

# CERTOLIZUMAB PEGOL y otros fármacos biológicos en artritis reumatoide

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía  
Fecha 5.11.2010

## 1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

**Fármaco:** Certolizumab pegol

**Indicación clínica solicitada:** Artritis reumatoide

**Autores / Revisores:** Myriam Gallego Galisteo<sup>1</sup>, Raquel Sánchez del Moral<sup>2</sup>, Esther Márquez Saavedra<sup>3</sup>, Ángeles Flores Cuéllar<sup>4</sup>, Emilio Jesús Alegre del Rey<sup>5</sup> y Luis González Rivas<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia, Hospital "Punta de Europa" (Algeciras); <sup>2</sup>Servicio de Farmacia Hospital Juan Ramón Jiménez (Huelva); <sup>3</sup>Servicio de Suministros Farmacéuticos, Subdirección de Farmacia y Prestaciones, Servicio Andaluz de Salud; <sup>4</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Costa del Sol (Marbella); <sup>5</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Puerto Real (Cádiz). Con la colaboración del CADIME para la búsqueda bibliográfica.

Un borrador de este informe fue hecho público para la aportación de propuestas al mismo. Las propuestas presentadas se refieren en el anexo.

**Declaración Conflicto de Intereses de los autores:** Ver declaración en anexo 1 al final del informe. No existe conflicto de intereses.

## 2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

**Justificación de la solicitud:** Revisión a solicitud del Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía, por tratarse de un fármaco novedoso cuyas indicaciones aprobadas son relevantes en el ámbito de la atención sanitaria especializada.

## 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	Unidades por envase	Código	Coste envase PVP con IVA	Coste por unidad PVL con IVA
Cimzia® 200 mg solución inyectable Jeringa precargada	2 jeringas precargadas	664247.4	1.044,07 €	492,96 €

## 4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

### 4.1 Mecanismo de acción.

*Certolizumab pegol* es un inhibidor selectivo del factor de necrosis tumoral alfa humano (TNF $\alpha$ ), al que se une con una constante de disociación de 90 pM.

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.

Certolizumab pegol no contiene región Fc (fragmento cristalizable), 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 (AR).

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.

El inicio y seguimiento del tratamiento con certolizumab pegol debe ser realizado por un médico especialista.

#### **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.

Población pediátrica (<18 años): no se recomienda la administración en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la falta de datos de eficacia y seguridad.

Pacientes de edad avanzada (≥65 años): no se necesita ajuste de dosis. No se observó ningún efecto de la edad en los análisis farmacocinéticos poblacionales.

Insuficiencia hepática y renal: no pueden hacerse recomendaciones por la falta de estudios en dicha población.

### **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. La farmacocinética observada en pacientes con AR coincidió con la observada en sujetos sanos.

#### **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 (F) 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 (V/F) 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 ( $t_{1/2}$ ) fue aproximadamente de 14 días para todas las dosis estudiadas. En un análisis farmacocinético poblacional en pacientes con AR, el aclaramiento estimado tras la administración subcutánea fue de 21,0 ml/h, con una variabilidad interindividual del 30,8% (CV) y una variabilidad entre mediciones del 22,0%. La presencia de anticuerpos frente a certolizumab pegol produjo un aumento de aproximadamente tres veces

en el aclaramiento. En comparación con una persona de 70 kg, en pacientes con AR que pesaban 40 kg y 120 kg el aclaramiento fue un 29% inferior y un 38% superior respectivamente.

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.

### **Poblaciones especiales**

*Insuficiencia renal:* no se han realizado ensayos clínicos específicos para evaluar el efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética del certolizumab pegol o su fracción PEG. Sin embargo, en análisis farmacocinéticos poblacionales basados en sujetos con insuficiencia renal leve no se observó ningún efecto sobre el aclaramiento de creatinina. No hay datos suficientes para proporcionar una recomendación posológica en insuficiencia renal moderada o grave. Se espera que la farmacocinética de la fracción PEG de certolizumab pegol sea dependiente de la función renal, pero no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia renal.

*Insuficiencia hepática:* no se han realizado ensayos clínicos específicos para evaluar el efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética del certolizumab pegol.

*Pacientes de edad avanzada (≥65 años):* no se han realizado ensayos clínicos específicos en ancianos. Sin embargo, en un análisis farmacocinético poblacional en pacientes con AR en el que 78 sujetos (13,2% de la población) tenían 65 años o más y el sujeto más mayor tenía 83 años, no se observó ningún efecto de la edad.

### **Sexo**

No hubo efecto del sexo sobre la farmacocinética de certolizumab pegol. Ya que el aclaramiento desciende al descender el peso corporal, las mujeres pueden obtener generalmente una exposición sistémica algo mayor de certolizumab pegol.

### **Relación farmacocinética/farmacodinámica**

En base a los datos de los ensayos clínicos fase II y fase III se estableció una relación de tipo dosis-respuesta entre la concentración plasmática media de certolizumab pegol durante un intervalo de dosis ( $C_{media}$ ) y la eficacia (definición por respondedor ACR20). La  $C_{media}$  típica que produce la mitad de la probabilidad máxima de una respuesta ACR20 (EC50) fue 17  $\mu\text{g/ml}$  (IC del 95%: 10-23 $\mu\text{g/ml}$ ).

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

\*Recomendación CAC: recomendación de utilización realizada por la Comisión Asesora Central de terapias biológicas en enfermedades reumáticas inflamatorias del SAS.

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. <b>Recomendación CAC*</b> : tercera línea biológica tras fracaso/intolerancia al menos a dos fármacos anti-TNF.

**5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.**

**5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada**

El 8 de septiembre de 2010 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".

Se encontraron 6 estudios en pacientes con AR activa que se describen a continuación:

ESTUDIO	TIPO	GRUPO INTERVENCIÓN	GRUPO CONTROL	OBJETIVO	VARIABLE PRINCIPAL	ANÁLISIS ESTADÍSTICO
(1) <b>RAPID 1</b> Keystone E et al.  <b>PIVOTAL</b>	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) <b>RAPID 1</b> 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) <b>RAPID 2</b> Smolen J et al.  <b>PIVOTAL</b>	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
(4) <b>Kavanaugh et al.</b>	Cada 4 semanas hasta fin de estudio RAPID1 o RAPID2	CTZp: 400 mg en semanas 0, 2 y 4 seguido de 200 ó 400 mg cada 2 semanas más MTX	Placebo más MTX	Impacto en la productividad del paciente	WPS-RA	
(5) <b>FAST4WARD</b> 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
(6) <b>Choy et al.</b>	Fase II aleatorizado doble ciego	CTZp: 1, 5 or 20 mg/kg	Dosis creciente de placebo	Eficacia	ACR20	Per protocol

CTZp: certolizumab pegol; MTX: metotrexato

### 5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

En los estudios pivotaes RAPID 1 y 2, **AR activa** se definió como un recuento  $\geq 9$  articulaciones inflamadas y  $\geq 9$  articulaciones rígidas en el momento del screening y al inicio, y elevación de reactantes de fase aguda, PCR  $\geq 15$  mg/L o VSG  $\geq 30$  mm/h.

**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>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) %	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 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: **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>Ⓛ</sup> desde el inicio a la semana 24	0,2	- 0,4	1,2	≤ 0,01				

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

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



**Tabla 3. Resultados de eficacia:  
Study FAST4WARD: Fleischmann R et al. Ann Rheum Dis 2009; 68: 805-811**

- **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  $\geq 9$  articulaciones inflamadas y  $\geq 9$  articulaciones rígidas en el momento del screening y al inicio, rigidez matutina  $\geq 45$  minutos y elevación de reactantes de fase aguda, PCR  $\geq 10$  mg/L o VSG  $\geq 28$  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%)
<i>Resultado principal:</i>					
• ACR20 (s.24) %	45,5%	9,3%	< 0,001	36,2% (26,0-47,5%)	3 (3-4)
<i>Resultados secundarios:</i>					
• 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%	$\leq 0,05$	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 (agente 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 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% <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)
	ANALISIS COMBINADO ⑥		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 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 Fase III por ITT	30	IFX: 3 mg / Kg / 8 sem. N = 86	Placebo N = 88	18,6%	40,7%	27% <sup>①</sup>	5% <sup>①</sup>	< 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 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)
	ANALISIS COMBINADO ⑥		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 Fase III por ITT <sup>②</sup>	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 2009 Fase III por ITT	52	GLM: 50 mg /4sem. N = 89 <sup>③</sup>	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)
	ANALISIS COMBINADO ⑥		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)

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

② 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.

