

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cimzia 200 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampułkostrzykawka zawiera 200 mg certolizumabu pegol w 1 ml.

Certolizumab pegol jest rekombinowanym, humanizowanym fragmentem Fab' przeciwciała przeciwko czynnikowi martwicy nowotworów alfa (TNF α), uzyskiwanym przez ekspresję w komórkach *Escherichia coli* i sprzęganym z polietylenoglikolem (PEG).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie).

Roztwór klarowny do opalizującego, bezbarwny do żółtego. pH roztworu wynosi około 4,7.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów

Produkt Cimzia w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest wskazany:

- w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, jeśli odpowiedź na leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (LMPCh) (ang. disease-modifying anti-rheumatic drugs - DMARDs), w tym na MTX, jest niewystarczająca. Produkt Cimzia można stosować w monoterapii w przypadku, gdy MTX jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane.
- W leczeniu ciężkiego, czynnego i progresywnego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, którzy nie byli wcześniej leczeni MTX lub innymi LMPCh.

Wykazano, że produkt Cimzia podawany w skojarzeniu z MTX zmniejsza szybkość postępu uszkodzenia stawów mierzonego radiologicznie oraz powoduje poprawę stanu czynnościowego.

Osiowa spondyloartropatia

Produkt Cimzia jest wskazany u dorosłych pacjentów w leczeniu czynnej osiowej spondyloartropatii o ciężkim nasileniu, która obejmuje:

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) (znane również jako radiograficzna osiowa spondyloartropatia)

Dorośli z czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa o ciężkim nasileniu, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) lub ich nie tolerują.

Osiową spondyloartropatię bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (znaną również jako nieradiograficzna osiowa spondyloartropatia)

Dorośli z ciężką postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, ale z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia objawiającymi się zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego (CRP) lub wykazanymi badaniem metodą rezonansu magnetycznego (MRI), którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na NLPZ lub ich nie tolerują.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Produkt Cimzia w skojarzeniu z MTX jest wskazany u dorosłych pacjentów w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów, jeśli odpowiedź na poprzednie leczenie LMPCh jest niewystarczająca.

Produkt Cimzia można stosować w monoterapii w przypadku, gdy metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane.

Łuszczycyca plackowata

Produkt Cimzia jest wskazany w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u osób dorosłych wymagających terapii systemowej.

Szczegóły dotyczące działania terapeutycznego, patrz punkt 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy specjalistów posiadających doświadczenie w zakresie rozpoznawania i leczenia chorób, w których produkt Cimzia jest wskazany. Pacjenci powinni otrzymać Kartę Przypominającą dla Pacjenta.

Dawkowanie

Reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów, osiowa spondyloartropatia, łuszczycyca plackowata.

Dawka nasycająca

Zalecana dawka początkowa produktu Cimzia u dorosłych pacjentów wynosi 400 mg (podana jako 2 podskórne wstrzyknięcia po 200 mg każde) w tygodniach 0., 2. i 4. Podczas stosowania produktu Cimzia w reumatoidalnym zapaleniu stawów i w łuszczycowym zapaleniu stawów, jeżeli właściwe, należy kontynuować podawanie metotreksatu.

Dawka podtrzymująca

Reumatoidalne zapalenie stawów

Po dawce początkowej, zalecana dawka podtrzymująca produktu leczniczego Cimzia u dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wynosi 200 mg co 2 tygodnie. Po potwierdzeniu uzyskania odpowiedzi klinicznej można rozważyć stosowanie alternatywnej dawki podtrzymującej wynoszącej 400 mg co 4 tygodnie. W trakcie leczenia produktem Cimzia, jeżeli właściwe, należy kontynuować podawanie metotreksatu.

Osiowa spondyloartropatia

Po dawce początkowej, zalecana dawka podtrzymująca produktu leczniczego Cimzia u dorosłych pacjentów z osiową spondyloartropatią wynosi 200 mg co 2 tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Po dawce początkowej, zalecana dawka podtrzymująca produktu leczniczego Cimzia u dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów wynosi 200 mg co 2 tygodnie. Po potwierdzeniu uzyskania odpowiedzi klinicznej można rozważyć stosowanie alternatywnej dawki podtrzymującej wynoszącej 400 mg co 4 tygodnie. Podczas stosowania produktu Cimzia należy kontynuować podawanie metotreksatu, jeśli wskazane.

W powyższych wskazaniach, dostępne dane wskazują, że odpowiedź kliniczna następuje zwykle w ciągu 12 tygodni leczenia. Należy starannie rozważyć kontynuowanie leczenia u pacjentów, u których w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia nie uzyskano korzyści terapeutycznej.

Łuszczyca plackowata

Po dawce początkowej, dawka podtrzymująca produktu leczniczego Cimzia u osób dorosłych z łuszczycą plackowatą wynosi 200 mg co 2 tygodnie. Można rozważyć podanie dawki 400 mg co 2 tygodnie, u pacjentów niewykazujących wystarczającej odpowiedzi (patrz punkt 5.1).

Dostępne dane dotyczące dorosłych z łuszczycą plackowatą wskazują, że odpowiedź kliniczna występuje zwykle w ciągu 16 tygodni leczenia. Należy starannie rozważyć kontynuowanie leczenia u pacjentów, u których w ciągu pierwszych 16 tygodni leczenia nie uzyskano korzyści terapeutycznej. Niektórzy pacjenci uzyskujący wstępnie częściową odpowiedź na leczenie mogą uzyskać dalszą poprawę w wyniku kontynuacji terapii przez okres powyżej 16 tygodni.

Pominięcie dawki

Pacjenci, którzy pominęli dawkę produktu Cimzia powinni przyjąć następną dawkę tak szybko jak tylko sobie o niej przypomną i następnie kontynuować stosowanie produktu, zgodnie z zaleconym schematem dawkowania.

Specjalne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież (< 18 lat)

Dotychczas nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Cimzia u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Dostosowanie dawki nie jest konieczne. Analizy populacyjne danych farmakokinetycznych wykazały brak zależności od wieku (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem produktu Cimzia w wymienionych grupach pacjentów, dlatego nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

Lek należy podawać tylko we wstrzyknięciu podskórnym, wstrzykując całą zawartość ampułkostrzykawki (1 ml). Miejsca odpowiednie do wykonania wstrzyknięcia to udo lub brzuch.

Po odpowiednim przeszkoleniu zapoznającym z techniką wstrzykiwania z wykorzystaniem ampułkostrzykawki, pacjenci mogą samodzielnie wstrzykiwać sobie produkt Cimzia, jeśli lekarz uzna to za wskazane i w razie potrzeby zleci wizytę kontrolną. Ampułkostrzykawka z osłoną igły powinna być używana wyłącznie przez pracowników służby zdrowia. Lekarz powinien omówić z pacjentem, która z form roztworu do wstrzykiwań jest dla niego najbardziej odpowiednia.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia, takie jak posocznica lub zakażenia oportunistyczne (patrz punkt 4.4).

Umiarkowana lub ciężka niewydolność serca (klasa III/IV według NYHA) (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zakażenia

Pacjentów należy starannie obserwować w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażeń, w tym również gruźlicy, przed, podczas i po leczeniu produktem Cimzia. Ponieważ wydalanie certolizumabu pegol z organizmu może trwać do 5 miesięcy, kontrolę stanu pacjenta należy prowadzić przez cały ten okres (patrz punkt 4.3).

Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem Cimzia u pacjentów z istotnym klinicznie, czynnym zakażeniem, w tym z zakażeniami przewlekłymi lub miejscowymi, do czasu opanowania zakażenia (patrz punkt 4.3).

Należy starannie obserwować pacjentów, u których podczas leczenia produktem Cimzia wystąpi nowe zakażenie. Jeśli u pacjenta wystąpi nowe ciężkie zakażenie, podawanie produktu Cimzia należy przerwać do czasu opanowania zakażenia. Lekarze powinni zachować ostrożność rozważając zastosowanie produktu Cimzia u pacjentów z nawracającymi lub oportunistycznymi zakażeniami w wywiadzie lub w przypadkach, które mogą predysponować do zakażeń, w tym podczas jednoczesnego podawania leków immunosupresyjnych.

U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów typowe objawy zakażenia, w tym gorączka, mogą być słabiej wyrażone z przyczyn związanych z chorobą podstawową lub przyjmowanymi lekami. Dlatego wczesne wykrywanie każdego zakażenia, w szczególności nietypowych obrazów klinicznych ciężkiego zakażenia, ma kluczowe znaczenie w celu zmniejszenia opóźnień w diagnozowaniu i wdrażaniu odpowiedniego leczenia.

U pacjentów otrzymujących produkt Cimzia, opisywano występowanie ciężkich zakażeń, w tym posocznicy i gruźlicy (w tym postaci prosówkowej, rozsianej i pozapłucnej) oraz zakażeń oportunistycznych (np. histoplazmozy, nokardiozy, kandydoz). Niektóre z tych zdarzeń kończyły się zgonem.

Gruźlica

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Cimzia, u wszystkich pacjentów należy przeprowadzić badania w celu wykrycia zarówno czynnego, jak i utajonego zakażenia prątkiem gruźlicy. Badania powinny uwzględniać szczegółowy wywiad lekarski u pacjentów, którzy w przeszłości chorowali na gruźlicę lub mogli być narażeni na kontakt z osobami chorymi na czynną gruźlicę oraz pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi w przeszłości i (lub) obecnie. U wszystkich pacjentów należy wykonać odpowiednie badania przesiewowe, np. skórny odczyn tuberkulinowy i badanie radiologiczne klatki piersiowej (można postępować zgodnie z lokalnymi zaleceniami). Wskazane jest odnotowanie tych badań w Karcie Przypominającej dla Pacjenta. Lekarze powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnych skórnych odczynów tuberkulinowych, szczególnie u ciężko chorych pacjentów lub pacjentów z obniżoną odpornością.

W przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy, przed rozpoczęciem leczenia lub w jego trakcie, nie wolno rozpoczynać leczenia produktem Cimzia lub należy przerwać leczenie (patrz punkt 4.3).

W przypadku podejrzenia gruźlicy utajonej („latentnej”), należy zalecić konsultacje u lekarza specjalizującego się w leczeniu gruźlicy. We wszystkich poniżej opisanych przypadkach, należy starannie rozważyć korzyści i zagrożenia wynikające z leczenia produktem Cimzia.

W przypadku rozpoznania gruźlicy utajonej, przed rozpoczęciem stosowania produktu Cimzia należy zastosować leczenie przeciwgruźlicze zgodnie z lokalnymi zaleceniami.

Przed rozpoczęciem stosowania produktu Cimzia należy rozważyć zastosowanie leczenia przeciwgruźliczego również w przypadku pacjentów, którzy mieli w przeszłości czynną lub utajoną gruźlicę i u których nie jest możliwe potwierdzenie przebycia odpowiedniego leczenia oraz u pacjentów, u których występuje wysokie ryzyko gruźlicy pomimo ujemnego wyniku badania w kierunku utajonej gruźlicy. Jeśli istnieje jakiegokolwiek podejrzenie występowania gruźlicy utajonej, niezależnie od wykonanych szczepień BCG, przed rozpoczęciem leczenia produktem Cimzia należy rozważyć przeprowadzenie biologicznych badań przesiewowych w kierunku gruźlicy.

Pomimo wcześniejszego lub trwającego profilaktycznego leczenia przeciwgruźliczego, wśród pacjentów leczonych antagonistami TNF, w tym produktem Cimzia, wystąpiły przypadki aktywnej gruźlicy. W czasie stosowania produktu Cimzia gruźlica rozwinęła się ponownie u niektórych pacjentów wcześniej z powodzeniem leczonych z powodu czynnej gruźlicy.

Należy poinformować pacjentów o konieczności zgłoszenia się po pomoc medyczną w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i (lub) podmiotowych (np. uporczywego kaszlu, wyniszczenia/utrąty masy ciała, stanu podgorączkowego lub apatii) wskazujących na możliwość zakażenia gruźlicą w trakcie lub po zakończeniu leczenia produktem Cimzia.

Reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV)

Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B występowała u pacjentów, którzy są przewlekłymi nosicielami wirusa HBV (np. obecność antygenu HBS) i którzy otrzymywali lek z grupy antagonistów TNF, w tym certolizumab pegol. Niektóre przypadki zakończyły się zgonem.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Cimzia, pacjentów należy zbadać czy występuje u nich zakażenie wirusem HBV. W przypadku pacjentów, u których wynik testu jest pozytywny, zalecana jest konsultacja z lekarzem doświadczonym w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B.

Nosiciele HBV, którzy wymagają leczenia produktem Cimzia, powinni być starannie monitorowani pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów czynnego zakażenia HBV przez cały okres leczenia i przez kilka miesięcy po jego zakończeniu. Odpowiednie dane dotyczące leczenia pacjentów, którzy są nosicielami wirusa HBV, lekami przeciwwirusowymi w skojarzeniu z leczeniem antagonistami TNF w celu zahamowania reaktywacji HBV, nie są dostępne. U pacjentów, u których doszło do reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B, należy przerwać leczenie produktem Cimzia i rozpocząć stosowanie skutecznego leczenia przeciwwirusowego oraz właściwego leczenia wspomagającego.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

Potencjalny wpływ leczenia antagonistami TNF na rozwój złośliwych procesów nowotworowych nie jest znany. Należy zachować ostrożność decydując o leczeniu antagonistami TNF pacjentów z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub kontynuowaniu leczenia pacjentów, u których rozwinął się proces nowotworowy.

Przy obecnym stanie wiedzy nie można wykluczyć możliwego ryzyka wystąpienia chłoniaków, białaczki lub innych nowotworów złośliwych u pacjentów leczonych produktem z grupy antagonistów TNF.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu Cimzia i innych antagonistów TNF, więcej przypadków chłoniaka i innych nowotworów złośliwych rozpoznawano u pacjentów otrzymujących lek z grupy antagonistów TNF w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej otrzymującymi placebo (patrz punkt 4.8). W okresie po wprowadzeniu do obrotu opisywano przypadki białaczki u pacjentów leczonych antagonistą TNF. Wyjściowe ryzyko wystąpienia chłoniaka i białaczki jest większe u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z długotrwałym, wysoce aktywnym procesem zapalnym, co utrudnia ocenę ryzyka.

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących stosowania produktu Cimzia u pacjentów z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub u pacjentów, u których kontynuowano leczenie po wystąpieniu nowotworu złośliwego.

Raki skóry

U pacjentów otrzymujących leki z grupy antagonistów TNF, włączając certolizumab pegol (patrz punkt 4.8) zgłaszano występowanie czerniaka oraz raka z komórek Merckela. Zalecane jest przeprowadzanie okresowych badań skóry, szczególnie u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia raka skóry.

Nowotwory złośliwe u dzieci i młodzieży

U dzieci, młodzieży i młodych dorosłych (w wieku do 22 lat), otrzymujących leki z grupy antagonistów TNF (rozpoczęcie leczenia w wieku ≤ 18 lat), po wprowadzeniu produktów do obrotu zgłaszano występowanie nowotworów złośliwych, w niektórych przypadkach śmiertelnych. Około połowę zgłoszonych przypadków nowotworów stanowiły chłoniaki. Pozostałe zgłoszenia dotyczyły różnych innych nowotworów, w tym rzadkich nowotworów złośliwych zazwyczaj związanych z

immunosupresją. Nie można wykluczyć wystąpienia nowotworów złośliwych u dzieci i młodzieży leczonych za pomocą antagonistów TNF.

