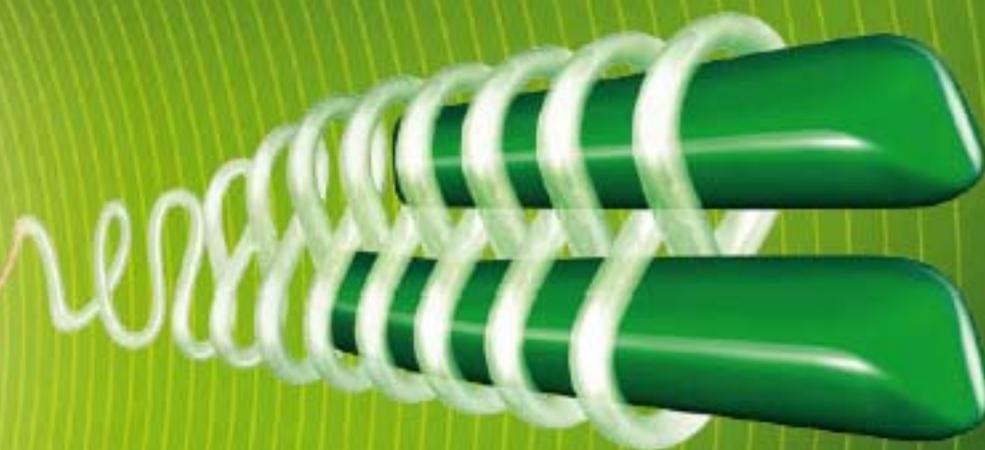


54º CONGRESO NACIONAL DE LA SEFH

# SIMPOSIO UCB PHARMA



Innovación en el diseño de terapias biológicas  
para el tratamiento de la Artritis Reumatoide



The next generation biopharma leader

*Resultados de eficacia, seguridad y  
calidad de vida de certolizumab pegol  
en el tratamiento de la artritis reumatoide*



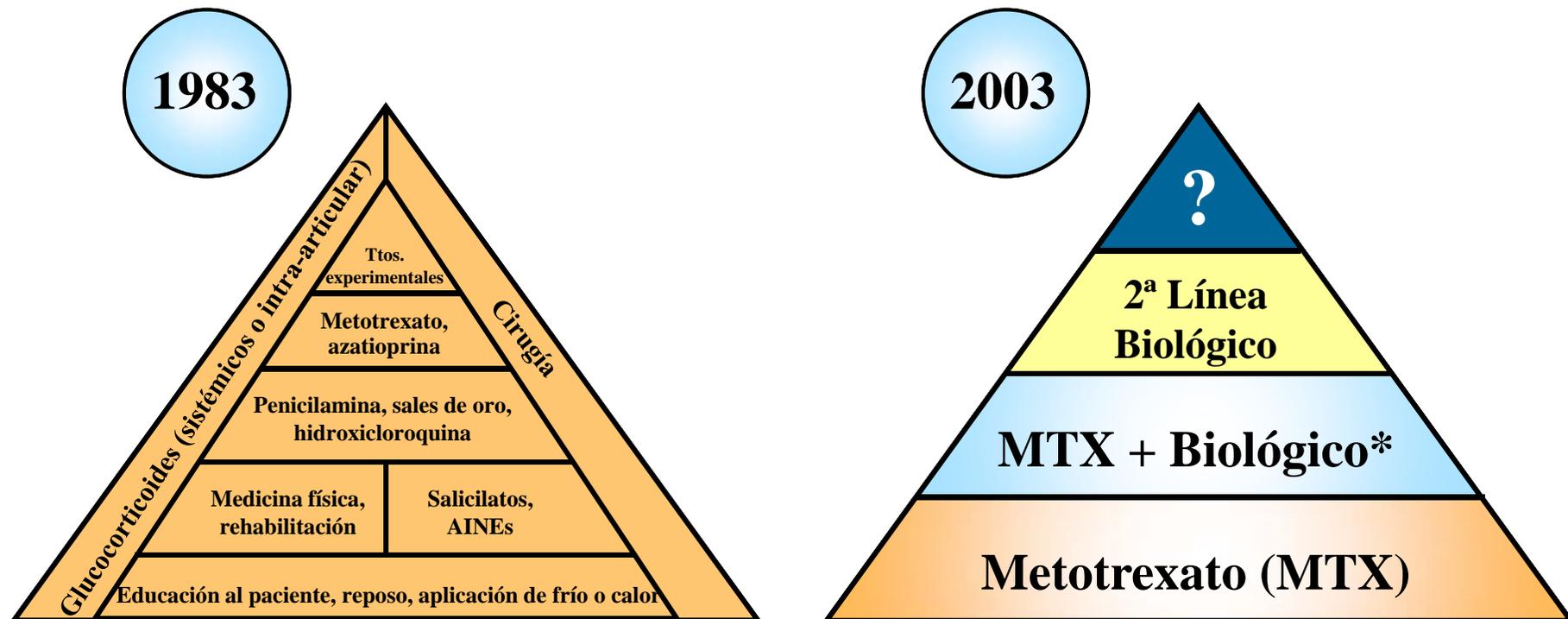
*Prof. A. Domínguez-Gil Hurlé  
Hospital Universitario de Salamanca  
Jefe del Servicio de Farmacia*

*e-mail: [adgh@usal.es](mailto:adgh@usal.es)*

*Zaragoza, 23 de Septiembre de 2009*



# Pirámides del tratamiento de la artritis reumatoide (1983-2003)



\*cambio de anti-TNF, dosis o intervalo



Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)  
Vol. 59, No. 6, June 15, 2008, pp 762–784  
DOI 10.1002/art.23721  
© 2008, American College of Rheumatology

SPECIAL ARTICLE

## American College of Rheumatology 2008 Recommendations for the Use of Nonbiologic and Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis

KENNETH G. SAAG,<sup>1</sup> GIM GEE TENG,<sup>1</sup> NIVEDITA M. PATKAR,<sup>1</sup> JEREMY ANUNTIYO,<sup>2</sup>  
CATHERINE FINNEY,<sup>2</sup> JEFFREY R. CURTIS,<sup>1</sup> HAROLD E. PAULUS,<sup>2</sup> AMY MUDANO,<sup>1</sup> MARIA PISU,<sup>1</sup>  
MARY ELKINS-MELTON,<sup>1</sup> RYAN OUTMAN,<sup>1</sup> JEROAN J. ALLISON,<sup>1</sup> MARIA SUAREZ ALMAZOR,<sup>3</sup>  
S. LOUIS BRIDGES, JR.,<sup>1</sup> W. WINN CHATHAM,<sup>1</sup> MARC HOCHBERG,<sup>4</sup> CATHERINE MACLEAN,<sup>5</sup>  
TED MIKULS,<sup>6</sup> LARRY W. MORELAND,<sup>7</sup> JAMES O'DELL,<sup>5</sup> ANTHONY M. TURKIEWICZ,<sup>1</sup> AND  
DANIEL E. FURST<sup>2</sup>

*Guidelines and recommendations developed and/or endorsed by the American College of Rheumatology (ACR) are intended to provide guidance for particular patterns of practice and not to dictate the care of a particular patient. The ACR considers adherence to these guidelines and recommendations to be voluntary, with the ultimate determination regarding their application to be made by the physician in light of each patient's individual circumstances. Guidelines and recommendations are intended to promote beneficial or desirable outcomes but cannot guarantee any specific outcome. Guidelines and recommendations developed or endorsed by the ACR are subject to periodic revision as warranted by the evolution of medical knowledge, technology, and practice.*

**Se promueve el uso precoz de un anti-TNF + metotrexato en pacientes  
que cumplan criterios que predican un mal pronóstico**

*“Tratar ahora y no más tarde”*



# **Artritis reumatoide: objetivos del tratamiento**

---

- 1. Reducir el dolor y la inflamación.**
- 2. Favorecer la corrección postural.**
- 3. Conservar y mejorar la movilidad articular.**
- 4. Prevenir deformidades.**
- 5. Aumentar la capacidad respiratoria.**
- 6. Mejorar la movilidad.**
- 7. Promover el apoyo psicológico.**
- 8. Facilitar la reincorporación socio-laboral.**