③ 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.

④ Datos obtenidos en la semana 30.

⑥ 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.

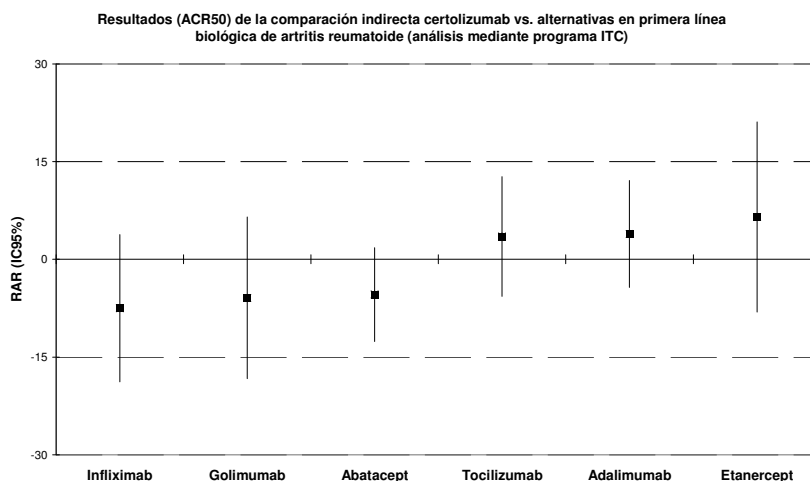
Fármaco	Ensayo en 2ª línea Breve descripción	T (sem)	Grupo Intervención + MTX	Grupo Control + MTX	Perdidas Grupo interv.	Perdidas Grupo control	ACR50 (24s) Interv.	ACR50 (24s) control	p	RRR	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)
<b>ADALIMUMAB</b>	Sin estudios pivotaes que cumplan los criterios de selección. Van de Putte 2004 sin combinación con MTX y START 2003 combinado con FAME											
<b>ETANERCEPT</b>	Sin estudios pivotaes que cumplan los criterios de selección. Bathon Genovese 2000 en MTX naïve y Moreland 1997 y 1999 sin combinación con MTX											
<b>INFLIXIMAB</b>	Sin estudios pivotaes que cumplan los criterios de selección. ASPIRE en MTX naïve											
<b>RITUXIMAB</b>	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 ⑥		RTX: 2 x 1000 mg / 2 sem N = 543	Placebo N = 398			<b>30,7%</b>	<b>8,8%</b>	<b>&lt; 0,05</b>	<b>71% (59,7-79,6)</b>	<b>21,9% (17,1-26,7)</b>	<b>5 (3,7-5,8)</b>
<b>ABATACEPT</b>	Sin estudios pivotaes que cumplan los criterios de selección. Genovese MC 2005 permite asociación con otros FAMEs											
<b>TOCILIZUMAB</b>	RADIATE 2008 Fase III por ITT	24	TCZ: 8 mg / Kg / 4 sem N = 175	Placebo N = 160	13,1%	20,6%	<b>29%</b>	<b>4%</b>	<b>&lt; 0,01</b>	<b>86% (69,5-93,7)</b>	<b>25,0% (17,6-32,4)</b>	<b>4 (3,1-5,7)</b>
	Los estudios AMBITION, TOWARD y STREAM no cumplen los criterios de selección											
<b>GOLIMUMAB</b>	Sin estudios pivotaes que cumplan los criterios de selección. GO-AFTER permite asociación con otros FAMEs y GO-BEFORE en MTX naïve											
<b>CERTOLIZUMAB pegol</b>	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 (placebo).

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.

\* 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 (%) <sup>(*)</sup>	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 resultado

### -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 compararse 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 parecerse 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 (ver anexo 2).

#### **-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).

### **5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones**

A fecha de 15 de septiembre de 2010, se realiza una búsqueda en la herramienta **Trip Database** de las revisiones sistemáticas que existen en el momento sobre certolizumab pegol, encontrando:

- **Certolizumab pegol for the treatment of rheumatoid arthritis** [National Institute for Health and Clinical Excellence 2010]

Se evalúa eficacia clínica y eficiencia de certolizumab pegol a partir de la evidencia publicada, estudios comparativos indirectos aportados por el fabricante y opinión de expertos en pacientes con AR.

Se critica el meta-análisis de estudios comparativos indirectos aportado por el fabricante al considerar que los criterios de selección de dichos estudios no están claros, no se ha estudiado la posible heterogeneidad de los mismos y, además, en ellos se comparan distintas variables, tratamientos combinados con MTX y en monoterapia. Por ello, concluyen que no hay suficiente evidencia para considerar que certolizumab pegol sea más o menos efectivo que otros anti-TNF.

Por otro lado, recomiendan la realización de ensayos clínicos randomizados y controlados de comparación directa con otros anti-TNF, dadas las alternativas biológicas que existen en la actualidad.

Como conclusión, certolizumab pegol es recomendado como primera línea biológica tras fracaso a al menos dos fármacos modificadores de la enfermedad, habiendo sido uno de ellos metorexato, siempre que el Laboratorio se comprometa a suministrar gratuitamente el tratamiento para las doce primeras semanas de tratamiento.

- **Certolizumab pegol (Cimzia®) for rheumatoid arthritis** [National Horizon Scanning Centre, jul 2005]

De forma resumida se exponen los ensayos clínicos de certolizumab pegol realizados hasta esa fecha en AR, así como el tratamiento de esta patología, incluyendo las alternativas biológicas disponibles.

Esta revisión no aporta datos relevantes.

#### 5.4 Evaluación de fuentes secundarias

##### - Evaluaciones previas por organismos independientes:

- Otros países:

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

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.

- **Certolizumab pegol (Cimzia®) - Rheumatoid arthritis** [Scottish Medicines Consortium 2010]

Revisa los ensayos pivotaes RAPID1, RAPID2 y FAST4WARD concluyendo que, en ausencia de estudios comparativos frente a otros fármacos biológicos, certolizumab ha demostrado frente a placebo ser más eficaz, aunque con una mayor incidencia de efectos adversos de intensidad moderada. Las infecciones son las reacciones adversas más frecuentes, existiendo casos de infecciones graves.

##### - Opiniones de expertos:

- **The clinical efficacy and safety of certolizumab pegol in rheumatoid arthritis.** [Expert Opin Biol Ther. 2010]

Certolizumab pegol ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la AR y presenta un perfil de seguridad similar al resto de fármacos anti-TNF aprobados en la actualidad.

- **Novel TNF antagonists for the treatment of rheumatoid arthritis.** [Expert Opin Investig Drugs. 2010]

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.

## **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 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.

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.

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: estudio RAPID 1*		
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	7,6	14,2
– ITRS	7,9	5,5
EA graves:		
– Infecciones	5,3	2,2
– EA que producen muerte	0,7	1,1
– Neoplasia	2,3	1,1

\* En este estudio, los resultados de seguridad están expresados como incidencia por 100 pacientes-año.

EA: Efectos adversos ; ITU: Infección del tracto urinario ; ITRS: Infección del tracto respiratorio superior.

Resultados de seguridad: estudio RAPID 2*					
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 efecto adverso	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 punto de inyección	3 (1,2%)	0 %	-1,2% ((-2,6) - 0,2)	> 0,05	

\* En este estudio, los resultados de seguridad están expresados como número (%) de pacientes.

EA: Efectos adversos ; ITU: Infección del tracto urinario ; ITRS: Infección del tracto respiratorio superior.

## 6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos.

No se dispone de ensayos clínicos comparativos en los que el objetivo principal sea la seguridad.

## 6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.

- Alertas FDA. Disponible en:  
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm109340.htm>

La FDA requirió a los fabricantes de fármacos anti-TNF que actualizaran las fichas técnicas y prospectos de estos fármacos para alertar a los profesionales de la salud de un mayor riesgo



de linfoma y otros tumores malignos en niños y adolescentes tratados con inhibidores del TNF (08/04/2009).