Podczas obserwacji po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów leczonych antagonistami TNF zgłaszano przypadki chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego (ang. hepatosplenic T-cell lymphoma, HSTCL). Ten rzadki chłoniak z komórek T ma bardzo agresywny przebieg i zazwyczaj prowadzi do zgonu. Większość przypadków zgłaszanych w związku ze stosowaniem antagonistów TNF miało miejsce u nastolatków i młodych mężczyzn z chorobą Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Prawie wszyscy z tych pacjentów jednocześnie z antagonistą TNF przyjmowali także leki immunosupresyjne, azatioprynę i (lub) 6-merkaptopurynę, w czasie rozpoznania lub wcześniej. U pacjentów leczonych produktem Cimzia nie można wykluczyć ryzyka rozwoju chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego.

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)

W rozpoznawczym badaniu klinicznym oceniającym stosowanie innego produktu z grupy antagonistów TNF, infliksymabu, u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o umiarkowanym i ciężkim nasileniu, odnotowano większą liczbę nowotworów złośliwych, głównie płuc lub głowy i szyi, u pacjentów leczonych infliksymabem w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej. Wszyscy pacjenci byli nałogowymi palaczami. Należy zatem zachować ostrożność podczas stosowania jakiegokolwiek antagonisty TNF u pacjentów z POChP oraz u pacjentów, u których ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego jest zwiększone z powodu nałogowego palenia tytoniu.

Zastoinowa niewydolność serca

Produkt Cimzia jest przeciwwskazany w przypadku umiarkowanej lub ciężkiej niewydolności serca (patrz punkt 4.3). W badaniu klinicznym dotyczącym innego antagonisty TNF zaobserwowano nasilenie zastoinowej niewydolności serca i zwiększoną śmiertelność w wyniku zastoinowej niewydolności serca. Opisywano również przypadki zastoinowej niewydolności serca u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów otrzymujących produkt Cimzia. Należy zachować ostrożność stosując produkt Cimzia u pacjentów z łagodną niewydolnością serca (klasa I/II według NYHA). Leczenie produktem Cimzia należy przerwać u pacjentów, u których występują nowe objawy zastoinowej niewydolności serca lub nasilenie istniejących objawów.

Reakcje hematologiczne

Rzadko donoszono o występowaniu pancytopenii, w tym niedokrwistości aplastycznej, w związku z zastosowaniem antagonistów TNF. Podczas stosowania produktu Cimzia opisywano działania niepożądane ze strony układu krwiotwórczego, w tym istotny z medycznego punktu widzenia niedobór krwinek (np. leukopenia, pancytopenia, małopłytkowość) (patrz punkt 4.8). Wszystkim pacjentom stosującym produkt Cimzia należy zalecić natychmiastową konsultację lekarską w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na skazy krwotoczne lub zakażenie (np. utrzymująca się gorączka, wylewy podskórne, krwawienie, błądź). U pacjentów z potwierdzonymi, istotnymi nieprawidłowościami hematologicznymi należy rozważyć przerwanie stosowania produktu Cimzia.

Zaburzenia neurologiczne

Stosowanie antagonistów TNF wiązało się w rzadkich przypadkach z wystąpieniem lub zaostrzeniem objawów klinicznych i (lub) zmian radiologicznych w przebiegu chorób demielinizacyjnych, w tym stwardnienia rozsianego. Przed rozpoczęciem podawania produktu Cimzia u pacjentów z zaburzeniami neurologicznymi o charakterze demielinizacyjnym, które występowały wcześniej lub niedawno się ujawniły, należy dokładnie rozważyć oczekiwane korzyści i możliwe zagrożenia związane z leczeniem antagonistą TNF. U pacjentów leczonych produktem Cimzia donoszono o rzadkich przypadkach zaburzeń neurologicznych, w tym o napadach padaczkowych, zapaleniu nerwów lub neuropatii obwodowej.

Reakcje nadwrażliwości

Po zastosowaniu produktu Cimzia rzadko opisywano ciężkie reakcje nadwrażliwości. Niektóre z tych reakcji występowały po pierwszym podaniu produktu Cimzia. W przypadku wystąpienia ciężkich

reakcji nadwrażliwości należy natychmiast zaprzestać podawania produktu Cimzia i wdrożyć odpowiednie leczenie.

Dane dotyczące stosowania produktu Cimzia u pacjentów, u których wystąpiły ciężkie reakcje nadwrażliwości na inny lek z grupy antagonistów TNF są niewystarczające, dlatego u tych pacjentów należy zachować ostrożność.

Wrażliwość na lateks

Oślona igły wewnątrz zdejmowanej nasadki ampulkostrzykawkki z produktem Cimzia zawiera pochodną naturalnego lateksu (patrz punkt 6.5). Kontakt z naturalnym lateksem może wywołać ciężkie reakcje alergiczne u osób wrażliwych na lateks. Jak dotąd, w zdejmowanej nasadce ampulkostrzykawkki z produktem Cimzia nie stwierdzono antygenowego białka lateksu. Mimo to nie można całkowicie wykluczyć potencjalnego ryzyka reakcji nadwrażliwości u osób wrażliwych na lateks.

Immunosupresja

Ponieważ czynnik martwicy nowotworów (TNF) jest mediatorem zapalenia i modulatorem odpowiedzi immunologicznej typu komórkowego, antagoniści TNF, w tym również produkt Cimzia, mogą działać immunosupresyjnie i wpływać na zdolność obrony organizmu przed zakażeniami i złośliwymi procesami nowotworowymi.

Autoimmunizacja

Leczenie produktem Cimzia może powodować wytwarzanie przeciwciał przeciwjądrowych (ang. *antinuclear antibodies* - ANA) i w rzadkich przypadkach rozwój zespołu toczniopodobnego (patrz punkt 4.8). Wpływ długotrwałego stosowania produktu Cimzia na rozwój chorób autoimmunologicznych nie jest znany. Jeśli w wyniku stosowania produktu Cimzia u pacjenta wystąpią objawy wskazujące na zespół toczniopodobny, leczenie musi zostać przerwane. Nie przeprowadzono badań produktu Cimzia w populacji chorych na toczeń (patrz punkt 4.8).

Szczepienia

Pacjenci stosujący produkt Cimzia mogą stosować szczepionki, za wyjątkiem szczepionek żywych. Brak danych dotyczących odpowiedzi na żywe szczepionki lub wtórnego przenoszenia zakażenia przez żywe szczepionki u pacjentów otrzymujących produkt Cimzia. Podczas leczenia produktem Cimzia nie należy stosować szczepionek żywych.

W kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z udziałem chorych na reumatoidalne zapalenie stawów stwierdzono podobną odpowiedź w wytwarzaniu przeciwciał między grupą otrzymującą produkt Cimzia a grupą otrzymującą placebo, gdy szczepionkę polisacharydową przeciwko pneumokokom i szczepionkę przeciwko grypie podawano jednocześnie z produktem Cimzia. U pacjentów otrzymujących produkt Cimzia i jednocześnie metotreksat wystąpiła słabsza odpowiedź humoralna w porównaniu z pacjentami otrzymującymi tylko produkt Cimzia. Nie wiadomo, jakie jest znaczenie kliniczne tej obserwacji.

Jednoczesne stosowanie innych leków biologicznych

W badaniach klinicznych, w których stosowano jednocześnie anakinrę (antagonista interleukiny-1) lub abatacept (modulator CD28) w skojarzeniu z innym antagonistą TNF - etanerceptem, donoszono o występowaniu ciężkich zakażeń oraz neutropenii, bez dodatkowych korzyści terapeutycznych w porównaniu z zastosowaniem antagonisty TNF w monoterapii. Biorąc pod uwagę charakter zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas leczenia skojarzonego innym antagonistą TNF z abataceptem lub anakinrą, podobne działania toksyczne mogą występować w przypadku połączenia anakinry lub abataceptu z innymi antagonistami TNF. Z tego względu nie zaleca się stosowania certolizumabu pegol w skojarzeniu z anakinrą lub abataceptem (patrz punkt 4.5).

Operacje chirurgiczne

Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa zabiegów chirurgicznych u pacjentów leczonych produktem Cimzia jest ograniczone. W przypadku planowania zabiegu chirurgicznego należy uwzględnić 14-dniowy okres półtrwania certolizumabu pegol. Pacjenta, który wymaga zabiegu chirurgicznego w

okresie leczenia produktem Cimzia należy poddać dokładnej obserwacji w celu wykluczenia obecności zakażenia oraz podjąć odpowiednie postępowanie.

Czas kaolinowo-kefalinowy (ang. *activated partial thromboplastin time - APTT*)

Stwierdzono, że leczenie produktem Cimzia wpływa na wyniki niektórych testów układu krzepnięcia. Cimzia może powodować fałszywie zawyżone wartości w teście czasu kaolinowo-kefalinowego (APTT) u pacjentów bez zaburzeń krzepnięcia. Zjawisko to obserwowano w przypadku zastosowania zautomatyzowanych testów PTT-Lupus Anticoagulant (LA) i Standard Target Activated Partial Thromboplastin time (STA-PTT) firmy Diagnostica Stago oraz testów HemosIL APTT-SP (ciekły) i HemosIL z krzemionką liofilizowaną firmy Instrumentation Laboratories. Możliwy jest wpływ na wyniki innych metod oznaczania APTT. Brak dowodów potwierdzających wpływ produktu Cimzia na proces krzepnięcia *in vivo*. Należy to uwzględnić podczas interpretacji nieprawidłowych wyników badań układu krzepnięcia u pacjentów otrzymujących produkt Cimzia. Nie obserwowano wpływu na oznaczenia w testach czasu trombinowego (TT) i protrombinowego (PT).

Pacjenci w podeszłym wieku

Badania kliniczne wykazały, że u pacjentów w wieku ≥ 65 lat, w porównaniu z pacjentami młodszymi, ryzyko zakażeń było znacznie zwiększone, chociaż doświadczenia w tym zakresie są ograniczone. Należy zachować ostrożność stosując produkt Cimzia u pacjentów w podeszłym wieku i zwrócić szczególną uwagę na możliwość występowania zakażeń.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Analiza populacyjna danych farmakokinetycznych nie wykazała wpływu jednoczesnego leczenia metotreksatem, kortykosteroidami, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) i lekami przeciwbólowymi na farmakokinetykę certolizumabu pegol.

Nie zaleca się stosowania certolizumabu pegol w skojarzeniu z anakinrą oraz abataceptem (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie produktu Cimzia i metotreksatu nie miało istotnego wpływu na farmakokinetykę metotreksatu. W analizie porównawczej badań, farmakokinetyka certolizumabu pegol była podobna do obserwowanej wcześniej u osób zdrowych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

W przypadku kobiet w wieku rozrodczym należy rozważyć stosowanie odpowiedniej metody antykoncepcji. W przypadku kobiet planujących zajście w ciążę, można rozważyć stosowanie antykoncepcji przez 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Cimzia w związku z szybkością jego eliminacji (patrz punkt 5.2), jednak należy również rozważyć potrzebę leczenia kobiety (patrz poniżej).

Ciąża

Prospektywnie zebrane dane dotyczące ponad 500 ciąż, które były eksponowane na produkt Cimzia i których wynik jest potwierdzony, w tym ponad 400 ciąż z ekspozycją podczas pierwszego trymestru, nie wskazują, że produkt Cimzia wywołuje wady wrodzone. Jednak dostępne doświadczenie kliniczne jest zbyt ograniczone, aby wysnuć wniosek, o odpowiednim poziomie pewności, że podawanie produktu leczniczego Cimzia w okresie ciąży nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem.

Badania na zwierzętach z zastosowaniem szczurzego przeciwciała przeciw TNF α nie wykazały wpływu na płodność lub uszkodzenia płodu. Jednak dane te są niewystarczające do oceny toksycznego wpływu na reprodukcję u ludzi (patrz punkt 5.3). Z uwagi na hamujący wpływ na TNF α , podawanie produktu Cimzia w czasie ciąży może zaburzać prawidłową odpowiedź immunologiczną u noworodka.

Produkt leczniczy Cimzia powinien być stosowany w okresie ciąży, wyłącznie w sytuacji, jeśli jest to klinicznie uzasadnione.

Badania przedkliniczne wskazują na mały lub znikomy poziom transportu łożyskowego homologu fragmentu Fab certolizumabu pegol (brak fragmentu Fc) (patrz punkt 5.3).

W badaniu klinicznym 16 kobiet w ciąży było leczonych certolizumabem pegol (200 mg co 2 tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie). Stężenie certolizumabu pegol w osoczu u 14 noworodków w momencie narodzin było poniżej granicy oznaczalności (BLQ) w 13 próbkach, a w jednej wynosiło 0,042 µg/ml przy stosunku stężenia w osoczu w organizmie dziecka/matki w momencie narodzin wynoszącym 0,09 %. W tygodniu 4. i tygodniu 8. stężenia w osoczu u wszystkich noworodków były poniżej granicy oznaczalności. Nie jest znane kliniczne znaczenie małych stężeń certolizumabu pegol dla niemowląt. Przed upływem minimum 5 miesięcy od ostatniego podania produktu Cimzia matce podczas ciąży nie zaleca się podawania żywych lub żywych-atenuowanych szczepionek (np. szczepionka BCG) niemowlętom, które w okresie życia płodowego były narażone na kontakt z certolizumabem pegol, o ile korzyść z zaszczepienia wyraźnie nie przewyższa teoretycznego ryzyka dla niemowlęcia w związku z podaniem żywych lub żywych-atenuowanych szczepionek.

Karmienie piersią

W badaniu klinicznym z udziałem 17 kobiet karmiących piersią, leczonych produktem Cimzia, obserwowano minimalny transport certolizumabu pegol z osocza do mleka. Odsetek dawki certolizumabu pegol przyjętego przez matkę, który przenika do organizmu noworodka w okresie 24 godzin, wynosił szacunkowo od 0,04 % do 0,30 %. Ponadto, ponieważ certolizumabu pegol jest białkiem rozkładanym w układzie pokarmowym po podaniu doustnym, przewiduje się, że bezwzględna biodostępność certolizumabu pegol u niemowląt karmionych piersią jest bardzo mała.

W związku z tym produkt Cimzia można stosować podczas karmienia piersią.

Płodność

U gryzoni obserwowano wpływ na parametry oceny ruchliwości plemników oraz tendencję do zmniejszenia liczby plemników bez widocznego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

W badaniu klinicznym oceniającym wpływ certolizumabu pegol na jakość nasienia, 20 zdrowych mężczyzn zrandomizowano do grupy, której podskórnie podano jedną dawkę 400 mg certolizumabu pegol lub do grupy placebo. W 14-tygodniowym okresie obserwacji nie zaobserwowano wpływu certolizumabu pegol na parametry jakości nasienia względem placebo.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Cimzia może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Po podaniu produktu Cimzia mogą wystąpić zawroty głowy (w tym zawroty głowy pochodzenia obwodowego, zaburzenia widzenia i uczucie zmęczenia) (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Reumatoidalne zapalenie stawów

Zastosowanie produktu Cimzia badano u 4 049 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w kontrolowanych i otwartych badaniach klinicznych przez 92 miesiące.