 ...todo comenzó en una representación de  
ópera en Berlín hace 100 años

---



**El cazador furtivo (Der Freischütz) – Carl María von Weber (1821)**

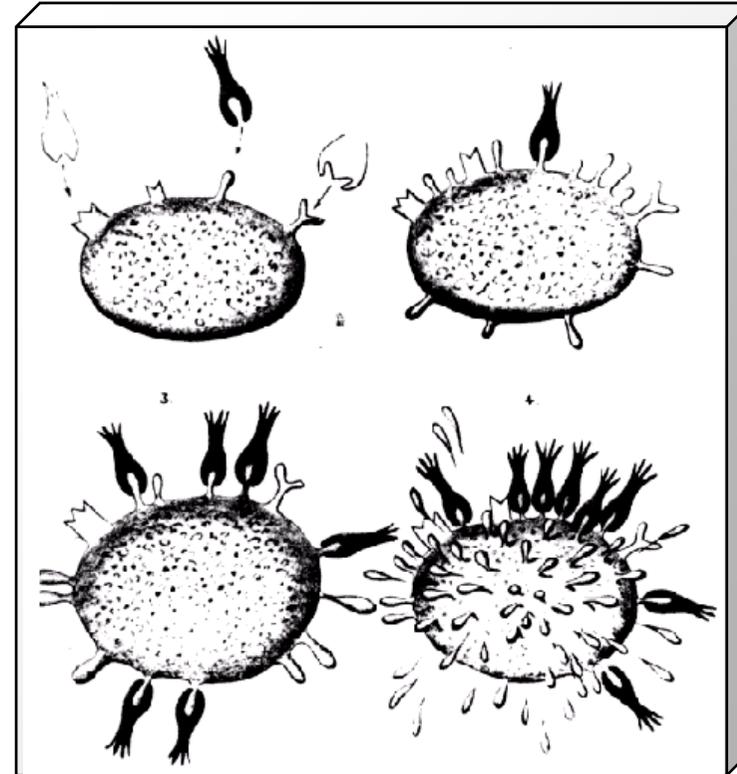


# Diagramas de Paul Ehrlich que anticipan el concepto de “Bala Mágica”

---

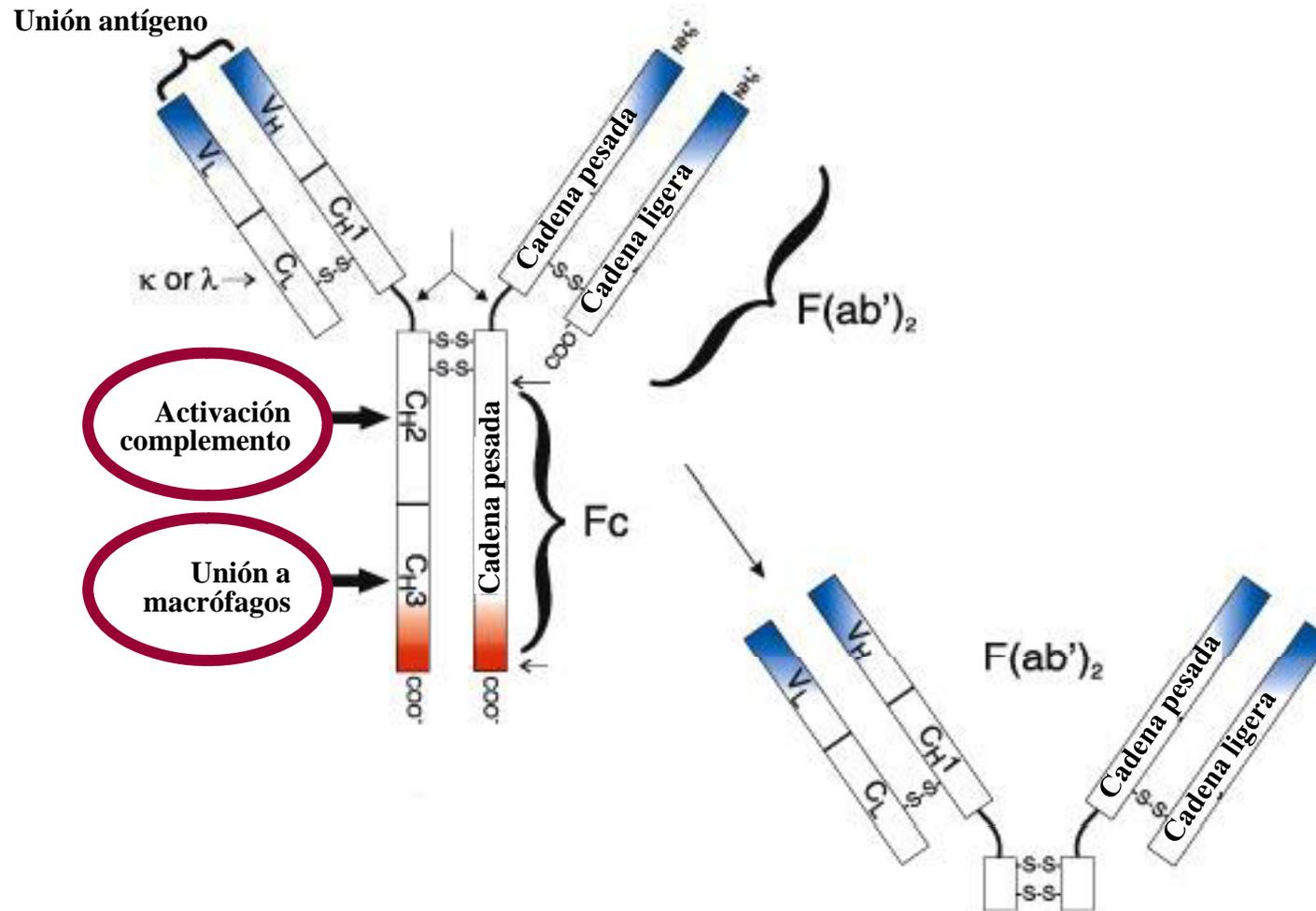


**Paul Ehrlich (1854-1915)**



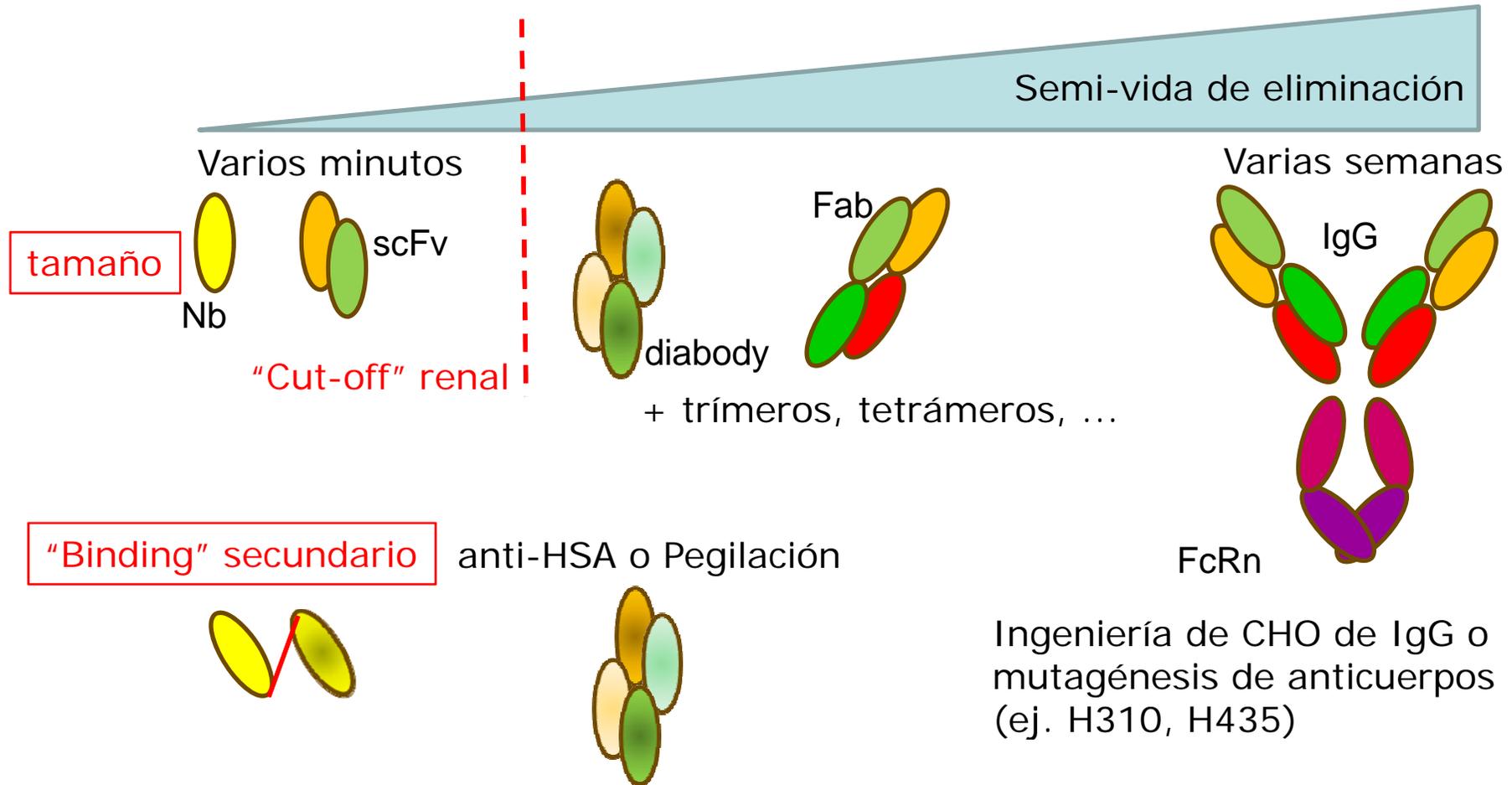


# Ingeniería de anticuerpos: supresión de Fc



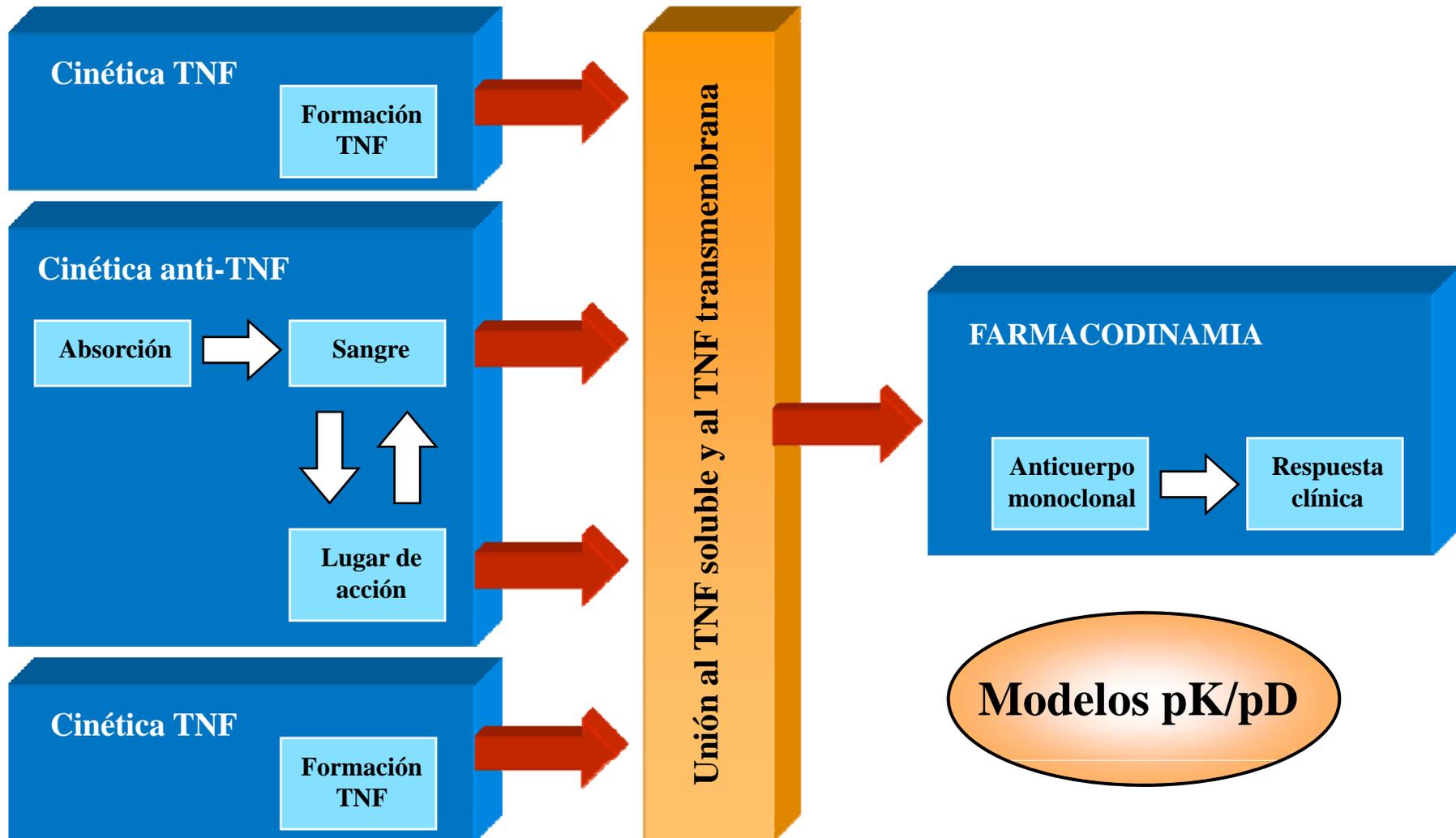


# Aclaramiento de Nanobodies® vs anticuerpos



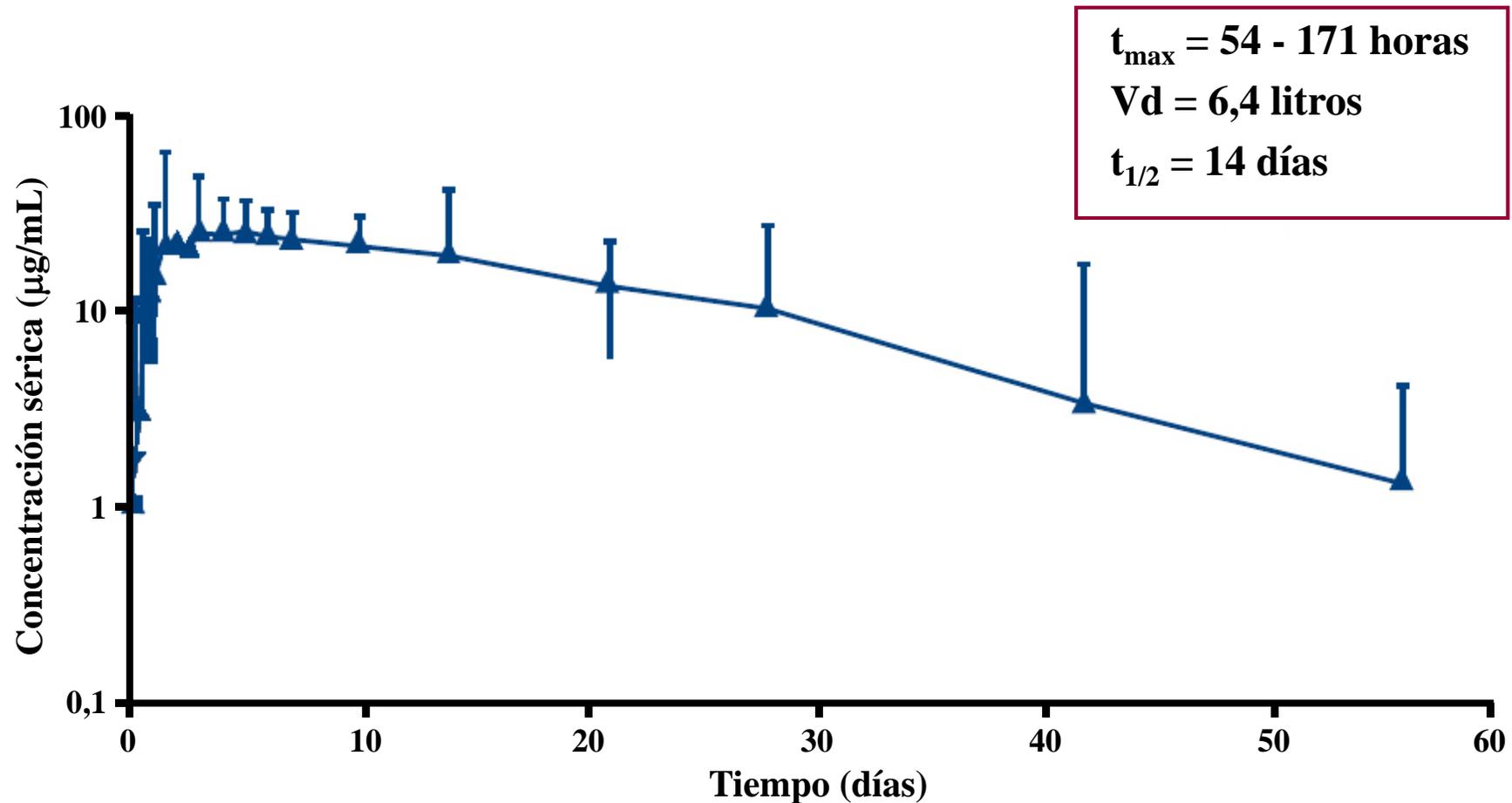


# Farmacocinética-Farmacodinamia anti-TNF alfa





# Farmacocinética de certolizumab pegol (D = 200 mg) (vía SC)



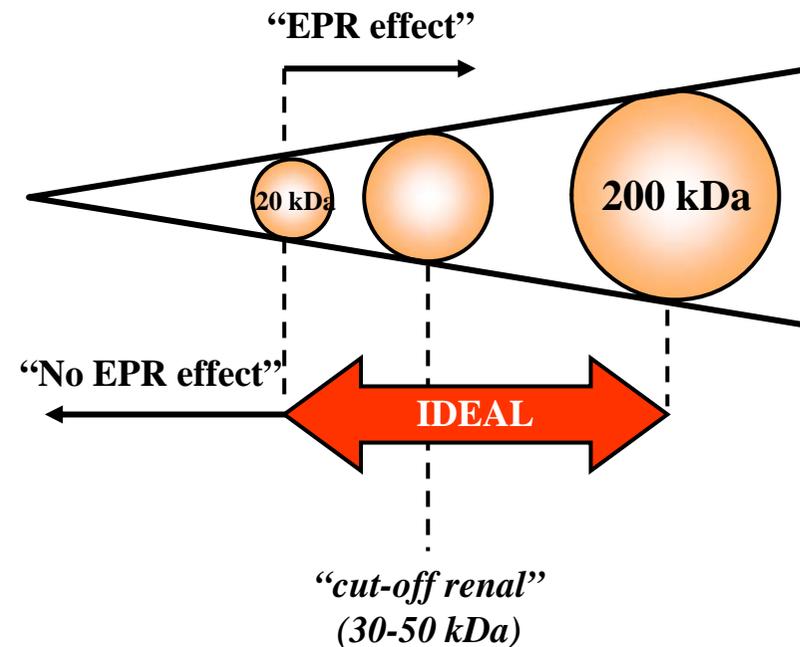
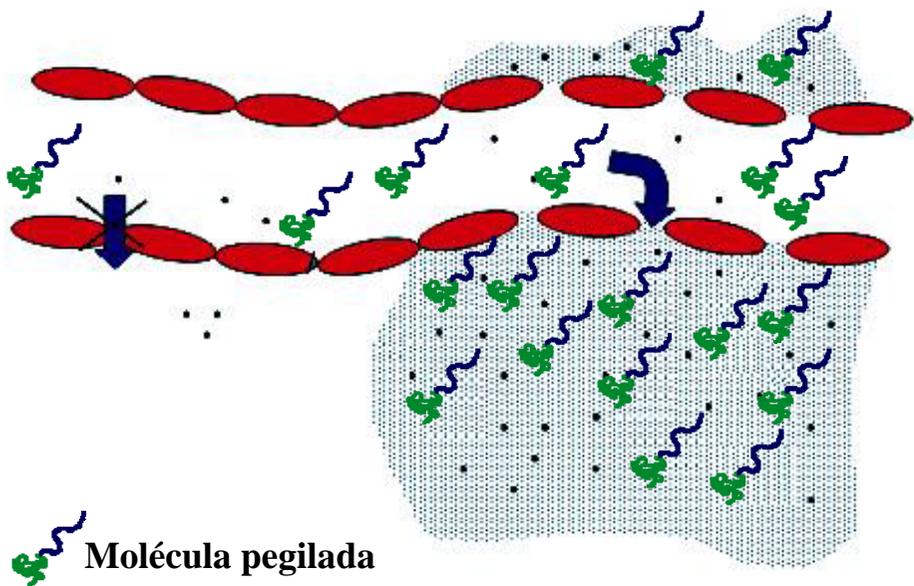
La pegilación reduce el aclaramiento plasmático y facilita el acceso a los tejidos inflamados



# “Enhanced vascular permeability and retention effect” (EPR)

“La mayor exposición del certolizumab pegol en el lugar de la inflamación en relación a otros anti-TNF no pegilados puede ser una importante consideración terapéutica”

Palframan R, 2009



Los conjugados poliméricos hidrófilos aumentan la permeabilidad y el tiempo de retención extravascular



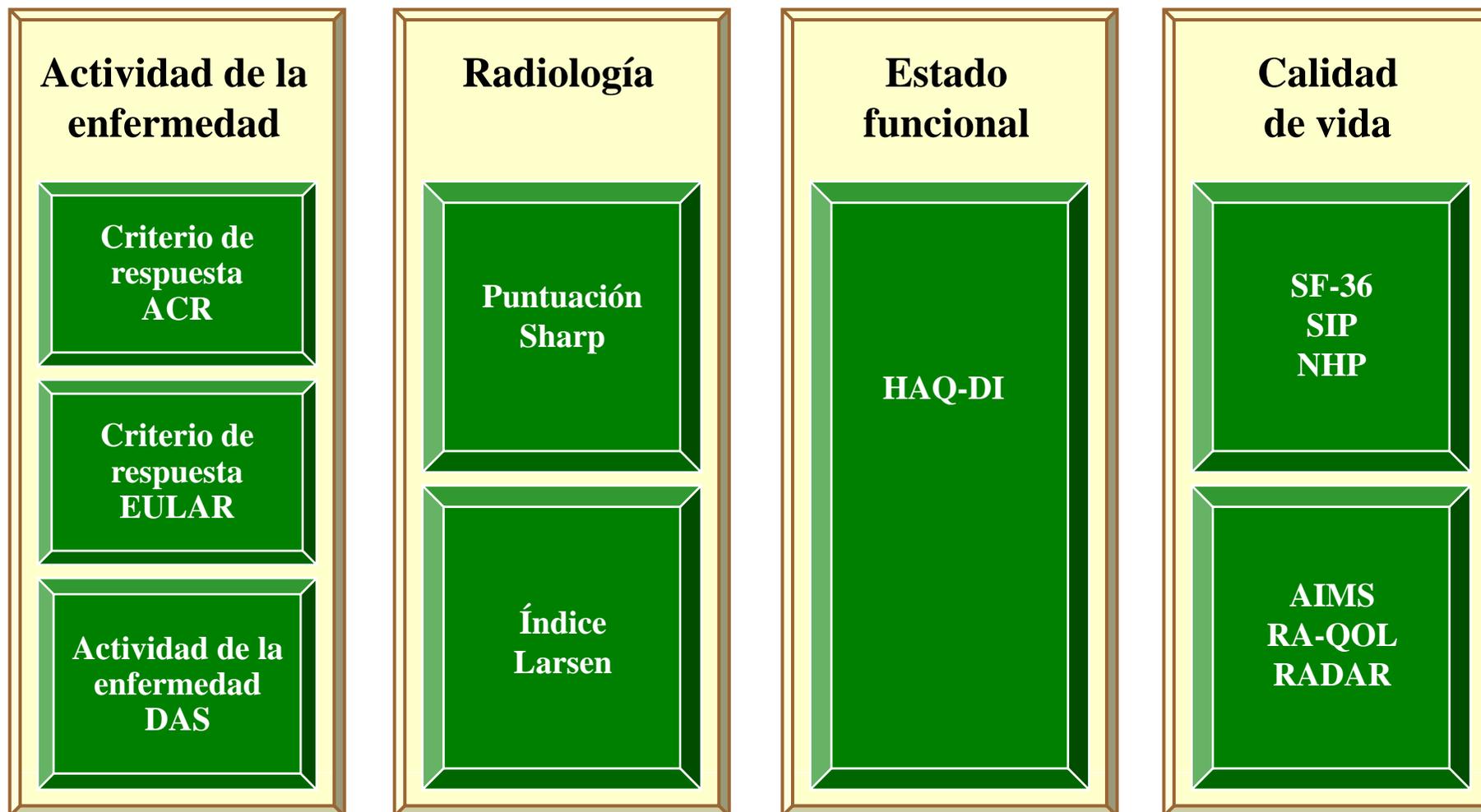