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm124185.htm>

En esta otra alerta a los profesionales de la salud comunica que la histoplasmosis y otras enfermedades fúngicas invasivas no se incluyen entre las frecuentemente asociadas al tratamiento con fármacos anti-TNF (incluido certolizumab pegol) y esto, en algunas ocasiones, ha provocado el retraso en el inicio de un tratamiento adecuado, lo que ha originado incluso muertes. Los pacientes deben ser monitorizados durante el tratamiento para controlar los signos y síntomas que alerten de estas infecciones (08/04/2009).

- Mocchiari F, Renna S, Orlando A, Cottone M. **Severe cutaneous psoriasis after certolizumab pegol treatment: report of a case** Am J Gastroenterol 2009; 104: 2867-2868.

En esta carta al editor se describe el caso de una paciente con enfermedad de Crohn desde hace 16 años que tras el fracaso terapéutico con MTX e IFX, inicia la terapia con certolizumab pegol como uso compasivo, con buenos resultados.

Sin embargo, tras la novena dosis la paciente desarrolla una insuficiencia respiratoria y una semana más tarde un cuadro de psoriasis, sin antecedentes, que remitió tras el abandono de la terapia con el anti-TNF.

#### **6.4. Precauciones de empleo en casos especiales**

##### **Infecciones**

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

El tratamiento con certolizumab pegol no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas clínicamente importantes o con predisposición, como son los pacientes inmunocomprometidos.

##### **Tuberculosis**

Previo al tratamiento con certolizumab pegol, se debe evaluar en todos los pacientes la existencia de tuberculosis activa o inactiva (latente) con pruebas de detección, como prueba cutánea de la tuberculina y radiografía de tórax. Estas pruebas realizadas deben ser anotadas en la tarjeta de alerta para el paciente.

Si antes o durante el tratamiento con certolizumab pegol se diagnostica tuberculosis activa, el tratamiento no debe iniciarse o debe suspenderse.

Si se diagnostica tuberculosis latente debe iniciarse un tratamiento antituberculoso adecuado y de acuerdo con las recomendaciones locales, antes de comenzar el tratamiento con certolizumab pegol.

En pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los cuales no pueda confirmarse un tratamiento adecuado, y en pacientes que tengan factores de riesgo significativos para tuberculosis a pesar de tener un resultado negativo en el test para la tuberculosis latente, se debe considerar la utilización de un tratamiento anti-tuberculosis antes de iniciar el tratamiento con certolizumab pegol. Si existe alguna posibilidad de una infección por tuberculosis latente, se debe plantear la realización de pruebas biológicas para la detección de tuberculosis antes de iniciar el tratamiento con certolizumab pegol, sin importar la vacunación BCG.

Se debe aconsejar a los pacientes que consulten con su médico si aparecen signos o síntomas que sugieran una infección tuberculosa (por ej. tos persistente, debilidad/pérdida de peso, febrícula, apatía) durante o después del tratamiento con certolizumab pegol.

##### **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 pegol 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 con certolizumab pegol. 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. Los portadores del VHB que necesiten tratamiento con antagonistas del TNF deben ser estrechamente vigilados durante todo el tratamiento y 5 meses después de haberlo terminado para detectar signos clínicos y de laboratorio de infección activa por VHB, especialmente si el paciente está en tratamiento concomitante con corticosteroides.

En pacientes que sufran una reactivación del VHB, se debe interrumpir el tratamiento con certolizumab pegol e iniciar una terapia antiviral efectiva con el tratamiento de soporte apropiado. Una vez controlada la reactivación del VHB, se desconoce la seguridad de la reanudación del tratamiento con un antagonista del TNF. Por tanto, en esta situación, los médicos deben tener precaución al considerar la reanudación del tratamiento con certolizumab pegol y vigilar estrechamente a los pacientes.

### **Neoplasias y trastornos linfoproliferativos**

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.

En ensayos clínicos con certolizumab pegol y otros antagonistas del TNF se han notificado más casos de linfoma y otras neoplasias entre los pacientes que estaban recibiendo antagonistas del TNF que en los pacientes control que estaban recibiendo placebo, sin conocer la relación causa-efecto. En la etapa post-comercialización, se han notificado casos de leucemia en pacientes tratados con antagonistas de TNF.

Existe un mayor riesgo basal de linfoma y leucemia en pacientes con AR con enfermedad inflamatoria altamente activa y de larga duración, que complica la estimación del riesgo.

No se han realizado ensayos que incluyan pacientes con antecedentes de neoplasia o en los que el tratamiento con certolizumab pegol continúe tras haber desarrollado una neoplasia.

### **Neoplasias pediátricas**

Se han notificado neoplasias, algunas mortales, entre niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años de edad) tratados con antagonistas del TNF (inicio del tratamiento  $\leq$  18 años de edad) en la etapa postcomercialización.

Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas. El resto de los casos representa una variedad de diferentes neoplasias e incluyen neoplasias raras normalmente asociadas a la inmunosupresión.

No se puede excluir el riesgo de desarrollo de neoplasias en niños y adolescentes tratados con antagonistas del TNF.

### **Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)**

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, ya que se han detectado neoplasias de pulmón en ensayos clínicos con infliximab.

### **Insuficiencia cardiaca congestiva**

Se han notificado casos de insuficiencia cardiaca congestiva en pacientes con AR que estaban recibiendo certolizumab pegol.

Certolizumab pegol está contraindicado en insuficiencia cardiaca moderada o grave (clases III/IV de la NYHA) y se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca leve (clases I/II de la NYHA). El tratamiento con certolizumab pegol debe interrumpirse en pacientes que desarrollen insuficiencia cardiaca congestiva o presenten empeoramiento de los síntomas.

### **Reacciones hematológicas**

En raras ocasiones se han notificado casos de pancitopenia, incluyendo anemia aplásica, con antagonistas del TNF. En pacientes tratados con certolizumab pegol 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 pegol. En pacientes con anomalías hematológicas significativas confirmadas debe considerarse la interrupción del tratamiento con certolizumab pegol.

### **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 con certolizumab pegol. En pacientes tratados con certolizumab pegol 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 de certolizumab pegol. Si ocurren reacciones graves se debe interrumpir inmediatamente la administración de certolizumab pegol e iniciar el tratamiento apropiado.

Se debe tener precaución en pacientes que hayan experimentado una reacción de hipersensibilidad grave a otro antagonista del TNF, ya que hay escasos datos sobre el uso de certolizumab pegol en estos pacientes.

### **Inmunosupresión**

Debido a que el factor de necrosis tumoral (TNF) media la inflamación y modula la respuesta inmune celular, existe la posibilidad de que los antagonistas del TNF, incluyendo certolizumab pegol, 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 (AAN) y, con poca frecuencia, al desarrollo de un síndrome tipo lupus. Se desconoce el impacto del tratamiento a largo plazo con certolizumab pegol sobre el desarrollo de enfermedades autoinmunes. Si un paciente desarrolla síntomas parecidos a los de un síndrome tipo lupus después del tratamiento con certolizumab pegol, se debe interrumpir el tratamiento. Certolizumab pegol no se ha estudiado específicamente en población con lupus.

### **Cirugía**

La experiencia sobre la seguridad de intervenciones quirúrgicas en pacientes tratados con certolizumab pegol 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 pegol 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 pegol.

Certolizumab pegol 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 (AL) y mediante las pruebas automáticas del tiempo de tromboplastina parcial activado estándar (STA-PTT) 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 con certolizumab pegol tenga efecto sobre la coagulación *in vivo*. Después de que los pacientes reciban certolizumab pegol se debe tener 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 (TT) y del tiempo de protrombina (TP).

### **Interacciones medicamentosas**

- **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 pegol. Las vacunas vivas o atenuadas no deben administrarse conjuntamente con certolizumab pegol.
- **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. Por la naturaleza de los acontecimientos adversos observados con la combinación de otro antagonista del TNF tanto con abatacept como con anakinra, se ha visto que dichas combinaciones pueden producir una toxicidad similar. Por tanto, no se recomienda la utilización de certolizumab pegol en combinación con anakinra o abatacept.
- **Administración concomitante con otros fármacos no biológicos:** basándose en un análisis farmacocinético poblacional, el tratamiento concomitante con MTX, corticosteroides, antiinflamatorios no esteroideos y analgésicos no mostró efectos sobre la farmacocinética de certolizumab pegol.