W badaniach z grupą kontrolną placebo, okres ekspozycji na działanie leku u pacjentów otrzymujących produkt Cimzia był około 4-krotnie dłuższy w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Różnica ekspozycji wynikała głównie z faktu, że pacjenci otrzymujący placebo wykazywali większą tendencję do wczesnej rezygnacji z udziału w badaniu. Ponadto w badaniach RA-I i RA-II obowiązkowo wycofywano z udziału pacjentów niereagujących na leczenie w 16. tygodniu (większość z tych pacjentów otrzymywała placebo).

W kontrolowanych badaniach klinicznych, odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych wynosił 4,4% w przypadku pacjentów leczonych produktem Cimzia i 2,7% w przypadku pacjentów otrzymujących placebo.

Najczęściej występujące działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów odnotowano w obrębie zakażeń i zarażeń pasożytniczych (14,4% pacjentów otrzymujących produkt Cimzia i 8,0% pacjentów otrzymujących placebo). Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania zgłoszono u 8,8% pacjentów otrzymujących produkt Cimzia i 7,4% pacjentów otrzymujących placebo, a zaburzenia skóry i tkanki podskórnej zgłoszono u 7,0% pacjentów przyjmujących produkt Cimzia i 2,4% pacjentów otrzymujących placebo.

Osiowa spondyloartropatia

Produkt Cimzia badano u 325 pacjentów z czynną osiową spondyloartropatią (w tym z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i nieradiograficzną osiową spondyloartropatią) w ramach badania klinicznego AS001, przez okres do 4 lat obejmujący: 24-tygodnie z kontrolą placebo, 24-tygodnie z zaślepieniem dawki a następnie 156-tygodni otwartej próby. Produkt Cimzia badano również u 317 pacjentów z nieradiograficzną osiową spondyloartropatią w badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo przez 52 tygodnie (AS0006). W obu badaniach profil bezpieczeństwa u tych pacjentów był zgodny z profilem bezpieczeństwa u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów i wcześniejszymi danymi uzyskanymi dla produktu Cimzia.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Produkt Cimzia badano u 409 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów w ramach badania klinicznego PsA001 przez okres do 4 lat, obejmujący: 24-tygodnie z kontrolą placebo, 24-tygodnie z zaślepieniem dawki a następnie 168-tygodni otwartej próby. Profil bezpieczeństwa u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów stosujących produkt Cimzia był zgodny z profilem bezpieczeństwa u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów i wcześniejszymi danymi uzyskanymi dla produktu Cimzia.

Łuszczycyca plackowata

Produkt Cimzia badano u 1112 pacjentów z łuszczycą w kontrolowanych i otwartych badaniach klinicznych przez 18 miesięcy. Profil bezpieczeństwa produktu Cimzia w dawce 400 mg co 2 tygodnie był zasadniczo taki sam, jak podczas stosowania w dawce 200 mg co 2 tygodnie.

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną do tygodnia 16. odsetek pacjentów, u których wystąpiły poważne zdarzenia niepożądane wynosił 3,5% podczas stosowania produktu Cimzia i 3,7% podczas podawania placebo.

Odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych w badaniach klinicznych z grupą kontrolną wynosił 1,5% u pacjentów leczonych produktem Cimzia i 1,4% u pacjentów otrzymujących placebo.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi do tygodnia 16. były działania należące do grup: „Zakażenia i zarażenia pasożytnicze” według klasyfikacji układów i narządów, zgłoszone przez 6,1% pacjentów leczonych produktem Cimzia oraz przez 7% pacjentów otrzymujących placebo; „Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania” zgłoszone przez 4,1% pacjentów leczonych produktem Cimzia i przez 2,3% pacjentów otrzymujących placebo oraz „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej” zgłoszone przez 3,5% pacjentów leczonych produktem Cimzia i przez 2,8% pacjentów otrzymujących placebo.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 1. zamieszczonej poniżej wymieniono działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo oraz zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu, których związek ze stosowaniem produktu Cimzia został uznany za co najmniej możliwy. Działania niepożądane zostały przedstawione zgodnie z częstością występowania oraz według klasyfikacji układów i narządów. Częstość zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do

< 1/1 000); bardzo rzadko (< 1/10 000), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1 Działania niepożądane w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	zakażenia bakteryjne (w tym ropień przewodu pokarmowego), zakażenia wirusowe (w tym zakażenia wirusem półpaśca, wirusem brodawczaka, wirusem grypy)
	Niezbyt często	posocznica (w tym niewydolność wielonarządowa, wstrząs septyczny), gruźlica (w tym gruźlica prosówkowa, rozsiana i pozapłucna), zakażenia grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne),
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Niezbyt często	Nowotwory krwi i układu chłonnego (włączając chłoniaki i białaczki), guzy narządów mięszowych, raki skóry nie będące czerniakami, zmiany przedrakowe (w tym leukoplakia jamy ustnej, znamiona barwnikowe) guzy łagodne i torbiele (w tym brodawczaki skórne)
	Rzadko	nowotwory żołądka i jelit, czerniak złośliwy
	Nieznana	rak z komórek Merkela*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	zaburzenia przebiegające z eozynofilią, leukopenia (w tym neutropenia, limfopenia)
	Niezbyt często	niedokrwistość, limfadenopatia, małopłytkowość, trombocytoza
	Rzadko	pancytopenia, splenomegalia, erytrocytoza, nieprawidłowa morfologia krwinek białych
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	zapalenia naczyń, toczeń rumieniowaty, nadwrażliwość na leki (w tym wstrząs anafilaktyczny), zaburzenia alergiczne, dodatnie wyniki oznaczeń autoprzeciwciał
	Rzadko	obrzęk naczynioruchowy, sarkoidoza, choroba posurowicza, zapalenie tkanki podskórnej (w tym rumień guzowaty), nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego**
Zaburzenia endokrynologiczne	Rzadko	zaburzenia tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	zachwianie równowagi elektrolitowej, dyslipidemia, zaburzenia łaknienia, zmiany masy ciała
	Rzadko	hemosyderoza
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	lęk i zaburzenia nastroju (w tym objawy towarzyszące)
	Rzadko	próba samobójcza, majaczenie, osłabienie sprawności intelektualnej
Zaburzenia układu nerwowego	Często	bóle głowy (w tym migrena), zaburzenia czucia
	Niezbyt często	neuropatie obwodowe, zawroty głowy, drżenie mięśniowe
	Rzadko	drgawki, zapalenie nerwu czaszkowego, zaburzenia koordynacji ruchów lub równowagi

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
	Nieznana	stwardnienie rozsiane*, zespół Guillain-Barré*
Zaburzenia oka	Niezbyt często	zaburzenia widzenia (w tym zmniejszenie widzenia), zapalenia oka i powieki, zaburzenia łzawienia,
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	szum w uszach, zawroty głowy pochodzenia obwodowego
Zaburzenia serca	Niezbyt często	kardiomiopatie (w tym niewydolność serca), niedokrwienie związane z chorobami tętnic wieńcowych, zaburzenia rytmu serca (w tym migotanie przedsionków), kołatanie serca
	Rzadko	zapalenie osierdzia, blok przedsionkowo-komorowy
Zaburzenia naczyniowe	Często	nadciśnienie tętnicze
	Niezbyt często	krwotok lub krwawienie (o dowolnej lokalizacji), nadkrzepliwość (w tym zakrzepowe zapalenie żył, zator tętnicy płucnej), omdlenia, obrzęki (w tym obwodowe, twarzy), siniaki (w tym krwiaki, wybroczyny)
	Rzadko	udar mózgu, stwardnienie tętnic, zjawisko Raynauda, sinica marmurkowata, teleangiektazje
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	astma i objawy pokrewne, wysięk opłucnowy i objawy towarzyszące, przekrwienie i zapalenie dróg oddechowych, kaszel
	Rzadko	śródmiażdżowe zapalenie płuc, zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	nudności
	Niezbyt często	wodobrzusze, owrzodzenie i perforacja przewodu pokarmowego, zapalenie żołądka i jelit (o dowolnej lokalizacji), zapalenie jamy ustnej, niestrawność, rozdęcie brzucha, suchość w jamie ustnej i gardłowej
	Rzadko	odynofagia, wzmożona motoryka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	zapalenie wątroby (w tym zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych)
	Niezbyt często	hepatopatia (w tym marskość wątroby), cholestaza, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi
	Rzadko	kamica żółciowa
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	wysypka
	Niezbyt często	łysienie, wystąpienie łuszczycy lub nasilenie objawów łuszczycy (w tym łuszczycza krostkowa dłoni) i zaburzenia pokrewne, zapalenie skóry i egzema, zaburzenie gruczołów potowych, owrzodzenia skórne, nadwrażliwość na światło, trądzik, przebarwienia skóry, suchość skóry, zaburzenia paznokci i łożyska paznokcia
	Rzadko	złuszczenie skóry, choroby pęcherzowe, zaburzenia struktury włosów, zespół Stevensa-Johnsona**, rumień wielopostaciowy**, reakcje liszajowate
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	zaburzenia mięśniowe, zwiększone stężenie fosfokinazy kreatynowej we krwi
Zaburzenia nerek i dróg	Niezbyt często	zaburzenia czynności nerek, obecność krwi w

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
moczowych		moczu, zaburzenia pęcherza moczowego i cewki moczowej
	Rzadko	nefropatia (w tym zapalenie nerek)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	zaburzenia miesiączkowania i nieprawidłowe krwawienia maciczne (w tym brak miesiączki), zaburzenia piersi
	Rzadko	dysfunkcje płciowe
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	gorączka, ból (o dowolnej lokalizacji), osłabienie, świąd (o dowolnej lokalizacji), reakcje w miejscu wstrzyknięcia
	Niezbyt często	dreszcze, stany grypopodobne, zmienione odczuwanie temperatury otoczenia, poty nocne, nagle zaczerwienienie twarzy z uczuciem gorąca
	Rzadko	przetoki (o dowolnej lokalizacji)
Badania diagnostyczne	Niezbyt często	zwiększenie stężenia fosfatazy zasadowej we krwi, wydłużenie czasu krzepnięcia
	Rzadko	zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Niezbyt często	uszkodzenia skóry, zaburzenia gojenia

*Zdarzenia te są powiązane z grupą inhibitorów TNF, ale częstość zachorowań u osób stosujących certolizumab pegol nie jest znana.

** Zdarzenia te są powiązane z grupą antagonistów TNF.

Podczas stosowania produktu Cimzia w innych wskazaniach niezbyt często obserwowano występowanie następujących działań niepożądanych: zwężenie i niedrożność przewodu pokarmowego, pogorszenie ogólnego stanu fizycznego pacjenta, poronienie samoistne i azoospermia.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

W badaniach klinicznych w reumatoidalnym zapaleniu stawów, z grupą kontrolną placebo, stosunek częstości występowania nowych przypadków zakażeń wynosiła 1,03 pacjentolat u wszystkich osób leczonych produktem Cimzia w porównaniu z 0,92 pacjentolat w grupie otrzymującej placebo. Zakażenia te obejmowały głównie zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia dróg moczowych i zakażenia dolnych dróg oddechowych oraz zakażenia wirusem opryszczki (patrz punkt 4.3 i 4.4).

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo występowało więcej nowych przypadków ciężkich zakażeń w grupach leczonych produktem Cimzia (0,07 pacjentolat dla wszystkich dawek) w porównaniu z grupami otrzymującymi placebo (0,02 pacjentolat). Do najczęstszych ciężkich zakażeń należały zapalenie płuc, gruźlica. Do ciężkich zakażeń należały także inwazyjne zakażenia oportunistyczne (np. pneumocystoza, grzybicze zapalenie przełyku, nokardioza i półpasiec rozsiany). Brak dowodów świadczących o zwiększonym ryzyku zakażeń w przypadku długotrwałego stosowania leku (patrz punkt 4.4).

Częstość występowania nowych przypadków zakażeń podczas badań klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo dotyczących łuszczycy wynosiła 1,37 na pacjentorok w grupie wszystkich pacjentów leczonych produktem Cimzia i 1,59 na pacjentorok w grupie placebo. Były to głównie zakażenia górnych dróg oddechowych i zakażenia wirusowe (w tym zakażenia wirusem opryszczki). W grupie pacjentów leczonych produktem Cimzia częstość występowania ciężkich zakażeń wynosiła 0,02 na pacjentorok. W grupie placebo nie odnotowano przypadków ciężkich zakażeń. Nie ma danych wskazujących na wzrost ryzyka zakażeń w czasie kontynuowania terapii.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

W badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu Cimzia w reumatoidalnym zapaleniu stawów z udziałem 4 049 pacjentów, co odpowiadało 9 277 pacjentolat, zaobserwowano (z wyjątkiem raków skóry nie będących czerniakiem) 121 nowotworów złośliwych, w tym 5 przypadków chłoniaka. W badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu Cimzia w reumatoidalnym zapaleniu stawów, przypadki chłoniaka występowały z częstością 0,05 na 100 pacjentolat, a czerniaka złośliwego z częstością 0,08 na 100 pacjentolat (patrz punkt 4.4). Jeden przypadek chłoniaka zaobserwowano również w badaniu klinicznym III fazy, w łuszczycowym zapaleniu stawów.

W badaniach klinicznych dotyczących stosowania produktu Cimzia w łuszczycy, w ramach których leczono łącznie 1112 pacjentów, co stanowi 1481 pacjentolat ekspozycji, obserwowano 9 przypadków nowotworów złośliwych (z wyłączeniem raka skóry innego niż czerniak), w tym 1 przypadek chłoniaka.

Autoimmunizacja

W kluczowych badaniach klinicznych, wśród pacjentów, u których nie stwierdzono obecności przeciwciał przeciwjądrowych (ANA) w okresie wyjściowym, u 16,7% pacjentów przyjmujących produkt Cimzia wystąpiły dodatnie miana ANA w porównaniu z 12,0% pacjentów z grupy placebo. U pacjentów, u których nie stwierdzono obecności przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA (ang. *anti-double-stranded DNA – anti-dsDNA*) w okresie wyjściowym, u 2,2% pacjentów stosujących produkt Cimzia wystąpiły dodatnie miana przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA, w porównaniu z 1,0% pacjentów z grupy placebo. Zarówno w badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo, jak i w badaniach otwartych będących przedłużeniem poprzednich badań z udziałem pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów przypadki zespołu toczniopodobnego zgłaszano rzadko. Istnieją rzadkie doniesienia dotyczące innych schorzeń o podłożu immunologicznym, związek przyczynowy z zastosowaniem produktu Cimzia jest nieznany. Nie jest znany wpływ długotrwałego leczenia produktem Cimzia na rozwój chorób autoimmunologicznych.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

W badaniach klinicznych w reumatoidalnym zapaleniu stawów, z grupą kontrolną placebo, u 5,8% pacjentów stosujących produkt Cimzia wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia, takie jak rumień, swędzenie, krwihak, ból, obrzęk lub wylew podskórny w porównaniu z 4,8% pacjentów otrzymujących placebo. U 1,5% pacjentów stosujących produkt Cimzia obserwowano ból w miejscu wstrzyknięcia, żaden z tych przypadków nie spowodował wycofania z badania.

Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej

Na ogół częstość występowania zwiększonej aktywności kinazy kreatynowej (CK) była wyższa u pacjentów z osiową spondyloartropatią (axSpA) w porównaniu z pacjentami z RZS. Częstość występowania była większa zarówno u pacjentów otrzymujących placebo (2,8% i 0,4% odpowiednio u pacjentów z axSpA i RZS), jak i u pacjentów leczonych produktem Cimzia (4,7% i 0,8% odpowiednio u pacjentów z axSpA i RZS). Wzrost aktywności CK w badaniu axSpA był przeważnie łagodny lub umiarkowany i przemijający, a jego znaczenie kliniczne było nieznane; w żadnym przypadku nie prowadził on do wycofania pacjenta z badania.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

W czasie badań klinicznych nie stwierdzono toksyczności wymagającej zmniejszenia dawki. Stosowano wielokrotne dawki do 800 mg podskórnie i 20 mg/kg mc. dożylnie. W przypadku przedawkowania zalecana jest ścisła obserwacja w celu wykrycia jakichkolwiek reakcji lub zdarzeń niepożądanych oraz natychmiastowe zastosowanie właściwego leczenia objawowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF α), kod ATC: L04AB05

Mechanizm działania

Cimzia ma duże powinowactwo do ludzkiego TNF α i wiąże się z nim ze stałą dysocjacji (KD) równą 90 pM. TNF α jest kluczową cytokiną prozapalną, która odgrywa zasadniczą rolę w procesach zapalnych. Cimzia w sposób wybiórczy neutralizuje działanie TNF α (IC₉₀ = 4 ng/ml dla hamowania ludzkiego TNF α w teście cytotoksyczności wobec komórek włókniakomięsaka mysiego linii L929 *in vitro*), ale nie neutralizuje limfotoksyny α (TNF β).

Wykazano, że Cimzia neutralizuje zarówno błonową, jak i rozpuszczalną formę ludzkiego TNF α w sposób zależny od dawki. Inkubacja monocytów z produktem Cimzia spowodowała zależne od dawki zahamowanie indukowanego lipopolisacharydem (LPS) wytwarzania TNF α i IL1 β w ludzkich monocytach.

Cimzia nie zawiera fragmentu krystalizującego (Fc), który normalnie występuje w kompletnych przeciwciałach, dlatego *in vitro* nie wiąże dopełniacza ani nie powoduje cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał. Nie indukuje apoptozy *in vitro* w ludzkich monocytach lub limfocytach pochodzących z krwi obwodowej, ani nie powoduje degranulacji neutrofilii.

Skuteczność kliniczna

Reumatoidalne zapalenie stawów

Skuteczność i bezpieczeństwo produktu Cimzia oceniano w 2 randomizowanych badaniach klinicznych przeprowadzonych z grupą kontrolną placebo, metodą podwójnie ślepej próby, RA-I (RAPID 1) i RA-II (RAPID 2), z udziałem pacjentów w wieku ≥ 18 lat z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, rozpoznany w oparciu o kryterium *American College of Rheumatology* (ACR). U każdego z pacjentów ≥ 9 stawów było obrzękniętych i bolesnych, a czynne RZS trwało od co najmniej 6 miesięcy przed okresem wyjściowym badania. W obu badaniach, przez co najmniej 6 miesięcy, produkt Cimzia stosowano podskórnie w skojarzeniu z doustnie podawanym metotreksatem, który był podawany w stałej dawce, co najmniej 10 mg tygodniowo przez 2 miesiące. Brak danych dotyczących stosowania produktu Cimzia w skojarzeniu z LMPCh innymi niż metotreksat.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Cimzia oceniano w ramach randomizowanego badania klinicznego prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną przyjmującą placebo (C-EARLY) u pacjentów z czynnym, reumatoidalnym zapaleniem stawów, którzy nie byli wcześniej leczeni LMPCh. W badaniu C-EARLY brali udział pacjenci w wieku ≥ 18 lat, u których ≥ 4 stawów było obrzękniętych i bolesnych oraz u których w ciągu 1 roku rozpoznano czynne i postępujące reumatoidalne zapalenie stawów o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (zgodnie z kryteriami klasyfikacji ACR z 2010 r./Europejskiej Ligi przeciwko Reumatyzmowi (ang. European League Against Rheumatism, EULAR)). Wyjściowo, pacjenci włączeni do badania mieli średni czas od ustalenia rozpoznania choroby wynoszący 2,9 miesiąca i nie byli wcześniej leczeni LMPCh, w tym metotreksatem (MTX). Zarówno w grupie pacjentów

przyjmujących produkt Cimzia, jak i w grupie placebo podawanie MTX rozpoczęto w tygodniu 0. (10 mg/tydzień), stopniowo zwiększając dawkę do maksymalnej tolerowanej dawki w tygodniu 8. (min. 15 mg/tydzień, maks. 25 mg/tydzień), którą stosowano w trakcie prowadzenia badania (średnia dawka MTX po tygodniu 8. w grupie placebo i w grupie przyjmującej lek Cimzia to odpowiednio 22,3 mg/tydzień i 21,1 mg/tydzień).

Tabela 2 Opis badań klinicznych

Numer badania	Liczba pacjentów	Schemat podawania leczenia aktywnego	Cele badania
RA-I (52 tygodnie)	982	400 mg (tydzień 0,2,4) z MTX 200 mg lub 400 mg co 2 tygodnie z MTX	Ocena skuteczności leczenia objawów przedmiotowych i podmiotowych oraz hamowania uszkodzeń strukturalnych. Współistniejące pierwszorzędowe punkty końcowe: ACR 20 w 24 tygodniu i zmiana mTTS w 52 tygodniu w stosunku do punktu wyjściowego.
RA-II (24 tygodnie)	619	400 mg (tydzień 0,2,4) z MTX 200 mg lub 400 mg co 2 tygodnie z MTX	Ocena skuteczności leczenia objawów przedmiotowych i podmiotowych oraz hamowania uszkodzeń strukturalnych. Pierwszorzędowy punkt końcowy: ACR 20 w 24 tygodniu.
C-EARLY (do 52 tygodni)	879	400 mg (tydzień 0, 2, 4) z MTX 200 mg co 2 tygodnie z MTX	Ocena skuteczności leczenia objawów przedmiotowych i podmiotowych oraz hamowania uszkodzeń strukturalnych u pacjentów nie leczonych wcześniej LMPCh. Pierwszorzędowy punkt końcowy: odsetek pacjentów z utrzymującą się remisją w tygodniu 52.

mTSS: zmodyfikowana skala Sharpa (ang. *modified Total Sharp Score*)

*Utrzymująca się remisja w tygodniu 52 jest definiowana jako wskaźnik DAS28[OB] <2,6 w obu: 40. i 52. tygodniu

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Wyniki badań klinicznych RA-I i RA-II przedstawiono w tabeli 3. W obu badaniach klinicznych, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, lepszą na poziomie istotnym statystycznie odpowiedź ACR 20 i 50 uzyskano odpowiednio od 1 i 2 tygodnia. Odpowiedzi te utrzymywały się w 52. tygodniu (RA-I) i w 24. tygodniu (RA-II). Spośród 783 pacjentów początkowo zrandomizowanych do grupy aktywnego leczenia w badaniu RA-I, 508 ukończyło 52. tygodniowy okres obserwacji z grupą kontrolną placebo i zostało włączonych do badania otwartego będącego przedłużeniem RA-I. Z tej grupy, 427 pacjentów ukończyło 2 letnie przedłużone badanie otwarte, zatem całkowita ekspozycja na produkt Cimzia wyniosła 148 tygodni. W tym punkcie czasowym odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź ACR 20 wyniósł 91%. W badaniu otwartym będącym przedłużeniem badania RA-I, w porównaniu z placebo, zmniejszenie (RA-I) wskaźnika aktywności choroby DAS28 (OB) w stosunku do punktu wyjściowego było znacząco większe ($p < 0,001$) w 52. tygodniu (RA-I) i w 24. tygodniu (RA-II) i utrzymywało się przez 2 lata.

Tabela 3 Odpowiedź ACR w badaniach klinicznych RA-I i RA-II

Odpowiedź	Badanie RA-I leczenie skojarzone z metotreksatem (24 i 52 tygodnie)		Badanie RA-II leczenie skojarzone z metotreksatem (24 tygodnie)	
	Placebo + MTX N = 199	Cimzia 200 mg + MTX produkt Cimzia podawany co 2 tygodnie N = 393	Placebo + MTX N = 127	Cimzia 200 mg + MTX produkt Cimzia podawany co 2 tygodnie N = 246
ACR 20				
24 tydzień	14%	59%**	9%	57%**
52 tydzień	13%	53%**	nie dotyczy	nie dotyczy
ACR 50				
24 tydzień	8%	37%**	3%	33%**
52 tydzień	8%	38%**	nie dotyczy	nie dotyczy
ACR 70				
24 tydzień	3%	21%**	1%	16%*
52 tydzień	4%	21%**	nie dotyczy	nie dotyczy
Znacząca odpowiedź kliniczna ^a .	1%	13%**		

Cimzia w porównaniu z placebo: * $p \leq 0,01$, ** $p < 0,001$

^a. Znacząca odpowiedź kliniczna definiowana jako odpowiedź ACR 70 uzyskiwana podczas każdej oceny w trakcie okresu 6 miesięcy łącznie.

Wartości p dotyczą porównań grup terapeutycznych dokonywanych metodą regresji logistycznej (ze statystyką Walda) z uwzględnieniem czynników takich, jak rodzaj leczenia i region.

Odsetek odpowiedzi opiera się na liczbie uczestników, od których uzyskiwano dane (n) dotyczące danego punktu końcowego w określonym punkcie czasowym (może być różna od N).

W badaniu C-EARLY osiągnięto pierwszorzędowe i główne drugorzędowe punkty końcowe. Kluczowe wyniki badania przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4: Badanie C-EARLY: odsetek pacjentów z utrzymującą się remisją lub niską aktywnością choroby w tygodniu 52.

Odpowiedź na leczenie	Placebo + MTX N = 213	Cimzia 200 mg + MTX N = 655
Utrzymująca się remisja* (wskaźnik DAS28(OB) < 2,6 w tygodniu 40. i 52.)	15,0%	28,9%**
Utrzymująca się niska aktywność choroby (wskaźnik DAS28(OB) ≤ 3,2 w tygodniu 40. i 52.)	28,6%	43,8%**

*Pierwszorzędowy punkt końcowy badania C-EARLY (do tygodnia 52.)

Pełna analiza, pacjenci z brakującymi danymi sklasyfikowani jako „brak odpowiedzi” (ang. *Non-Responder Imputation*, NRI).

**Cimzia + MTX w porównaniu z placebo + MTX: $p < 0,001$

Wartość p oszacowano na podstawie modelu regresji logistycznej z uwzględnieniem czynników dotyczących leczenia, regionu oraz czasu od ustalenia rozpoznania RZS w punkcie wyjściowym badania (≤ 4 miesiące w porównaniu z > 4 miesiącami)

Już w drugim tygodniu badania u pacjentów w grupie przyjmującej lek Cimzia w skojarzeniu z MTX nastąpiła większa redukcja wskaźnika DAS 28 (OB) w stosunku do wartości wyjściowych w porównaniu z grupą przyjmującą placebo w skojarzeniu z MTX, która utrzymywała się do tygodnia 52. ($p < 0,001$ podczas wszystkich wizyt lekarskich). Prowadzone podczas wizyt lekarskich oceny dotyczące remisji (DAS28(OB) < 2,6), stanu niskiej aktywności choroby (DAS28(OB) ≤ 3,2), ACR50 oraz ACR70 wykazały, że stosowanie leku Cimzia w skojarzeniu z MTX prowadzi do szybszej i większej odpowiedzi na leczenie niż w przypadku skojarzenia placebo z MTX. Wyniki te

utrzymywały się przez ponad 52 tygodnie leczenia u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej LMPCh.

Odpowiedź radiologiczna

W badaniu RA-I uszkodzenia strukturalne stawów oceniano za pomocą badania radiologicznego i wyrażano jako zmianę w skali mTSS (zmodyfikowana całkowita skala Sharpa, ang. *modified Total Sharp Score - mTSS*) i jej składowych: skali oceny nadżerek i skali oceny zwężenia szpary stawowej (JSN) w 52. tygodniu w porównaniu z wartościami wyjściowymi. W tygodniu 24 i 52 stwierdzono znacząco mniejszy radiologiczny postęp u pacjentów stosujących produkt Cimzia w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (patrz tabela 5). U 52% pacjentów w grupie otrzymującej placebo nie stwierdzono postępu zmian radiologicznych ($mTSS \leq 0,0$) w 52 tygodniu, w porównaniu do 69% pacjentów z grup terapeutycznych otrzymujących produkt Cimzia w dawce 200 mg.

Tabela 5 Zmiany w ciągu 12 miesięcy w badaniu RA-I

	Placebo + MTX N = 199 Średnia (SD)	Cimzia 200 mg + MTX N = 393 Średnia (SD)	Cimzia 200 mg + MTX - Placebo + MTX Średnia różnica
mTSS			
Tydzień 52	2,8 (7,8)	0,4 (5,7)	-2,4
Ocena nadżerek			
Tydzień 52	1,5 (4,3)	0,1 (2,5)	-1,4
JSN			
Tydzień 52	1,4 (5,0)	0,4 (4,2)	-1,0

Wartości p wynosiły $< 0,001$ zarówno dla wyników mTSS i skali oceny nadżerek oraz $\leq 0,01$ dla skali JSN. Zastosowano analizę kowariancji ANCOVA do oceny rangowanych zmian w stosunku do wartości wyjściowej dla każdego z parametrów, z uwzględnieniem czynników regionu i rodzaju leczenia oraz rangowanych wartości wyjściowych jako zmiennych towarzyszących.

Spośród 783 pacjentów początkowo zrandomizowanych do grupy aktywnego leczenia w badaniu RA-I, 508 ukończyło 52-tygodniowy okres obserwacji z grupą kontrolną placebo i zostało włączonych do badania otwartego będącego przedłużeniem RA-I. Utrzymujące się zahamowanie postępu uszkodzenia strukturalnego stawów obserwowano w podgrupie 449 pacjentów, którzy przynajmniej przez 2 lata stosowali produkt Cimzia (RA-I i badanie otwarte będące jego przedłużeniem) i w tym punkcie czasowym uzyskali wyniki, które można włączyć do oceny.

W badaniu C-EARLY stosowanie produktu leczniczego Cimzia w skojarzeniu z MTX hamowało postęp zmian w ocenie radiologicznej w tygodniu 52. w porównaniu ze stosowaniem placebo w skojarzeniu z MTX (patrz tabela 6). W grupie przyjmującej placebo w skojarzeniu z MTX, u 49,7% pacjentów nie stwierdzono postępu zmian w ocenie radiologicznej (zmiany w skali mTSS $\leq 0,5$) w tygodniu 52. w porównaniu z 70,3% pacjentów w grupie przyjmującej lek Cimzia w skojarzeniu z MTX ($p < 0,001$).

