

# Certolizumab en AR

Informe de la Comisión de Farmacia, elaborado a partir del informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía (Fecha 5.11.2010)

## HOSPITAL REINA SOFÍA CÓRDOBA

### 1.- Identificación del fármaco:

<i>Nombre Comercial:</i>	Cimzia <sup>®</sup>
<i>Presentaciones:</i>	E/2 jeringas precargadas 200 mg/ml
<i>Laboratorio:</i>	UCB Pharma
<i>Precio adquisición:</i>	PVL= 948 €. Tras IVA+descuentos=729.58€ /caja (2jeringas)
<i>Grupo Terapéutico:</i>	L04AB06: Inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ )

### 2.- Solicitud:

Dr. Alejandro Escudero. FEA UGC Reumatología. Fecha solicitud: 14 Febrero 2011

### 3.-Resumen de la justificación de la solicitud y del informe de evaluación

#### 3.1.- Resumen de la justificación de la solicitud:

Certolizumab pegol presenta una estructura molecular diferente del resto de anti-TNFs. Se trata de un fragmento de anticuerpo monoclonal Fab' humanizado y conjugado con polietilenglicol. Es el primer y único anti-TNF $\alpha$  PEGilado sin región Fc. La PEGilación modifica la actividad biológica de los agentes terapéuticos a los que se aplica, mejorando las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas del fármaco. La pegilación del fragmento Fab' disminuye la inmunogenicidad del fármaco mediante el ocultamiento de potenciales puntos antigénicos de dicho fragmento Fab'. Con ello se consigue disminuir, potencialmente, la respuesta inmunitaria al fármaco con una menor producción de anticuerpos, lo que generará una mayor respuesta.

A diferencia de otros anti-TNFs que requieren un escalado de dosis para mejorar con el tiempo el índice de respuesta al tratamiento, certolizumab pegol ha demostrado una rápida respuesta y una eficacia mantenida durante al menos tres años, sin necesidad de aumentar dosis.

Certolizumab pegol es el primer anti-TNF que no presenta región Fc (fragmento cristalizante), por consiguiente no produce ni fijación del complemento ni lisis celular\*. Esto hace que no se den los potenciales efectos negativos de la citotoxicidad dependiente de complemento (CDC), ni citotoxicidad mediada por células T dependientes de anticuerpo (ADCC). Certolizumab pegol no induce ni apoptosis de monocitos y linfocitos activados, ni muerte/degranulación de neutrófilos\*. (\* in Vitro)

Certolizumab pegol presenta una buena tolerancia con pocas reacciones adversas en el lugar de inyección, lo que conduce a una menor ansiedad del paciente y facilita un mayor cumplimiento del tratamiento.

Las jeringas precargadas de certolizumab pegol están especialmente diseñadas para los pacientes con AR, y son fáciles de usar. Su diseño ergonómico facilita la administración y permite que los propios pacientes puedan autoinyectarse el tratamiento. Esto supone una mayor comodidad, y facilita la adherencia al tratamiento.

Certolizumab Pegol es un fármaco de administración subcutánea cada 15 días, por lo que puede ser especialmente útil en pacientes que precisen tratamiento concomitante con otros fármacos de administración subcutánea por su patología reumática o por otras patologías concomitantes (metotrexate, insulina, heparinas de bajo peso molecular, etc) y en pacientes con anticoagulación oral crónica que presentan mayor riesgos de sangrados y en los que se minimiza el traumatismo al paciente.

También puede considerarse su uso en pacientes que presenten reacciones locales en el punto de inyección, dado que ha demostrado un bajo porcentaje de reacciones locales en administración subcutánea.

#### 3.2.-Resumen del informe

Según los ensayos clínicos pivotaes RAPID 1 y 2, certolizumab pegol en combinación con MTX, demostró ser eficaz en pacientes con AR activa moderada-severa refractarios a MTX. No existen publicados estudios de comparación directa entre las alternativas biológicas. La comparación indirecta muestra una eficacia similar de las terapias biológicas disponibles.

El perfil de seguridad hasta la fecha no difiere de el del resto de fármacos anti-TNF, siendo las reacciones adversas más frecuentes las infecciones, y dentro de ellas, las del tracto respiratorio superior e inferior, infecciones por herpes e infecciones del tracto urinario.

