

No debe administrarse en casos de insuficiencia cardiaca de moderada a grave (clases III/IV según la clasificación de la NYHA)

Es preciso evaluar cuidadosamente su administración en pacientes con antecedentes de neoplasia sólida o del sistema hematológico y al considerar la continuación del tratamiento en pacientes que desarrollan una neoplasia.

Se debe tener precaución cuando se utilice en pacientes con EPOC, así como en pacientes con un elevado riesgo de sufrir neoplasias por fumar en exceso.

En pacientes con anomalías hematológicas significativas confirmadas debe considerarse la interrupción del tratamiento con certolizumab pegol.

En pacientes con trastornos desmielinizantes preexistentes o de reciente aparición deben considerarse cuidadosamente los beneficios y riesgos del tratamiento con certolizumab pegol antes de iniciarlo.

Si un paciente desarrolla síntomas parecidos a los de un síndrome tipo lupus después del tratamiento con certolizumab pegol, se debe interrumpir el tratamiento.

Los pacientes tratados con certolizumab pegol pueden ser vacunados, excepto con vacunas vivas.

Consideraciones importantes en el tratamiento con Certolizumab Pegol

- ▶ Sólo el médico especialista está plenamente capacitado para indicar su administración en aquellos casos en los que otros tratamientos se hayan mostrado ineficaces.
- ▶ No debe iniciarse nunca este tratamiento por recomendación de otro enfermo o por cuenta propia.
- ▶ El tratamiento con certolizumab pegol requiere controles clínicos y analíticos periódicos.

- ▶ Conviene avisar siempre al médico en caso de fiebre o de síntomas respiratorios (ahogo, tos persistente).
- ▶ Si está en tratamiento con certolizumab pegol debe consultar a su médico antes de ponerse alguna vacuna.
- ▶ No debe dejar de tomar certolizumab pegol ni modificar su dosis sin contactar previamente con el médico.
- ▶ Trazabilidad: A fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, es necesario registrar claramente el nombre y el número de lote del producto administrado.

Referencias

1. Ficha técnica Cimzia®, 2020.
2. Maria Esposito, Francesco Carubbi, Alessandro Giunta, Alessia Alunno, Roberto Giacomelli & Maria Concetta Fagnoli (2020) Certolizumab pegol for the treatment of psoriatic arthritis and plaque psoriasis, Expert Review of Clinical Immunology, 2020;16:2, 119-128, DOI: 10.1080/1744666X.2020.1713754
3. M.E. Clowse, F. Forger, C. Hwang, J. Thorp, R.J. Dolhain, A. van Tubergen, et al. Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: Results from CRADLE, a prospective, postmarketing, multicentre, pharmacokinetic study. Ann Rheum Dis, 2017; 76 (11) :1890-1896
4. X. Mariette, F. Forger, B. Abraham, A.D. Flynn, A. Moló, R.M. Flipo, et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: Results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. Ann Rheum Dis, 2018;77: 228-233.
5. Gottlieb, Alice & Blauvelt, Andrew & Thaçi, Diamant & Leonardi, Craig & Poulin, Yves & Drew, Janice & Peterson, Luke & Arendt, Catherine & Burge, Daniel & Reich, Kristian. (2018). Certolizumab Pegol for

the Treatment of Chronic Plaque Psoriasis: Results through 48 Weeks from Two Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Studies (CIMPASI-1 and CIMPASI-2). Journal of the American Academy of Dermatology. 2018; 79 (2): 302-314e6. DOI: 10.1016/j.jaad.2018.04.012.

6. Lebwohl, Mark & Blauvelt, Andrew & Paul, Carle & Sofen, Howard & Węglowska, Jolanta & Pigué, Vincent & Burge, Daniel & Roller, Robert & Drew, Janice & Peterson, Luke & Augustin, Matthias. (2018). Certolizumab Pegol for the Treatment of Chronic Plaque Psoriasis: Results Through 48 Weeks of a Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blinded, Etanercept- and Placebo-Controlled Study (CIMPACT). Journal of the American Academy of Dermatology. 79(2): 266-276.e5. DOI:10.1016/j.jaad.2018.04.013.