Tabela 6. Zmiany w ocenie radiologicznej w tygodniu 52. w badaniu klinicznym C-EARLY

	Placebo + MTX N = 163 Średnia (SD)	Cimzia 200 mg + MTX N = 528 Średnia (SD)	Cimzia 200 mg + MTX – Placebo + MTX Różnica*
Zmodyfikowana skala Sharpa (ang. Modified Total Sharp Score, mTSS) Tydzień 52.	1,8 (4,3)	0,2 (3,2)**	-0,978 (-1,005, -0,500)
Skala oceny nadżerek Tydzień 52.	1,1 (3,0)	0,1 (2,1)**	-0,500 (-0,508, -0,366)
Skala oceny zwiężenia szpary stawowej (JSN) Tydzień 52.	0,7 (2,3)	0,1 (1,7)**	0,000 (0,000, 0,000)

Zestaw danych radiologicznych z ekstrapolacją liniową.

* Estymacja punktowa Hodgesa-Lehmana dla przesunięcia oraz 95% asymptotyczny przedział ufności (Moses).

**Cimzia + MTX w porównaniu z placebo + MTX $p < 0,001$. Wartość p oszacowano na podstawie modelu analizy wariancji ANCOVA w odniesieniu do leczenia, regionu, czasu od ustalenia rozpoznania RZS w punkcie wyjściowym badania (≤ 4 miesiące oraz > 4 miesiące) jako czynników oraz zmiany od poziomu wyjściowego jako współzmienniej.

Ocena stanu czynnościowego i jakości życia związanej ze stanem zdrowia

W badaniach RA-I i RA-II, pacjenci stosujący produkt Cimzia w porównaniu z placebo zgłaszali znaczną poprawę stanu czynnościowego, ocenianego za pomocą Kwestionariusza Oceny Stanu Zdrowia – Wskaźnika Niepełnosprawności (ang. *Health Assessment Questionnaire - Disability Index – HAQ-DI*) oraz nasilenia zmęczenia ocenianego za pomocą skali FAS (ang. *Fatigue Assessment Scale*). Poprawa pojawiała się od 1 tygodnia leczenia i utrzymywała się przez cały okres badań klinicznych aż do ich zakończenia. W obu badaniach klinicznych, u pacjentów przyjmujących produkt Cimzia uzyskano znacząco większą poprawę w zakresie zdrowia fizycznego i psychicznego ocenianego za pomocą kwestionariusza SF-36 (ang. *Short Form 36 Physical and Mental Component Summaries*) we wszystkich domenach i poddomenach. W badaniu otwartym będącym przedłużeniem badania RA-I poprawa stanu czynnościowego oraz wskaźnika jakości życia związanego ze stanem zdrowia (HRQoL) utrzymywała się przez 2 lata. Pacjenci przyjmujący produkt Cimzia, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, wykazywali w Kwestionariuszu Wydajności Pracy (ang. *Work Productivity Survey*) istotną statystycznie poprawę wydajności.

W badaniu C-EARLY pacjenci przyjmujący produkt Cimzia w skojarzeniu z MTX zgłaszali znaczne zmniejszenie nasilenia bólu ocenianego w skali PAAP (ang. *Patient Assessment of Arthritis Pain*) w tygodniu 52. w porównaniu z grupą leczoną placebo w skojarzeniu z MTX — odpowiednio - 48,5 i - 44,0 (średnia najmniejszych kwadratów) ($p < 0,05$).

Badanie kliniczne DoseFlex

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dwóch schematów dawkowania (200 mg co 2 tygodnie oraz 400 mg co 4 tygodnie) produktu Cimzia podawanego w porównaniu z placebo, oceniano w trwającej 18 tygodni wstępnej fazie badania klinicznego, przeprowadzonej metodą otwartej próby oraz trwającym 16 tygodni randomizowanym badaniu klinicznym z grupą kontrolną placebo, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z udziałem dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, rozpoznanym w oparciu o kryteria *American College of Rheumatology* (ACR), u których nie uzyskano zadowalającej odpowiedzi na leczenie metotreksatem.

Pacjenci otrzymywali dawkę nasycającą produktu Cimzia wynoszącą 400 mg w 0., 2. i 4. tygodniu, a następnie dawkę produktu Cimzia 200 mg co 2 tygodnie w początkowym okresie badania przeprowadzonym metodą otwartej próby. Pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie (uzyskali odpowiedź ACR 20) w 16. tygodniu badania, zostali losowo przydzieleni w 18. tygodniu do grupy otrzymującej produkt Cimzia w dawce 200 mg co 2 tygodnie, produkt Cimzia w dawce 400 mg co 4 tygodnie lub placebo w skojarzeniu z metotreksatem przez dodatkowe 16 tygodni (całkowity czas trwania badania wynosił 34 tygodnie). Te 3 grupy były zbliżone pod względem odpowiedzi klinicznej po aktywnej wstępnej fazie badania (odsetek odpowiedzi ACR 20 w 18. tygodniu: 83–84%).

Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek odpowiedzi ACR 20 uzyskany w 34. tygodniu badania. Wyniki uzyskane w 34. tygodniu przedstawiono w tabeli 7. W obu schematach leczenia produktem Cimzia wykazano utrzymującą się odpowiedź kliniczną, a wyniki uzyskane w 34. tygodniu były istotne statystycznie w porównaniu z placebo. Punkt końcowy, odpowiedź ACR 20 został osiągnięty zarówno w przypadku stosowania produktu Cimzia 200 mg co 2 tygodnie, jak i 400 mg co 4 tygodnie.

Tabela 7 Odpowiedź ACR w badaniu klinicznym DoseFlex w 34. tygodniu

Schemat leczenia od 0. do 16. tygodnia	Cimzia 400 mg + MTX w 0., 2. i 4. tygodniu, następnie Cimzia 200 mg + MTX co 2 tygodnie		
Randomizowane badanie przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby Schemat leczenia od 18. do 34. tygodnia	Placebo + MTX N = 69	Cimzia 200 mg + MTX co 2 tygodnie N = 70	Cimzia 400 mg + MTX co 4 tygodnie N = 69
ACR 20 wartość p*	45% nie dotyczy	67% 0,009	65% 0,017
ACR 50 wartość p*	30% nie dotyczy	50% 0,020	52% 0,010
ACR 70 wartość p*	16% nie dotyczy	30% 0,052	38% 0,005

*Wartości p dotyczą porównań grup terapeutycznych (produkt Cimzia 200 mg w porównaniu z placebo i produkt Cimzia 400 mg w porównaniu z placebo) dokonywanych metodą regresji logistycznej (ze statystyką Walda) z uwzględnieniem czynników takich jak rodzaj leczenia.

Osiowa spondyloartropatia (podgrupy z nieradiograficzną osiową spondyloartropatią i zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Cimzia zostały ocenione w wielośrodkowym, randomizowanym, badaniu z zastosowaniem podwójnie ślepej próby i placebo w grupie kontrolnej (AS001), w którym udział wzięło 325 pacjentów w wieku ≥ 18 lat z osiową spondyloartropatią z początkiem choroby w wieku dorosłym trwającą co najmniej 3 miesiące, rozpoznaną na podstawie kryteriów klasyfikacji ASAS dla osiowej spondyloartropatii (ang. *Assessment of Spondyloarthritis International Society*). Ogólna populacja pacjentów z osiową spondyloartropatią obejmowała subpopulacje ze zmianami radiograficznymi i bez (osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych [nr-axSpA]) zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (znanego również jako radiograficzna osiowa spondyloartropatia). Pacjenci mieli aktywną postać choroby, co stwierdzano na podstawie następujących kryteriów: wskaźnika aktywności choroby BASDAI (ang. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*)

≥ 4 , bólu kręgosłupa o nasileniu ≥ 4 w skali od 0 do 10 ocenianego za pomocą skali numerycznej (ang. *Numerical Rating Scale, NRS*) oraz podwyższonego CRP lub stwierdzenia cech zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu metodą rezonansu magnetycznego. Pacjenci włączani do badania wykazywali niewystarczającą odpowiedź na przynajmniej jeden NLPZ lub jego nietolerancję. Ogółem u 16% pacjentów stosowano wcześniej antagonistów TNF. Pacjenci otrzymywali dawkę nasycającą produktu Cimzia 400 mg w tygodniach: 0, 2 i 4 (w obu ramionach terapii) lub placebo, a następnie 200 mg produktu Cimzia co 2 tygodnie lub 400 mg produktu Cimzia co 4 tygodnie albo placebo. 87,7% pacjentów otrzymało dodatkowo NLPZ. Głównym punktem końcowym dotyczącym oceny skuteczności był odsetek odpowiedzi ASAS20 w 12. tygodniu. Po 24-tygodniowym okresie leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną przyjmującą placebo nastąpił 24-tygodniowy okres leczenia z zaślepieniem dawki oraz 156-tygodni otwartej próby. Maksymalny czas trwania badania wynosił 204 tygodnie. Wszyscy pacjenci otrzymywali produkt leczniczy Cimzia zarówno w okresie z zaślepieniem dawki, jak i w okresie otwartej obserwacji. Łącznie 199 uczestników (61,2% pacjentów poddanych randomizacji) ukończyło 204-tygodniowe badanie.

Podstawowe wyniki skuteczności

W 12. tygodniu badania klinicznego AS001 odpowiedź ASAS20 uzyskano u 58% pacjentów, którzy otrzymywali produkt Cimzia w dawce 200 mg co 2 tygodnie oraz u 64% pacjentów otrzymujących produkt Cimzia w dawce 400 mg co 4 tygodnie w porównaniu z 38% pacjentami, którzy otrzymywali placebo ($p < 0,01$). W populacji ogólnej odsetek pacjentów, u których uzyskano odpowiedź ASAS20, był istotny klinicznie i znacząco wyższy w grupach otrzymujących produkt Cimzia w dawce 200 mg co 2 tygodnie oraz 400 mg co 4 tygodnie niż w grupie otrzymującej placebo przy każdej wizycie od pierwszego tygodnia do tygodnia 24. ($p \leq 0,001$ dla każdej wizyty). W tygodniach 12. i 24. odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 był wyższy w grupach leczonych produktem Cimzia w porównaniu do placebo.

Podobne rezultaty osiągnięto u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa oraz osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznym. U kobiet w odpowiedziach ASAS20 nie było różnic istotnych statystycznie powyżej 12. tygodnia w porównaniu z placebo.

Poprawa w odniesieniu do skali ASAS 5/6, remisji częściowej i wskaźnika BASDAI-50 były istotne statystycznie w 12. tygodniu i 24. tygodniu i utrzymywały się do 48. tygodnia zarówno w populacji ogólnej, jak i w podgrupach. Podstawowe wyniki dotyczące skuteczności uzyskane w badaniu klinicznym AS001 zostały zaprezentowane w tabeli 8.

Wśród pacjentów, którzy pozostali uczestnikami badania, poprawa w zakresie wymienionych wyżej głównych wyników dotyczących skuteczności utrzymała się do tygodnia 204. zarówno w populacji ogólnej, jak i w subpopulacjach.

Tabela 8 Najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności badania klinicznego AS001 (odsetek pacjentów)

Parametry	Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa		Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych		Osiowa spondyloartropatia Cała populacja	
	Placebo N = 57	Wszystkie schematy dawkowania produktu Cimzia ^(a) N = 121	Placebo N = 50	Wszystkie schematy dawkowania produktu Cimzia ^(a) N = 97	Placebo N = 107	Wszystkie schematy dawkowania produktu Cimzia ^(a) N = 218
ASAS20^(b,c)						
12 tydzień	37%	60%*	40%	61%*	38%	61%*
24 tydzień	33%	69%**	24%	68%**	29%	68%**
ASAS40^(c,d)						
12 tydzień	19%	45%**	16%	47%**	18%	46%**
24 tydzień	16%	53%**	14%	51%**	15%	52%**
ASAS 5/6^(c,d)						
12 tydzień	9%	42%**	8%	44%**	8%	43%**
24 tydzień	5%	40%**	4%	45%**	5%	42%**
Częściowa remisja^(c,d)						
12 tydzień	2%	20%**	6%	29%**	4%	24%**
24 tydzień	7%	28%**	10%	33%**	9%	30%**
BSDAI 50^(c,d)						
12 tydzień	11%	41%**	16%	49%**	13%	45%**
24 tydzień	16%	49%**	20%	57%**	18%	52%**

^(a) Wszystkie schematy dawkowania produktu Cimzia = dane dotyczą produktu Cimzia podawanego w dawce 200 mg co 2 tygodnie poprzedzoną dawką nasycającą wynoszącą 400 mg w tygodniu 0, 2 i 4 oraz 400 mg co 4 tygodnie poprzedzoną dawką nasycającą wynoszącą 400 mg w tygodniach 0, 2 i 4

^(b) Wyniki dotyczą grupy poddanej randomizacji

^(c) Wartości p dotyczą porównań grup terapeutycznych dokonywanych metodą regresji logistycznej (ze statystyką Walda) z uwzględnieniem czynników takich jak rodzaj leczenia i region.

^(d) Pełna analizowana grupa

* $p \leq 0,05$, Cimzia vs placebo

** $p < 0,001$, Cimzia vs placebo

Ruchomość kręgosłupa

Ruchomość kręgosłupa była oceniana w części badania prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną przyjmującą placebo, z wykorzystaniem wskaźnika BASMI w kilku punktach czasowych, w tym na początku badania, w tygodniu 12. i 24. Różnice istotne klinicznie i statystycznie pomiędzy pacjentami leczonymi produktem Cimzia a pacjentami otrzymującymi placebo wykazano dla każdej wizyty, po wizycie początkowej. Stwierdzono trend w kierunku większej różnicy w porównaniu z placebo u pacjentów z nr-axSpA niż ZZSK, co może być spowodowane mniejszym przewlekłym strukturalnym uszkodzeniem u pacjentów z nr-axSpA.

U pacjentów, którzy kontynuowali udział w badaniu, poprawa w zakresie liniowego wskaźnika BASMI uzyskana w tygodniu 24. została utrzymana do tygodnia 204.

Ocena stanu czynnościowego i jakości życia związanej ze stanem zdrowia

W badaniu klinicznym AS001 pacjenci leczeni produktem Cimzia zgłaszali znaczną poprawę stanu czynnościowego ocenianego za pomocą skali BASFI oraz odczuwania ogólnego i nocnego bólu pleców ocenianego za pomocą skali numerycznej w porównaniu do placebo. Pacjenci leczeni produktem Cimzia zgłaszali znaczną poprawę w zakresie zmęczenia ocenianego za pomocą odpowiedniej części skali BASDAI oraz jakości życia zależnej od stanu zdrowia mierzonej za pomocą kwestionariusza QoL dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ASQoL), oraz zdrowia

fizycznego i psychicznego ocenianego za pomocą kwestionariusza SF-36 (ang. *SF-36 Physical and Mental Component Summaries*) we wszystkich domenach i poddomenach w porównaniu do placebo. Pacjenci przyjmujący produkt Cimzia, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, wykazali na podstawie Kwestionariusza Wydajności Pracy (ang. *Work Productivity Survey*) istotną statystycznie poprawę aktywności zawodowej i domowej związanej z osiową spondyloartropatią. U pacjentów, którzy pozostali uczestnikami badania, poprawa w odniesieniu do wyżej wymienionych wyników w dużym stopniu utrzymała się do tygodnia 204.