Se administra cada 2 semanas vía subcutánea. Ya existen otras alternativas biológicas con igual posología (adalimumab 40 mg cada 2 semanas) o incluso mejor (golimumab 50 mg mensual).

Por tanto, Certolizumab Pegol es de una eficacia y seguridad comparable a las alternativas existentes para las indicaciones propuestas. La pegilación o la omisión del fragmento Fc no se han traducido en resultados clínicos diferentes al resto de alternativas. No se encuentran elementos que lo posicionen mejor o peor que el resto de fármacos, ni se encuentran pacientes que especialmente se haya demostrado que se beneficien de él en vez de otros. El coste (PVL) es superior en el primer año, igualándose al resto de alternativas a partir del 2º año.

En consecuencia no aporta nada nuevo al arsenal ya disponible (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, rituximab, abatacept y tocilizumab), por lo que se propone calificarlo como alternativa terapéutica equivalente (ATE) a las opciones existentes. Cabe decir que la declaración como ATE no necesariamente implica demostración de equivalencia terapéutica. Se basa en que, en la mayoría de los pacientes, no hay resultados objetivos de eficacia/seguridad que obliguen a decantarse por un fármaco o por otro en la decisión terapéutica.

El laboratorio ofrece un descuento del 20% adicional al 7.5% del RD. El resto de laboratorios están planteando también ofertas sobre sus fármacos.

La CFT, dada la incertidumbre en materia de seguridad que supone siempre una nueva molécula, no recomienda su uso como antiTNF de elección hasta disponer de más datos de seguridad, y trasladará a la UGC reumatología que la inclusión de Certolizumab iría ligada a su uso obligado como 2º antiTNF directamente.

#### 4.- Farmacología

##### **Indicaciones clínicas formalmente aprobadas en España:**

**AEMyPS:** 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

##### **Mecanismo de acción.**

Certolizumab pegol es un inhibidor selectivo del factor de necrosis tumoral alfa humano (TNF $\alpha$ ). Está formado por un fragmento de un anticuerpo humanizado recombinante conjugado con polietilenglicol (pegilación). El efecto neutralizante sobre el TNF $\alpha$  inhibe su acción como citoquina proinflamatoria. Se ha demostrado que este fármaco neutraliza el TNF $\alpha$  humano soluble y unido a membrana de forma dosis dependiente

##### **Posología, forma de preparación y administración.**

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.

##### **Farmacocinética.**

En términos generales las concentraciones plasmáticas fueron proporcionales a la dosis. La farmacocinética observada en pacientes con AR coincidió con la observada en sujetos sanos.

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

La semivida de eliminación terminal ( $t_{1/2}$ ) fue aproximadamente de 14 días para todas las dosis estudiadas .

