

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cimzia 200 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni penna preriempita contiene 200 mg di certolizumab pegol in un ml.

Certolizumab pegol è un frammento Fab' di anticorpo ricombinante umanizzato diretto contro il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF $\alpha$ ) espresso in *Escherichia Coli* e coniugato con polietilenglicole (PEG).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniezione).

Soluzione da limpida ad opalescente e da incolore a gialla. Il pH della soluzione è circa 4,7.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

#### Artrite reumatoide

Cimzia, in combinazione con metotrexato (MTX), è indicato per:

- il trattamento dell'artrite reumatoide (AR) attiva di grado da moderato a grave in pazienti adulti quando la risposta ai farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARDs, disease-modifying anti-rheumatic drugs), incluso il MTX, sia risultata inadeguata. Cimzia può essere somministrato in monoterapia in caso di intolleranza al MTX o quando un trattamento continuativo con MTX sia inappropriato.
- il trattamento dell'AR grave, attiva e progressiva in adulti non precedentemente trattati con MTX o con altri DMARDs.

Cimzia ha mostrato di ridurre la velocità di progressione del danno articolare valutato radiograficamente e di migliorare la funzione fisica quando somministrato in combinazione con MTX.

#### Spondiloartrite assiale

Cimzia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con spondiloartrite assiale attiva grave, che include:

#### *Spondilite anchilosante (SA) (nota anche come spondiloartrite assiale radiografica)*

Adulti con spondilite anchilosante attiva grave che hanno avuto una risposta inadeguata o che sono intolleranti ai farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS).

#### *Spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica di spondilite anchilosante (SA) (nota anche come spondiloartrite assiale non radiografica)*

Adulti con spondiloartrite assiale attiva grave senza evidenza radiografica di spondilite anchilosante ma con segni obiettivi di infiammazione rilevati tramite livelli aumentati di proteina-C reattiva (PCR) e/o risonanza magnetica per immagini (RMI), che hanno avuto una risposta inadeguata o che sono intolleranti ai FANS.

### Artrite psoriasica

Cimzia, in combinazione con MTX, è indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica attiva negli adulti quando la risposta alla precedente terapia con DMARD sia risultata inadeguata.

Cimzia può essere somministrato in monoterapia in caso di intolleranza al metotrexato o quando un trattamento continuativo con metotrexato sia inappropriato.

### Psoriasi a placche

Cimzia è indicato per il trattamento della psoriasi a placche da moderata a grave in pazienti adulti che sono candidati per la terapia sistemica.

Per i dettagli sugli effetti terapeutici, vedere il paragrafo 5.1.

## **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Il trattamento deve essere iniziato e monitorato da medici specialisti esperti nella diagnosi e nel trattamento delle patologie per cui Cimzia è indicato. Ai pazienti deve essere fornita una speciale scheda promemoria.

### Posologia

#### Artrite reumatoide, artrite psoriasica, spondiloartrite assiale, psoriasi a placche

##### Dose di carico

La dose iniziale raccomandata di Cimzia in pazienti adulti è di 400 mg (somministrata in 2 iniezioni sottocutanee da 200 mg ciascuna) alle settimane 0, 2 e 4. Nell'artrite reumatoide e nell'artrite psoriasica, ove appropriato, il trattamento con MTX deve essere continuato durante il trattamento con Cimzia.

##### Dose di mantenimento

###### Artrite reumatoide

Dopo la dose iniziale, la dose di mantenimento raccomandata di Cimzia nei pazienti adulti con artrite reumatoide è di 200 mg ogni 2 settimane. Una volta che la risposta clinica è stata confermata, può essere presa in considerazione una dose alternativa di mantenimento di 400 mg ogni 4 settimane. Ove appropriato, il trattamento con MTX deve essere continuato durante il trattamento con Cimzia.