Zahamowanie zapalenia w obrazie rezonansu magnetycznego

W obrazowym badaniu cząstkowym obejmującym 153 pacjentów, przeprowadzonym metodą rezonansu magnetycznego oceniono objawy zapalenia w 12. tygodniu, a wynik wyrażono w postaci zmiany oceny w skali SPARCC (ang. *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) w odniesieniu do wartości wyjściowych dla stawów krzyżowo-biodrowych i wyniku w skali ASSpiMRI z modyfikacją berlińską dla stawów kręgosłupa. W 12. tygodniu zaobserwowano znaczące zahamowanie objawów zapalnych w stawach krzyżowo-biodrowych i kręgosłupa u pacjentów leczonych produktem Cimzia (wszystkie schematy dawkowania) zarówno w populacji ogólnej osiowej spondyloartropatii, jak i w subpopulacji zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych.

U pacjentów, którzy kontynuowali udział w badaniu i u których odnotowano wartości wyjściowe oraz w tygodniu 204., zahamowanie objawów zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych (n = 72) i kręgosłupa (n = 82) w dużym stopniu utrzymało się do tygodnia 204. w ogólnej populacji chorych na spondyloartropatię osiową, jak i w subpopulacjach ZZSK i nr-axSpA.

Nieradiograficzna osiowa spondyloartropatia (nr-axSpA)

Skuteczność i bezpieczeństwo produktu Cimzia oceniano w 52-tygodniowym, wielośrodkiem, randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo (AS0006) u 317 pacjentów ≥ 18 lat, u których osiowe zapalenie stawów kręgosłupa i ból pleców rozpoczął się w wieku dorosłym i występował przez co najmniej 12 miesięcy. Pacjenci musieli spełnić kryteria ASAS dla nr-axSpA (bez uwzględnienia historii choroby w rodzinie i dobrej odpowiedzi na NLPZ) i musiały u nich występować obiektywne oznaki zapalenia wskazywane przez poziom białka C-reaktywnego (CRP) powyżej górnej granicy normy i/lub zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w obrazowaniu rezonansem magnetycznym (MRI), wskazujące chorobę zapalną [dodatni wynik CRP ($> \text{GGN}$) i/lub dodatni wynik badania MRI], lecz bez definitywnego radiograficznego potwierdzenia uszkodzenia stawów krzyżowo-biodrowych. U pacjentów występowała aktywna choroba zgodnie z definicją w skali BASDAI ≥ 4 oraz ból kręgosłupa ≥ 4 na skali numerycznej 0 do 10. U pacjentów musiała występować nietolerancja lub niewystarczająca odpowiedź na co najmniej dwa NLPZ. Pacjentom podawano placebo lub dawkę nasycającą wynoszącą 400 mg produktu Cimzia w tygodniu 0, 2 i 4, a następnie 200 mg produktu Cimzia co 2 tygodnie. W dowolnym czasie było dopuszczone podawanie skorygowanej dawki leków w ramach standardowej opieki (np. NLPZ, LMPCh, kortykosteroidy, środki przeciwbólowe). Główną zmienną skuteczności była odpowiedź w skali aktywności zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa - istotna poprawa (ASDAS-MI) w tygodniu 52. Odpowiedź ASDAS-MI była definiowana jako obniżenie wyniku ASDAS (poprawa) ≥ 2.0 w stosunku do punktu wyjściowego lub osiągnięcie możliwie najniższego wyniku. Wynik ASAS 40 stanowił drugorzędowy punkt końcowy.

W punkcie wyjściowym u 37 % i 41% pacjentów występowała wysoka aktywność choroby (ASDAS $\geq 2,1, \leq 3,5$) i u 62% i 58% występowała bardzo wysoka aktywność choroby (ASDAS $> 3,5$) odpowiednio w grupie przyjmującej produkt CIMZIA i w grupie przyjmującej placebo.

Odpowiedź kliniczna

Badanie AS0006, prowadzone na uczestnikach bez radiograficznych znamion stanu zapalnego w stawach krzyżowo-biodrowych, potwierdziło wpływ wcześniej wykazywany w tej podgrupie dla badania AS001.

W tygodniu 52, statystycznie istotnie większy odsetek pacjentów leczonych produktem Cimzia osiągnął odpowiedź ASDAS-MI w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. U pacjentów leczonych produktem Cimzia również wystąpiła poprawa w porównaniu z grupą otrzymującą placebo w wielu elementach aktywności osiowego zapalenia stawów kręgosłupa szyjnego w tym CRP. Zarówno w tygodniu 12 jak i 52, odpowiedzi ASAS 40 były istotnie większe niż w grupie otrzymującej placebo. Najważniejsze wyniki przedstawiono w Tabeli 9.

Tabela 9: Odpowiedzi ASDAS-MI i ASAS 40 w AS0006 (procent pacjentów)

Parametry	Placebo N= 158	Cimzia 200 mg co 2 tygodnie N= 159
ASDAS-MI Tydzień 52	7%	47%*
ASAS 40 Tydzień 12	11%	48%*
Tydzień 52	16%	57%*

* Produkt Cimzia podawany co 2 tygodnie, po podaniu wcześniejszej dawki nasycającej wynoszącej 400 mg w tygodniu 0, 2 i 4

* p<0.001

Wszystkie wartości procentowe odzwierciedlają odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź w pełnej analizie.

W tygodniu 52 odsetek pacjentów, którzy osiągnęli status braku aktywności choroby ASDAS (ASDAS < 1,3) wynosił 36,4 % w grupie otrzymującej produkt Cimzia w porównaniu do 11,8 % w grupie otrzymującej placebo.

W tygodniu 52 pacjenci leczeni produktem Cimzia wykazywali klinicznie istotną poprawę w MASES w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (LS oznacza średnią zmianę w stosunku do punktu wyjściowego, odpowiednio -2,4; -0,2).

Łuszczycowe zapalenie stawów

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Cimzia oceniano w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby (PsA001) u 409 pacjentów w wieku ≥ 18 lat z czynną postacią łuszczycowego zapalenia stawów z początkiem choroby w wieku dorosłym, trwającą conajmniej 6 miesięcy, rozpoznawaną na podstawie kryteriów CASPAR (ang. *Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*). U pacjentów ≥ 3 stawów było obrzękniętych i bolesnych, występowało zwiększone stężenie białek ostrej fazy. Pacjenci mieli też czynne łuszczycowe zmiany skórne lub stwierdzoną łuszczycę w przeszłości, a wcześniejsza terapia za pomocą jednego lub więcej LMPCh zakończyła się niepowodzeniem. Dopuszczono wcześniejszą terapię jednym antagonistą TNF i 20% pacjentów stosowało wcześniej antagonistę TNF. Pacjentom podawano dawkę nasycającą 400 mg produktu Cimzia w 0., 2. i 4. tygodniu (w obu ramionach terapii) lub placebo, a następnie produkt Cimzia w dawce 200 mg co 2 tygodnie lub produkt Cimzia w dawce 400 mg co 4 tygodnie, lub placebo co 2 tygodnie. Pacjenci przyjmujący jednocześnie NLPZ i tradycyjne LMPCh stanowili odpowiednio 72,6% i 70,2 %. Dwoma pierwszorzędownymi punktami końcowymi był odsetek pacjentów, którzy uzyskają odpowiedź ACR 20 w 12. tygodniu, oraz zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w zmodyfikowanej całkowitej skali Sharpa (ang. *modified Total Sharp Score*, mTSS) w 24. tygodniu. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Cimzia u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, u których głównym objawem było zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych lub osiowa spondyloartropatia nie została poddana oddzielnej analizie.

Po 24-tygodniowym okresie leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną przyjmującą placebo, nastąpił 24-tygodniowy okres leczenia z zaślepieniem dawki oraz 168-tygodni otwartej próby. Maksymalny czas trwania badania wynosił 216 tygodni. Wszyscy pacjenci otrzymywali produkt leczniczy Cimzia zarówno w okresie stosowania metody z zaślepieniem dawki,

jak i w okresie otwartej obserwacji. Łącznie 264 uczestników (64,5% pacjentów poddanych randomizacji) ukończyło 216-tygodniowe badanie.

Odpowiedź w według kryteriów ACR

Pacjenci przyjmujący produkt Cimzia uzyskiwali znacząco częściej (na poziomie istotnym statystycznie) odpowiedź ACR 20 w 12. tygodniu i 24. tygodniu w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo ($p < 0,001$). Odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź ACR 20, był istotny klinicznie w grupach otrzymujących produkt Cimzia 200 mg co 2 tygodnie i produkt Cimzia 400 mg co 4 tygodnie w porównaniu z grupą otrzymującą placebo podczas każdej wizyty lekarskiej po ocenie wyjściowej aż do 24. tygodnia (nominalna wartość $p \leq 0,001$ podczas każdej wizyty). U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Cimzia odnotowano również istotną poprawę w odniesieniu do odsetków odpowiedzi ACR 50 i 70. W 12. i 24. tygodniu u pacjentów przyjmujących produkt Cimzia (nominalna wartość $p < 0,01$) obserwowano poprawę parametrów związanych z objawami obwodowymi typowymi dla łuszczycowego zapalenia stawów (np. liczba obrzękniętych stawów, liczba bolesnych/tkliwych stawów, zapalenie palców i zapalenie przyczepów ścięgniastych).

Najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności badania klinicznego PsA001 podano w tabeli 10.

Tabela 10 Najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności badania klinicznego PsA001 (odsetek pacjentów)

Odpowiedź	Placebo N = 136	Cimzia ^(a) 200 mg co 2 tygodnie N = 138	Cimzia ^(b) 400 mg co 4 tygodnie N = 135
ACR20			
12. tydzień	24%	58% **	52% **
24. tydzień	24%	64% **	56% **
ACR50			
12. tydzień	11%	36% **	33% **
24. tydzień	13%	44% **	40% **
ACR70			
12. tydzień	3%	25% **	13% *
24. tydzień	4%	28% **	24% **
Odpowiedź	Placebo N = 86	Cimzia ^(a) 200 mg co 2 tygodnie N = 90	Cimzia ^(b) 400 mg co 4 tygodnie N = 76
PASI 75^(c)			
12. tydzień	14%	47% ***	47% ***
24. tydzień	15%	62% ***	61% ***
48. tydzień	nie dotyczy	67%	62%

^(a) Produkt Cimzia podawany co 2 tygodnie, poprzedzony dawką nasycającą w wysokości 400 mg w 0., 2. i 4. tygodniu.

^(b) Produkt Cimzia podawany co 4 tygodnie, poprzedzony dawką nasycającą w wysokości 400 mg w 0., 2. i 4. tygodniu.

^(c) U osób o wyjściowej wartości wskaźnika BSA (ang. *body surface area*, powierzchnia ciała zajęta przez zmiany łuszczycowe) wynoszącej przynajmniej 3%.

* $p < 0,01$: Cimzia w porównaniu z placebo.

** $p < 0,001$: Cimzia w porównaniu z placebo.

*** $p < 0,001$ (wartość nominalna): Cimzia w porównaniu z placebo.

Wyniki dotyczą grupy poddanej randomizacji. Różnice wynikające z zastosowania różnego leczenia: Cimzia 200 mg–placebo, Cimzia 400 mg–placebo (oraz odpowiadający 95-procentowy przedział ufności i wartość p) oszacowano za pomocą dwustronnego standardowego asymptotycznego testu Walda. Pacjenci, którzy ukończyli badanie lub pacjenci z brakującymi danymi byli klasyfikowani jako "brak odpowiedzi" (ang. *Non-Responder Imputation*, NRI).

Spośród 273 pacjentów pierwotnie losowo przydzielonych do grupy otrzymującej produkt Cimzia 200 mg co 2 tygodnie i produkt Cimzia 400 mg co 4 tygodnie 237 (86,8%) nadal stosowało leczenie w 48. tygodniu. Spośród 138 pacjentów losowo przydzielonych do grupy otrzymującej produkt Cimzia 200 mg co 2 tygodnie odpowiednio 92, 68 i 48 osób uzyskało odpowiedź ACR 20/50/70 w tygodniu 48. Spośród 135 pacjentów losowo przydzielonych do grupy otrzymującej produkt Cimzia 400 mg co 4 tygodnie odpowiednio 89, 62 i 41 osób uzyskało odpowiedź ACR 20/50/70.

U pacjentów, którzy pozostali uczestnikami badania, odsetki odpowiedzi ACR 20, 50 i 70 zostały utrzymane do tygodnia 216. Dotyczyło to także pozostałych parametrów odnoszących się objawów obwodowych (np. liczba obrzękniętych stawów, liczba bolesnych/tkliwych stawów, zapalenie palców i zapalenie przyczepów ścięgniętych).

Odpowiedź radiologiczna

W badaniu klinicznym PsA001 zahamowanie progresji uszkodzeń strukturalnych oceniano radiologicznie i opisywano jako zmianę w zmodyfikowanej całkowitej skali Sharpa (mTSS) i jej składnikach, skali oceny nadżerek i skali oceny zwężenia szpar stawowych w 24. tygodniu w porównaniu z wartościami wyjściowymi. Skalę mTSS zmodyfikowano pod kątem łuszczycowego zapalenia stawów poprzez dodanie stawów międzypaliczkowych dalszych rąk. Leczenie produktem Cimzia hamowało postęp choroby w badaniu radiologicznym w porównaniu ze stosowaniem placebo w 24. tygodniu, co opisywano jako zmianę wyjściowej wartości całkowitego wyniku mTSS (średnia wyliczona za pomocą metody najmniejszych kwadratów [\pm błąd standardowy] wynosiła 0,28 [\pm 0,07] w grupie placebo w porównaniu z 0,06 [\pm 0,06] w grupie otrzymującej produkt Cimzia – wszystkie dawki; $p = 0,007$). Zahamowanie postępów choroby w badaniu radiologicznym utrzymywało się u pacjentów otrzymujących produkt Cimzia nawet do 48. tygodnia w podgrupie pacjentów z podwyższonym ryzykiem radiologicznej progresji choroby (pacjenci, u których wyjściowa wartość mTSS wynosiła > 6). Zahamowanie progresji radiologicznej zostało utrzymane do tygodnia 216. u pacjentów, którzy nadal brali udział w badaniu.

Ocena stanu czynnościowego i jakości życia związanej ze stanem zdrowia

W badaniu klinicznym PsA001 pacjenci przyjmujący produkt Cimzia zgłaszali znaczącą poprawę stanu czynnościowego ocenianego przy pomocy wskaźnika niepełnosprawności – kwestionariusza oceny stanu zdrowia (ang. *Health Assessment Questionnaire – Disability Index*, HAQ-DI), zmniejszenie bólu ocenianego przez pacjenta (ang. *Patient Assessment of Arthritis Pain*, PAAP) i zmniejszenie zmęczenia ocenianego na podstawie skali FAS (ang. *Fatigue Assessment Scale*) w porównaniu z placebo. Pacjenci przyjmujący produkt Cimzia zgłaszali znaczącą poprawę jakości życia związanej ze stanem zdrowia, ocenianej za pomocą kwestionariusza dotyczącego jakości życia chorych na łuszczycowe zapalenie stawów (PsAQoL) i kwestionariusza SF-36 (komponenta mentalna i fizykalna) oraz związanej z łuszczycowym zapaleniem stawów wydajności w miejscu pracy i w domu, ocenianej według Kwestionariusza Wydajności Pracy (ang. *Work Productivity Survey*) w porównaniu z placebo. Poprawa w zakresie wymienionych wyżej wyników utrzymywała się do tygodnia 216.