### **Grupos de población especiales**

#### **Población pediátrica (<18 años)**

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

#### **Pacientes de edad avanzada**

En los ensayos clínicos hubo una incidencia de infecciones aparentemente superior entre los sujetos  $\geq 65$  años, en comparación con sujetos más jóvenes, aunque la experiencia es limitada. Se debe tener precaución cuando se trate a los pacientes de edad avanzada y prestar especial atención a la aparición de infecciones.

#### **Mujeres en edad fértil**

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo apropiado para prevenir el embarazo y deben continuar utilizándolo hasta al menos 5 meses después de la última administración de certolizumab pegol

#### **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 $\alpha$  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 $\alpha$ , 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.

**Fertilidad**

En roedores macho se observaron efectos sobre la movilidad de los espermatozoides y una tendencia a la reducción en el número de espermatozoides sin efecto aparente sobre la fertilidad. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo.

**6.5. Seguridad: prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco**

**Dosis olvidada**

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

**Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar.

Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

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.

Todos los cálculos se han realizado sin tener en cuenta la deducción del 7,5% establecida en el Real Decreto-Ley 8/2010.

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>	<b>Primer año (29 dosis) + 1.490 €</b>  <b>Años siguientes (26 dosis) - 11 €</b>

### 7.2.a-Coste Eficacia Incremental (CEI). Datos propios.

No es posible el cálculo del coste eficacia incremental de certulizumab pegol frente a otros biológicos, ya que, según la comparación indirecta realizada anteriormente, no existe diferencia estadística en la eficacia con sus alternativas, por lo que no es posible calcular el NNT entre distintos tratamientos biológicos.

A continuación se expone el cálculo frente al NO TRATAMIENTO, que es lo realizado en los ensayos clínicos, para los que sí hay diferencia estadística y por tanto, si se ha podido calcular el NNT.

Coste Eficacia Incremental (CEI)						
Referencia	Tipo de resultado	VARIABLE evaluada	Comparador (+ MTX)	NNT (IC 95%)	Coste incremental (A-B)	CEI (IC95%)
Estudio RAPID 1 (+ MTX)	Variable secundaria	ACR50 24 semanas	Placebo	4 (2,8-4,3)	14.296 €	57.184 € (40.028 – 61.473)
Estudio RAPID 2 (+ MTX)	Variable secundaria	ACR50 24 semanas	Placebo	4 (2,8-4,4)	14.296 €	57.184 € (40.028 – 62.902)

#### Interpretación:

Según los datos de eficacia de los **ensayos RAPID 1 y 2** y el coste del tratamiento calculado, por cada paciente adicional que consiga una respuesta ACR50 en la semana 24 de tratamiento, el coste adicional estimado es de **57.184 €**, aunque también es compatible con un CEI de 40.028 € y 62.902 €.

### 7.2.b-Coste eficacia incremental estudios publicados

No se dispone de ningún estudio farmacoeconómico publicado.

### 7.3. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales.

**Asumiendo que certolizumab pegol se utilice como primera línea de terapia biológica:** suponemos que estamos en un hospital en el que, anualmente, comienzan tratamiento con un fármaco biológico 20 pacientes.

Además, si en nuestro hospital tenemos, anualmente, una media de 100 pacientes activos en tratamiento con terapia biológica, suponiendo un 20% de fracaso terapéutico/efecto adverso, estimamos que otros 20 pacientes/año podrían comenzar terapia con certolizumab pegol tras fracaso a la anterior. En total, 40 pacientes.

Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales				
Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	NNT	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
40	14.296 €	4	571.840€	10

#### Interpretación:

Se estima que durante un año serán tratados en nuestro hospital un total de 5 pacientes con el nuevo fármaco. El coste anual adicional para el hospital será de 71.480€. El número estimado de pacientes que obtendrán beneficio adicional durante el periodo de un año será de 1,25 (definiéndose como beneficio alcanzar el ACR50 a las 24 semanas de tratamiento).

Estos datos no muestran una perspectiva real, sólo orientativa para la consideración de los costes, ya que los costes en la práctica pueden reducirse por la competencia entre fármacos biológicos. Sin embargo, permiten una estimación del consumo en recursos gestionables con la introducción de nuevos fármacos biológicos. Desde una perspectiva de selección entre biológicos, habría que tener en cuenta las posibilidades de una estrategia de minimización de costes (elegir el fármaco más económico entre los que obtienen un beneficio esperado similar).

#### 7.4. Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.

No procede.

#### 7.5. Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal

No estimado.

### 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. 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 de la terapia considerada actualmente de referencia (etanercept).



## EVALUACIÓN: Conclusiones finales

Fecha de evaluación por el Comité: 13.12.2010

Decisión adoptada: **C-2.-** El medicamento *es de una eficacia y seguridad comparable* a las alternativas existentes para las indicaciones propuestas. Además no aporta ninguna mejora en la relación *coste-efectividad*. Sin embargo, se estima que su incorporación a los procedimientos de compra podría suponer ventajas en la *gestión*. Por tanto, **SE INCLUYE EN LA GUÍA COMO ALTERNATIVA TERAPÉUTICA EQUIVALENTE (ATE)\*** a las opciones existentes, por lo que el fármaco concreto que existirá en cada momento será el que resulte del procedimiento público de adquisiciones.

Etanercept, infliximab, adalimumab, abatacept, tocilizumab, golimumab y certolizumab pegol son ATE en primera línea biológica de tratamiento de la artritis reumatoide (pacientes resistentes al menos a dos FAME, siendo uno de ellos metotrexato). Éstos y rituximab, son ATE en segunda línea biológica.

Dada la menor experiencia en la práctica clínica con certolizumab pegol, su uso estará restringido a pacientes que posean las mismas características que los incluidos en los estudios pivotaes (ver criterios de inclusión y exclusión en el punto 5.2), hasta que un tiempo prudencial de farmacovigilancia (al menos un año tras su comercialización) confirme la ausencia de reacciones adversas no detectadas en la investigación pre-comercial.

La inclusión efectiva en la Guía de cada hospital estará vinculada a las decisiones de la Comisión Asesora Central de terapia biológica en enfermedades reumáticas inflamatorias del Servicio Andaluz de Salud (ver punto 8.2).

\* 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*. Por tanto, es razonable y exigible, para un aprovechamiento adecuado de los recursos públicos, utilizar el que resulte más ventajoso a nivel de gestión económica, sin perjuicio de posibles excepciones justificadas en pacientes concretos.

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

La inclusión efectiva de estos fármacos en la Guía de cada hospital está vinculada a las decisiones de la Comisión Asesora Central de terapia biológica en enfermedades reumáticas inflamatorias del Servicio Andaluz de Salud.

### 8.3 Indicaciones y servicios aprobados.

Reumatología y Medicina Interna.

### 8.4 Especificar si la inclusión del fármaco va acompañada con la propuesta de retirada de algún otro fármaco.

No.

### 8.5 Especificar si se produce algún cambio en el PIT (Programa de Intercambio Terapéutico).

No.

## 9.- BIBLIOGRAFÍA.

1. 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)
2. 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.
3. 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.
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. 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.
7. 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.
8. Ficha técnica Mabthera® (Rituximab). Disponible en:  
<http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Mabthera/emea-combined-h165es.pdf>.
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. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty four weeks. *Arthritis Rheum* 2006; 54(9): 2793-806.
11. Ficha técnica Orencia® (Abatacept). Disponible en:  
<http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/orencia/emea-combined-h701es.pdf>.
12. Kremer JM, Dougados M, Emery P, Durez P, Sibia 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.
13. Ficha técnica Humira® (Adalimumab). Disponible en:  
<http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/humira/emea-combined-h481es.pdf>.
14. 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.
15. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Tannenbaum H, Hua Y, et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in

patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50 (5): 1400-11.