###### Spondiloartrite assiale

Dopo la dose iniziale, la dose di mantenimento raccomandata di Cimzia, nei pazienti adulti con spondiloartrite assiale, è di 200 mg ogni 2 settimane o di 400 mg ogni 4 settimane. Dopo almeno 1 anno di trattamento con Cimzia, nei pazienti con remissione prolungata, è possibile considerare una riduzione della dose di mantenimento pari a 200 mg ogni 4 settimane (vedere paragrafo 5.1).

###### Artrite psoriasica

Dopo la dose iniziale, la dose di mantenimento raccomandata di Cimzia per i pazienti adulti con artrite psoriasica è di 200 mg ogni 2 settimane. Una volta che la risposta clinica è stata confermata, può essere presa in considerazione una dose alternativa di mantenimento di 400 mg ogni 4 settimane. Ove appropriato, il trattamento con MTX deve essere continuato durante il trattamento con Cimzia.

Per le indicazioni sopra riportate, i dati disponibili indicano che la risposta clinica è comunemente raggiunta entro 12 settimane di trattamento. Il proseguimento della terapia deve essere rivalutato attentamente in pazienti che non mostrino segni di beneficio terapeutico entro le prime 12 settimane di trattamento.

### Psoriasi a placche

Dopo la dose iniziale, la dose di mantenimento di Cimzia nei pazienti adulti con psoriasi a placche è di 200 mg ogni 2 settimane. Una dose da 400 mg può essere presa in considerazione nei pazienti con risposta insufficiente (vedere paragrafo 5.1).

I dati disponibili per i pazienti adulti con psoriasi a placche suggeriscono che il raggiungimento di una risposta clinica avvenga solitamente entro 16 settimane di trattamento. La continuazione della terapia deve essere attentamente rivalutata nei pazienti che non mostrano alcuna evidenza di beneficio terapeutico entro le prime 16 settimane di trattamento. Alcuni pazienti con una parziale risposta iniziale possono successivamente migliorare proseguendo il trattamento oltre le 16 settimane.

### Mancata somministrazione

Ai pazienti che saltano una dose deve essere indicato di iniettare la dose successiva di Cimzia non appena se ne ricordano e di continuare poi ad iniettare le dosi successive come indicato.

### Popolazioni speciali

#### *Popolazione pediatrica (< 18 anni)*

La sicurezza e l'efficacia di Cimzia nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 18 anni non è stata ancora stabilita. Non sono disponibili dati.

#### *Anziani ( $\geq 65$ anni)*

Non è richiesto un adattamento del dosaggio. L'analisi della farmacocinetica di popolazione non ha mostrato alcun effetto correlato all'età (vedere paragrafo 5.2).

### *Compromissione renale ed epatica*

Cimzia non è stato studiato in queste popolazioni di pazienti. Non può essere fatta alcuna raccomandazione sulla dose (vedere paragrafo 5.2).

### Modo di somministrazione

Il contenuto totale (1 ml) della penna preriempita deve essere somministrato solamente come iniezione sottocutanea. Siti adatti per l'iniezione comprendono la coscia e l'addome.

Dopo avere ricevuto adeguate istruzioni sulla tecnica d'iniezione, i pazienti possono autoiniettarsi Cimzia usando la penna preriempita se il loro medico lo ritiene appropriato e con opportuni controlli medici, secondo necessità. Il medico deve discutere con il paziente quale sia il tipo di iniezione più appropriata.

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Tubercolosi attiva o altre infezioni gravi come sepsi o infezioni opportunistiche (vedere paragrafo 4.4).

Insufficienza cardiaca da moderata a grave (classe III/IV NYHA) (vedere paragrafo 4.4).

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

### Infezioni

I pazienti devono essere tenuti sotto stretto controllo per i segni e i sintomi d'infezioni, inclusa la tubercolosi, prima, durante e dopo il trattamento con Cimzia. Poiché l'eliminazione di certolizumab pegol può richiedere fino a 5 mesi, il monitoraggio deve essere mantenuto per tutto questo periodo di tempo (vedere paragrafo 4.3).

