacunas vivas o atenuadas no deben administrarse conjuntamente con certolizumab.

-Administración concomitante con otros agentes biológicos

En ensayos clínicos se han notificado infecciones graves y neutropenia con el uso concurrente de anakinra (un antagonista de la interleuquina-1) o abatacept (un modulador CD28) y otro antagonista del TNF, etanercept, sin beneficio añadido en comparación con el tratamiento del antagonista del TNF solo.

-Cirugía

La experiencia sobre la seguridad de intervenciones quirúrgicas en pacientes tratados con certolizumab es limitada. Si se planifica una intervención quirúrgica debe tenerse en cuenta la semivida de eliminación de 14 días de certolizumab pegol. Los pacientes tratados con certolizumab que requieran cirugía deben ser estrechamente vigilados por la aparición de infecciones y se deben tomar las medidas apropiadas.

-Prueba del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa)

Se han detectado interferencias con ciertas pruebas de la coagulación en pacientes tratados con Certolizumab. Puede provocar un aumento erróneo en los resultados de la prueba TTPa en pacientes sin anomalías de la coagulación. Este efecto se ha observado mediante la prueba de TTP-Anticoagulante lúpico c y mediante las pruebas automáticas del tiempo de tromboplastina parcial activado estándar de Diagnostica Stago, y las pruebas HemosIL APTT-SP líquido y HemosIL sílica liofilizada de Instrumentation Laboratories. También pueden verse afectadas otras pruebas TTPa. No hay evidencia de que el tratamiento tenga efecto sobre la coagulación in vivo. Después de que los pacientes reciban certolizumab se debetener precaución con la interpretación de las anomalías en los resultados de la

coagulación. No se ha observado interferencia con las pruebas del tiempo de trombina c y del tiempo de protrombina.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Tuberculosis activa u otras infecciones graves como sepsis o infecciones oportunistas

Insuficiencia cardiaca de moderada a grave (clases III/IV según la clasificación de la NHYA)

Interacciones:

Basándose en un análisis farmacocinética poblacional, el tratamiento concomitante con metotrexato, corticosteroides, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y analgésicos no mostró efectos sobre la farmacocinética de certolizumab pegol.

No está recomendada la combinación de certolizumab pegol y anakinra o abatacept

La administración conjunta de certolizumab pegol con metotrexato no tuvo efecto significativo sobre la farmacocinética de metotrexato. En una comparativa entre ensayos la farmacocinética de certolizumab pegol pareció similar a la observada previamente en sujetos sanos.

7. AREA ECONÓMICA

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

Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otras alternativa/s								
	Adalimumab 40 mg Jeringa / pluma precargada	Etanercept t 50 mg Jeringa precarg / vial	Infliximab 100 mg vial	Rituximab 500 mg vial	Abatacept 250 mg vial	Tocilizumab 80-200 mg vial	Golimumab 50 mg Pluma precargada	Certolizumab pegol 200 mg Jeringa precargada
Precio unitario (PVL + IVA)	494,61 €	260,81 € (PVP+ IVA)	514,36 €	1199,61€	332,1 €	80 mg: 134,30 € 200 mg: 335,74 €	1074,55 €	455,98 €
Posología	40 mg / 2 sem	2 x 25 mg / sem ó 50 mg / sem	3 mg/Kg s. 0,2 y 6 y continuar cada 8 s. < 67 Kg: 2 viales > 67 Kg: 3 viales	1000 mg días 1 y 15	10 mg/Kg s. 0, 2 y 4 y continuar cada 4 s. <60 Kg: 2 viales 60-100 Kg: 3 viales >100 Kg: 4 viales	8 mg/Kg (min. 480 mg) cada 4 sem. < 60 Kg: 200mg (2) + 80mg (1) 60-75Kg: 200 mg (3) >75 Kg: 200mg (3) + 80mg (1)	50 mg / mes	400 mg (2 jer) en s. 0, 2 y 4 y continuar con 200 mg (1 jer) cada 2 s.
Coste tratamiento completo o tratamiento/año	12.860 € (26 dosis)	13.562 € (52 dosis)	Primer año (9 dosis): < 67 Kg: 9.259 € > 67 Kg: 13.888 € Años siguientes (7 dosis): < 67 Kg: 7.201 € > 67 Kg: 10.801,56 €	4.798-9.597 € (1 ó 2 ciclos)	Primer año (15 dosis) <60 Kg: 9.963 € 60-100 Kg: 14.945 € >100 Kg: 19.926 € Años siguientes (13 dosis) <60 Kg: 8.635 € 60-100 Kg: 12.952 € >100 Kg: 17.269€	< 60 Kg: 10.475 € 61-75Kg: 13.094 € > 75 Kg: 14.840 € (13 dosis)	12.895 € (12 dosis)	Primer año (29 dosis) 13.223 € Años siguientes (26 dosis) 11.856 €

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

EFICACIA

Según los ensayos clínicos pivotaes de certolizumab pegol (RAPID1 y RAPID2), la dosis aprobada por la EMA (400 mg en la semana 0, 2 y 4 como dosis de carga y 200 mg cada 2

semanas como mantenimiento), en combinación con MTX, demostró ser eficaz en pacientes con AR activa moderada-severa refractarios a MTX.

Sin embargo, hasta el momento, no existen publicados estudios de comparación directa entre las alternativas biológicas. Consideramos que, en esta situación clínica, los estudios frente a placebo están clínica y éticamente injustificados.