16. Ficha técnica Enbrel® (Etanercept). Disponible en:  
<http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Enbrel/emea-combined-h262es.pdf>.
17. 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.
18. Ficha técnica Remicade® (Infliximab). Disponible en:  
<http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Remicade/emea-combined-h240es.pdf>.
19. 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.
20. Ficha Técnica de Roactemra® (Tozilizumab). Disponible en:  
<http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/RoActemra/emea-combined-h955es.pdf>.
21. 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.
22. Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, van Vollenhoven R, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008; 67 (11): 1516-23.
23. Ficha técnica de Simponi® (Golimumab). Disponible en:  
<http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/simponi/emea-combined-h992es.pdf>
24. Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, Hsia EC, Hall ST, et al. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor  $\alpha$  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.

## ANEXO 1 CORRESPONDIENTE AL APARTADO 1

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

Los autores/revisores de este informe, Myriam Gallego Galisteo, Raquel Sánchez del Moral, Esther Márquez Saavedra, Ángeles Flores Cuéllar, Emilio Jesús Alegre del Rey y Luis González Rivas 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

05/11/2010

## ANEXO 2

### CORRESPONDIENTE AL APARTADO 5.2.b

**2. Referencia del ensayo evaluado:** RAPID 1 Keystone E et al. Arthritis Rheum 2008; 58(11): 3319-29.

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? (*)	1
¿Es adecuado el método de aleatorización? (**)	1
¿Es adecuado el método de doble ciego? (**)	1
<b>TOTAL</b>	<b>5</b>

(\*) Sí= 1 / NO= 0 (\*\*) Sí= 1 / NO= -1 / no consta= 0  
Rango de puntuación: 0-5  
Estudio de baja calidad: Puntuación < 3

5.2.b Tabla 2. CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO		
	SI/NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	No	En la actualidad, se encuentran disponibles 7 alternativas terapéuticas a las que compararse en eficacia y seguridad
¿Son importantes clínicamente los resultados?	No	Demuestra superioridad frente a placebo más MTX en pacientes naive a agentes biológicos (Tabla 1 de 5.2.a)
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	No	La variable principal (ACR20) es poco relevante clínicamente, ya que la mejoría del 20% de signos y síntomas en AR es fácilmente alcanzable con placebo.
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	Sí	Los pacientes incluidos nos permiten evaluar su eficacia y seguridad en primera línea biológica.
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	Sí	
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		Elevada tasa de pérdidas en el grupo control (placebo) que favorece al fármaco estudiado (certolizumab pegol)

**2. Referencia del ensayo evaluado:** RAPID 2 Smolen J et al. Ann Rheum Dis 2009; 68(6): 797-804.

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? (*)	1
¿Es adecuado el método de aleatorización? (**)	1
¿Es adecuado el método de doble ciego? (**)	1
<b>TOTAL</b>	<b>5</b>
(*) Sí= 1 / NO= 0 (**) Sí= 1 / NO= -1 / no consta= 0 Rango de puntuación: 0-5 Estudio de baja calidad: Puntuación < 3	

5.2.b Tabla 2. CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO		
	SI/NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	No	En la actualidad, se encuentran disponibles 7 alternativas terapéuticas a las que compararse en eficacia y seguridad
¿Son importantes clínicamente los resultados?	Sí	Demuestra superioridad frente a placebo más MTX en pacientes refractarios naive a agentes biológicos (Tabla 2 de 5.2.a)
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	No	La variable principal (ACR20) es poco relevante clínicamente, ya que la mejoría del 20% de signos y síntomas en AR es fácilmente alcanzable con placebo.
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	Sí	Los pacientes incluidos nos permiten evaluar su eficacia y seguridad en primera línea biológica.

¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	Sí	
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		Elevada tasa de pérdidas en el grupo control (placebo) que favorece al fármaco estudiado (certolizumab pegol)

**3. Referencia del ensayo evaluado:** Study FAST4WARD: Fleischmann R et al. Ann Rheum Dis 2009; 68: 805-811

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? (*)	1
¿Es adecuado el método de aleatorización? (**)	1
¿Es adecuado el método de doble ciego? (**)	1
<b>TOTAL</b>	<b>5</b>
(*) Sí= 1 / NO= 0 (**) Sí= 1 / NO= -1 / no consta= 0	
<b>Rango de puntuación:</b> 0-5	
<b>Estudio de baja calidad:</b> Puntuación < 3	

5.2.b Tabla 2. CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO		
	SI/NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	No	En la actualidad, no es ético que el comparador sea NO TRATAMIENTO, al menos debería compararse con metotrexato.
¿Son importantes clínicamente los resultados?	No	Solo demuestra superioridad en monoterapia frente a NO TRATAMIENTO
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	No	La variable principal (ACR20) es poco relevante clínicamente, ya que la mejoría del 20% de signos y síntomas en AR es fácilmente alcanzable con placebo.
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	Sí	
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	No	Porque en la práctica clínica no hay pacientes sin tratamiento
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		Elevada tasa de pérdidas en el grupo control (placebo) que favorece al fármaco estudiado (certolizumab pegol)

ANEXO: PROPUESTAS Y ALEGACIONES AL BORRADOR PUBLICADO PREVIAMENTE

Propuestas o alegaciones al borrador público		
Autor. Cargo. Centro, sociedad o empresa.	Texto de la alegación	Respuesta
Carlos Campo /María Costi Dpto Gestión Sanitaria y Relaciones Institucionales/	1) Respecto al punto 7.3. "Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales"  En dicho apartado se estima que la introducción de certolizumab pegol como nueva terapia biológica, supondría un coste anual adicional para el	Se subsana el error. Este apartado ha sido completamente modificado, ya que se había