Il trattamento con Cimzia non deve essere iniziato in pazienti con un'infezione attiva clinicamente significativa, comprese infezioni croniche o localizzate, fino a quando l'infezione non sia sotto controllo (vedere paragrafo 4.3).

Pazienti che sviluppano una nuova infezione mentre sono in trattamento con Cimzia devono essere tenuti sotto stretta osservazione. La somministrazione di Cimzia deve essere interrotta se un paziente sviluppa una nuova grave infezione, fino a quando tale infezione non è sotto controllo. I medici devono esercitare cautela nel considerare l'utilizzo di Cimzia in pazienti con precedenti episodi di infezioni ricorrenti o opportunistiche o con condizioni di base che potrebbero predisporre il paziente alle infezioni, tra cui l'uso concomitante di farmaci immunosoppressori.

I pazienti con artrite reumatoide potrebbero non manifestare i sintomi classici di un'infezione, compresa la febbre, a causa della loro patologia e di trattamenti farmacologici concomitanti. Quindi l'individuazione precoce di qualsiasi infezione, e in modo particolare il riconoscimento di manifestazioni cliniche atipiche delle infezioni gravi, è essenziale per minimizzare ritardi nella diagnosi e nell'inizio del trattamento.

Infezioni gravi, tra cui sepsi e tubercolosi (compresa la tubercolosi miliare, disseminata ed extrapolmonare) e infezioni opportunistiche (ad es. istoplasmosi, nocardia e candidiasi) sono state riportate in pazienti che hanno ricevuto Cimzia. Alcuni di questi eventi sono stati fatali.

### Tubercolosi

Prima di iniziare la terapia con Cimzia tutti i pazienti devono essere valutati per la tubercolosi, sia attiva che inattiva (latente). Questa valutazione deve comprendere una dettagliata anamnesi per pazienti con una storia personale di tubercolosi, con possibile precedente esposizione ad altri soggetti con tubercolosi attiva, e precedentemente e/o attualmente in trattamento con terapia immunosoppressiva. Devono essere effettuati appropriati esami di screening, ad esempio il test cutaneo alla tubercolina e la radiografia del torace in tutti i pazienti (possono essere seguite linee guida locali). Si raccomanda che la conduzione di questi test venga registrata nella scheda promemoria paziente. I medici prescrittori devono tenere presente il rischio di falsi negativi al test cutaneo alla tubercolina, soprattutto in pazienti gravemente malati o immunocompromessi.

Qualora sia diagnosticata tubercolosi attiva prima o durante il trattamento, la terapia con Cimzia non deve essere iniziata o deve essere sospesa (vedere paragrafo 4.3).

Qualora vi sia sospetto di tubercolosi inattiva ("latente"), deve essere consultato un medico con esperienza nel trattamento della tubercolosi. In tutte le situazioni descritte di seguito, il rapporto beneficio/rischio della terapia con Cimzia deve essere considerato molto attentamente.

Qualora sia diagnosticata tubercolosi latente, prima di iniziare il trattamento con Cimzia deve essere iniziata un'appropriata terapia antitubercolare, nel rispetto delle linee guida locali. L'uso di una terapia antitubercolare, prima dell'inizio della terapia con Cimzia, deve essere considerato anche in pazienti con storia precedente di tubercolosi latente o attiva, nei quali non possa essere confermato un adeguato schema di trattamento, e in pazienti che abbiano elevati fattori di rischio per la tubercolosi nonostante un test negativo per la tubercolosi latente. Test biologici per lo screening della tubercolosi devono essere considerati prima di iniziare il trattamento con Cimzia se c'è una potenziale infezione da tubercolosi latente, indipendentemente dalla vaccinazione con BCG.

Nonostante la precedente o concomitante profilassi per la tubercolosi, si sono verificati casi di tubercolosi attiva in pazienti trattati con antagonisti del TNF incluso Cimzia. Alcuni pazienti che sono stati trattati con successo per la tubercolosi attiva hanno sviluppato di nuovo la tubercolosi durante il trattamento con Cimzia.

