



Informace pro lékaře

Cimzia je, v kombinaci s methotrexátem, indikována pro léčbu středně závažné až závažné aktivní formy revmatoidní artritidy (RA) u dospělých pacientů, u kterých je odpověď na léčbu chorobu modifikujícími antirevmatickými léky (DMARD – Disease-Modifying Antirheumatic Drugs), včetně methotrexátu, nedostatečná.

Cimzii lze podávat v monoterapii v případě nesnášenlivosti methotrexátu nebo je-li pokračování léčby methotrexátem nevhodné.

Cimzia v kombinaci s methotrexátem snižuje rychlost progresu poškození kloubu hodnocené rentgenem a zlepšuje fyzickou funkci.

Cimzia®

Tato příručka by měla umožnit předepisujícím lékařům optimalizaci léčby Cimzií u pacientů s revmatoidní artritidou (RA).

Příručka je zaměřena na bezpečnostní profil Cimzie a má být používána spolu se „Souhrnem informací o přípravku“, který poskytuje další informace týkající se účinnosti a bezpečnosti přípravku.

Příručka je vhodná pro všechny lékaře předepisující Cimzii. Příručka je součástí sady obsahující informačně-vzdělávací materiály, jejímž obsahem jsou:

- „Kartička s upozorněním pro pacienta“ - určeno pro všechny pacienty léčené Cimzií
- „Informace pro pacienta“ - určeno pro všechny pacienty léčené Cimzií
- „Průvodce aplikací a monitoringem pro zdravotnické pracovníky“ – určeno pro všechny zdravotnické pracovníky podílející se na podání Cimzie.
- „Informace pro lékaře“

Revmatoidní artritida

Revmatoidní artritida (RA) je chronické systémové zánětlivé onemocnění s významnou morbiditou a mortalitou. Toto onemocnění je charakterizováno zánětem synoviálních kloubů, což vede k bolesti, otokům a kloubnímu poškození se sekundárními deformitami a progredující invaliditou, chronické únavě a také zhoršení fyzických funkcí pacienta a se zdravím spojené kvality života.

Cimzia - přehled

Cimzia je rekombinantní humanizovaný Fab fragment protilátky proti tumor nekrotizujícímu faktoru alfa (TNFα) konjugovaný s polyethylenglykolem (PEG). Cimzia je inhibitor TNFα s vysokou afinitou k humánnímu TNFα (klíčový prozánětlivý cytokin s ústřední rolí v zánětlivých procesech).

Cimzia neobsahuje oblast krystalizovatelného fragmentu (Fc), která je normálně součástí kompletní protilátky, a proto nevede k fixaci komplementu a k projevům na protilátkách závislé buňkami zprostředkované cytotoxicity *in vitro*. Nenavozuje apoptózu *in vitro* u humánních monocytů nebo lymfocytů z periferní krve, nebo degranulaci neutrofilů.

Indikace přípravku Cimzia

Cimzia je, v kombinaci s methotrexátem (MTX), indikována pro léčbu středně závažné až závažné aktivní formy revmatoidní artritidy (RA) u dospělých pacientů, u kterých je odpověď na léčbu chorobu modifikujícími antirevmatickými léky (DMARD – Disease-Modifying Antirheumatic Drugs), včetně methotrexátu, nedostatečná.

Cimzii lze podávat v monoterapii v případě nesnášenlivosti methotrexátu nebo je-li pokračování léčby methotrexátem nevhodné.

Cimzia, v kombinaci s methotrexátem, snižuje rychlost progresu poškození kloubu hodnocené rentgenem a zlepšuje fyzickou funkci.

Kontraindikace

Cimzia je kontraindikována v případech:

- hypersenzitivity na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku;
- aktivní tuberkulózy nebo jiné závažné infekce jako sepse nebo oportunní infekce;
- středně závažného až závažného srdečního selhání (NYHA třída III/IV).