<p>Dpto. Farmacoeconomía y Resultados en Salud. Abbott Laboratories S.A. (comercializador de adalimumab)</p>	<p>hospital de 285.920 €, dato que procede de multiplicar el número de pacientes estimados a tratar el próximo año con el nuevo fármaco (5) en un supuesto hospital, por el coste eficacia incremental (CEI) por paciente que alcanza respuesta ACR 50 (57.184 €) a las 24 semanas de tratamiento.</p> <p>Este cálculo no se considera correcto. El coste del tratamiento para el hospital, originado con el nuevo fármaco durante el primer año, es el de 29 dosis de certolizumab, para 5 pacientes; 145 dosis, que a un coste de 492.96 € (PVL con IVA) suponen 71.479,2 €</p> <p>Dado, que sí se calculó correctamente el número estimado de pacientes que obtendrán beneficio durante el periodo de un año, esto es 1,25 (definiéndose como beneficio alcanzar el ACR50 a las 24 semanas de tratamiento), el coste incremental por respondedor será de 71.479,2/1,25= 57.184 €</p> <p>Solicitamos, por tanto, que la tabla incluida en la sección 7.3 se modifique de acuerdo a estos cálculos, contribuyendo así a una adecuada interpretación del impacto económico anual de certolizumab.</p>	<p>previsto la concurrencia de los diversos biológicos en un mismo hospital, y resulta más ilustrativo conocer qué margen económico corresponde al uso de un fármaco biológico en esta indicación, en todos los pacientes naïve o en los refractarios a otro biológico.</p>
<p>Carlos Campo /María Costi Dpto Gestión Sanitaria y Relaciones Institucionales/ Dpto. Farmacoeconomía y Resultados en Salud. Abbott Laboratories S.A. (comercializador de adalimumab)</p>	<p>2) Respecto al apartado 5 "Evaluación de la eficacia", bajo el epígrafe "Evaluación de la eficacia: comparación indirecta".</p> <p>En este apartado, y en concreto de la tabla adjunta a continuación extraída del informe, puede interpretarse que certolizumab pegol es equivalente estadísticamente y clínicamente a adalimumab, abatacept y tocilizumab, y es probable su equivalencia clínica con etanercept, infliximab y golimumab (para un delta del 15%, y respecto a las alternativas biológicas utilizadas en primera línea). Entendemos que esta conclusión no es defendible en base al análisis realizado por las siguientes razones.</p> <p>Tal y como se menciona en el informe, para llegar a estas conclusiones se ha realizado una comparación indirecta utilizando el método de Bucher, y la calculadora ITC (Indirect Treatment Comparisons) de la Agencia Canadiense. Esta herramienta se limita básicamente a hacer la sustracción de la reducción del riesgo absoluto (RAR) calculado para certolizumab al RAR calculado para cada una de las terapias biológicas alternativas (para su valor medio y los límites del IC 95%).</p> <p>Este método permite realizar una comparación indirecta, y evaluar la equivalencia terapéutica para una variable de eficacia preestablecida (en este caso, la variable ACR 50), respecto a un comparador común (en este caso MTX).</p> <p>Apoyándonos en la excelente revisión realizada por Olga Delgado y cols sobre el concepto de equivalencia terapéutica, a la comparación indirecta realizada en el informe le correspondería un nivel de evidencia de equivalencia terapéutica de 4, que corresponde a un grado de evidencia considerado como "moderado" (siendo 1 el mejor y 5 el peor).</p> <p>Además, en el informe, para dicho análisis se ha considerado un valor delta del RAR (valor considerado de relevancia clínica) del 15%, cifra elegida arbitrariamente.</p> <p>Siguiendo las directrices marcadas por Delgado y cols, la interpretación de la comparación indirecta realizada debería seguir la siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>El agente biológico X se consideraría equivalente terapéutico de certolizumab pegol respecto al parámetro de eficacia ACR 50 para un delta del 15% y con un nivel de significación del 5%.</li> <li>Para aquellos agentes cuyo intervalo de confianza sobrepasa el delta definido, se considera que la evidencia de equivalencia terapéutica es no concluyente.</li> </ul> <p>Según Delgado et al, "Un fármaco es equivalente a otro cuando la diferencia de sus efectos se considera irrelevante desde el punto de vista clínico". De acuerdo a esta definición de equivalencia terapéutica, se puede concluir que en la realización de la comparación indirecta mostrada en el informe, se incurre en un error consistente en elevar lo particular a universal, y asumir desde una sola variable de eficacia la descripción global de un agente.</p> <p>Como consecuencia de ese análisis se llega a la conclusión, a nuestro</p>	<p>Lo consideramos perfectamente defendible, teniendo en cuenta las siguientes razones:</p> <p>El método de Bucher es un sistema ajustado para realizar comparaciones indirectas, comúnmente utilizado y aceptado.</p> <p>En general, cuando carecemos de información de alto nivel de evidencia –y esto es por desgracia común a los biológicos estudiados, que se han comparado con placebo- nos vemos obligados a tomar decisiones usando la mejor evidencia disponible; y esa, hoy por hoy, es la comparación indirecta ajustada.</p> <p>Lo resultados muestran que, en los casos dudosos, no sólo es inconcluyente la equivalencia (como se señala), sino también la diferencia clínica relevante. En consecuencia, para tomar una decisión, consideramos el criterio de "alternativas terapéuticas equivalentes", que no necesariamente implica equivalencia clínica demostrada, sino ausencia de pruebas objetivas de diferencia clínicamente relevante, por lo que – dependiendo del fármaco y de la patología que se trate, posibilidad de segundas líneas, etc.-, es razonable elegir el fármaco más económico en la generalidad de los pacientes, salvo excepciones justificadas.</p> <p>Para que este criterio sea explícito, lo hemos añadido en la conclusión del informe.</p> <p>Todo valor de relevancia clínica es arbitrario y puede ser discutible, pero en este caso hemos explicado los criterios que nos han llevado a elegir el 15%, cifra que parece razonable. No se ha propuesto valor alternativo.</p>

	<p>entender errónea, de que agentes biológicos tan dispares como adalimumab, abatacept y tocilizumab (diferentes en mecanismos de acción, eficacia, seguridad, indicaciones, escalón de tratamiento, etc.) son equivalentes terapéuticos estadística y clínicamente.</p> <p>De manera similar, aquellos agentes cuyo IC 95% es más amplio por la menor precisión de los datos, se declaran de probable equivalencia clínica, en lugar de asumir que la evidencia de equivalencia terapéutica es no concluyente.</p> <p>En conclusión, creemos que tanto la comparación indirecta, como su interpretación han sido realizadas de forma incorrecta, y con el objetivo de poder declarar todas la alternativas terapéuticas como equivalentes terapéuticos y así "permitir la competencia y la reducción importante de costes".</p> <p>En consecuencia, solicitamos, la modificación de las conclusiones y la supresión del párrafo que declara que la consideración de equivalentes terapéuticos puede permitir la competencia y reducción importantes de costes.</p> <p>1.- Delgado Sánchez O, Puigventós Latorre F, Pinteño Blanco M, Ventayol Bosch P. [Therapeutic equivalence: concept and evidence levels]. Med Clin (Barc). 2007;129(19):736-45</p>	
<p>Carlos Campo /María Costi Dpto Gestión Sanitaria y Relaciones Institucionales/ Dpto. Farmacoeconomía y Resultados en Salud. Abbott Laboratories S.A. (comercializador de adalimumab)</p>	<p>3) Respecto al apartado 7, y punto "7.2.a-Coste Eficacia Incremental. Datos propios"</p> <p>Se afirma que "no es posible el cálculo del coste eficacia incremental de certolizumab pegol en condiciones reales, ya que, según la comparación indirecta realizada anteriormente, no existe diferencia estadística en la eficacia con sus alternativas, por lo que no es posible calcular el NNT".</p> <p>Consideramos que este párrafo contiene terminología inadecuada:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- "Condiciones reales", suele referirse a estudios naturalísticos u observacionales que permitirían obtener datos de efectividad</li> <li>- La "no diferencia estadística", posiblemente haga mención al análisis de equivalencia terapéutica, que ya vimos que en la mayoría de los casos era no concluyente</li> <li>- Por último, el NNT que no es posible calcular, aparece calculado en la Tabla 1 (apartado "Evaluación de eficacia: comparación indirecta")</li> </ul> <p>Solicitamos, por tanto, la modificación de este párrafo.</p> <p>Además, la tabla comparativa de los costes incrementales para alcanzar una determinada respuesta ACR, de los agentes biológicos para la artritis reumatoide, aparece en Informes para la Comisión de Farmacia y Terapéutica sobre certolizumab pegol de I, publicados en la página web del grupo Génesis de la SEFH.</p> <p>Un ejemplo de ello son los informes publicados recientemente, de los siguientes hospitales:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.- Hospital Nuestra Señora de la Candelaria con fecha 06/10/2010,</li> <li>2.- Hospital Morales Meseguer con fecha octubre 2010,</li> </ol> <p>Cabe mencionar que estos dos informes llegan a las siguientes conclusiones:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.- Dado el elevado coste de Certolizumab pegol, la escasa experiencia clínica y la 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.</li> <li>2.- Certolizumab pegol puede ofrecer una alternativa para los pacientes que no han respondido a otros tratamientos de artritis reumatoide.</li> </ol>	<p>Se sustituye la expresión para evitar ambigüedad.</p> <p>Se refiere a que no existe diferencia estadísticamente significativa en la comparación indirecta.</p> <p>En la tabla aparece NNT vs. placebo, no vs. otro biológico.</p> <p>Se modifica para evitar posible ambigüedad.</p> <p>El cálculo de coste/eficacia incremental se fundamenta en la demostración de un incremento de eficacia entre diversas alternativas, para que la comparación sea aceptable. Esto no sucede en este caso. Explicitar una comparación con los resultados frente a placebo, cuando se carece de datos comparativos entre los fármacos, y la comparación indirecta no encuentra diferencias estadísticamente significativas, puede llevar a la errónea interpretación de que unos fármacos resultan más eficaces que otros, lo cual es contrario a los datos aportados. Además, carece de utilidad en la estimación de la eficiencia relativa.</p>