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

Anti-	TNF $\alpha$				IL-6	CD20	CTLA-4	
Nombre	CERTOLIZUMAB PEGOL (Cimzia®)	ADALIMUMAB (Humira®)	ETANERCEPT (Enbrel®)	INFLIXIMAB (Remicade®)	GOLIMUMAB (Simponi®)	TOCILIZUMAB (RoActemra®)	RITUXIMAB (Mabthera®)	ABATACEPT (Orencia®)
Presentación	Jeringa precargada 200 mg	Jeringa y pluma precargada 40 mg	Vial Jeringa precargada 25 y 50 mg	Vial 100 mg	Pluma precargada 50 mg	Vial 80 y 200 mg	Vial 100 y 500 mg	Vial 250 mg
Posología	400 mg en semanas 0, 2 y 4 y continuar con 200 mg/ 2 semanas Vía subcutánea	40 mg / 2 semanas Vía subcutánea	25 mg / 2 veces semana ó 50 mg / semana Vía subcutánea	3 mg/Kg (peso corporal) en semanas 0, 2 y 6 y continuar cada 8 semanas Perfusión IV de 2h	50 mg / mensual Vía subcutánea	8 mg/Kg (peso corporal) cada 28 días (min. 480 mg) Vía intravenosa	Ciclo (días 1 y 15): 1000 mg/día Deben pasar al menos 16 semanas entre ciclos Vía intravenosa	10 mg/Kg (peso corporal) en semanas 0, 2 y 4 y continuar cada 4 semanas Perfusión IV de 30 min
Características diferenciales	Fragmento Fab <b>pegilado humanizado</b> que actúa neutralizando la función biológica del TNF- $\alpha$ . Ninguno de los componentes de la jeringa contiene látex. Experiencia clínica limitada. DIAGNOSTICO HOSPITALARIO con dispensación hospitalaria	Ac monoclonal <b>humano</b> que actúa neutralizando la función biológica del TNF- $\alpha$ . USO HOSPITALARIO <b>Recomendación CAC*:</b> primera línea biológica tras fracaso/intolerancia a $\geq 2$ FAME.	Proteína de fusión de una porción Fc de IgG1 humana unida a dos receptores del TNF. Inhibe TNF- $\alpha$ y $\beta$ . El capuchón de la aguja de la jeringa de diluyente contiene látex. DIAGNOSTICO HOSPITALARIO con dispensación hospitalaria en el ámbito del SAS. <b>Recomendación CAC*:</b> primera línea biológica tras fracaso/intolerancia a $\geq 2$ FAME.	Ac monoclonal <b>quimérico</b> que actúa neutralizando la función biológica del TNF- $\alpha$ . Administración en Unidad de Día. Requiere premedicación con corticoides, anti-H1 y/o paracetamol para evitar reacción aguda a perfusión. Riesgo de formación de Ac durante la perfusión. MTX actúa como inmunomodulador, disminuyendo la incidencia de respuesta autoinmune. USO HOSPITALARIO <b>Recomendación CAC*:</b> primera línea biológica tras fracaso/intolerancia a $\geq 2$ FAME.	Ac monoclonal <b>humano</b> que actúa neutralizando la función biológica del TNF- $\alpha$ . La tapa de la aguja de la jeringa y de la pluma contiene látex. Experiencia clínica limitada. USO HOSPITALARIO <b>Recomendación CAC*:</b> segunda línea biológica tras fracaso/intolerancia al menos a un fármaco anti-TNF; hay excepciones para utilizar en primera línea.	Ac monoclonal humano Ig1 que se une a los Rc solubles y de membrana de IL-6. Administración en Unidad de Día Requiere ajuste según: transaminasas, recuento absoluto de neutrófilos y recuento de plaquetas. Experiencia clínica limitada. USO HOSPITALARIO <b>Recomendación CAC*:</b> segunda línea biológica tras fracaso/intolerancia al menos a un fármaco anti-TNF; hay excepciones para utilizar en primera línea.	Ac monoclonal quimérico que se une al antígeno de membrana CD20 de los linfocitos pre-B y B maduros. Administración en Unidad de Día. Requiere premedicación con corticoides, anti-H1 y antipirético para evitar reacción aguda a perfusión. Existen casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva. USO HOSPITALARIO <b>Recomendación CAC*:</b> segunda línea biológica tras fracaso/intolerancia al menos a un fármaco anti-TNF.	Proteína de fusión de Fc de IgG1 y CTLA4. Modula la señal coestimuladora de linfocitos T tras la unión al antígeno CD80/CD86 e impide su unión al CD28. Administración en Unidad de Día. USO HOSPITALARIO <b>Recomendación CAC*:</b> tercera línea biológica tras fracaso/intolerancia al menos a dos fármacos anti-TNF.



## 5.- Evaluación de la eficacia

### 5.1.-Resultados de los ensayos clínicos en ARTRITIS REUMATOIDE:

**Tabla 1. Resultados de eficacia:  
RAPID 1 Keystone E et al. Arthritis Rheum 2008 Nov; 58(11): 3319-29**

- Nº de pacientes: 982
- Diseño: Fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego con duración de 52 semanas.
- Tratamiento grupo activo y grupo control:
  - ✓ **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  $\geq 18$  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  $\geq 10$  mg/semanal al menos 2 meses previos al inicio del tratamiento.
- Criterios de exclusión:
  - ✓ 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.
  - ✓ 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 <sup>o</sup>	RAR (IC95%)		NNT (IC 95%)	
					CTZp 200 mg	CTZp 400 mg	CTZp 200 mg	CTZp 400 mg
<i>Resultado principal</i>								
▪ 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 <sup>o</sup> desde el inicio a la semana 52	0,4 units Sharp	0,2 units Sharp	2,8 units Sharp	< 0,001				
<i>Resultados secundarios:</i>								
▪ 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 $\pm$ 1,3	-3,4 $\pm$ 1,4	- 2,4 $\pm$ 1,3	< 0,001				