Způsob podání Cimzie

Cimzia musí být podávána subkutánně. Celý obsah předplněné stříkačky (1 ml) se aplikuje na vhodné místo (stehno či břicho).

Léčba Cimzií by měla být zahájena a sledována odborným lékařem se zkušenostmi v diagnostice a léčbě RA. Pacienti musí obdržet „Kartičku s upozorněním pro pacienta“, která obsahuje důležité bezpečnostní informace. Tuto kartičku by měli pacienti nosit neustále při sobě a ukázat ji každému lékaři, který je bude v průběhu léčby Cimzií a ještě 5 měsíců po ukončení léčby ošetřovat.

Příručka „Průvodce aplikací a monitoringem pro zdravotnické pracovníky“ musí být poskytnuta všem zdravotnickým pracovníkům podávajícím Cimzii. Tato příručka je určena pro poskytnutí informací o správném podání Cimzie a o potřebě monitoringu v návaznosti na podání Cimzie. Po příslušném školení v injekční technice si pacienti mohou Cimzii aplikovat sami v případě, že lékař usoudí, že je to vhodné, a jsou zajištěny lékařské kontroly dle potřeby. Byla vytvořena samostatná příručka pro pacienty, kteří mají zájem o trénink injekční techniky.

Chyby v podávání

Všechny chyby v podávání Cimzie musí být hlášeny oddělení farmakovigilance Státního ústavu pro kontrolu léčiv (www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek) nebo místnímu zástupci držitele rozhodnutí o registraci UCB s.r.o., Palác Karlín, Thámová 11-13, 186 00 Praha 8, e-mail: info.prague@ucb.com, telefon +420 221 773 411, fax +420 224 829 152.

Dávkování Cimzie

Doporučená počáteční dávka Cimzie je pro dospělého pacienta s RA 400 mg (jako 2 injekce po 200 mg v jeden den) v týdnech 0, 2 a 4, následována udržovací dávkou 200 mg každé dva týdny. Pokud je třeba, podávání MTX by se nemělo přerušovat.

Dostupné údaje naznačují, že klinické odpovědi je obvykle dosaženo během 12 týdnů léčby. Pokračování v léčbě je třeba znovu pečlivě zvážit u pacientů, kteří nevykazují žádné známky terapeutického přínosu během prvních 12 týdnů léčby.

Opomenutá dávka

Pacienti, kteří si opomenou podat dávku, musí být poučeni, že mají aplikovat injekci s další dávkou Cimzie ihned, jakmile si na ni vzpomenou, a v injekcích následujících dávek poté pokračovat každé 2 týdny tak, jak byli původně instruováni.

Reakce v místě podání

V placebem kontrolovaných studiích s RA se u 6,4% pacientů léčených Cimzií objevily reakce v místě vpichu (erytém, svědění, hematom, bolest, otok, podlitiny), ve skupině s placebem to bylo 6,5%. Bolest v místě vpichu byla pozorována u 1,5% pacientů léčených Cimzií, přičemž žádný z těchto případů nebyl důvodem k ukončení účasti ve studii.

Balení Cimzie

Cimzia je dodávána v předplněné injekční stříkačce.

Každé balení obsahuje:

- 2 jednorázové skleněné předplněné injekční stříkačky Cimzie
- 2 alkoholové tampony

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 200 mg Cimzie. Jedna 200 mg dávka vyžaduje subkutánní podání 1 ml injekce. Jedna 400 mg dávka vyžaduje podání dvou subkutánních 1 ml injekcí.

Jsou k dispozici balení se 2 stříkačkami a vícečetné balení obsahující 6 injekčních stříkaček (3 balení po 2).

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

Další informace o řádném podání Cimzie si, prosím, vyhledejte v „Průvodci aplikací a monitoringem pro zdravotnické pracovníky“.