	<p>En consecuencia, solicitamos la generación e inclusión en este informe de la tabla de coste eficacia incremental para alcanzar una respuesta ACR50 de los diferentes agentes biológicos, según los parámetros recogidos en la tabla que se aporta (apartado "Evaluación de eficacia: comparación indirecta").</p>	
<p>Ismael Gómez Martín Medical Scientific Relations Pfizer, Incr. (Comercializador de etanercept)</p>	<p>Motivo de la propuesta: Interpretación de los resultados comparativos indirectos con etanercept</p> <p>En relación con el informe realizado para la Guía Farmacoterapéutica de los Hospitales de Andalucía para el producto certolizumab pegol en su indicación de artritis reumatoide, adjunto le remito esta propuesta para su valoración.</p> <p>Punto 5: EVALUACIÓN DE LA EFICACIA: COMPARACIÓN INDIRECTA</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Los estudios más idóneos para evaluar el efecto comparado de dos fármacos son los ensayos clínicos directos head to head<sup>1,2</sup>. En ausencia de dichos estudios se recomienda la utilización de los estudios de comparación indirecta, si bien dichos estudios están sujetos a una serie de limitaciones metodológicas destacables.</li> <li>En la presente evaluación se ha realizado una comparación indirecta basada en el método de Bucher. Éste evaluó los resultados obtenidos al comparar diferentes fármacos usando datos comparativos directos e indirectos, observando una diferencia significativa entre los resultados obtenidos con ambas metodologías de trabajo, lo que limita la validez de estos estudios<sup>3,6</sup>.</li> </ul> <p>Este autor, concluyó que las limitaciones encontradas al usar esta metodología pueden sesgar los resultados debido a la heterogeneidad de los estudios comparados, las poblaciones de seleccionadas, los criterios de selección de pacientes, etc.</p> <p>En esta guía se ha empleado un único estudio de eficacia de etanercept con una población reducida expuesta al fármaco (n=59), dando lugar a una dispersión significativa de los datos, lo que imposibilita la correcta diferenciación del producto frente al resto de comparadores<sup>4</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Además, en el análisis indirecto no se han incluido datos relevantes de los estudios del propio certolizumab pegol (hay abandonos en el grupo placebo que no aparecen en el metanálisis, la inclusión de datos en sus estudios no es consistente, hay una menor exposición previa al tratamiento con DMARDs que en el caso de los competidores<sup>4</sup>, etc) y de etanercept (mayor evidencia disponible en estudios, con metotrexato, en monoterapia, seguimientos de hasta 10 años con ACR50 superiores al 40%<sup>5</sup>, etc).</li> <li>Por otros lado, no es correcta la interpretación de la comparación indirecta frente a etanercept: "probable equivalencia clínica", ya que los intervalos de confianza sobrepasan el umbral determinado por el valor delta, lo que hace que dicha comparación no sea válida y/o concluyente<sup>1,7</sup>.</li> <li>De igual modo, el valor de delta usado en la comparación para esta enfermedad (15%) no está justificado desde el punto de vista clínico y no permite la consideración de otros parámetros de tanta relevancia como la seguridad.</li> </ul> <p>1.- F. Puigventós, I Martínez-López, P Ventayol, O Delgado . Manual para la redacción de informes de evaluación de nuevos fármacos en el hospital. Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca. Versión 6. Marzo 2006 . Disponible en: <a href="http://genesis.sefh.es/Enlaces/metodologia.htm">http://genesis.sefh.es/Enlaces/metodologia.htm</a></p> <p>2.- McAlister FA, Laupacis A, Wells GA, et al. Users' Guides to the Medical Literature. XIX Applying Clinical Trial Results B. Guidelines for Determining Whether a Drug Is Exerting (More Than) a Class Effect. JAMA. 1999 Oct 13;282(14):1371-7.</p> <p>3.- F. Puigventós, P. Ventayol, O. Delgado. Intercambio terapéutico.</p>	<p>Como se ha comentado más arriba:</p> <p>El método de Bucher es un sistema ajustado para realizar comparaciones indirectas, comúnmente utilizado y aceptado, con las limitaciones inherentes a cualquier comparación indirecta.</p> <p>En general, cuando carecemos de información de alto nivel de evidencia –y esto es por desgracia común a los biológicos estudiados, que se han comparado con placebo- nos vemos obligados a tomar decisiones usando la mejor evidencia disponible; y esa, hoy por hoy, es la comparación indirecta ajustada.</p> <p>Lo resultados muestran que, en los casos dudosos, no sólo es inconcluyente la equivalencia (como se señala), sino también la diferencia clínica relevante.</p> <p>En consecuencia, para tomar una decisión, consideramos el criterio de "alternativas terapéuticas equivalentes", que no necesariamente implica equivalencia clínica demostrada, sino ausencia de pruebas objetivas de diferencia clínicamente relevante, por lo que – dependiendo del fármaco y de la patología que se trate, posibilidad de segundas líneas, etc.-, es razonable elegir el fármaco más económico en la generalidad de los pacientes, salvo excepciones justificadas. Para que este criterio sea explícito, lo hemos añadido en la conclusión del informe.</p> <p>Todo valor de relevancia clínica es subjetivo y puede ser discutible, pero en este caso hemos explicado los criterios que nos han llevado a elegir el 15%, cifra que parece razonable. No se ha propuesto valor alternativo. Obviamente, esta comparación no se refiere a la seguridad, la cual se analiza en otro apartado.</p>

	<p>Farmacia Hospitalaria. 3 ed Ed Bonal J, Dominguez-Gil A, Gamundi MC, Napal V, Valverde Pp 101-111 E.SCM IM (Doyma) ed 2002. Disponible en: <a href="http://genesis.sefh.es/Enlaces/metodologia.htm">http://genesis.sefh.es/Enlaces/metodologia.htm</a></p> <p>4.- National Institute for Health and Clinical Excellence NHS, Page 10 of 28 Final appraisal determination – Certolizumab pegol for the treatment of rheumatoid arthritis Issue date: January 2010.</p> <p>5.- <i>Safety and Efficacy of Etanercept Beyond 10 Years of Therapy in North American Patients With Early and Long-Standing Rheumatoid Arthritis M.E. Weinblatt, et al. Oct. 2010 Arthritis Care &amp; Research.</i></p> <p>6.- Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Epidemiol. 1997 Jun;50(6):683-91.</p> <p>7.- Josep M. Argimon. La ausencia de significación estadística en un ensayo clínico no significa equivalencia terapéutica. Med Clin (Barc) 2002;118(18):701-3.</p>																								
<p>Belén Ferro Rey Gerente de Acceso al Mercado y Farmacoeconomía UCB Pharma SA (comercializador de certolizumab)</p>	<p><b>Propuesta 1. Sugerencias de corrección del texto por errores tipográficos</b></p> <p><b>En el apartado 3. “AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO”, existe un error en la tabla, ya que el código del medicamento está incompleto quedando del siguiente modo:</b></p> <table border="1" data-bbox="290 683 936 983"> <thead> <tr> <th colspan="5">Presentaciones y precio</th> </tr> <tr> <th>Forma farmacéutica y dosis</th> <th>Unidades por envase</th> <th>Código</th> <th>Coste envase PVP con IVA</th> <th>Coste por unidad PVL con IVA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cimzia® 200 mg solución inyectable Jeringa precargada</td> <td>2 jeringas precargadas</td> <td>664247.4</td> <td>1.044,07 €</td> <td>492,96 €</td> </tr> </tbody> </table> <p>En el apartado 4.3 Posología, forma de preparación y administración sería importante aclarar que las inyecciones usadas en la inducción se administran ambas en el mismo día, de tal modo el texto resultaría más aclaratorio como sigue: (2 inyecciones de 200 mg cada una, en un día)</p> <p>En el punto 4.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital. Hay que corregir en la tabla la dosis y pauta de administración de Certolizumab pegol ya que se administran 400 mg en las semanas 0, 2 y 4 y posteriormente se continua con 200mg cada 2 semanas por tanto la tabla que daría como sigue</p> <table border="1" data-bbox="290 1368 909 1747"> <thead> <tr> <th></th> <th>Anti-TNFα</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nombre</td> <td>CERTOLIZUMAB PEGOL (Cimzia®)</td> </tr> <tr> <td>Presentación</td> <td>Jeringa precargada 200 mg</td> </tr> <tr> <td>Posología</td> <td>400 mg en semanas 0, 2 y 4 y continuar con 200 mg cada 2 semanas Via subcutánea</td> </tr> </tbody> </table>	Presentaciones y precio					Forma farmacéutica y dosis	Unidades por envase	Código	Coste envase PVP con IVA	Coste por unidad PVL con IVA	Cimzia® 200 mg solución inyectable Jeringa precargada	2 jeringas precargadas	664247.4	1.044,07 €	492,96 €		Anti-TNFα	Nombre	CERTOLIZUMAB PEGOL (Cimzia®)	Presentación	Jeringa precargada 200 mg	Posología	400 mg en semanas 0, 2 y 4 y continuar con 200 mg cada 2 semanas Via subcutánea	<p>Se añade</p> <p>Correcto. Se modifica (la propia ficha técnica resulta ambigua).</p> <p>Se corrige.</p>
Presentaciones y precio																									
Forma farmacéutica y dosis	Unidades por envase	Código	Coste envase PVP con IVA	Coste por unidad PVL con IVA																					
Cimzia® 200 mg solución inyectable Jeringa precargada	2 jeringas precargadas	664247.4	1.044,07 €	492,96 €																					
	Anti-TNFα																								
Nombre	CERTOLIZUMAB PEGOL (Cimzia®)																								
Presentación	Jeringa precargada 200 mg																								
Posología	400 mg en semanas 0, 2 y 4 y continuar con 200 mg cada 2 semanas Via subcutánea																								
<p>Belén Ferro Rey Gerente de Acceso al Mercado y Farmacoeconomía UCB Pharma SA (comercializador de certolizumab)</p>	<p>Propuesta 2. Comentarios en el área de comparación indirecta</p> <p><u>Desacuerdo en la homogenización del cálculo del NNT</u></p> <p>En el apartado de evaluación de la eficacia comparación indirecta hemos observado en la tabla 1 (Ensayos con pacientes no respondedores a MTX y naïve para agentes biológicos) diferencias a la hora de calcular el NNT para los distintos fármacos. Dichas diferencias van referidas al</p>	<p>Correcto, era un error. Puesto que en estos casos los NNT son muy bajos, seguir el criterio de Primo puede llevar a errores más relevantes</p>																							