Ai pazienti deve essere raccomandato di ricorrere al consiglio del medico se durante o dopo il trattamento con Cimzia si verificano segni/sintomi (es. tosse persistente, cachessia/calò ponderale, febbre di grado lieve, svogliatezza) indicativi di infezione tubercolare.

### Riattivazione del virus dell'epatite B (HBV)

La riattivazione dell'epatite B è stata osservata in pazienti trattati con un antagonista del TNF, incluso certolizumab pegol, che sono portatori cronici di questo virus (cioè, positivi all'antigene di superficie). Alcuni casi hanno avuto esito fatale.

I pazienti devono essere valutati per l'infezione da HBV prima di iniziare il trattamento con Cimzia. Per i pazienti positivi al test per l'infezione da HBV è raccomandata una consultazione con un medico esperto nel trattamento dell'epatite B.

Pazienti portatori di HBV, che richiedano un trattamento con Cimzia, devono essere mantenuti sotto stretto controllo per i segni e i sintomi di un'infezione attiva da HBV, per tutta la durata del trattamento e per diversi mesi successivi alla sua conclusione. Non sono disponibili dati sufficienti relativi a pazienti portatori del virus dell'epatite B trattati con terapia antivirale in associazione a terapia con un antagonista del TNF per prevenire la riattivazione del virus dell'epatite B. In pazienti che sviluppano la riattivazione del virus dell'epatite B, il trattamento con Cimzia deve essere interrotto e deve essere iniziata un'efficace terapia antivirale con appropriato trattamento di supporto.

### Neoplasie maligne e disordini linfoproliferativi

Il potenziale ruolo della terapia con antagonisti del TNF nello sviluppo di neoplasie maligne non è noto. Deve essere esercitata cautela nel considerare un trattamento con antagonisti del TNF in pazienti con precedenti neoplasie maligne o quando si consideri di continuare il trattamento in pazienti che sviluppano una neoplasia maligna.

Allo stato attuale delle conoscenze, non può essere escluso un possibile rischio di sviluppare linfoma, leucemia o altre neoplasie maligne in pazienti trattati con antagonisti del TNF.

Negli studi clinici con Cimzia e altri antagonisti del TNF sono stati riportati più casi di linfoma e altre neoplasie maligne fra i pazienti che avevano ricevuto antagonisti del TNF rispetto ai pazienti di controllo che avevano ricevuto placebo (vedere paragrafo 4.8). In ambito post-marketing sono stati riportati casi di leucemia in pazienti trattati con un antagonista del TNF. Esiste un rischio di base maggiore di sviluppare linfoma e leucemia in pazienti con artrite reumatoide affetti da malattia infiammatoria di lunga durata, altamente attiva, che complica la valutazione del rischio.

Non sono stati condotti studi che includessero pazienti con precedenti neoplasie maligne o studi che continuassero il trattamento in pazienti che avevano sviluppato una neoplasia maligna mentre erano in trattamento con Cimzia.

### *Tumori della cute*

Casi di melanoma e di carcinoma a cellule di Merkel sono stati riportati nei pazienti trattati con antagonisti del TNF, compreso certolizumab pegol (vedere paragrafo 4.8). È raccomandato un esame periodico della cute, particolarmente per pazienti con fattori di rischio per tumore cutaneo.

### *Neoplasie maligne pediatriche*

In ambito post-marketing sono state riportate neoplasie maligne, talvolta fatali, nei bambini, negli adolescenti ed in giovani adulti (fino a 22 anni di età) trattati con antagonisti del TNF (inizio del trattamento in età  $\leq$  18 anni). Circa la metà dei casi erano linfomi. Gli altri casi erano costituiti da una varietà di diverse neoplasie maligne e includevano neoplasie maligne rare di solito associate a immunosoppressione. Non può essere escluso un rischio di sviluppo di neoplasie maligne nei bambini e negli adolescenti trattati con antagonisti del TNF.