- **Certolizumab pegol es el primer anti-TNF desprovisto de la región Fc, formado por un fragmento Fab pegilado de un anticuerpo monoclonal humano e indicado en el tratamiento de la artritis reumatoide.**
- **La pegilación consiste en dos cadenas de 20 kDa de polietilenglicol que reduce su aclaramiento con una semi-vida de eliminación de 14 días. Ello permite ampliar el intervalo posológico y mejorar la dosificación.**
- **Certolizumab pegol accede más a los tejidos inflamados que los anticuerpos anti-TNF como adalimumab e infliximab. La mayor penetración y retención tisular es consecuencia de la pegilación.**
- **Certolizumab pegol, a diferencia de otros anti-TNF, presenta el denominado “enhanced vascular permeability and retention (EPR) effect”.**



*La artritis reumatoide es una enfermedad sistémica crónica, progresiva y discapacitante que lleva asociada una alta morbimortalidad. Provoca un deterioro en la calidad de vida de los pacientes y un alto impacto económico en términos de costes directos y pérdida de productividad*



# Eficacia del tratamiento de la artritis reumatoide



ACR20 es el criterio más utilizado en los ensayos clínicos

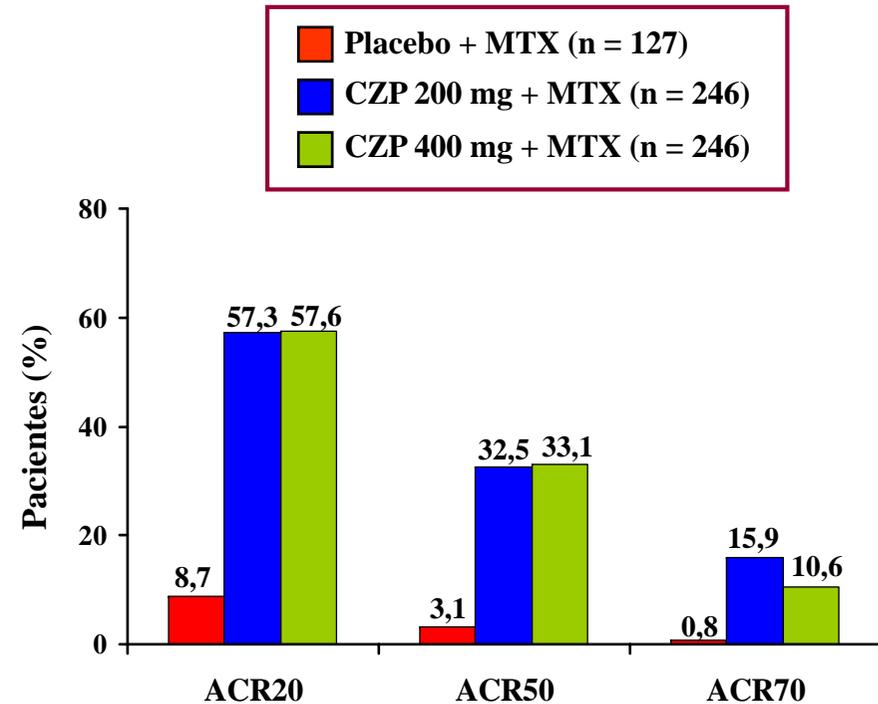
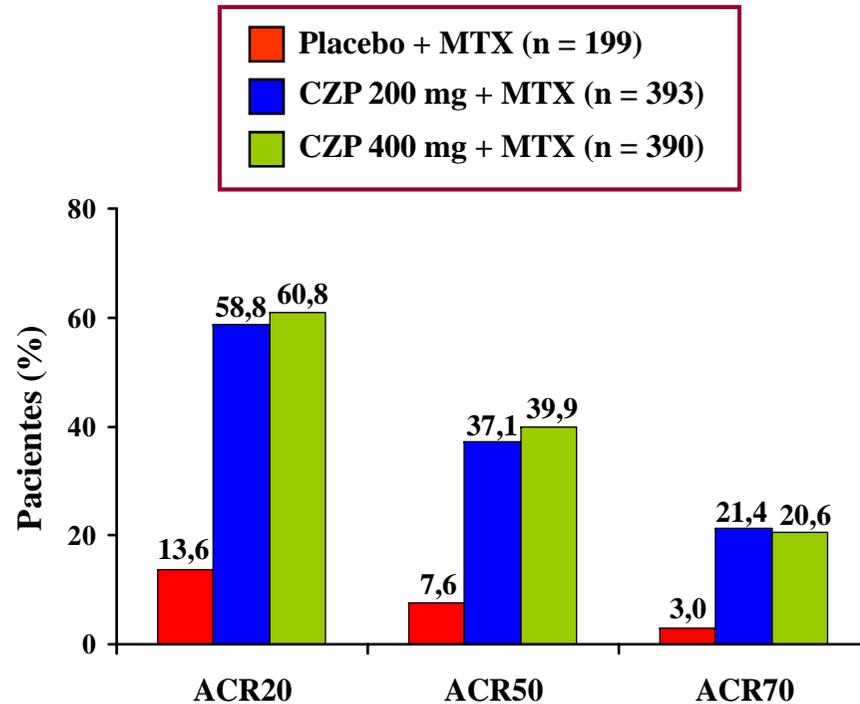