<sup>o</sup> mTSS: modified Total Sharp Score

<sup>e</sup> p común a la comparación de cada una de las ramas frente a placebo

**Tabla 2. Resultados de eficacia:**  
**RAPID 2 Smolen J et al. Ann Rheum Dis 2009; 68(6): 797-804**

- **Nº de pacientes:** 619
- **Diseño:** Fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego con duración de 24 semanas.
- **Tratamiento grupo activo y grupo control:**
  - ✓ **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:**
  - ✓ 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 en tratamiento previo con anti-TNF con respuesta inadecuada.
- **Pérdidas:** Los pacientes retirados del estudio se consideraron no respondedores desde el momento de abandono.
  - ✓ 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 <sup>e</sup>	RAR (IC95%)		NNT (IC 95%)	
					CTZp 200 mg	CTZp 400 mg	CTZp 200 mg	CTZp 400 mg
<i>Resultado principal</i>								
▪ 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)
▪ <i>Resultados secundarios:</i>								
▪ 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 <sup>o</sup> desde el inicio a la semana 24	0,2	- 0,4	1,2	≤ 0,01				

<sup>o</sup> mTSS: modified Total Sharp Score

<sup>e</sup> p común a la comparación de cada una de las ramas frente a placebo

## 5.2.-COMPARACIONES INDIRECTAS

No se dispone de estudios comparativos entre las diferentes terapias biológicas disponibles. Sin embargo, todos 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 o no respondedores a otros agentes biológicos.
- Grupo intervención (agente biológico) y control (placebo) con dosis estable de MTX.
- Objetivo primario o secundario: ACR50 a las 24 semanas o próximo.

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%)
<b>ADALIMUMAB (ADL)</b>	Armada 2003 Fase III por ITT	24	<b>ADL:</b> 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	<b>ADL:</b> 40 mg / 2sem. N = 207	Placebo N = 200	11% <sup>1</sup>	30% <sup>1</sup>	39,1%	9,5%	< 0,001	76% (61,5-84,7)	29,6% (21,8-37,4)	3 (2,7-4,6)
	<b>ANÁLISIS COMBINADO</b> <sup>6</sup>		<b>ADL:</b> 40 mg / 2sem. N = 270	Placebo N = 260			<b>42,2%</b>	<b>8,8%</b>	<b>&lt; 0,05</b>	<b>79% (68,3-86,2)</b>	<b>33,4% (26,5-40,2)</b>	<b>3 (2,5-3,8)</b>
<b>ETANERCEPT (ETC)</b>	Weinblatt 1999 Fase III	24	<b>ETC:</b> 2 x 25 / sem. N = 59	Placebo N = 30	3%	20%	<b>39%</b>	<b>3%</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>92% (39,7-99,0)</b>	<b>36,0% (22,1-49,9)</b>	<b>3 (2,0-4,5)</b>
<b>INFLIXIMAB (IFX)</b>	ATTRACT 1999 Fase III por ITT	30	<b>IFX:</b> 3 mg / Kg / 8 sem. N = 86	Placebo N = 88	18,6%	40,7%	<b>27% <sup>2</sup></b>	<b>5% <sup>2</sup></b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>81% (50,9-93,0)</b>	<b>22% (11,6-32,4)</b>	<b>5 (3,1-8,6)</b>
<b>RITUXIMAB (RTX)</b>	Aprobado por EMA en 2º línea.											
<b>ABATACEPT (ABT)</b>	Kremer JM 2005 Fase IIb por ITT	52	<b>ABT:</b> 10 mg/Kg (s. 0, 2 y 4) y continuar cada 4 sem. N = 115	Placebo N = 119	<b>14,8%</b>	<b>34,5%</b>	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	<b>ABT:</b> 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)
	<b>ANÁLISIS COMBINADO</b> <sup>6</sup>		<b>ABT:</b> 10 mg/Kg (s. 0, 2 y 4) y continuar cada 4 sem N = 539	Placebo N = 333			<b>39,2%</b>	<b>15,02%</b>	<b>&lt; 0,05</b>	<b>62% (49,4-70,9)</b>	<b>24,1% (18,5-29,8)</b>	<b>4 (3,4-5,4)</b>
<b>TOCILIZUMAB (TCZ)</b>	OPTION 2008 Fase III por ITT <sup>3</sup>	24	<b>TCZ:</b> 8 mg / Kg / 4 sem. N = 205	Placebo N = 204	15,6%	39,2%	<b>44%</b>	<b>11%</b>	<b>&lt; 0,0001</b>	<b>75% (62,0-86,6)</b>	<b>33,0% (25,0-41,0)</b>	<b>3 (2,4-4,0)</b>
<b>GOLIMUMAB (GLM)</b>	GO-FORWARD 2009 Fase III por ITT	52	<b>GLM:</b> 50 mg /4sem. N = 89 <sup>4</sup>	Placebo N = 133	19,1%	36,8%	<b>37,1%</b>	<b>13,5%</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>64% (39,5-78,1)</b>	<b>23,6% (12,0-35,2)</b>	<b>4 (2,8-8,3)</b>
<b>CERTOLIZUMAB PEGOL (CTZp)</b>	RAPID 1 2008 Fase III por ITT	52	<b>CTZp:</b> 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	<b>CTZp:</b> 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)
	<b>ANÁLISIS COMBINADO</b> <sup>6</sup>		<b>CTZp:</b> 400 mg (s. 0,2 y 4) + 200 mg cada 2 sem N = 636	Placebo N = 326			<b>35,3%</b>	<b>5,8%</b>	<b>&lt; 0,05</b>	<b>84% (74,2-89,5)</b>	<b>29,5% (25,0-34,0)</b>	<b>3 (2,9-4,0)</b>