Łuszczyca plackowata

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Cimzia oceniono w dwóch badaniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo (CIMPASI-1 i CIMPASI-2) oraz jednym badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo i aktywne leczenie (CIMPACT) z udziałem pacjentów w wieku ≥ 18 lat z przewlekłą łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego trwającą co najmniej 6 miesięcy. Pacjenci mieli wartość wskaźnika nasilenia łuszczycy (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) ≥ 12 punktów, procent zajętej powierzchni ciała (body surface area, BSA) $\geq 10\%$, wynik oceny ogólnej przez lekarza (Physician Global Assessment, PGA) ≥ 3 i kwalifikowali się do terapii systemowej oraz/lub fototerapii oraz/lub fotochemioterapii. Pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na jakąkolwiek wcześniej stosowaną terapię biologiczną (czyli niewykazujący odpowiedzi w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia), wyłączano z badań fazy III (CIMPASI-1, CIMPASI-2 and CIMPACT). W badaniu CIMPACT skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Cimzia oceniano w porównaniu z etanerceptem.

W badaniach CIMPASI-1 i CIMPASI-2 równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe oceny skuteczności stanowiły: odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź PASI 75 oraz wynik „brak zmian” lub „prawie brak zmian” w skali PGA (ze zmniejszeniem o co najmniej 2 punkty w porównaniu z wynikiem początkowym) w tygodniu 16. W badaniu CIMPACT pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź PASI 75 w tygodniu 12. Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe stanowiły odpowiedź PASI 75 i wynik w skali PGA w tygodniu 16. Odpowiedź PASI 90 w tygodniu 16. stanowiła kluczowy drugorzędowy punkt końcowy we wszystkich 3 badaniach.

W ramach badań CIMPASI-1 i CIMPASI-2 oceniono, odpowiednio 234 i 227 pacjentów. W obu badaniach pacjentów przydzielano losowo do grupy otrzymującej placebo, grupy leczenia produktem Cimzia w dawce 200 mg co 2 tygodnie (po wstępnym podaniu dawki nasycającej produktu Cimzia 400 mg w tygodniach 0., 2. i 4.) lub grupy leczenia produktem Cimzia w dawce 400 mg co 2 tygodnie. W tygodniu 16. pacjenci zrandomizowani do grupy leczenia produktem Cimzia, którzy uzyskali odpowiedź PASI 50, kontynuowali leczenie produktem Cimzia w dawce randomizowanej do tygodnia 48. Pacjenci wstępnie zrandomizowani do grupy placebo uzyskujący w tygodniu 16. odpowiedź PASI 50, ale nie PASI 75 otrzymywali produkt Cimzia w dawce 200 mg co 2 tygodnie (po podaniu dawki nasycającej produktu Cimzia 400 mg w tygodniach 16., 18. i 20.). Pacjenci z niedostateczną odpowiedzią na leczenie w tygodniu 16. (nieuzyskujący odpowiedzi PASI 50) kwalifikowali się do zastosowania produktu Cimzia w dawce 400 mg co 2 tygodnie do tygodnia 48. metodą próby otwartej.

Podczas badania CIMPACT oceniono 559 pacjentów. Pacjentów zrandomizowano do grupy otrzymującej placebo, grupy leczonej produktem Cimzia w dawce 200 mg co 2 tygodnie (po podaniu dawki nasycającej produktu Cimzia 400 mg w tygodniach 0., 2. i 4.), grupy leczonej produktem Cimzia w dawce 400 mg co 2 tygodnie przez maksymalnie 16 tygodni lub grupy leczonej etanerceptem w dawce 50 mg 2 razy w tygodniu przez maksymalnie 12 tygodni. Pacjenci wstępnie zrandomizowani do grup leczenia produktem Cimzia, którzy uzyskali odpowiedź PASI 75 w tygodniu 16. byli ponownie randomizowani na podstawie pierwotnego schematu dawkowania. Pacjenci otrzymujący produkt Cimzia w dawce 200 mg co 2 tygodnie byli ponownie randomizowani do grup leczenia produktem Cimzia w dawce 200 mg co 2 tygodnie lub w dawce 400 mg co 4 tygodnie, albo grupy placebo. Pacjenci stosujący produkt Cimzia w dawce 400 mg co 2 tygodnie byli ponownie randomizowani do grup leczenia produktem Cimzia w dawce 400 mg co 2 tygodnie lub 200 mg co 2 tygodnie, albo grupy placebo. Badanie prowadzono metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo do tygodnia 48. Wszyscy uczestnicy, którzy w tygodniu 16. nie uzyskali odpowiedzi PASI 75 byli wycofywani z randomizacji i otrzymywali leczenie produktem Cimzia w dawce 400 mg co 2 tygodnie.

Pacjentami byli głównie mężczyźni (64%) rasy białej (94%), których średnia wieku wynosiła 45,7 lat (18-80 lat), 7,2% tych pacjentów było wieku ≥ 65 lat.

U 29% z 850 pacjentów zrandomizowanych do grup placebo lub grup leczenia produktem Cimzia w ramach tych badań z grupą kontrolną otrzymującą placebo nie stosowano wcześniej terapii systemowej z powodu łuszczycy. U 47% pacjentów stosowano wcześniej fototerapię lub fotochemioterapię, a 30% pacjentów otrzymało wcześniej terapię biologiczną z powodu łuszczycy. Z 850 pacjentów, 14% stosowało wcześniej co najmniej jednego antagonistę TNF, 13% odbyło leczenie antagonistą IL-17 a 5% stosowało antagonistę IL 12/ 23. U 18% pacjentów stwierdzono występowanie łuszczycowego zapalenia stawów w punkcie wyjściowym badania. Średni wynik oceny w skali PASI wynosił 20 punktów (od 12 do 69 punktów). Wynik oceny w skali PGA na początku badania wskazywał na umiarkowane (70%) do ciężkiego (30%) nasilenie zmian. Średni procent zajętej powierzchni ciała oceniany w skali BSA w punkcie wyjściowym badania wynosił 25% (od 10% do 96%).

Odpowiedź kliniczna w tygodniach 16. i 48.

Kluczowe wyniki badań CIMPASI-1 i CIMPASI-2 przedstawiono w tabeli 11.

Tabela 11: Odpowiedź kliniczna w tygodniu 16. i tygodniu 48. w badaniach CIMPASI-1 i CIMPASI-2

	Tydzień 16.			Tydzień 48.	
CIMPASI-1					
	Placebo N = 51	Cimzia200 mg co 2 tygodnie ^{a)} N = 95	Cimzia400 mg co 2 tygodnie N = 88	Cimzia200 mg co 2 tygodnie N = 95	Cimzia400 mg co 2 tygodnie N = 88
Wynik „brak zmian” lub „prawie brak zmian” w skali PGA ^{b)}	4,2%	47,0%*	57,9%*	52,7%	69,5%
PASI 75	6,5%	66,5%*	75,8%*	67,2%	87,1%
PASI 90	0,4%	35,8%*	43,6%*	42,8%	60,2%
CIMPASI-2					
	Placebo N = 49	Cimzia 200 mg co 2 tygodnie ^{a)} N = 91	Cimzia 400 mg co 2 tygodnie N = 87	Cimzia 200 mg co 2 tygodnie N = 91	Cimzia 400 mg co 2 tygodnie N = 87
Wynik „brak zmian” lub „prawie brak zmian” w skali PGA ^{b)}	2,0%	66,8%*	71,6%*	72,6%	66,6%
PASI 75	11,6%	81,4%*	82,6%*	78,7%	81,3%
PASI 90	4,5%	52,6%*	55,4%*	59,6%	62,0%

^{a)} Produkt Cimzia w dawce 200 mg co 2 tygodnie po wcześniejszym podaniu dawki nasycającej 400 mg w tygodniach 0., 2., 4.

^{b)} 5-stopniowa skala PGA. Powodzenie leczenia wyrażone wynikami „brak zmian” (0) lub „prawie brak zmian” (1) odzwierciedlało brak objawów łuszczyca lub obecność zmian o zabarwieniu prawidłowym do różowego, brak twardnienia płytki oraz brak ognisk łuszczenia lub minimalne ogniskowe łuszczenie skóry.

* Produkt Cimzia w porównaniu z placebo: $p < 0,0001$.

Wartości odsetka odpowiedzi oraz wartości p w przypadku PASI i PGA oceniano w oparciu o model regresji logistycznej, w którym brakujące dane zastępowano przy użyciu wielokrotnych imputacji metodą MCMC. Uczestników, których wycofano z randomizacji lub z badania (na podstawie nieuzyskania odpowiedzi PASI 50) w tygodniu 48. traktowano jako osoby nieuzyskujące odpowiedzi na leczenie.

Wyniki pochodzą z populacji zrandomizowanej.

Kluczowe wyniki badania CIMPACT przedstawiono w tabeli 12.

Tabela 12: Odpowiedź kliniczna w tygodniu 12. i tygodniu 16. badania CIMPACT

	Tydzień 12.				Tydzień 16.		
	Placebo N = 57	Cimzia200 mg co2 tygodnie ^{a)} N = 165	Cimzia400 mg co2 tygodnie N = 167	Etanercept 50 mg2 razy w tyg. N=170	Placebo N = 57	Cimzia200 mg co2 tygodnie N = 165	Cimzia400 mg co2 tygodnie N = 167
PASI 75	5%	61,3%*§	66,7%*§§	53,3%	3,8%	68,2%*	74,7%*
PASI 90	0,2%	31,2%*	34,0%*	27,1%	0,3%	39,8%*	49,1%*
Wynik „brak zmian”	1,9%	39,8%**	50,3%*	39,2%	3,4%	48,3%*	58,4%*

lub „prawie brak zmian” w skali PGA ^{b)}							
---	--	--	--	--	--	--	--

a) Produkt Cimzia w dawce 200 mg co 2 tygodnie po wcześniejszym podaniu dawki nasycającej 400 mg w tygodniach 0., 2., 4.

b) Skala PGA 5-stopniowa. Powodzenie leczenia wyrażone wynikami „brak zmian” (0) lub „prawie brak zmian” (1) odzwierciedlało brak objawów łuszczycy lub obecność zmian o zabarwieniu prawidłowym do różowego, brak twardnienia płytki oraz brak ognisk łuszczenia lub minimalne ogniskowe łuszczenie skóry.

* Produkt Cimzia w porównaniu z placebo: $p < 0,0001$.

§ Dawkowania produktu Cimzia 200 mg co 2 tygodnie w porównaniu z dawkowaniem etanerceptu 50 mg dwa razy w tygodniu wykazało nie mniejszą skuteczność (różnica pomiędzy etanerceptem i produktem Cimzia w dawce 200 mg co 2 tygodnie wynosiła 8,0%, 95% CI: -2,9 18,9 na podstawie wcześniej ustalonej granicy nie mniejszej skuteczności na poziomie 10%).

§§ Produkt Cimzia 400 mg co 2 tygodnie w porównaniu z etanerceptem 50 mg dwa razy w tygodniu wykazał większą skuteczność ($p < 0,05$)

** Produkt Cimzia w porównaniu z placebo $p < 0,001$. Wskaźnik odpowiedzi i wartości p na podstawie logistycznego modelu regresji.

Brakujące dane zastąpione przy użyciu wielokrotnych imputacji metodą MCMC.

Wyniki pochodzą z populacji zrandomizowanej.

We wszystkich trzech badaniach odsetek osób uzyskujących odpowiedź PASI 75 był istotnie wyższy w przypadku produktu Cimzia niż placebo, zaczynając od tygodnia 4.

Dla obu dawek produktu Cimzia wykazano skuteczność w porównaniu z placebo niezależnie od wieku, płci, masy ciała, BMI, czasu trwania łuszczycy, stosowania wcześniejszego leczenia systemowego oraz wcześniejszego stosowania terapii biologicznych.

Utrzymanie odpowiedzi

W zbiorczej analizie danych z badań CIMPASI-1 i CIMPASI-2 w grupie pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź PASI 75 w tygodniu 16. i byli leczeni produktem Cimzia w dawce 400 mg co 2 tygodnie lub produktem Cimzia w dawce 200 mg co 2 tygodnie, odsetek odpowiedzi w tygodniu 48. wynosił, odpowiednio 98,0% i 87,5%. Wśród pacjentów z wynikiem „brak zmian” lub „prawie brak zmian” w skali PGA w tygodniu 16. leczonych produktem Cimzia w dawce 400 mg co 2 tygodnie lub produktem Cimzia w dawce 200 mg co 2 tygodnie, odsetek odpowiedzi w tygodniu 48. wyniósł, odpowiednio 85,9% i 84,3%. Wartości odsetka odpowiedzi oceniano w oparciu o model regresji logistycznej, w którym brakujące dane zastępowano przy użyciu wielokrotnych imputacji metodą MCMC.

W badaniu CIMPACT, w grupie pacjentów z odpowiedzią PASI 75 w tygodniu 16., którzy byli leczeni produktem Cimzia w dawce 400 mg co 2 tygodnie i ponownie zrandomizowani do grupy leczenia produktem Cimzia w dawce 400 mg co 2 tygodnie, grupy leczenia produktem Cimzia w dawce 200 mg co 2 tygodnie lub grupy placebo, w tygodniu 48. odnotowano wyższy odsetek odpowiedzi PASI 75 w grupach leczonych produktem Cimzia niż w grupie placebo (odpowiednio: 98,0%, 80,0% i 36,0%). W grupie pacjentów z odpowiedzią PASI 75 w tygodniu 16., którzy byli leczeni produktem Cimzia w dawce 200 mg co 2 tygodnie i ponownie zrandomizowani do grupy leczenia produktem Cimzia w dawce 400 mg co 4 tygodnie, grupy leczenia produktem Cimzia w dawce 200 mg co 2 tygodnie lub grupy placebo, w tygodniu 48. również odnotowano wyższy odsetek odpowiedzi PASI 75 w grupach leczonych produktem Cimzia niż w grupie placebo (odpowiednio: 88,6%, 79,5% i 45,5%). W przypadkach brakujących danych przypisywano wynik „brak odpowiedzi”.

Jakość życia/wynik na podstawie opinii pacjentów

Statystycznie istotna poprawa w tygodniu 16. (w badaniach CIMPASI-1 i CIMPASI-2) w stosunku do wartości początkowej w porównaniu z placebo wykazano w skali oceny DLQI (Dermaology Life Quality Index, skala oceny jakości życia zależnej od dolegliwości skórnych). Średni spadek (poprawa) w stosunku do wartości początkowej wynosił od -8,9 do -11,1 przy przyjmowaniu produktu Cimzia 400 mg co 2 tygodnie w porównaniu do -2,9 do -3,3 w grupie otrzymującej placebo w tygodniu 16.

Ponadto w tygodniu 16. leczenie produktem Cimzia wiązało się z wyższym odsetkiem pacjentów uzyskujących wynik 0 lub 1 w skali oceny DLQI (Cimzia 400 mg co 2 tygodnie, odpowiednio 45,5% i 50,6%; Cimzia 200 mg co 2 tygodnie, odpowiednio 47,4% i 46,2%, w porównaniu z placebo, odpowiednio 5,9% i 8,2%).

Pacjenci leczeni produktem Cimzia zgłosili większą poprawę w zakresie objawów depresji w ocenie przy użyciu szpitalnej skali oceny lęku i depresji (Hospital Anxiety and Depression Scale, (HADS)-D) w porównaniu z placebo.