# Eficacia de certolizumab pegol\*: ensayos clínicos (I)

## TERAPIA COMBINADA

### RAPID 1

### RAPID 2



RAPID 1,2: *Rheumatoid Arthritis Prevention of structural Damage*

FAST 4 WARD: *eFicAcy and Safety of cerTolizumab pegol-4 Weekly dosAge in RheumatoiD arthritis*

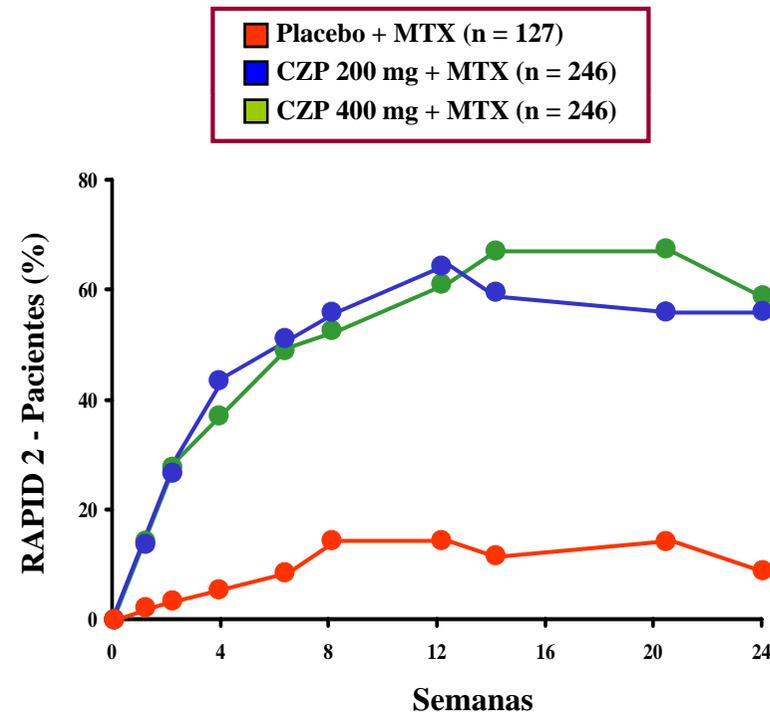
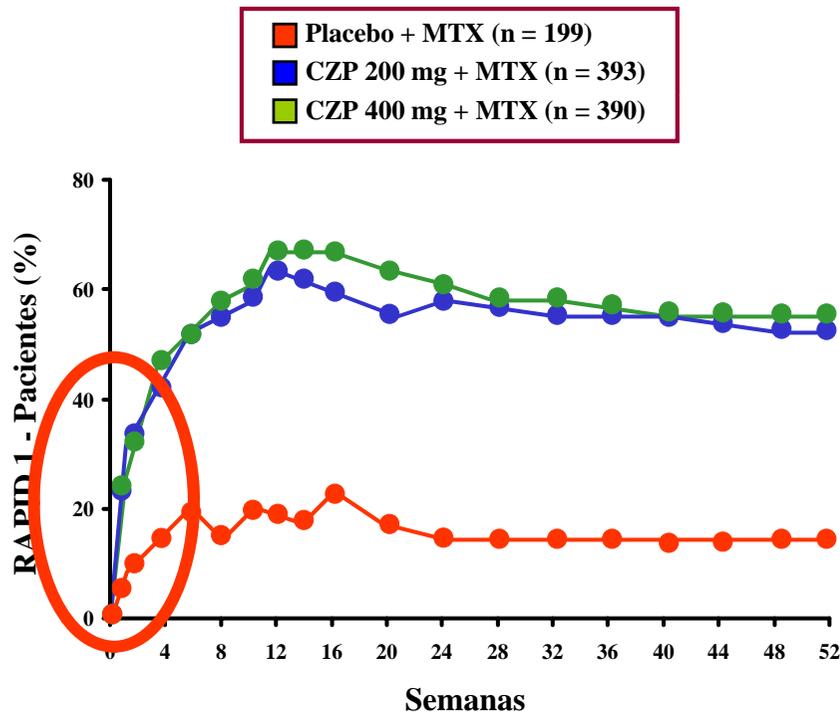
\*Eficacia del tratamiento en la semana 24

Mease PJ, 2009



# Eficacia de certolizumab pegol\*: ensayos clínicos (II)

## TERAPIA COMBINADA



\*Eficacia del tratamiento en la semana 24



# Certolizumab pegol presenta un efecto rápido y sostenido

	Semana 1		Semana 4		Semana 12	
	Placebo (n=199)	CZP 200 mg (n=393)	Placebo (n=199)	CZP 200 mg (n=393)	Placebo (n=199)	CZP 200 mg (n=393)
<b><u>% cambio situación basal</u></b>						
articulaciones tumefactas	-4,5	-18,2	-10,3	-37,3	-10,7	-56,7
articulaciones dolorosas	-6,7	-18,9	-11,4	-36,2	-10,8	-52,6
valoración global del médico	-3,3	-19,0	-9,4	-35,2	-11,8	-49,7
valoración global del paciente	-2,9	-12,9	-6,5	-10,4	-4,9	-38,3
valoración del dolor por el paciente	-1,0	-20,6	-5,0	-26,6	-4,8	-38,2
HAQ-DI	-2,4	-13,5	-5,4	-21,5	-8,2	-30,4
<b>Relación al valor basal media geométrica (CV)</b>						
ESR	0,96	0,73	0,90	0,59	0,84	0,53
CRP	1,01	0,35	0,97	0,44	0,87	0,45