<sup>1</sup> Pérdidas estimadas, ya que el estudio se realiza con 2 grupos de intervención con adalimumab indicando 22% de pérdidas en global.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> 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.

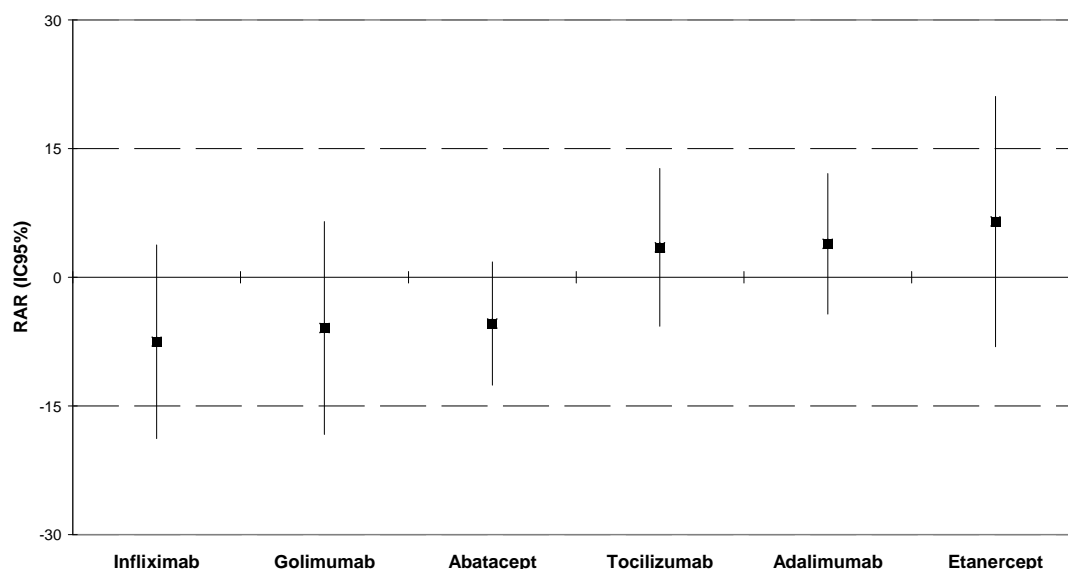
<sup>4</sup> Datos obtenidos en la semana 30.

<sup>6</sup> Para los fármacos con más de un estudio, se ha realizado un análisis combinado de los datos mediante la calculadora CASPE de Ricardo Riera.