Nei pazienti trattati con gli antagonisti del TNF sono stati riportati in ambito post-marketing casi di linfoma epatosplenico a cellule T (HSTCL). Questo raro tipo di linfoma a cellule T ha un decorso della malattia molto aggressivo ed è di solito fatale. La maggior parte dei casi riportati con gli antagonisti del TNF si sono verificati negli adolescenti e in maschi giovani affetti da morbo di Crohn o colite ulcerosa. Quasi tutti questi pazienti avevano ricevuto trattamento con gli immunosoppressori azatioprina e/o 6-mercaptopurina in concomitanza con un antagonista del TNF alla diagnosi o prima

della diagnosi. Nei pazienti trattati con Cimzia non può essere escluso il rischio di sviluppare linfoma epatosplenico a cellule T.

#### Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)

In uno studio esplorativo che valutava l'uso di un altro antagonista del TNF, infliximab, in pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) da moderata a grave, sono stati riportati più casi di neoplasie maligne, principalmente ai polmoni o alla testa e al collo, fra i pazienti trattati con infliximab rispetto ai pazienti del gruppo di controllo. Tutti i pazienti avevano un'anamnesi positiva per essere forti fumatori. Pertanto, deve essere esercitata cautela nell'uso di qualsiasi antagonista del TNF in pazienti con BPCO, come anche in pazienti con un aumentato rischio per neoplasie maligne dovuto al fatto di essere forti fumatori.

#### Insufficienza cardiaca congestizia

Cimzia è controindicato in caso di insufficienza cardiaca moderata o grave (vedere paragrafo 4.3). In uno studio clinico con un altro antagonista del TNF sono stati osservati un peggioramento dell'insufficienza cardiaca congestizia e un incremento della mortalità per insufficienza cardiaca congestizia. Casi di insufficienza cardiaca congestizia sono stati riportati anche in pazienti con artrite reumatoide che ricevevano Cimzia. Cimzia deve essere utilizzato con cautela in pazienti con insufficienza cardiaca lieve (classe NYHA I/II). Il trattamento con Cimzia deve essere interrotto in pazienti che sviluppano o mostrino un peggioramento dei sintomi di insufficienza cardiaca congestizia.

#### Reazioni ematologiche

Casi di pancitopenia, inclusa l'anemia aplastica, si sono verificati raramente con gli antagonisti del TNF. Reazioni avverse a carico del sistema ematologico, compresa citopenia clinicamente significativa (es. leucopenia, pancitopenia, trombocitopenia) sono state riportate con Cimzia (vedere paragrafo 4.8). A tutti i pazienti deve essere raccomandato di rivolgersi immediatamente al medico in caso sviluppassero segni e sintomi indicativi di discrasia ematica o infezione (ad es. febbre persistente, contusione, sanguinamento, pallore) durante il trattamento con Cimzia. L'interruzione del trattamento con Cimzia deve essere valutata in pazienti con anomalie ematologiche significative e confermate.

#### Eventi neurologici

L'utilizzo di antagonisti del TNF è stato associato con rari casi di nuova insorgenza o di esacerbazione dei sintomi clinici e/o delle evidenze radiografiche di malattie demielinizzanti tra cui la sclerosi multipla. In pazienti con malattie demielinizzanti, sia pre-esistenti che di recente insorgenza, devono essere considerati attentamente i benefici e i rischi del trattamento con antagonisti del TNF prima di iniziare la terapia con Cimzia. Rari casi di disturbi neurologici, inclusi disturbi convulsivi, neurite e neuropatia periferica, sono stati riportati in pazienti trattati con Cimzia.

#### Ipersensibilità

Gravi reazioni di ipersensibilità sono state riportate raramente in seguito alla somministrazione di Cimzia. Alcune di queste reazioni si sono verificate dopo la prima somministrazione di Cimzia. Se si verificano reazioni gravi, la somministrazione di Cimzia deve essere immediatamente interrotta e deve essere istituita un'appropriata terapia.