ESR: velocidad de sedimentación globular

CRP: proteína C reactiva

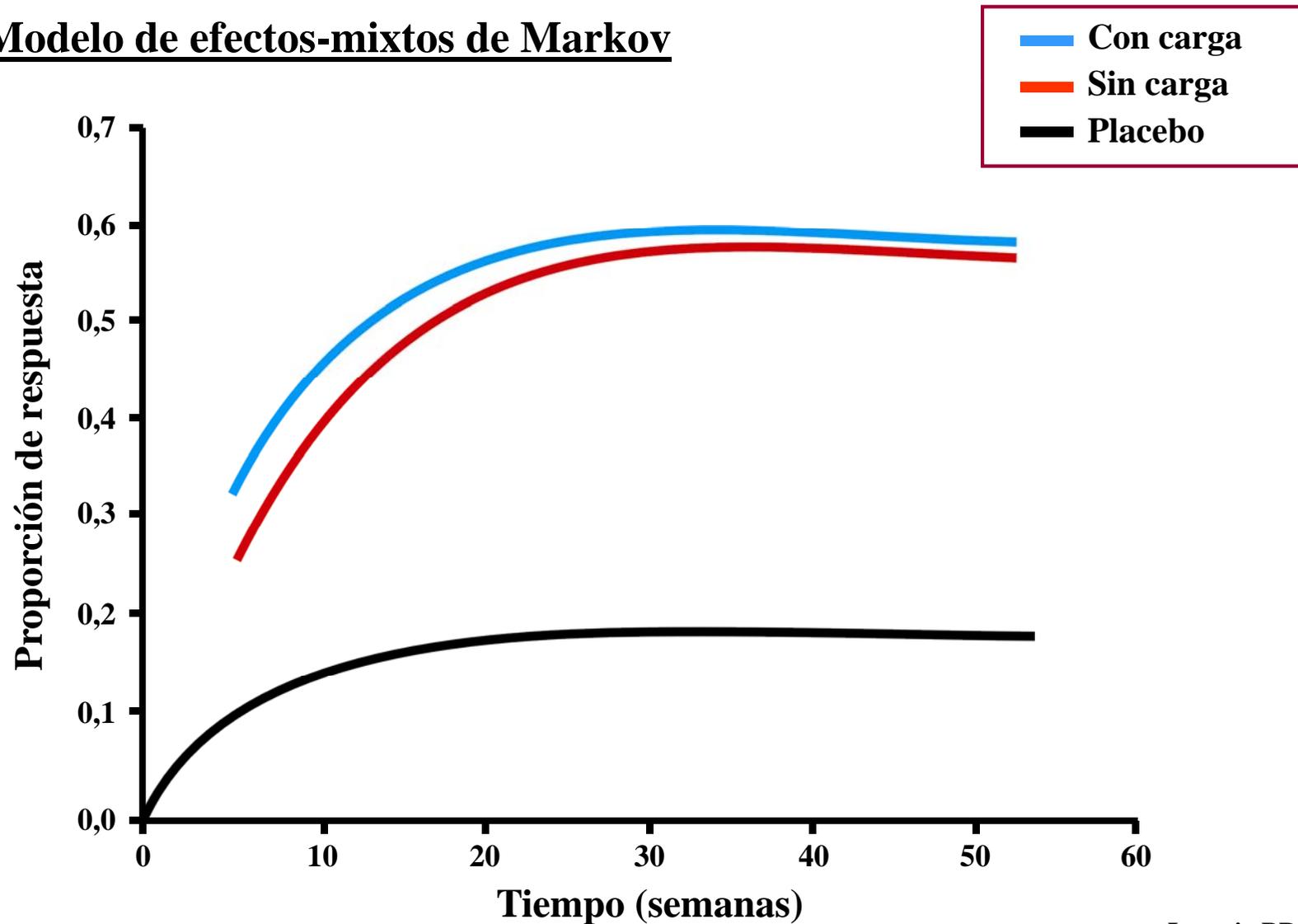
CZP: certolizumab pegol

Keystone E, 2008



# Simulación de exposición-respuesta (ACR20) de certolizumab pegol en el tratamiento de la artritis reumatoide

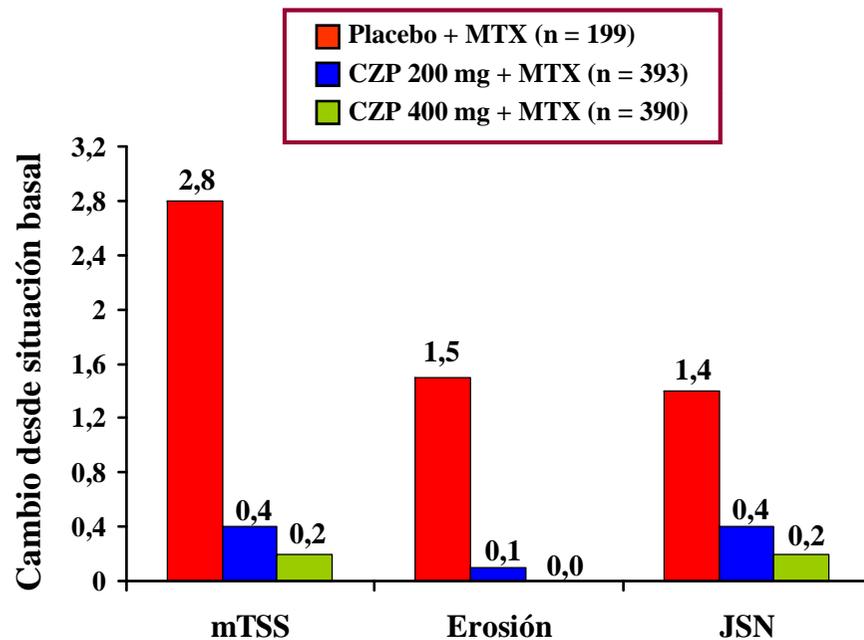
## Modelo de efectos-mixtos de Markov



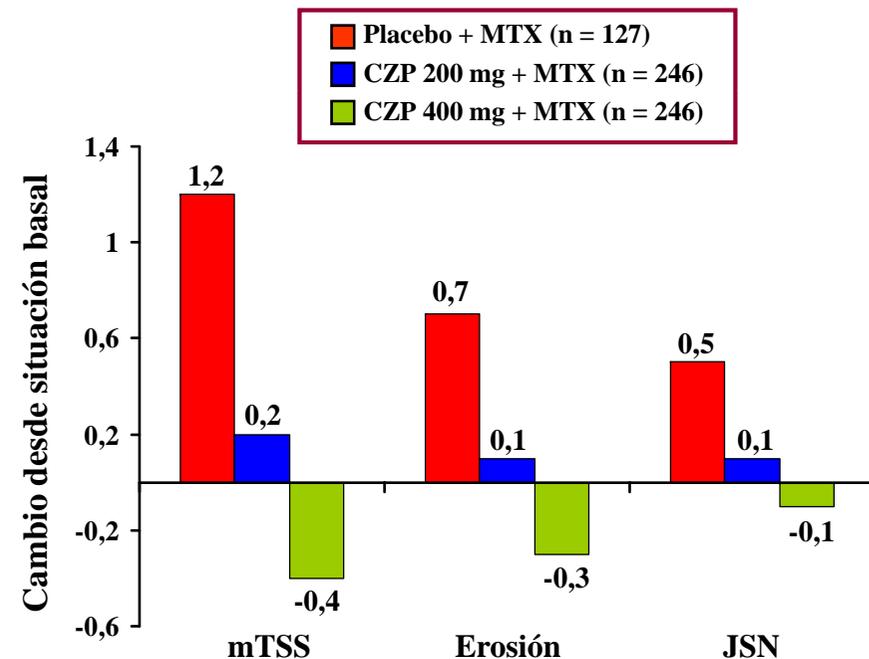


# Certolizumab pegol: inhibición de la progresión radiológica del daño estructural

Rapid 1 (semana 52)



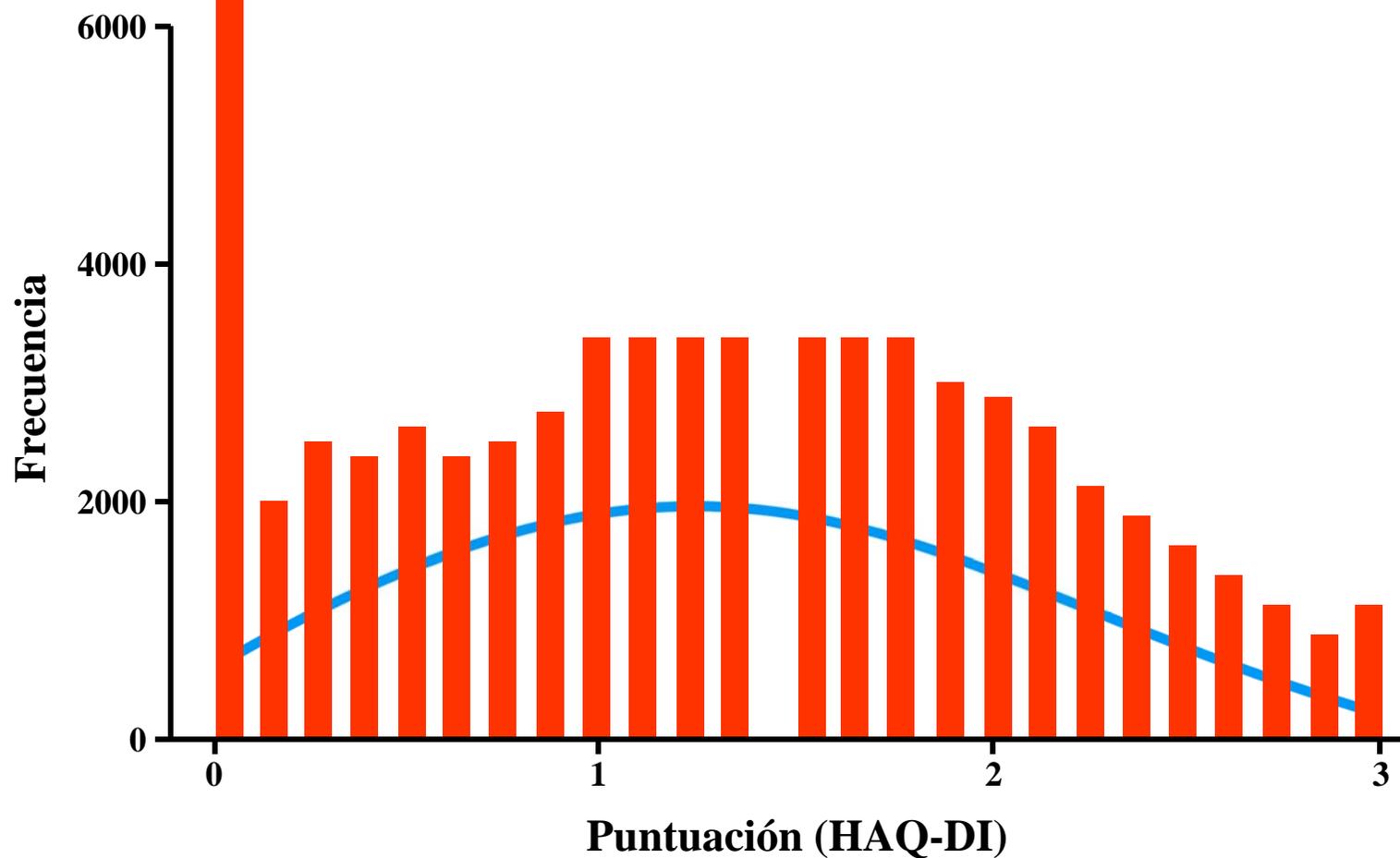
Rapid 2 (semana 24)



La radiología es considerada el “gold standard” para valorar la progresión del daño estructural



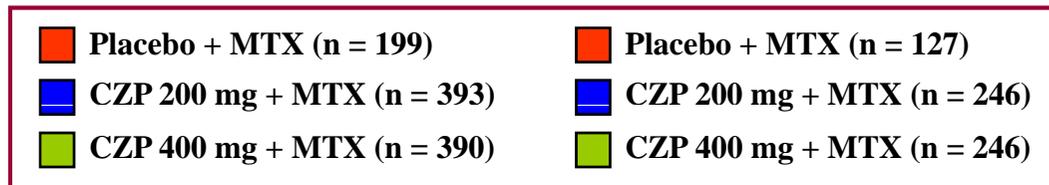
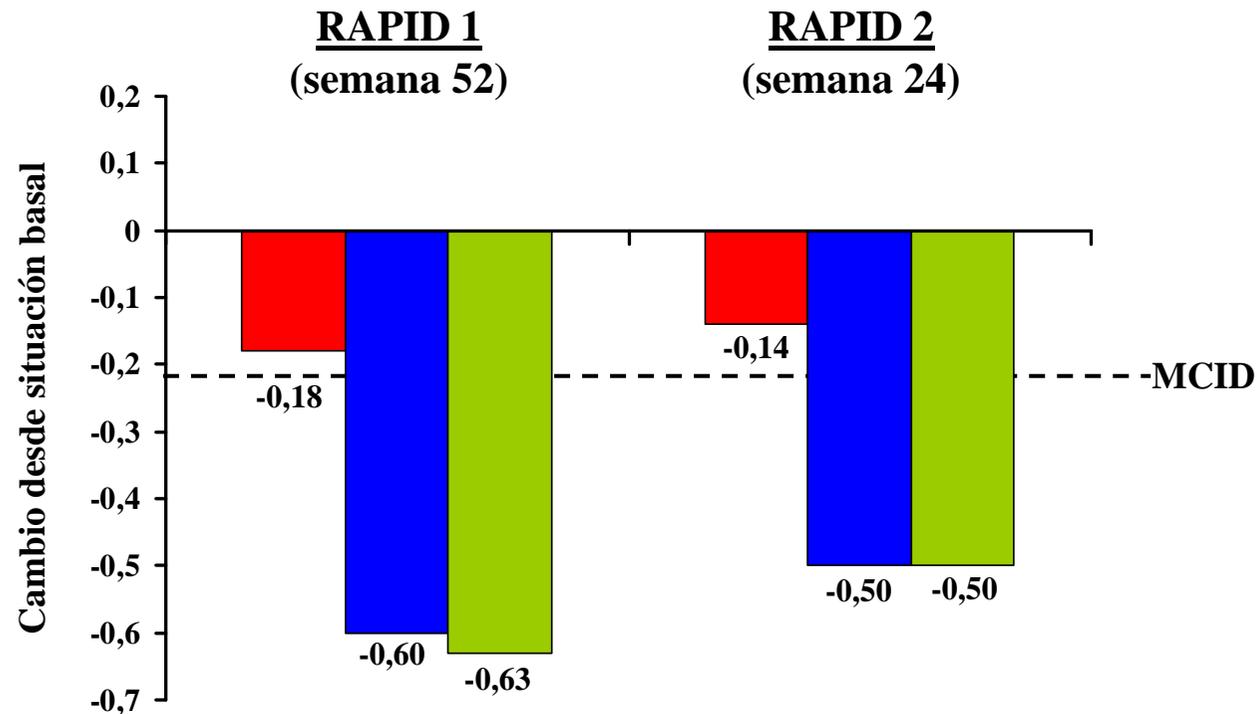
# Distribución de incapacidad en artritis reumatoide (n=64.647)

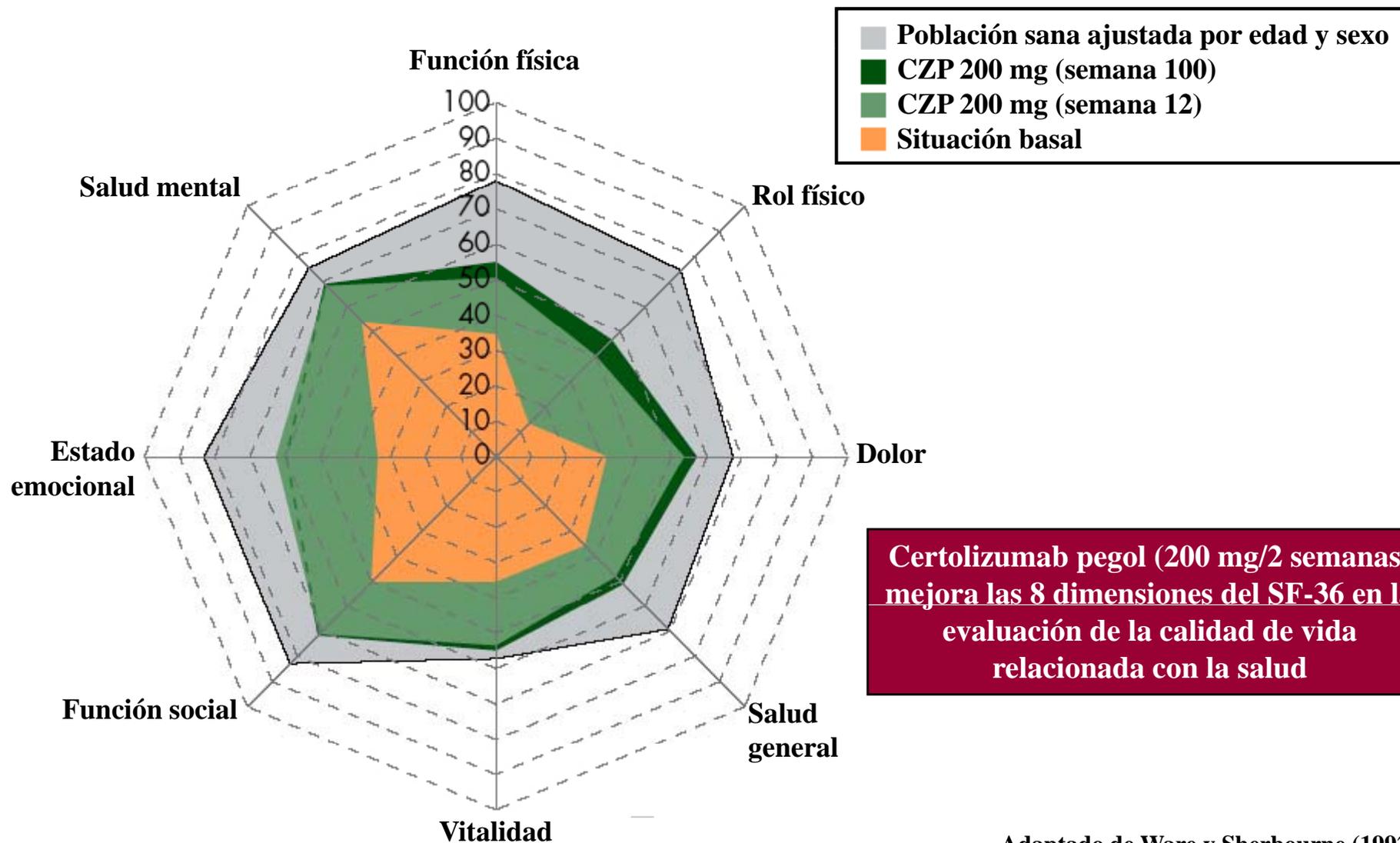




# Certolizumab pegol: mejora de la funcionalidad física

## HAQ-DI (terapia combinada)





Adaptado de Ware y Sherbourne (1992)