Uchovávání Cimzie

Cimzia se uchovává v chladničce při teplotě 2–8°C. Chraňte Cimzii před mrazem. Nepoužívejte po datu použitelnosti uvedeném na obalu. Doba použitelnosti je 18 měsíců. Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

Použití u zvláštních skupin pacientů

Pediatrická populace (<18 let)

Podávat Cimzii dětem a dospívajícím mladším než 18 let se vzhledem k nedostatku údajů týkajících se účinnosti a bezpečnosti nedoporučuje.

Starší pacienti (věk ≥65 let)

U starších pacientů není třeba žádná úprava dávky. Analýzy populační farmakokinetiky neprokázaly žádný vliv věku.

V klinických studiích se ve srovnání s mladšími subjekty projevila zřejmá vyšší incidence výskytu

infekcí v populaci ve věku od 65 let, avšak zkušenosti jsou omezené. K léčbě starších pacientů je třeba přistupovat se zvláštní pozorností, zvláště pak ve vztahu k projevům infekce.

Poškození funkce ledvin

Specifické klinické studie ke zhodnocení vlivu poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku Cimzie nebo její PEG frakce nebyly provedeny. Analýza populační farmakokinetiky založená na jedincích s mírnou poruchou funkce ledvin však neukázala žádný vliv clearance kreatininu. Nejsou k dispozici dostatečné údaje k tomu, aby bylo možno poskytnout doporučení ohledně dávek při středně závažném a závažném snížení funkce ledvin. Očekává se, že farmakokinetika PEG frakce certolizumab pegolu závisí na funkci ledvin, ale nebyla u pacientů s poruchou funkce ledvin hodnocena.

Poškození jater

Cimzia nebyla u této skupiny pacientů zkoumána. Žádné doporučení na úpravu dávky nemůže být dáno.

Očkování

Nejsou k dispozici údaje ohledně reakce na očkování či přenos infekce živými vakcínami u pacientů léčených Cimzií. Živé vakcíny by se neměly podávat současně s Cimzií.

Současné podávání s jinými biologickými přípravky

V klinických studiích byly hlášeny případy závažných infekcí a neutropenie při souběžném podávání léčivé látky anakinra (antagonista interleukinu-1) nebo abataceptu (modulátor CD28), a dalšího antagonisty TNF, etanerceptu, při nulovém přídatném přínosu ve srovnání se samotnou léčbou antagonistou TNF. Vzhledem k povaze nežádoucích účinků pozorovaných při léčebné kombinaci jiného antagonisty TNF s abataceptem nebo anakinrou může podobná toxicita vyplývat také z kombinace anakinry nebo abataceptu a dalších antagonistů TNF. Proto se podávání Cimzie v kombinaci s anakinrou nebo abataceptem nedoporučuje.

Interakce s jinými léčivými přípravky

Současná léčba MTX, kortikosteroidy, nesteroidními protizánětlivými léky (NSA) a analgetiky neměla žádný vliv na farmakokinetiku Cimzie podle souboru farmakokinetických analýz.

Současné podání Cimzie a MTX nemá významný vliv na farmakokinetiku MTX. Při porovnání studií se jeví, že farmakokinetika Cimzie je podobná farmakokinetice dříve pozorované u zdravých jedinců.

Pacienti vyžadující vyšetření srážlivosti krve

Není prokázáno, že by léčba Cimzií měla vliv na srážlivost krve (in vivo koagulace).

U pacientů léčených Cimzií však byla zjištěna interference s některými testy na krevní srážlivost (koagulační vyšetření).

Cimzia může způsobit chybné zvýšení výsledků v testu aPTT u pacientů bez abnormalit koagulace.

Tento účinek byl pozorován u testů:

- PTT-Lupus Anticoagulant (LA) společnosti Diagnostica Stago;
- Standard Target Activated Partial Thromboplastin Time (STA PTT) Automate společnosti Diagnostica Stago;
- HemosIL APTT-SP liquid společnosti Instrumentation Laboratories;
- HemosIL lyophilized silica společnosti Instrumentation Laboratories.