Esistono dati limitati sull'utilizzo di Cimzia in pazienti nei quali si sia verificata una grave reazione di ipersensibilità verso un altro antagonista del TNF; in questi pazienti è necessaria cautela.

#### Sensibilità al lattice

La protezione dell'ago all'interno del cappuccio rimovibile della penna preriempita di Cimzia contiene un derivato del lattice di gomma naturale (vedere paragrafo 6.5).

Il contatto con il lattice di gomma naturale può causare gravi reazioni allergiche negli individui sensibili al lattice. Ad oggi, non è stata rilevata la presenza di proteina del lattice con attività antigenica all'interno del cappuccio rimovibile dell'ago della penna preriempita di Cimzia. Tuttavia, un potenziale rischio di reazioni di ipersensibilità non può essere del tutto escluso in soggetti sensibili al lattice.

### Immunosoppressione

Poichè il fattore di necrosi tumorale (TNF) media il processo infiammatorio e modula le risposte di immunità cellulare, esiste la possibilità che gli antagonisti del TNF, tra cui Cimzia, causino immunosoppressione, influenzando le difese dell'ospite contro infezioni e neoplasie maligne.

### Autoimmunità

Il trattamento con Cimzia può comportare la formazione di anticorpi antinucleo (ANA) e, non comunemente, lo sviluppo di una sindrome simil-lupus (vedere paragrafo 4.8). L'impatto del trattamento a lungo termine con Cimzia sullo sviluppo di patologie autoimmuni non è noto. Se un paziente dovesse sviluppare sintomi indicativi di una sindrome simil-lupus a seguito del trattamento con Cimzia, il trattamento deve essere interrotto. Cimzia non è stato specificamente studiato in una popolazione di pazienti con lupus (vedere paragrafo 4.8).

### Vaccinazioni

I pazienti trattati con Cimzia possono essere sottoposti a vaccinazioni ad eccezione che con vaccini vivi. Non sono disponibili dati sulla risposta alle vaccinazioni con vaccini vivi o sulla trasmissione secondaria di infezione da vaccini vivi in pazienti trattati con Cimzia. Vaccini vivi non devono essere somministrati contemporaneamente a Cimzia.

In uno studio clinico controllato verso placebo condotto in pazienti affetti da artrite reumatoide è stata osservata una risposta anticorpale simile tra Cimzia e placebo quando il vaccino pneumococcico polisaccaridico ed il vaccino influenzale sono stati somministrati in concomitanza con Cimzia. I pazienti che hanno ricevuto Cimzia e metotrexato in concomitanza hanno avuto una risposta umorale più bassa rispetto ai pazienti che hanno ricevuto solo Cimzia. Il significato clinico di ciò non è noto.

### Uso concomitante con altri biologici

Infezioni gravi e neutropenia sono state riportate in studi clinici con utilizzo concomitante di anakinra (un antagonista dell'interleuchina 1) o abatacept (un modulatore del CD 28) e di un altro antagonista del TNF, etanercept, senza alcun beneficio addizionale rispetto all'utilizzo del solo antagonista del TNF. A causa della natura degli eventi avversi osservati con la combinazione di un altro antagonista del TNF sia con anakinra che con abatacept, tossicità simili possono risultare dalla combinazione di anakinra o abatacept con altri antagonisti del TNF. Di conseguenza l'utilizzo di certolizumab pegol in associazione con anakinra o abatacept non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

### Procedure chirurgiche

L'esperienza riguardante la sicurezza nell'ambito di procedure chirurgiche in pazienti trattati con Cimzia è limitata. L'emivita di 14 giorni di certolizumab pegol deve essere tenuta in considerazione se si pianifica una procedura chirurgica. Un paziente che necessita di un intervento chirurgico mentre è in trattamento con Cimzia deve essere monitorato attentamente per quanto riguarda le infezioni e devono essere intraprese azioni adeguate.