Poprawa w zakresie wszystkich wymienionych wyników utrzymała się do tygodnia 48.

Immunogenność

Reumatoidalne zapalenie stawów

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo, całkowity odsetek pacjentów, u których występowały przeciwciała przeciwko produktowi Cimzia (wykrywane co najmniej jednokrotnie) wynosił 9,6%. U około jednej trzeciej pacjentów z dodatnimi wynikami badań wykrywających przeciwciała stwierdzono przeciwciała o działaniu neutralizującym *in vitro*. W punkcie początkowym badania, u pacjentów otrzymujących jednocześnie inne leki immunosupresyjne (MTX) częstość występowania przeciwciał była mniejsza niż u pacjentów nie przyjmujących leków immunosupresyjnych. Wytwarzanie przeciwciał wiązało się ze zmniejszeniem stężenia leku w osoczu, a u niektórych pacjentów towarzyszyła temu mniejsza skuteczność działania.

W dwóch długoterminowych (do 5 lat ekspozycji na lek) badaniach w warunkach otwartej próby łączny odsetek pacjentów, u których co najmniej raz wykryto przeciwciała przeciwko produktowi Cimzia, wynosił 13% (w tym u 8,4% wytwarzanie przeciwciał przeciwko produktowi Cimzia miało charakter przejściowy, a u kolejnych 4,7% – trwałe). Łączny odsetek pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia przeciwciał i trwałym obniżeniem stężenia leku w osoczu oszacowano na 9,1%. Podobnie jak w badaniach z zastosowaniem placebo w grupie kontrolnej, dodatni wynik oznaczenia przeciwciał był u części pacjentów związany ze zmniejszeniem skuteczności leczenia.

Model farmakodynamiczny oparty na wynikach badań klinicznych III fazy przewiduje, że w ciągu 6 miesięcy podczas stosowania produktu Cimzia w monoterapii według zalecanego schematu dawkowania (200 mg co 2 tygodnie po przyjęciu dawki wysycającej), u około 15% pacjentów zostaną wytworzone przeciwciała. W leczeniu skojarzonym z metotreksatem liczba ta ulega zmniejszeniu wraz ze zwiększeniem dawek metotreksatu. Dane te są zgodne z danymi zaobserwowanymi.

Osiowa spondyloartropatia

Ogólny odsetek pacjentów z przeciwciałami przeciwko produktowi Cimzia wykrytymi co najmniej jeden raz do 24. tygodnia wynosił 4,4% w kontrolowanym placebo badaniu AS001 III fazy u pacjentów z osiową spondyloartropatią (podgrupy z nieradiograficzną osiową spondyloartropatią i zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa). Wytwarzanie przeciwciał było związane z obniżonym stężeniem produktu w osoczu.

W trakcie całego okresu badania (do 192 tygodni) całkowity odsetek pacjentów, u których przynajmniej raz wykryto przeciwciała przeciwko produktowi Cimzia, wyniósł 9,6% (u 4,8% tworzenie przeciwciał miało charakter przejściowy, a u kolejnych 4,8% — utrzymujący się). Całkowity odsetek pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał i utrzymującym się obniżeniem stężenia leku w osoczu oszacowano na 6,8%.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Ogólny odsetek pacjentów z przeciwciałami przeciwko produktowi Cimzia wykrytymi co najmniej jeden raz do 24. tygodnia wynosił 11,7% w kontrolowanym placebo badaniu III fazy u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów. Wytwarzanie przeciwciał było związane ze zmniejszonym stężeniem produktu w osoczu.

W trakcie całego okresu badania (do 4 lat ekspozycji) całkowity odsetek pacjentów, u których przynajmniej raz wykryto przeciwciała przeciwko produktowi Cimzia, wyniósł 17,3% (u 8,7% tworzenie przeciwciał miało charakter przejściowy, a u kolejnych 8,7% — utrzymujący się). Całkowity odsetek pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał i utrzymującym się obniżeniem stężenia leku w osoczu oszacowano na 11,5%.

Łuszczycyca plackowata

W badaniach fazy III z grupą kontrolną otrzymującą placebo i z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie odsetek pacjentów, u których (co najmniej jednokrotnie podczas leczenia) stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko produktowi Cimzia w okresie do tygodnia 48. wynosił 8,3% (22/265) i 19,2% (54/281), odpowiednio podczas stosowania produktu Cimzia w dawce 400 mg co 2 tygodnie i w dawce 200 mg co 2 tygodnie. W badaniach CIMPASI-1 i CIMPASI-2 obecność przeciwciał stwierdzono u sześćdziesięciu pacjentów. U 27 z tych pacjentów możliwe było wykonanie badań pod kątem przeciwciał neutralizujących, których wyniki okazały się dodatnie. Obecność przeciwciał wiązała się z obniżonym stężeniem leku w osoczu, a u niektórych pacjentów ze zmniejszoną skutecznością leczenia.

Wszystkie wskazania

Powyższe dane wskazują odsetek pacjentów, u których wyniki badań w kierunku przeciwciał przeciwko produktowi Cimzia uznano za dodatnie na podstawie testu ELISA. Wyniki te w znacznym stopniu zależą od czułości i swoistości oznaczeń. Ponadto na obserwowaną częstość występowania przeciwciał w danym teście może wpływać szereg czynników, w tym metoda przygotowania próbek, czas pobrania próbek, jednocześnie stosowane produkty lecznicze oraz choroba podstawowa. Z tego względu porównanie częstości występowania przeciwciał przeciwko produktowi Cimzia z danymi dla innych antagonistów TNF jest niewłaściwe.

Nieradiograficzna AxSpA

W badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo z nieradiograficznym osiowym zapaleniem stawów kręgosłupa, w którym zastosowano testy bardziej czułe i analizujące tolerancję na lek niż we wcześniejszych badaniach, odsetek pacjentów z przeciwciałami przeciwko certolizumabowi pegol wynosił 97% (248/255 pacjentów) po okresie leczenia trwającym do 52 tygodni. Tylko najwyższe miana były powiązane z obniżonym poziomem certolizumabu pegol w osoczu, nie zaobserwowano jednak wpływu na skuteczność leku. U około 22% (54/248) pacjentów u których w dowolnym czasie występowały przeciwciała przeciwko certolizumabowi pegol, występujące przeciwciała były klasyfikowane jako neutralizujące.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Stężenia certolizumabu pegol w osoczu były w przybliżeniu proporcjonalne do dawki. Farmakokinetyka obserwowana u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów i chorych na łuszczycę była taka sama jak u osób zdrowych.

Wchłanianie

Po podaniu podskórnym maksymalne stężenia certolizumabu pegol w osoczu uzyskiwano pomiędzy 54 i 171 godziną od wstrzyknięcia. Biodostępność (F) certolizumabu pegol po podaniu podskórnym w porównaniu z podaniem dożylnym wynosi około 80% (zakres od 76% do 88%).

Dystrybucja

W analizie populacyjnej danych farmakokinetycznych u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, pozorną objętość dystrybucji (V/F) oszacowano na 8,01 l a w populacyjnej analizie farmakokinetycznej pacjentów z łuszczycą plackowatą była ona na poziomie 4,71 l.

Biotransformacja i eliminacja

Pegylacja, czyli kowalentne przyłączenie polimerów polietylenoglikolowych (PEG) do cząsteczek białka opóźnia wydalanie powstałych cząstek z krążenia poprzez szereg mechanizmów, w tym zmniejszony klirens nerkowy, zmniejszoną proteolizę i zmniejszoną immunogenność. Certolizumab pegol jest fragmentem przeciwciała Fab' sprzężonym z PEG w celu wydłużenia okresu półtrwania końcowej fazy eliminacji Fab' do wartości porównywalnych z okresem półtrwania kompletnej cząsteczki przeciwciała. Okres półtrwania końcowej fazy eliminacji ($t_{1/2}$) wynosił około 14 dni dla wszystkich badanych dawek.

W analizie populacyjnej danych farmakokinetycznych u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, wartość klirensu po podaniu podskórnym oceniano na 21,0 ml/h, przy zmienności osobniczej 30,8% (CV) i zmienności między dawkami 22,0%. W ocenie za pomocą wcześniejszej metody ELISA, obecność przeciwciał przeciwko certolizumabowi pegol powodowała około trzykrotny wzrost klirensu. W porównaniu z osobą o masie ciała 70 kg klirens u osób chorych z RZS o masie ciała 40 kg i 120 kg jest odpowiednio mniejszy o 29% i większy o 38%. U chorych na łuszczycę wartość klirensu po podaniu podskórnym wynosiła 14 ml/h przy zmienności osobniczej 22,2% (CV).

Fragment Fab' składa się z cząsteczek białek i w procesie proteolizy ulega rozkładowi do peptydów i aminokwasów. Odłączona cząsteczka PEG jest szybko usuwana z osocza i w nieznanym stopniu wydalana przez nerki.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono specjalnych badań klinicznych oceniających wpływ zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę certolizumabu pegol ani frakcji PEG. Jednak analiza populacyjna danych farmakokinetycznych u osób z lekko zaburzoną czynnością nerek nie wykazała wpływu na klirens kreatyniny. Z uwagi na niewystarczające dane nie można sformułować zaleceń dotyczących dawkowania w przypadku zaburzeń czynności nerek o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim. Farmakokinetyka frakcji PEG prawdopodobnie jest zależna od czynności nerek, ale nie była oceniana u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono specjalnych badań oceniających wpływ zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę certolizumabu pegol.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie przeprowadzono specjalnych badań u osób w podeszłym wieku. Nie zaobserwowano zależności od wieku w analizie populacyjnej danych farmakokinetycznych u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, wśród których było 78 osób (13,2% badanej populacji) w wieku 65 lat lub więcej, a najstarsza osoba miała 83 lata. Nie zaobserwowano zależności od wieku w analizie populacyjnej danych farmakokinetycznych u dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą.

Płeć

Płeć nie miała wpływu na farmakokinetykę certolizumabu pegol. Ponieważ klirens zmniejsza się przy mniejszej masie ciała, w przypadku kobiet całkowity wpływ certolizumabu pegol na organizm może być większy.

Związek między właściwościami farmakokinetycznymi i farmakodynamicznymi

Na podstawie danych z badań klinicznych II i III fazy dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów ustalono populacyjną zależność typu ekspozycja-odpowiedź pomiędzy średnim stężeniem certolizumabu pegol w osoczu w okresie pomiędzy kolejnymi dawkami (C_{avg}) a skutecznością leku (odpowiedź ACR20). Typowe C_{avg} zapewniające połowę maksymalnej wartości prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi ACR 20 (EC50) wynosiło 17 $\mu\text{g/ml}$ (95% CI: 10-23 $\mu\text{g/ml}$). Podobnie na podstawie danych z badania klinicznego fazy III dotyczącego łuszczycy ustalono populacyjną zależność typu ekspozycja-odpowiedź pomiędzy stężeniem certolizumabu pegol a odpowiedzią PASI przy EC90 na poziomie 11,1 $\mu\text{g/ml}$.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Kluczowe badania niekliniczne dotyczące bezpieczeństwa były prowadzone u małp makaków. U szczurów i małp stosowano dawki większe od dawek podawanych u ludzi. Badania histopatologiczne wykazały wakuolizację komórek, występującą głównie w makrofagach różnych narządów (takich jak węzły chłonne, miejsca wstrzyknięcia leku, śledziona, nadnercza, macica, spłot naczyńnkowy mózgu i komórki nabłonka spłotu naczyńnkowego). Zaobserwowane zmiany mogły być spowodowane wychwytem fragmentu PEG przez komórki. Badania czynnościowe *in vitro* z użyciem ludzkich zwakuolizowanych makrofagów wskazują, że wszystkie badane funkcje były zachowane. Badania na szczurach wykazały, że > 90% PEG ulegało wydaleniu w ciągu 3 miesięcy po podaniu dawki pojedynczej, głównie z moczem.

Certolizumab pegol nie reaguje krzyżowo z TNF gryzoni. Dlatego badania dotyczące toksycznego wpływu na reprodukcję przeprowadzono z użyciem reagenta homologicznego, który rozpoznawał TNF szczura. Wartość tych danych dla oceny ryzyka u ludzi może być niewystarczająca. Nie obserwowano szkodliwego wpływu na stan zdrowia matek, płodność samic, wskaźniki dotyczące rozwoju zarodka i płodu oraz wskaźniki około- i poporodowe u szczurów po zastosowaniu pegylowanego fragmentu Fab' przeciwciała przeciwko TNF α gryzoni (cTN3 PF) i trwałym zahamowaniu TNF α . U samców szczura obserwowano zmniejszoną ruchliwość plemników i tendencję do spadku ich liczebności.

Badania dystrybucji wykazały, że przenikanie cTN3 PF przez łożysko i mleko do układu krążenia płodu i noworodka jest nieistotne. Certolizumab pegol nie wiąże się z ludzkim noworodkowym receptorem Fc (FcRn). Dane z ludzkiego modelu transportu łożyskowego w obwodzie zamkniętym *ex vivo* wskazują, że poziom transportu przez łożysko do płodu jest niski lub nieistotny. Dodatkowo, eksperymenty transcytozy z udziałem FcRn w komórkach transfekowanych ludzkim FcRn wykazały nieistotny poziom transportu (patrz punkt 4.6).

W badaniach przedklinicznych nie wykazano działania mutagennego ani klastogennego. Nie przeprowadzono badań dotyczących działania rakotwórczego certolizumabu pegol.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu octan
Sodu chlorek
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Patrz także punkt 6.4 dotyczący okresu ważności związanego z przechowywaniem w temperaturze pokojowej do maksymalnie 25°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać ampułkostrzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Ampułkostrzykawki można przechowywać w temperaturze pokojowej (do maksymalnie 25°C), chroniąc je przed światłem, przez pojedynczy okres maksymalnie 10 dni. Pod koniec tego okresu ampułkostrzykawki **muszą być użyte lub wyrzucone**.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1 ml ampułkostrzykawka (szkło typu I) z tłokiem uszczelniającym (z gumy bromobutyłowej) zawierająca 200 mg certolizumabu pegol. Osłona igły jest wykonana z gumy styrenowo-butadienowej, zawierającej pochodną naturalnego lateksu (patrz punkt 4.4).

Opakowanie zawiera 2 ampułkostrzykawki i 2 gaziki nasączone alkoholem.

Opakowanie zbiorcze, które zawiera 6 ampułkostrzykawek (3 opakowania po 2 ampułkostrzykawki) i 6 gazików nasączonych alkoholem (3 opakowania po 2 gaziki).

Opakowanie zbiorcze, które zawiera 10 ampułkostrzykawek (5 opakowań po 2 ampułkostrzykawki) i 10 gazików nasączonych alkoholem (5 opakowań po 2 gaziki).

Opakowanie zawiera 2 ampułkostrzykawki z osłoną igły i 2 gaziki nasączone alkoholem (do zastosowania wyłącznie przez pracowników służby zdrowia).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Pełna instrukcja dotycząca przygotowania i podania produktu Cimzia w ampułkostrzykawce znajduje się w ulotce dla pacjenta.

Produkt leczniczy przeznaczony wyłącznie do użytku jednorazowego.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruksela
Belgia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/544/001
EU/1/09/544/002
EU/1/09/544/003
EU/1/09/544/004

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01 października 2009
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 maja 2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

06/2019

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.