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  $\Delta^*$  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.

Resultados (ACR50) de la comparación indirecta certolizumab vs. alternativas en primera línea biológica de artritis reumatoide (análisis mediante programa ITC)



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

**Equivalencia y relevancia clínica:** según  $\Delta$  (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.

## 6.- Evaluación de la seguridad

Certolizumab pegol se ha estudiado en 2367 pacientes con AR durante 57 meses; de estos pacientes, 1774 en ensayos clínicos controlados. 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 es debida fundamentalmente a que en los pacientes con placebo su retirada anticipada fue más probable. Además, los ensayos RAPID 1 y RAPID 2 tuvieron una retirada

obligatoria de no respondedores en la semana 16, la mayoría de los cuales estaban en el grupo placebo.

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 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.

Su uso 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.

En las tablas adjuntas se expone la incidencia comparada de los efectos adversos más destacados en los dos ensayos clínicos pivotaes (RAPID 1 y 2). Los datos descritos en las tablas reflejan la exposición a certolizumab pegol para la indicación de AR, con una duración de 12 y 6 meses, respectivamente, en estudios controlados.

#### Resultados de seguridad: RAPID 1 (resultados expresados como incidencia por 100 pacientes-año)

Variable de seguridad evaluada en el estudio	CTZ pegol 200 mg + MTX N (392)	Placebo + MTX N (199)
Tasa de EA (cualquier efecto adverso)	96,6	125,9
Tasa de EA grave	14,8	12,0
EA más frecuentes:		
– Cefalea	7,3	12,0
– Hipertensión arterial	8,2	2,2
– ITU (Infección del tracto urinario)	7,6	14,2
– ITRS (Infección del tracto respiratorio superior)	7,9	5,5
EA graves:		
– Infecciones	5,3	2,2
– EA que producen muerte	0,7	1,1
– Neoplasia	2,3	1,1

#### Resultados de seguridad: estudio RAPID 2 (resultados expresados como número (%) de pacientes)

Variable de seguridad evaluada en el estudio	CTZ pegol 200 mg + MTX N (248)	Placebo + MTX N (125)	RAR (IC95%)	p	NNH o NND (IC95%)*
Pacientes con cualquier EA	139 (56,0%)	66 (52,8%)	-3,2% (-13,7-7,5)	> 0,05	-
EA más frecuentes:					
– ITU	11 (4,4%)	9 (7,2%)	2,6% ((-2,5) – 7,8)	> 0,05	
– ITRS	11 (4,4%)	2 (1,6%)	2,9% ((-6,3) – 0,5)	> 0,05	
EA graves:					
– Infecciones	8 (3,2%)	0 %	3,2% ((-5,4) - (-1,0))	<b>&lt; 0,05</b>	<b>31 (96 - 18)</b>
– Muerte	1 (0,4%)	0 %	-0,4% ((-1,2) - 0,4)	> 0,05	
– Neoplasia	1 (0,4%)	1 (0,8%)	0,4% ((-1,3) – 2,1)	> 0,05	
Otros EA:					
– Cefalea	9 (3,6%)	1 (0,8%)	-2,9% ((-5,7) - (-0,1))	<b>&lt; 0,05</b>	<b>35 (1506 - 0)</b>
– Hipertensión arterial	6 (2,4%)	2 (1,6%)	-0,9% ((-3,8) - 2,0)	> 0,05	
– Reacción en p.i.	3 (1,2%)	0 %	-1,2% ((-2,6) - 0,2)	> 0,05	