Další aPTT testy mohou být též ovlivněny. Ovlivnění vyšetření trombinového času (TT) a protrombinového času (PT) nebylo pozorováno.

Po aplikaci Cimzie je třeba věnovat zvláštní pozornost interpretaci abnormálních výsledků koagulačních vyšetření.

Těhotenství a kojení

Adekvátní údaje o podávání Cimzie těhotným ženám nejsou k dispozici.

Studie na zvířatech s použitím hlodavčího anti-TNFa u potkanů neodhalilo důkazy o narušení fertility nebo poškození plodu. Tyto studie jsou však nedostatečné s ohledem na lidskou reprodukční toxicitu. Díky inhibici TNFa by mohla Cimzia podávaná během těhotenství ovlivnit normální imunitní odpověď u novorozence. Proto nesmí být Cimzia podávána v těhotenství.

Ženy v reprodukčním věku musí užívat přiměřenou formu antikoncepce pro zabránění početí, a to i po dobu 5 měsíců po aplikaci poslední dávky Cimzie.

Nejsou k dispozici dostatečné informace o vylučování Cimzie do mateřského mléka u lidí nebo zvířat. Protože se imunoglobuliny do mateřského mléka u lidí vylučují, nelze vyloučit riziko pro kojené dítě. Je třeba přijmout rozhodnutí o pokračování/přerušení kojení nebo o pokračování/přerušení léčby Cimzií, přičemž je třeba vzít do úvahy přínos kojení pro dítě a přínos podávání přípravku pro matku.

Chirurgické zákroky

Bezpečnostní informace ohledně chirurgických zákroků u pacientů léčených Cimzií jsou omezené. V případě plánovaného chirurgického zákroku by měl být brán do úvahy 14denní poločas Cimzie. Pacienti vyžadující chirurgický zákrok během léčby Cimzií by měli být pečlivě sledováni na výskyt infekcí a musí být učiněna patřičná opatření.

Důležité bezpečnostní informace o Cimzii

Úplný seznam nežádoucích účinků si, prosím, vyhledejte v Souhrnu údajů o přípravku.

Riziko závažných infekcí

U pacientů léčených antagonisty TNF, včetně Cimzie, byly hlášeny závažné infekce (bakteriální, virové i plísňové), včetně sepse, TBC (včetně miliární, diseminované a extrapulmonální) a oportunních infekcí (např. histoplazmóza, nokardióza, kandidiáza). V placebem kontrolovaných studiích se objevilo více nových případů závažných infekcí ve skupině s Cimzií (0,06 na pacient-rok pro všechny dávky) než ve skupině s placebem (0,02 na pacient-rok). Některé z těchto případů byly smrtelné.

Nezahajujte léčbu Cimzií u pacientů s aktivní infekcí, včetně chronické či lokalizované infekce. Zvláštní pozornost věnujte:

- pacientům s opakovanými infekcemi v anamnéze
- pacientům, jejichž zdravotní stav zakládá predispozici ke vzniku infekce
- pacientům, kteří byli vystaveni TBC
- pacientům, kteří žili nebo cestovali do oblastí, kde je endemický výskyt TBC nebo mykotických onemocnění, jako jsou histoplazmóza, kokcidiomykóza nebo blastomykóza

U pacientů by měly být pozorně sledovány případné projevy a příznaky nových infekcí, včetně TBC, před, během a 5 měsíců po léčbě Cimzií. Před zahájením léčby by měl být zvážěn možný vznik TBC u pacientů, kteří měli před zahájením léčby Cimzií negativní test na latentní TBC.

Před zahájením léčby by u pacientů měla být zvážena aktivní i neaktivní (latentní) TBC. Proces by měl zahrnovat:

- detailní anamnézu
- tuberkulinový kožní test – má být zaznamenáno v „Kartičce s upozorněním pro pacienta“
- RTG hrudníku – má být zaznamenáno v „Kartičce s upozorněním pro pacienta“
- odpovídající imunologická vyšetření a/nebo test založený na polymerázové řetězové reakci k vyloučení TBC infekce.