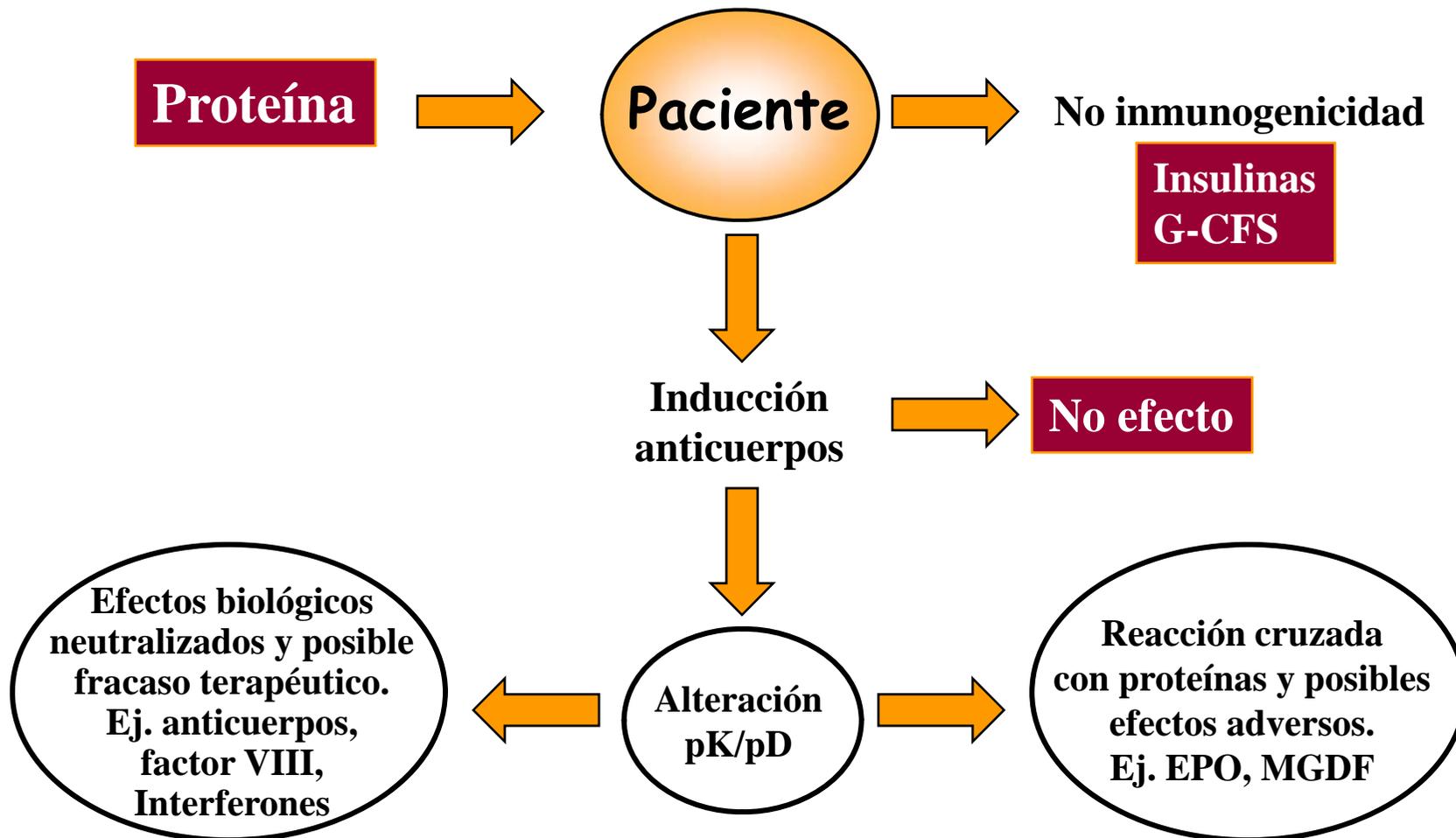
# Eficacia de certolizumab pegol en la artritis reumatoide

---

- 1. Certolizumab pegol más MTX reduce significativamente los signos y síntomas de la artritis reumatoide e inhibe la progresión del daño articular en pacientes que no responden adecuadamente al tratamiento con MTX.**
- 2. Los beneficios clínicos del certolizumab pegol se manifiestan desde el inicio del tratamiento ya que una proporción significativa de pacientes alcanza la respuesta ACR20 después de una semana desde el inicio de la terapia.**
- 3. La respuesta del certolizumab pegol (ACR20, ACR50 y ACR70) se mantiene en el tiempo al menos 52 semanas.**
- 4. Certolizumab pegol se asocia, de acuerdo con los resultados de los ensayos clínicos, con una baja incidencia de discontinuación del tratamiento (5,3 por 100 pacientes-año).**
- 5. La mayor exposición en la “diana farmacológica” en relación a otros anti-TNF puede ser responsable de la rapidez en la respuesta y de una posible mayor efectividad del tratamiento.**
- 6. Certolizumab pegol mejora todas las dimensiones en la escala de calidad de vida (HAQ-DI y SF-36).**