Por el Grupo de Trabajo de Psoriasis de la AEDV (GPs)



CERTOLIZUMAB PEGOL (CIMZIA®)

¿QUÉ ES CERTOLIZUMAB PEGOL Y CUÁL ES SU MECANISMO DE ACCIÓN?

Certolizumab pegol es un fragmento Fab' de un anticuerpo monoclonal humanizado aprobado por la EMA desde junio de 2018 para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada a grave en adultos que son candidatos a un tratamiento sistémico. La seguridad y eficacia de certolizumab pegol en la psoriasis en placas ha sido demostrada tanto en ensayos clínicos, como en la práctica clínica habitual.

Este medicamento es el fragmento Fab' de un anticuerpo humanizado recombinante unido a dos moléculas de polietilenglicol. Certolizumab pegol reconoce y neutraliza de forma selectiva el TNF- α humano, soluble y unido a membrana. Se une al homotrímero del TNF α de membrana y/o TNF- α soluble, bloqueando así la interacción entre la citoquina y el receptor de TNF α tipo 1 y 2 (TNFR1 y TNFR2) para neutralizar la vía de transducción NF- κ B, que es un regulador clave de la proliferación celular, diferenciación y apoptosis. El TNF α es una citoquina clave proinflamatoria que desempeña un papel fundamental en los procesos inflamatorios. Certolizumab pegol neutraliza de forma selectiva el TNF α humano, pero no neutraliza la linfotóxina α (TNF β).

Certolizumab pegol no contiene región Fc (fragmento cristizable), 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.

¿Cuál es su eficacia en los estudios pivotales?

Se ha evaluado la eficacia y la seguridad de certolizumab pegol en dos estudios controlados con placebo (CIMPASI-1 y CIMPASI-2) y un estudio controlado con placebo y con tratamiento activo (CIMPACT) en pacientes de ≥ 18 años de edad con psoriasis en placas crónica de moderada a grave.

En CIMPASI-1 y CIMPASI-2 se incluyeron pacientes con y sin experiencia previa con fármacos biológicos, que fueron aleatorizados a recibir 400 mg de certolizumab pegol cada dos semanas, 200 mg de certolizumab pegol cada dos semanas (con una dosis inicial de 400 mg en las semanas 0, 2 y 4) o placebo.

En el estudio CIMPACT se evaluó a 559 pacientes. Se asignó aleatoriamente a los pacientes para recibir placebo o certolizumab pegol 200 mg cada 2 semanas (tras una dosis inicial de 400 mg en las semanas 0, 2 y 4), certolizumab pegol 400 mg cada 2 semanas hasta la semana 16 o etanercept 50 mg dos veces a la semana hasta la semana 12.

En CIMPASI-1 y CIMPASI-2, se observaron tasas de respuesta PASI75 más altas para certolizumab pegol 400 mg cada 2 semanas (CIMPASI-1: 75,8%; CIMPASI-2: 82,6%) y certolizumab pegol 200 mg cada 2 semanas (CIMPASI-1: 66,5%; CIMPASI-2: 81,4%) que con placebo en la semana 16, las cuales se mantuvieron hasta la semana 48 de forma significativa. Se observaron tasas de respuesta PASI90 más altas para certolizumab pegol 400 mg cada 2 semanas (CIMPASI-1: 43,6%; CIMPASI-2: 55,4%) y certolizumab pegol 200 mg cada 2 semanas (CIMPASI-1: 35,8%; CIMPASI-2: 52,6%) que para el placebo en la semana 16, y los resultados se mantuvieron hasta la semana 144. De manera similar, el cambio en DLQI fue significativamente mayor para certolizumab pegol.

En el estudio CIMPACT la tasa de respuesta PASI75 – objetivo primario – en la semana 12 fue de 61,3% y 66,7% para los pacientes que recibieron certolizumab pegol 200 mg cada 2 semanas (N = 165) y cer-

tolizumab pegol 400 mg cada 2 semanas (N = 167), respectivamente, en comparación con el 5% para los pacientes que recibieron placebo. La comparación con etanercept mostró la superioridad de certolizumab pegol 400 mg cada 2 semanas ($p = 0.0152$) y la no inferioridad de certolizumab pegol 200 mg cada 2 semanas ($p = 0.1523$).

¿Cómo se administra?

Certolizumab pegol es un fármaco de dispensación hospitalaria, que se obtiene mediante una receta hospitalaria realizada por un dermatólogo.