Pokud byla před zahájením nebo během léčby Cimzií diagnostikována aktivní TBC, léčba přípravkem nesmí být zahájena, resp. musí být ukončena.

Pacienty je třeba poučit, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u nich během nebo po ukončení léčby Cimzií projeví příznaky naznačující možnou infekci TBC. Ty zahrnují:

- přetrvávající kašel
- mírně zvýšená tělesná teplota
- neprospívání/úbytek tělesné hmotnosti
- apatie.

Pacienty je třeba poučit, aby vyhledali lékařskou pomoc v případě:

- rodinného či jiného kontaktu s osobou trpící TBC
- očkování proti TBC (v nedávné minulosti)
- pozitivního PPD testu
- nedávných cest do zemí se zvýšeným rizikem nákazy TBC nebo vysokým výskytem infekcí oportunními patogeny.

Léčba Cimzií musí být ukončena, pokud u pacienta dojde ke vzniku závažné infekce nebo sepse. Pacienti, u kterých dojde ke vzniku nové infekce, musí podstoupit neodkladně komplexní vyšetření a měla by být zahájena vhodná antimikrobiální léčba.

Pacienti s RA nemusí vzhledem k charakteru onemocnění a současně podávaných léčiv vykazovat příznaky charakteristické pro infekci, včetně horečky. Proto je včasné rozpoznání jakékoliv infekce, zejména atypických klinických projevů závažné infekce, nutné vzhledem k nutnosti včasné diagnózy a zahájení léčby.

Reaktivace hepatitidy B

RAntagonisté TNF, včetně Cimzie, jsou spojováni s reaktivací viru hepatitidy B (HBV) u pacientů, kteří jsou jeho chronickými přenašeči.. Některé z těchto případů byly smrtelné. Pacienti by měli být před podáním Cimzie vyšetřeni na infekci HBV. Zvláštní opatrnosti je třeba v případě předepisování Cimzie pacientům, kteří jsou přenašeči HBV. U těchto pacientů je třeba důsledně sledovat případné projevy aktivní HBV infekce během a ještě 5 měsíců po ukončení léčby Cimzií.

U pacientů s pozitivním testem HBV infekce je doporučena konzultace s lékařem odborníkem na hepatitidu B. U pacientů, u kterých dojde k reaktivaci HBV, je třeba přerušit léčbu Cimzií a zahájit antivirovou a vhodnou podpůrnou léčbu.

Malignity (včetně lymfomu a leukemie)

Potenciální role léčby antagonisty TNF ve vývoji malignit není známa. V klinických studiích s Cimzií a s jinými antagonisty TNF bylo mezi pacienty léčenými antagonisty TNF hlášeno více případů lymfomů a jiných malignit než u pacientů s placebem. Je nutná opatrnost při zvažování léčby antagonisty TNF u pacientů s anamnézou malignit, nebo při zvažování pokračování léčby u pacientů, u kterých se malignity rozvinuly.

RA pacienti s dlouhodobým, vysoce aktivním zánětlivým onemocněním podléhají zvýšenému riziku vzniku lymfomu, což komplikuje zhodnocení rizika. Dle současných zkušeností není možné riziko vzniku lymfomu či jiných malignit u pacientů léčených antagonisty TNF vyloučit.

U pacientů je třeba sledovat projevy lymfomu, včetně:

- zduření lymfatických uzlin na krku, v podpaží, tříslech a jiných místech
- nadměrného pocení, zvláště během nočního spánku
- horečky
- intenzivního svědění
- nechtěného úbytku tělesné hmotnosti.