## 7.- Evaluación del coste

### Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otras alternativa/s

	Adalimumab 40 mg Jeringa / pluma precargada	Etanercept 25-50 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
<b>Precio unitario (PVL + IVA)</b>	524,65 €	246,28 €	557,73 €	500 mg: 1.296,88€	348,21€	80 mg: 145,18 € 200 mg: 362,96 €	1.161,68 €	492,96 €
<b>Posología</b>	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.
<b>Coste tratamiento completo o tratamiento/año</b>	13.641 €  (26 dosis)	12.806 €  (52 dosis)	Primer año (9 dosis): < 67 Kg: 10.039 € > 67 Kg: 15.059 €  Años siguientes (7 dosis): < 67 Kg: 7.808 € > 67 Kg: 11.712 €	5.187-10.375 € (1 ó 2 ciclos)	Primer año (15 dosis)  < 60 Kg: 10.446 € 60-100 Kg: 15.669 € >100 Kg: 20.893 €  Años siguientes (13 dosis) < 60 Kg: 9.053 € 60-100 Kg: 13.580 € > 100 Kg: 18.107 €	< 60 Kg: 11.080 € 61-75Kg: 14.155 € > 75 Kg: 16.043 €  (13 dosis)	13.940 €  (12 dosis)	Primer año (29 dosis) 14.296 €  Años siguientes (26 dosis) 12.817 €
<b>Costes asociados</b>			Premedicación de administración hospitalaria	Premedicación de administración hospitalaria				
<b>Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia</b>	<b>+ 835 €</b>	-----	Primer año (9 dosis): < 67 Kg: <b>- 2.767 €</b> > 67 Kg: <b>+ 2.253 €</b>  Años siguientes (7 dosis): < 67 Kg: <b>- 4.998 €</b> > 67 Kg: <b>- 1.094 €</b>	<b>1 ciclo: - 7.619 €</b> <b>2 ciclos: - 2.431 €</b>	Primer año (15 dosis): <60 Kg: <b>- 2.360 €</b> 60-100 Kg: <b>+ 2.863 €</b> >100 Kg: <b>+ 8.087 €</b>  Años siguientes (13 dosis): <60 Kg: <b>- 3.753 €</b> 60-100 Kg: <b>+ 774 €</b> >100 Kg: <b>+ 5.301 €</b>	< 60 Kg: <b>- 1.481 €</b> 61 - 75 Kg: <b>+ 1.349 €</b> > 75 Kg: <b>+ 3.237 €</b>	<b>+ 1.134 €</b>	Primer año (29 dosis) <b>+ 1.490 €</b>  Años siguientes (26 dosis) <b>- 11 €</b>

Sobre esto, el laboratorio ofrece un 20% de descuento sobre el PVL sin IVA del fármaco.

## 8.- AREA DE CONCLUSIONES.

### **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. Las aparecidas con mayor frecuencia son las del tracto respiratorio superior, infecciones por herpes, infecciones del tracto urinario e infecciones del tracto respiratorio inferior.

Respecto a las infecciones graves, se observó una incidencia de 6 por cada 100 pacientes/año en comparación con placebo que fue de 2 por cada 100 pacientes/año. Las infecciones graves incluyeron tuberculosis e infecciones oportunistas invasivas (pneumocistosis, esofagitis fúngica, nocardiosis, herpes zóster diseminado, etc).

### **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 igual posología (adalimumab 40 mg cada 2 semanas) o incluso mejor (golimumab 50 mg mensual). 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 al resto. El laboratorio ofrece un 20% sobre el PVL sin IVA. El resto de laboratorios de las alternativas están también ofreciendo descuentos sobre sus productos.

El alto coste de estos fármacos, la amplitud de opciones de tratamiento que tenemos y la competitividad en precio que están presentando podría hacer que el hospital tomara alguna iniciativa para lograr la mayor eficiencia con estos fármacos.

## 9.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Gallego M, Sánchez del Moral R, Márquez E, Flores A, Alegre EJ, González L. Informe para la 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](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. Strand V, Mease P, Burmester GR, Nikaï E, Coteur G, 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. 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.
6. 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.
7. Kavanaugh A, Smolen JS, Emery P, Purcaru O, Keystone E, et al. Effect of certolizumab pegol with methotrexate on home and work place productivity and social activities in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 61(11): 1592-600.
8. Choy EH, Hazleman B, Smith M, Moss K, Lisi L, et al. Efficacy of a novel PEGylated humanized anti-TNF fragment (CDP870) in patients with rheumatoid arthritis: a phase II double-blinded, randomized, dose-escalating trial. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41(10): 1133-7.
9. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, et al. Efficacy of B-Cell-Targeted Therapy with Rituximab in Patients with Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2004; 350: 2572-81.
10. Ficha técnica Enbrel® (Etanercept). Disponible en:

**Fecha de aprobación: 10 de marzo de 2011**  
**Última revisión: 10 marzo de 2011**