Según su ficha técnica se administra una dosis inicial de 400 mg (2 inyecciones subcutáneas de 200 mg) en las semanas 0, 2 y 4. Posteriormente se administra una inyección subcutánea de 200 mg cada 2 semanas. Se puede considerar una dosis de 400 mg cada 2 semanas en los pacientes con una respuesta insuficiente.

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 usando la jeringa precargada si su médico lo considera apropiado y con el seguimiento médico necesario.

Se debe conservar en nevera (entre 2°C y 8°C) y no congelar. Es importante, conservar la jeringa o pluma precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz. Las jeringas y plumas precargadas pueden conservarse a temperatura ambiente (no superior a 25°C) durante un periodo único máximo de 10 días protegidas de la luz.

¿Se debe realizar algún tipo de control?

Certolizumab pegol tiene efectos sobre el sistema inmunológico y por ello deben tenerse ciertas precauciones.

Antes de iniciar el tratamiento con certolizumab pegol se debe realizar un estudio prebiológico, que incluye analítica general junto con una prueba de embarazo en

mujer en edad fértil, serologías para VIH, sífilis y virus de la hepatitis B y C y la prueba de la tuberculosis (Mantoux o Quantiferon®). También se realizará una radiografía de tórax. Es conveniente seguir las recomendaciones para despistaje de cáncer que marque el dermatólogo.

¿Cuáles son los principales efectos adversos y precauciones?

Al igual que todos los tratamientos, este fármaco puede producir efectos adversos, aunque la mayoría de las personas no los presentan. Los efectos secundarios son en general leves y no obligan a suspender el tratamiento.

Las reacciones adversas notificadas como frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), al menos posiblemente relacionadas con certolizumab pegol, basadas principalmente en la experiencia de ensayos clínicos controlados con placebo y en los casos postcomercialización serían: infecciones e infestaciones, trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración, trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, cefalea, náuseas, hipertensión, neutropenia y linfopenia, y elevación de las enzimas hepáticas.

¿Se pueden tomar otros medicamentos junto a Certolizumab Pegol?

No se ha evaluado la seguridad ni la eficacia de certolizumab pegol en combinación con fármacos inmunosupresores, incluyendo medicamentos biológicos o fototerapia.

Certolizumab pegol se puede utilizar junto a:

- ▶ metotrexato,
- ▶ corticosteroides o
- ▶ medicamentos para el dolor incluyendo los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (también llamados AINEs).

Específicamente, no se recomienda la utilización de certolizumab pegol en combinación con anakinra o abatacept.

¿Qué riesgos existen durante el embarazo y la lactancia?

Los estudios no clínicos sugieren un nivel bajo o insignificante de transferencia placentaria de un fragmento Fab homólogo de certolizumab pegol (no región Fc).

Los resultados del estudio farmacocinético prospectivo CRIB, desarrollado por UCB, demostraron una transferencia nula o mínima de certolizumab pegol a través de la placenta de la madre al hijo durante el embarazo. Los datos del estudio farmacocinético prospectivo CRADLE hallaron una transferencia mínima de certolizumab pegol a la leche materna durante la lactancia.

Se desconoce el significado clínico de los bajos niveles de certolizumab pegol en los neonatos. Se recomienda esperar un mínimo de 5 meses tras la última administración de certolizumab pegol a la madre durante el embarazo antes de la administración de vacunas vivas o atenuadas (p. ej. vacuna BCG), a menos que el beneficio de la vacunación supere claramente el riesgo teórico de la administración de vacunas vivas o atenuadas a los neonatos.

Debido a la inhibición del TNF α , la administración de certolizumab pegol durante el embarazo podría afectar al desarrollo normal de la respuesta inmunitaria en el recién nacido. Certolizumab pegol solo debe usarse durante el embarazo si es clínicamente necesario. Por tanto, Certolizumab pegol puede usarse durante el embarazo y la lactancia cuando sea necesario.

Contraindicaciones

No podrá administrarse certolizumab pegol en los casos de alergia al mismo o a alguno de sus componentes.

No debe administrarse en casos de tuberculosis activa u otras infecciones graves como sepsis o infecciones oportunistas o alto riesgo de padecerlas.