Ve výzkumné klinické studii hodnotící využití dalšího antagonisty TNF infliximabu u pacientů se středně závažnou až závažnou formou chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) byl hlášen větší výskyt malignit, zejména plic, hlavy a krku, u pacientů s infliximabem než u pacientů z kontrolní skupiny. Všichni pacienti byli těžcí kuřáci. Proto je třeba dbát zvláštní opatrnosti u pacientů s CHOPN, stejně jako u pacientů se zvýšeným rizikem vzniku malignit v důsledku těžkého kouření.

Městnavé srdeční selhání

Bylo pozorováno zhoršení městnavého srdečního selhání (CHF – congestive heart failure) a zvýšení mortality v důsledku CHF při podávání jiného antagonisty TNF. Případy CHF byly též hlášeny v souvislosti s Cimzií.

U pacientů je třeba sledovat projevy CHF, včetně:

- kašle
- dušnosti
- otoků nohou a kotníků
- nárůstu tělesné hmotnosti.

Cimzia je kontraindikována u pacientů se středně závažným až závažným srdečním selháním. S opatrností je třeba přípravek podávat pacientům s mírným srdečním selháním. Léčbu Cimzií je třeba přerušit u pacientů s novými či zhoršujícími se projevy CHF.

Neurologické příhody

Použití antagonistů TNF, včetně Cimzie, bylo spojeno se vzácnými případy nového vypuknutí nebo exacerbace demyelinizačního onemocnění, včetně roztroušené sklerózy. U pacientů s těmito onemocněními je třeba pečlivě zvážit léčbu Cimzií.

U pacientů je třeba sledovat projevy demyelinizačního onemocnění, zejména roztroušené sklerózy, včetně:

- závratí
- necitlivosti nebo brnění
- poruchy vidění
- slabosti rukou a nohou.

Hematologické reakce

Hlášení pancytopenie, včetně aplastické anemie, byla u podávání antagonistů TNF vzácná. Při léčbě Cimzií byly hlášeny nežádoucí reakce v hematologické oblasti, včetně významné cytopenie (např. leukopenie, pancytopenie, trombocytopenie).

Všem pacientům musí být doporučeno okamžitě vyhledat pomoc lékaře, jestliže se u nich během léčby Cimzií objeví projevy a příznaky naznačující krevní dyskrázii nebo infekci, včetně:

- přetrvávající horečky
- podlitin
- krvácení
- bledosti.

U pacientů s potvrzenými významnými hematologickými abnormalitami je nutno zvážit přerušení léčby Cimzií.

Autoimunita, lupus a lupusu podobná onemocnění

Léčba Cimzií může vést ke vzniku autoprotilátek, méně často k vývoji syndromu napodobujícího systémový lupus (lupus-like syndrom). Ve vzácných případech byly hlášeny případy sarkoidózy. Vliv dlouhotrvající léčby Cimzií na vývoj autoimunitních onemocnění není znám.

Pokud se u pacienta během léčby Cimzií rozvinou příznaky připomínající systémový lupus, musí se léčba přerušit.

Hypersenzitivita

Závažné hypersenzitivní reakce (včetně akutní reakce na injekci a opožděné systémové reakce) po podání Cimzie byly ve studiích hlášeny vzácně. Jestliže dojde k závažné reakci, je nutno podávání Cimzie ihned přerušit a zahájit vhodnou léčbu.

U pacientů, kteří prodělali závažnou hypersenzitivní reakci po podání jiného antagonisty TNF, je nutná opatrnost.

Úplný seznam nežádoucích účinků a další informace týkající se Cimzie najdete v Souhrnu údajů o přípravku.

Klinická účinnost Cimzie

Cimzia byla zkoumána u 2367 pacientů s RA v kontrolovaných a otevřených studiích po dobu až 57 měsíců.