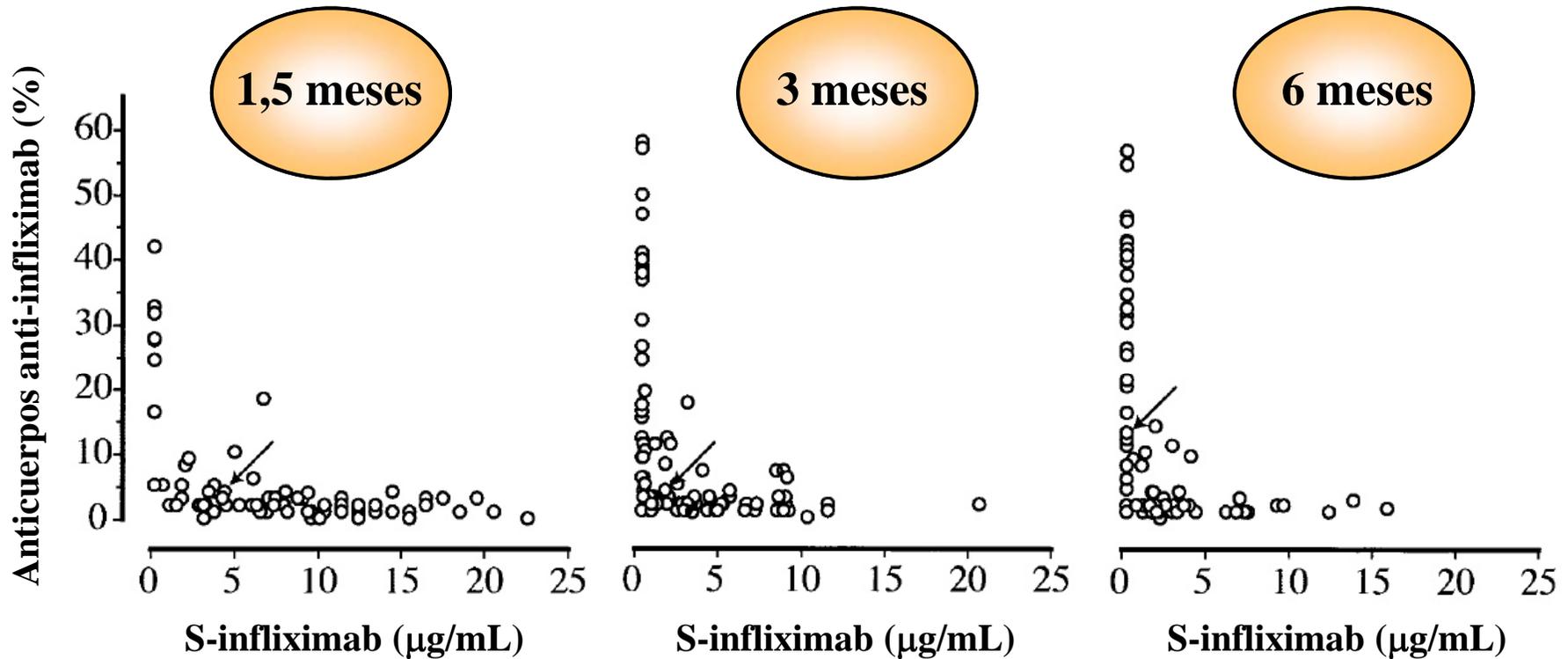


# Inmunogenicidad de proteínas recombinantes



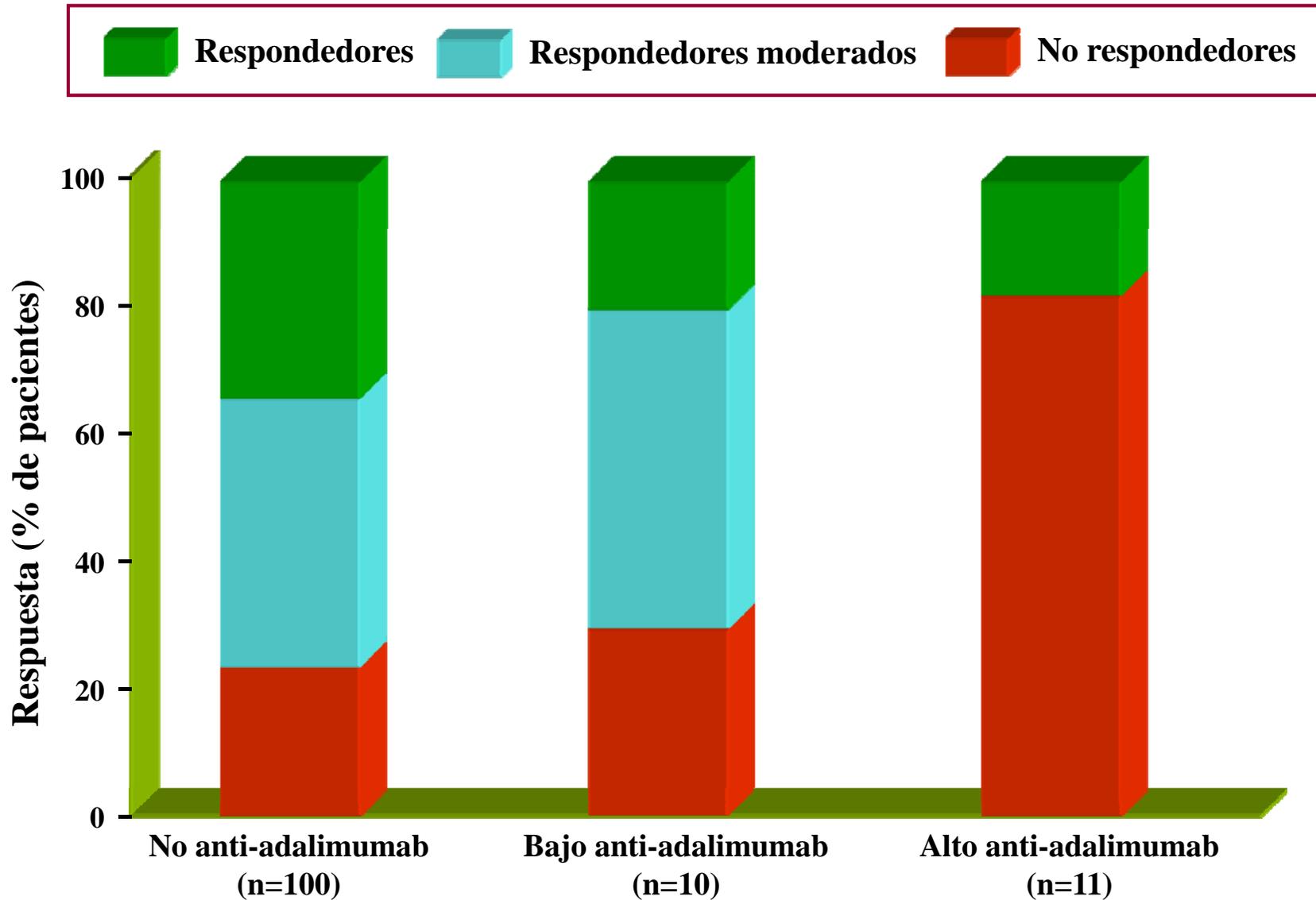


# Desarrollo de anticuerpos anti-infliximab





# Relación respuesta EULAR y anticuerpos anti-adalimumab





# Seguridad del tratamiento con certolizumab pegol

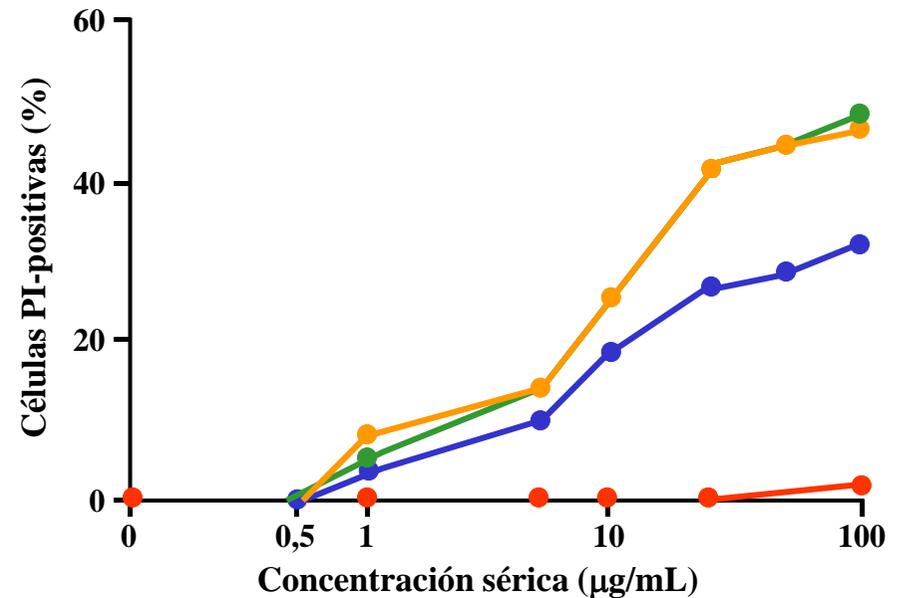
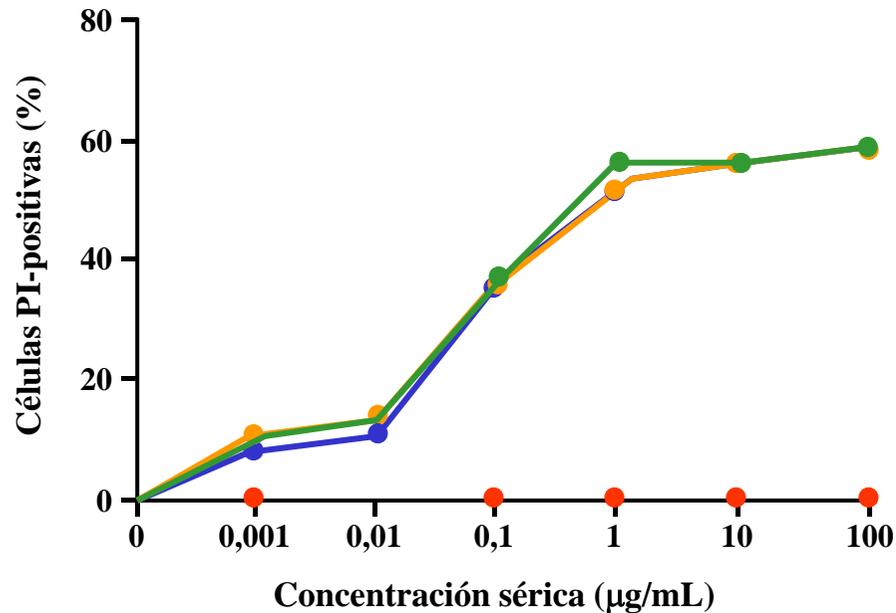
---

- 1. Los fármacos biotecnológicos pueden producir inmunogenicidad. La producción de anticuerpos puede modificar el perfil farmacocinético de la proteína y reducir o anular los efectos terapéuticos.**
- 2. Los anticuerpos a certolizumab pegol se han detectado entre el 5 y el 12% de los pacientes tratados durante 12 meses.**
- 3. Con certolizumab pegol la presencia de anticuerpos no modifica la intensidad y duración de la respuesta.**
- 4. Certolizumab pegol no provoca citotoxicidad dependiente del complemento, que ha sido asociada con la incidencia de infecciones intracelulares.**
- 5. A diferencia de otros agentes anti-TNF, certolizumab pegol no produce citotoxicidad dependiente del anticuerpo, necrosis de neutrófilos o incremento de la apoptosis.**



# Citotoxicidad de diferentes anti-TNF\*

● Etanercept      ● Infliximab  
● Adalimumab    ● Certolizumab pegol



**Certolizumab pegol carece de la región Fc y no puede, por tanto, fijar el complemento**

\*Citotoxicidad dependiente del complemento

Bourne T, 2008



# Mecanismo de acción: propiedades de los anti-TNF

Anti-TNF	TNF	CDC	ADCC	Aumento de células apoptósicas	Inhibición producción citoquinas
Infliximab	Si	Si	Si	Si	Si
Etanercept	Si	Si	Si	Si	No
Adalimumab	Si	Si	Si	Si	Si
<b>Certolizumab pegol</b>	Si	No	No	No	Si

ADCC: citotoxicidad dependiente del anticuerpo  
CDC: citotoxicidad dependiente del complemento

Bourne T, 2008



# Riesgos y precauciones en el uso de anti-TNF en artritis reumatoide

	<b>Adalimumab</b>	<b>Certolizumab pegol</b>	<b>Infliximab</b>
<b>Infecciones graves</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Tuberculosis</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Reactivación hepatitis B</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Uso con anakinra</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	
<b>Efectos neurológicos</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Efectos hematológicos</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Tumores</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Hepatotoxicidad</b>			<b>X</b>
<b>Fallo cardiaco</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Inmunosupresión</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	
<b>Síndrome tipo lupus</b>		<b>X</b>	
<b>Vacunación</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Autoanticuerpos</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Hipersensibilidad</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Alergia a látex</b>	<b>X</b>		
<b>Categoría embarazo</b>	<b>B</b>	<b>B</b>	<b>B</b>
<b>Lactancia</b>	<b>No recomendado</b>	<b>No recomendado</b>	<b>No recomendado</b>



*A pesar de la eficacia demostrada de los anti TNF- $\alpha$ , la respuesta no es óptima en todos los pacientes tratados (20-40%). En algunos pacientes la respuesta es adecuada inicialmente pero disminuye a lo largo del tratamiento. En otros se forman anticuerpos que reducen su eficacia. Algunos no toleran el tratamiento debido a reacción de infusión/inyección. Finalmente, en algunos casos aparecen reacciones adversas como infecciones recurrentes o reacciones cutáneas.*



# Causas de interrupción del tratamiento con inhibidores TNF

---

## ➤ **COMPLICACIONES INFECCIOSAS**

- **Infección grave**
- **Tuberculosis**
- **Infecciones oportunistas**

## ➤ **OTRAS (raras)**

- **Síndrome tipo Lupus**
- **Enfermedad desmielinizante**
- **Linfomas**
- **Insuficiencia cardiaca**
- **Vasculitis**

## ➤ **ANTICUERPOS ANTIQUIMÉRICOS HUMANOS (HACA)**

## ➤ **FRACASO EN LA RESPUESTA CLÍNICA**



# Impacto económico de la artritis reumatoide

---

- Las enfermedades reumáticas están consideradas el segundo grupo de más alto coste, después de las enfermedades cardiovasculares (Fautrel B, 2002).
- Los costes indirectos son muy elevados: 35% de los pacientes con incapacidad laboral a los 10 años (50% menos que en 1987) (Arthritis Rheumatism, 2008).
- El dolor (mm/VAS) y el factor reumatoide (Rose-Waaler/UI/mL) son buenos predictores de los costes totales de la AR (Flipon E, 2009).
- El *Stanford Health Assessment Questionnaire* (HAQ) a los 6 meses es útil para predecir los costes indirectos asociados a la pérdida de productividad (Pnolakka K, 2009).
- El coste de biológicos en artritis reumatoide 16.010-20.000 \$/año (Nurmohamed MT, 2005).



## VIEWPOINT

[www.nature.com/clinicalpractice/rheum](http://www.nature.com/clinicalpractice/rheum)

# NICE guidelines on anti-tumor necrosis factor therapy for RA

David L Scott\* and Sophia Steer

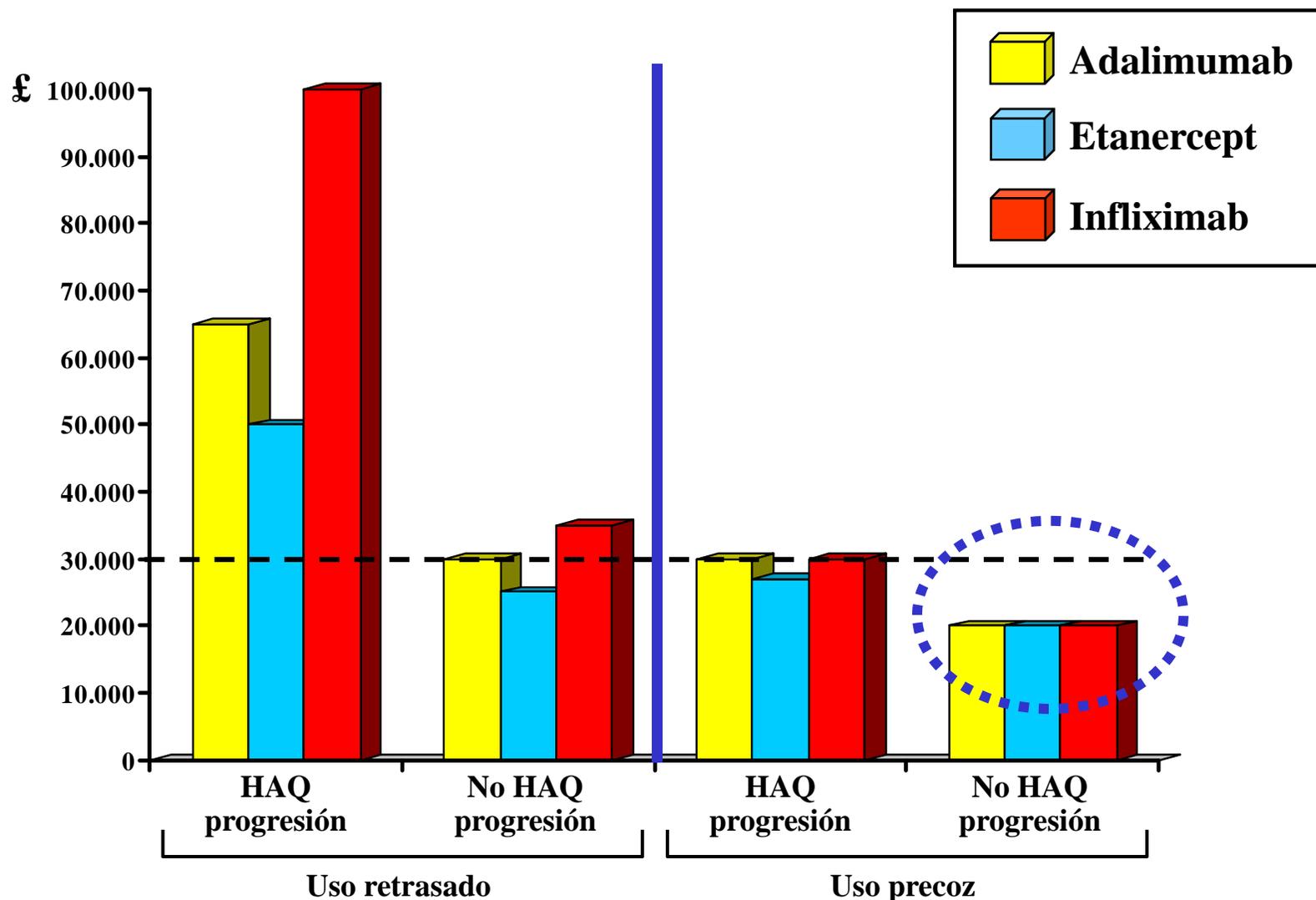
*DL Scott is Professor of Clinical Rheumatology and Honorary Consultant Rheumatologist, and S Steer is a recently appointed Consultant Rheumatologist at King's College Hospital, London, UK.*