	<p>redondeo al número entero.</p> <p>Hemos observado que el redondeo al número entero en los fármacos se establece al alza si el decimal es superior a 5 o a la baja si el decimal es inferior a 5. Exceptuando para Certolizumab pegol donde el redondeo se produce al alza aun cuando el decimal es inferior a 5, como se puede comprobar utilizando los datos de la tabla:</p> <p>RAPID 1: NNT= <u>3,38</u> según el criterio utilizado debería ser <u>3</u> y nos ponen 4</p> <p>RAPID 2: NNT:=<u>3,40</u> según el criterio utilizado debería ser <u>3</u> y nos ponen 4</p> <p>Por tanto solicitamos que se homogenice para todos los fármacos el criterio para el redondeo del NNT, bien utilizando el criterio de redondeo al número entero más cercano según el decimal, bien con otras recomendaciones como las recogidas en el artículo Índices de eficacia de un tratamiento de J. Primo “<i>por convenio, habitualmente se redondea al número entero superior</i>”<sup>1</sup></p> <p><u>Sugerencia de cambio en tabla de Relevancia clínica de los resultados:</u></p> <p>En este punto se hace referencia a la relevancia clínica donde se observa que se obtiene una mejoría clínicamente significativa respecto al control en prácticamente todas las variables estudiadas y se añade una tabla con los resultados de respuesta ACR 20, 50 Y 70 en RAPID 1 y 2. Los datos que aparecen para RAPID 1 es el RAR para la dosis de 200 mg. El dato para RAPID 2 desconocemos de donde se obtiene, ya que no corresponde ni a la tasa de respuesta absoluta ni al RAR para la dosis de 200 ni 400 mg. De tal modo que tomando los datos del RAR para la dosis de 200 mg en ambos estudios la tabla quedaría del siguiente modo:</p> <table border="1" data-bbox="288 1070 938 1187"> <thead> <tr> <th></th> <th>ACR20 s.24 (%)</th> <th>ACR50 s.24 (%)</th> <th>ACR70 S.24 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>RAPID 1</td> <td>45,2</td> <td>29,5</td> <td>18,4</td> </tr> <tr> <td>RAPID 2</td> <td>48,6</td> <td>29,4</td> <td>15,1</td> </tr> </tbody> </table> <p>Referencias: (1) Primo J. Índices de eficacia de un tratamiento. NNT (II/II). Enfermedad Inflamatoria Intestinal al día 2003; 2:62-66.</p>		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	<p>(mayor diferencia entre valor real y redondeado).</p> <p>Se corrige el error</p>			
	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														
<p>Belén Ferro Rey Gerente de Acceso al Mercado y Farmacoeconomía UCB Pharma SA (comercializador de certolizumab)</p>	<p>Propuesta 3. Desacuerdos en evaluación económica</p> <p>En el apartado 7.3 “<i>Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales</i>”, existe un error en la tabla, ya que el evaluador ha reflejado en la columna B de dicha tabla (coste incremental por paciente) una cantidad de 57.184€ que corresponde a la última columna de la tabla del apartado 7.2.a (CEI IC 5%), mientras que el Modelo de Informe de Evaluación GÉNESIS-SEFH. versión nº 3.0 indica que se debe reflejar en dicha columna el Coste Incremental (A-B) de la tabla del apartado 7.2.a, siendo su importe de 14.296€. Por tanto, la tabla del apartado 7.3 tendría que ser la siguiente:</p> <table border="1" data-bbox="288 1704 938 1928"> <thead> <tr> <th colspan="5">Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales</th> </tr> <tr> <th>Nº anual de pacientes</th> <th>Coste incremental por paciente</th> <th>NNT</th> <th>Impacto económico anual</th> <th>Unidades de eficacia anuales</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>5</td> <td>14.296 €</td> <td>4</td> <td>71.480 €</td> <td>1,25</td> </tr> </tbody> </table> <p>Con este error subsanado, la interpretación posterior debería ser “Se estima que durante un año serán tratados en nuestro hospital un total de</p>	Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales					Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	NNT	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales	5	14.296 €	4	71.480 €	1,25	<p>Se corrige (ya comentado en otras propuestas)</p>
Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales																	
Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	NNT	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales													
5	14.296 €	4	71.480 €	1,25													

	<p>5 pacientes con el nuevo fármaco. El coste anual adicional para el hospital será de 71.480 €”</p> <p>En este mismo párrafo al calcular las unidades de eficacias anuales (cuyo cálculo si corresponde al modelo de informe de evaluación GÉNESIS-SEFH. Versión nº 3.0, al ser el cociente del número anual de pacientes entre el NNT (A/C) e igual 1,25), consideramos que la redacción de la interpretación debería ser “El número estimado de pacientes <i>adicionales</i> que obtendrían beneficio durante el periodo de un año será de 1,25”, ya que según el artículo de Primo en 2003, el término NNT “... indica el número de pacientes que se necesitaría tratar con el tratamiento experimental para conseguir un evento adicional a los que se conseguirían con el tratamiento de control.... Es importante subrayar la importancia de la palabra “adicional” de la definición. El NNT no indica la probabilidad absoluta de que se produzca un evento. Si fuera entendido así, un NNT de 3 sería erróneamente interpretado como que respondería un paciente de cada 3 tratados con infliximab (un 33%, ¡bastante inferior al 68% de respuesta obtenido en el estudio!). En el ejemplo, la RAR es del 42% y significa que por cada 100 pacientes que sean tratados con infliximab se conseguirá el cierre de las fistulas en 42 pacientes más que con el placebo” (1).</p> <p>Adicionalmente a este claro error en la tabla y a la omisión del término “adicional” en la interpretación, nos gustaría indicar nuestro desacuerdo en la utilización en la tabla del apartado 7.2.a del importe del coste incremental A-B igual a 14.296 €. Este importe únicamente tiene en cuenta el coste del tratamiento de certolizumab pegol durante el primer año (debido a las 3 dosis adicionales del primer mes por la inducción) pero no el coste real a partir del primer año, es decir, del segundo año y sucesivos. En el caso de nuestro fármaco los costes difieren, siendo el coste del segundo año y sucesivos de 12.817 €, y consideramos que esta cifra se debería incluir en la tabla del apartado 7.2a y 7.3. Igualmente creemos que una medida más adecuada de la efectividad sería la basada en la variable primaria de los estudios RAPID 1 y 2, la ACR20. Aquí la propuesta aporta tablas alternativas.</p>	<p>Ya se está manejando ese concepto en todo este apartado 7, pero se reitera aquí para evitar cualquier duda.</p> <p>No hay datos de eficacia el segundo año que permitan hacer tal extrapolación. Esto haría más farragoso el informe, no estaría justificado y no aportaría información relevante a la valoración, puesto que este análisis no es el que interesa en la comparación económica real, sino la comparación entre diversos biológicos.</p>
--	--	---