Účinnost Cimzie byla hodnocena ve dvou randomizovaných, placebem kontrolovaných, dvojitě zaslepených studiích u pacientů ve věku od 18 let, s aktivní RA diagnostikovanou podle kritérií Americké revmatologické společnosti (ACR = American College of Rheumatology): RAPID 1 (52týdenní studie)¹ a RAPID 2 (24týdenní studie)² – viz tabulka 1. Pacienti měli nejméně 9 oteklých a bolestivých kloubů a trpěli aktivní RA alespoň 6 měsíců před začátkem studií.

Cimzia byla podávána subkutánně v kombinaci s perorálním methotrexátem (MTX). Bylo požadováno, aby pacienti užívali MTX po dobu nejméně 6 měsíců a stálou dávkou alespoň 10 mg týdně po dobu 2 měsíců před zahrnutím do obou studií.

Tabulka 1: Popis klinických studií

Číslo studie	Počet pacientů	Dávkovací režim	Cíle studie
RAPID 1 (52 týdnů)	982	Cimzia 400 mg (0., 2. a 4.týden) s MTX Cimzia 200 mg, nebo 400 mg každé dva týdny s MTX	Hodnocení ovlivnění projevů a příznaků a inhibice strukturálního poškození. Primární koncové spolu-ukazatele: ACR 20 ve 24.týdnu a změna od výchozí hodnoty mTSS v 52. týdnu.
RAPID 2 (24 týdnů)	619	Cimzia 400 mg (0., 2. a 4. týden) s MTX Cimzia 200 mg, nebo 400mg každé dva týdny s MTX	Hodnocení ovlivnění projevů a příznaků a inhibice strukturálního poškození. Primární koncový ukazatel: ACR20 ve 24.týdnu.

* mTSS: modifikovaný Total Sharp Score

ACR odpověď

V porovnání s placebem bylo v obou klinických studiích dosaženo statisticky významně vyšší odpovědi ACR20 od 1.týdne. Statisticky významně vyšší odpovědi ACR50 bylo dosahováno od 2. týdne. Odpovědi se udržely až do 52. týdne (RAPID 1) a 24. týdne (RAPID 2) – viz

Tabulka 2.

Z 783 pacientů, na počátku randomizovaných k aktivní léčbě ve studii Rapid 1, 508 pacientů dokončilo 52 týdnů placebem kontrolovanou léčbu a započalo otevřenou prodlouženou studii. Z těchto pacientů 427 ukončilo 2letou otevřenou studii, což znamená celkovou léčbu Cimzií po dobu 148 týdnů. Pozorované ACR skóre v tomto časovém bodě bylo 91%.

Tabulka 2: ACR odpověď v RAPID 1 a RAPID 2

	RAPID 1 – kombinace s MTX (24 a 52 týdnů)		RAPID 2 - kombinace s MTX (24 týdnů)	
Odpověď	Placebo + MTX	Cimzia 200 mg + MTX každé 2 týdny	Placebo + MTX	Cimzia 200 mg + MTX každé 2 týdny
	N = 199	N = 393	N = 127	N = 246
ACR 20				
24. týden	14%	59%**	9%	57%**
52. týden	13%	53%**	N/A	N/A
ACR 50				
24. týden	8%	37%**	3%	33%**
52. týden	8%	38%**	N/A	N/A
ACR 70				
24. týden	3%	21%**	1%	16%*
52. týden	4%	21%**	N/A	N/A
Hlavní klinická odpověď ^a	1%	13%**		

Cimzia vs placebo: * P ≤ 0,01, ** P < 0,001

^a. Hlavní klinická odpověď je definována jako dosažení ACR70 odpovědi ve všech složkách po dobu trvání 6 měsíců.

P-hodnoty jsou počítány pro porovnání léčby používající logistickou regresi s faktory pro léčbu a region. Procentuální odpověď je založena na počtu subjektů přispívajících dat k finálnímu časovému bodu, který se může lišit od N.