La comparación indirecta muestra una eficacia similar de las terapias biológicas disponibles en primera línea (infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab, abatacept, tocilizumab y golimumab).

SEGURIDAD

Con los datos disponibles hasta el momento podemos decir que, el perfil de seguridad de certolizumab pegol no difiere de el del resto de fármacos anti-TNF comercializados hasta el momento, siendo las reacciones adversas más frecuentes las infecciones.

ADECUACIÓN

Certolizumab pegol se administra cada 2 semanas vía subcutánea. Teniendo en cuenta únicamente la comodidad de administración, existen en la actualidad otras alternativas biológicas con similares ventajas. Por tanto, a pesar de resultar su posología más cómoda que en el caso de infliximab, etanercept, abatacept, rituximab o tocilizumab, certolizumab pegol no supone mayor ventaja para el paciente.

COSTE

El coste del primer año de tratamiento con certolizumab pegol es superior a la mayoría de las alternativas terapéuticas actualmente disponibles. El coste del tratamiento a partir del segundo año se iguala.

EVALUACIÓN: Conclusiones finales

[Nota: cumplimentar después de finalizar el informe de evaluación](#)

Fecha de evaluación por la CFyT: 28/09/2011 Fecha de notificación: 21/10/2011

“Decisión adoptada por la CFyT” : NO INCLUIR

En caso de condiciones de uso o restricciones, indicar:

ANEXO

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

Los autores/revisores de este informe, Ana Lozano Blázquez 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:

-Hacer constar en caso de no cumplir alguno de estos requisitos anteriores

-Hacer constar si se participa como investigador en un ensayo clínico cuyo promotor es el laboratorio cuyo medicamento que se evalúa.

Instrucciones “Declaración de conflicto de intereses”:

-Se consideran contrato, becas y ayudas:

- De importe superior a 2.000 € anuales
- Vigentes en la actualidad y en el periodo de un año anterior a la fecha de la declaración.
- Contratos para actividades promocionales de los laboratorios como por ejemplo participación como ponente en mesas redondas, simposiums y presentaciones de nuevos medicamentos organizadas por las compañías farmacéuticas
- Cualquier tipo de beca o ayuda financiada por el laboratorio de forma directa.
- Cualquier otra relación que los autores consideren de interés declarar

-No se consideran para la declaración de conflicto de intereses

- Ayudas puntuales para asistencia a cursos y congresos
- Participación como ponente en actividades docentes y científicas organizadas por sociedades científicas

9.- BIBLIOGRAFÍA.

¹ Gallego M, Sanchez R, Marquez E, Flores A, Alegre E, Gonzalez L. Certolizumab pegol y otros fármacos biológicos en Artritis Reumatoide. Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Noviembre 2010.

² Ficha técnica Cimzia® (Certolizumab pegol). Disponible en:

http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001037/WC500069763.pdf

³ Keystone E, Heijde D, Mason D Jr, Landewé R, Vollenhoven RV, et al. [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](#). Arthritis Rheum 2008; 58 (11): 3319-29. Erratum in: Arthritis Rheum 2009; 60(5): 1249.

⁴ Smolen J, Landewé RB, Mease P, Brzezicki J, Mason D, et al. [Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial](#). Ann Rheum Dis 2009; 68(6): 797-804.

⁵ Fleischmann R, Vencovsky J, van Vollenhoven RF, Borenstein D, Box J, et al. [Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD study](#). Ann Rheum Dis 2009; 68(6): 805-11.

⁶ Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. Arthritis Rheum 2003; 48 (1): 35-45.

⁷ Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. N Engl J Med 1999; 340 (4): 253-9.

⁸ Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. Lancet 1999; 354 (9194): 1932-9.

⁹ Kremer JM, Dougados M, Emery P, Durez P, Sibilia J, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: twelve-month results of a phase iib, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2005; 52(8): 2263-71.

¹⁰ Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, et al.; OPTION Investigators. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. Lancet 2008; 371 (9617): 987-97.

¹¹ Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, Hsia EC, Hall ST, et al. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor α given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. Ann Rheum Dis 2009 Jun; 68(6): 789-796.

¹² NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE . Final appraisal determination. Certolizumab pegol for the treatment of rheumatoid arthritis. January 2010

¹³ Certolizumab pegol. Scottish Medicines consortium. NHS Scotland. September 2010.

¹⁴ [Certolizumab pegol](#) (Cimzia®) - Rheumatoid arthritis [Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2010]

¹⁵ Statkute L, Ruderman EM. Novel TNF antagonists for the treatment of rheumatoid arthritis. Expert Opin Investig Drugs. 2010;19(1):105-115.

¹⁶ Launois R, Avouac B, Berenbaum F, Blin O, Bru I, Fautrel B, et al. Comparison of Certolizumab Pegol with Other Anticytokine Agents for Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Multiple-treatment Bayesian Metaanalysis. The Journal of Rheumatology. 2011;38(5):835 -845.

¹⁷ Singh J, Wells G, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, MacDonald J, Filippini G, Skoetz N, Francis D, Lopes L, Guyatt G, Schmitt J, La Mantia L, Weberschock T, Roos J, Siebert H, Hershan S, Lunn M, Tugwell P, Buchbinder R. Efectos adversos de los productos biológicos: un metanálisis de redes y resumen Cochrane. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011 Issue 2. Art. No.: CD008794. DOI: 10.1002/14651858.CD008794