The UK National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) utilizes the available evidence to provide guidance on the efficacy and cost-effectiveness of existing health technologies. NICE advisors decide that a technology is of value to society when its cost falls beneath a certain threshold—conventionally under £30,000 (approximately \$50,000) per quality-adjusted life year. NICE can work only with the available evidence. In many cases, this evidence is neither good

anti-TNF therapy is likely to be less cost-effective in patients with low levels of disease activity than in those with increased disease activity.<sup>5,6</sup> Furthermore, there is some evidence that intensive use of conventional DMARDs in early RA has similar efficacy to TNF inhibitors administered with methotrexate. This rationale was confirmed in the only head-to-head trial of TNF inhibitors and intensive conventional treatment, which showed comparability between these

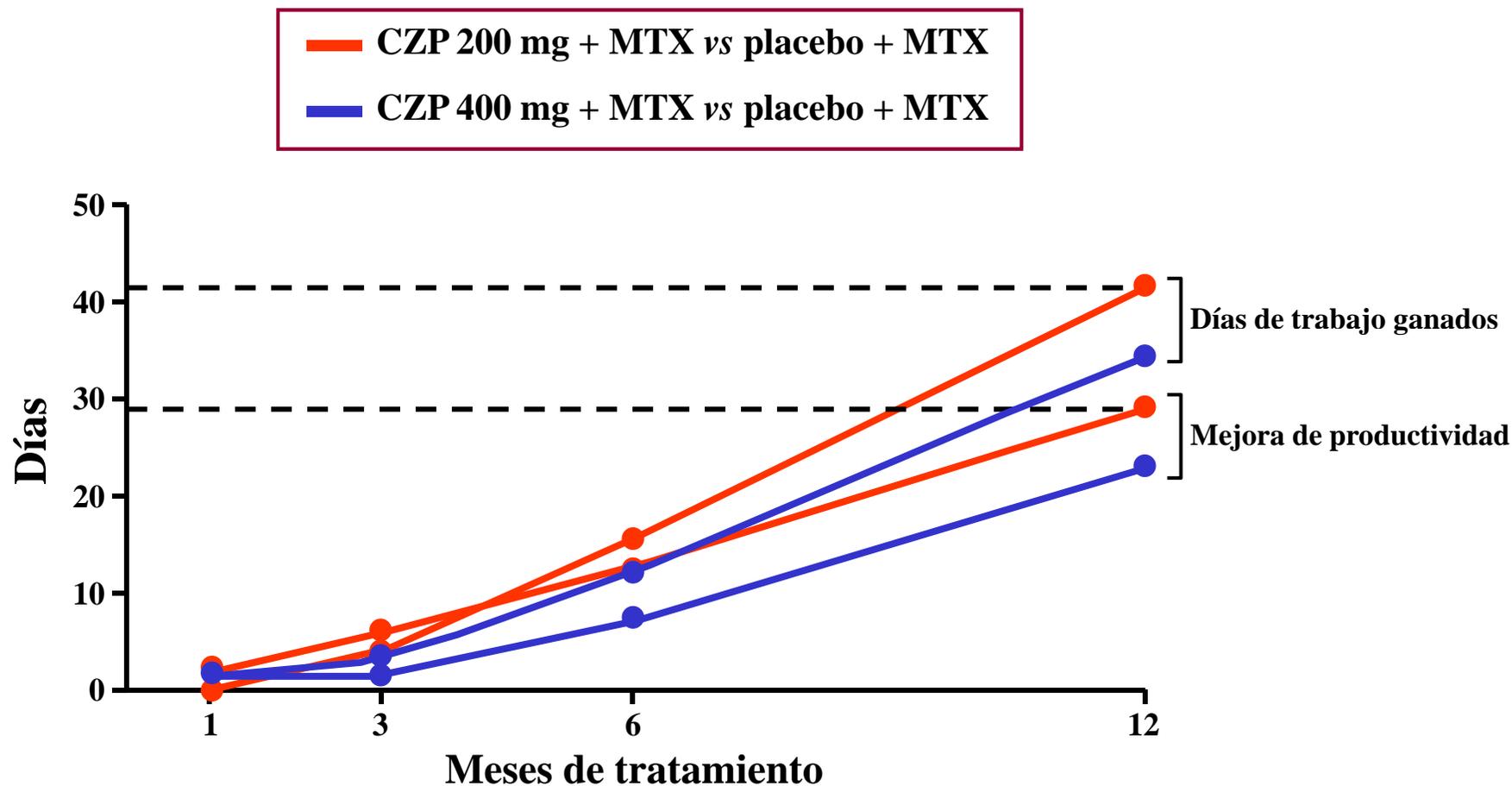


# Coste-efectividad de anti-TNF después del fracaso terapéutico con dos DAME en combinación con metotrexato (procedentes análisis del NICE)





# Mejora de productividad en el tratamiento con certolizumab pegol (WPS-RA)\*

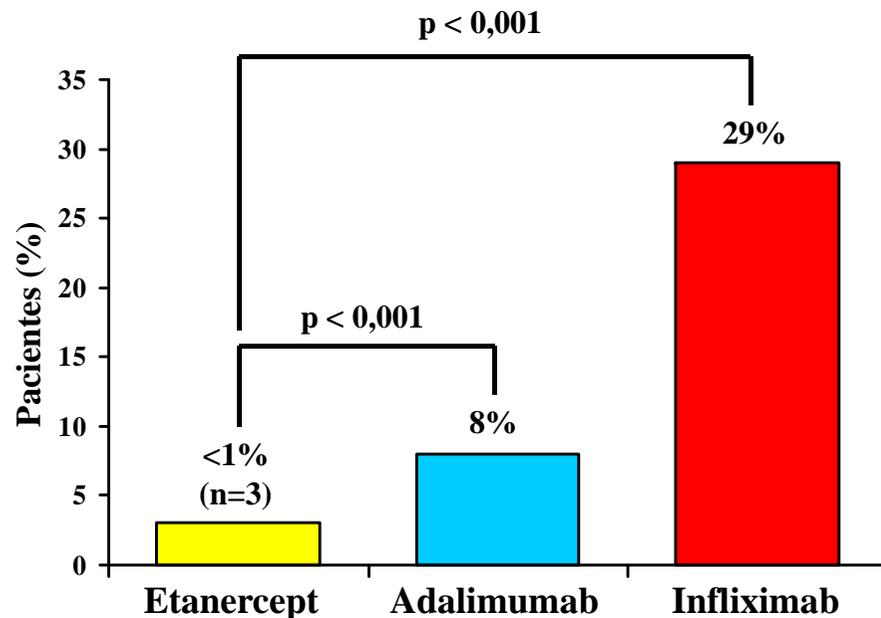


\*WPS-RA: *Work Productivity Survey* específico para AR.  
RAPID 1 (n=982), RAPID 2 (n=619)

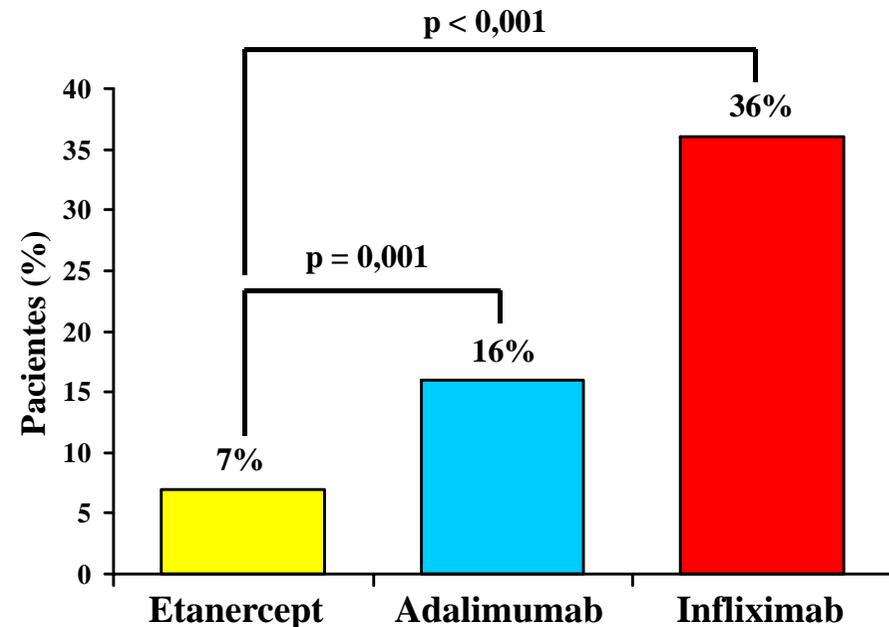


# Uso de anti-TNF en el “mundo real”

## Escalado de dosis a los 12 meses



## Escalado de dosis secundario a los 12 meses



**Estudio DART (Drug Utilization and Dosis Patterns Assessment: a retrospective observational study of subjects treated for rheumatoid arthritis). Am Rheum Dis 2008; 67 (Supl 11): 330**



# ¡La remisión es posible!

*“La remisión de la artritis reumatoide es un objetivo real y accesible que está relacionado con el resultado terapéutico a largo plazo, pero su consecución depende de la administración de tratamientos eficaces en fases precoces de la enfermedad y en mantener un control estricto de la actividad y la progresión de la lesión articular”*

**Eular 2008**

**Congreso Europeo de Reumatología**



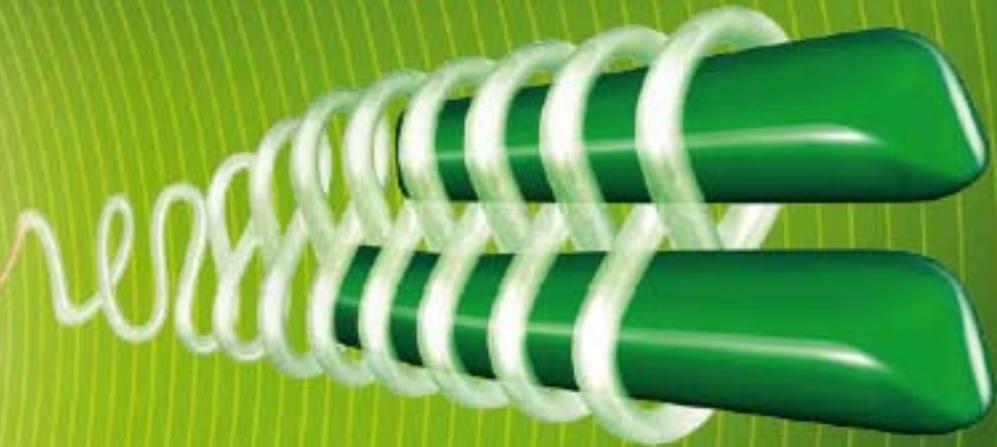
*Muchas gracias por  
vuestra atención*

---

*Solicitud de copias de esta presentación en:  
[adgh@usal.es](mailto:adgh@usal.es)*

54º CONGRESO NACIONAL DE LA SEFH

# SIMPOSIO UCB PHARMA



Innovación en el diseño de terapias biológicas  
para el tratamiento de la Artritis Reumatoide



The next generation biopharma leader

Nota: Certolizumab pegol es un producto no comercializado en España