Únava a fyzické funkce
RAPID 1 a RAPID 2:

- Pacienti léčení Cimzií uváděli v porovnání s placebem významné zlepšení ve fyzickém fungování při hodnocení dotazníkem Health Assessment Questionnaire – Disability Index (HAQ-DI) už v 1.týdnu a pak v průběhu celé studie (52.týden u RAPID 1 a 24.týden u RAPID 2). Zlepšení fyzického fungování bylo udrženo po dobu alespoň 2 let v otevřené prodloužené studii k RAPID 1.
- Pacienti léčení Cimzií uváděli v porovnání s placebem výrazné zlepšení v únavě, která byla hodnocena dle FAS (Fatigue Assmessment Scale), už v 1. týdnu a pak v průběhu celé studie (52. týden u RAPID 1 a 24. týden u RAPID 2).

SF 36

V obou klinických studiích uváděli pacienti významně vyšší zlepšení v SF-36 PCS a MCS (= Physical and Mental Component Summaries = Souhrn fyzických a mentálních komponent), a ve všech skóre doménách indikujících zlepšení kvality života související se zdravím. Zlepšení kvality života související se zdravím se udržovalo po celé 2 roky v otevřené prodloužené studii k RAPID 1.

RTG odpověď

V RAPID 1 byl rentgenologicky hodnocen stupeň strukturálního kloubního poškození v 52.týdnu oproti výchozímu stavu, a byl vyjádřen jako změna mTSS (modifikovaný Total Sharp Score) a jeho komponent, erozního skóre a skóre zúžení kloubní štěrbiny (skóre JSN = joint space narrowing score). Ve 24.týdnu a 52.týdnu prokázali pacienti užívající Cimzii významně menší radiografickou progresi než pacienti užívající placebo (viz Tabulka 3). V 52. týdnu nevykazovalo ve skupině placebo 52% pacientů žádnou rentgenologickou progresi ($mTSS \leq 0,0$) ve srovnání s 69% pacientů ve skupině léčených Cimzií 200 mg.

Z 783 pacientů na počátku randomizovaných k aktivní léčbě ve studii RA-I, 508 dokončilo 52 týdnů placebem kontrolovanou léčbu a započalo otevřenou prodlouženou klinickou studii. Setrvalá inhibice progresie strukturálního poškození byla pozorována ve skupině 449 pacientů, kteří dokončili 2letou léčbu Cimzií (RAPID 1 a otevřená prodloužená studie) a pro které byla po 2 letech k dispozici hodnotící data.

Tabulka 3: RTG změna po 12 měsících v RAPID 1

	Placebo + MTX N = 199 průměr (SD)	Cimzia 200 mg + MTX N = 393 průměr (SD)	Cimzia 200 mg + MTX – Placebo + MTX průměrný rozdíl
mTSS			
52. týden	2,8 (7,8)	0,4 (5,7)	-2,4
Skóre erózie			
52. týden	1,5 (4,3)	0,1 (2,5)	-1,4
JSN skóre			
52. týden	1,4 (5,0)	0,4 (4,2)	-1,0

P-hodnoty byly <0,001 pro skóre mTSS a erozní skóre, a $\leq 0,01$ v obou časových bodech pro skóre JSN. Byla určena ANCOVA k řazeným změnám od hodnot výchozích pro každé měřítko s regionem a léčbou jako faktory, a řazenou výchozí hodnotou jako kovariantou.

Produktivita v práci a doma

Pacienti léčení Cimzií uváděli v porovnání s pacienty s placebem statisticky významná zlepšení v oblasti sledování produktivity práce.

Odkazy:

1. Keystone E, van der Heijde D, Mason D J et al. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2008;58:3319-3329. **2. Smolen J, Landewé RB, Mease P, et al.** Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:797- 804.

CLC_PM_14a_12



UCB s.r.o., Palác Karlín
Thámová 11-13, 186 00 Praha 8
tel.: +420 221 773 411, fax: +420 224 829 152
e-mail: info.prague@ucb.com