### Saggio del tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT)

È stata osservata un'interferenza con alcuni saggi della coagulazione in pazienti trattati con Cimzia. Cimzia può determinare risultati erroneamente elevati del saggio del tempo di tromboplastina parziale attivata in pazienti senza anomalie del processo di coagulazione. Questo effetto è stato osservato con il test del tempo di tromboplastina parziale (PTT) per Lupus Anticoagulante (LA) ed i test automatizzati per il tempo di tromboplastina parziale attivata (*Standard Target Activated Partial Thromboplastin Time*, STA-PTT) dell'azienda Diagnostica Stago, ed i test HemosIL APTT-SP liquido e HemosIL che utilizza silice liofilizzata dell'azienda Instrumentation Laboratories. Anche altri saggi del tempo di tromboplastina parziale attivata possono essere influenzati. Non ci sono evidenze che la terapia con Cimzia abbia un effetto sulla coagulazione *in vivo*. Dopo che i pazienti hanno assunto Cimzia, deve essere prestata molta attenzione all'interpretazione di risultati anomali nel processo di coagulazione. Non sono state osservate interferenze con i saggi del tempo di trombina (TT) e del tempo di protrombina (PT).

### Anziani

Negli studi clinici vi è stata un'incidenza di infezioni apparentemente maggiore tra i soggetti di età  $\geq 65$  anni, rispetto a soggetti più giovani, nonostante l'esperienza sia limitata. Deve essere esercitata cautela qualora si trattino gli anziani e deve essere posta particolare attenzione in merito al verificarsi di infezioni.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

In base ad un'analisi di farmacocinetica di popolazione, l'utilizzo concomitante di medicinali quali metotrexato, corticosteroidi, antiinfiammatori non steroidei (FANS) e analgesici non ha mostrato alcun effetto sulla farmacocinetica di certolizumab pegol.

L'associazione di certolizumab pegol e anakinra o abatacept non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

La co-somministrazione di Cimzia e metotrexato non ha avuto un effetto significativo sulla farmacocinetica di metotrexato. Nel confronto tra studi la farmacocinetica di certolizumab pegol appariva simile a quella osservata precedentemente in soggetti sani.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Donne potenzialmente fertili

L'utilizzo di un adeguato metodo contraccettivo deve essere preso in considerazione in donne potenzialmente fertili. Per le donne che stanno per pianificare una gravidanza, può essere presa in considerazione la contraccezione continuativa per 5 mesi dopo l'ultima dose di Cimzia, dato il suo tasso di eliminazione (vedere paragrafo 5.2), ma occorre tenere in considerazione anche la necessità della paziente ad essere adeguatamente trattata (vedere sotto).

### Gravidanza

I dati raccolti in maniera prospettica derivanti da più di 500 gravidanze di donne esposte al trattamento con Cimzia con esiti di gravidanza noti, che includono più di 400 donne in gravidanza esposte durante il primo trimestre, non indicano un effetto malformativo dovuto a Cimzia. Tuttavia, l'esperienza clinica disponibile è piuttosto limitata, per definire, con ragionevole certezza, che non c'è un aumento del rischio associato alla somministrazione di Cimzia durante la gravidanza.

Studi su animali condotti utilizzando un anticorpo anti-TNF $\alpha$  di ratto, ottenuto in roditori, non hanno rilevato evidenze di riduzione della fertilità o danno per il feto. Comunque questi dati sono insufficienti riguardo alla tossicità riproduttiva umana (vedere paragrafo 5.3). A causa del suo effetto inibitorio sul TNF $\alpha$ , Cimzia somministrato in corso di gravidanza potrebbe alterare la normale risposta immunitaria nel neonato.

Cimzia deve essere utilizzato durante la gravidanza solo se clinicamente necessario.

Gli studi preclinici suggeriscono un livello basso o trascurabile di trasferimento placentare di un omologo del frammento Fab di certolizumab pegol (senza regione Fc) (vedere paragrafo 5.3).

In uno studio clinico, 16 donne sono state trattate con certolizumab pegol (200 mg ogni 2 settimane o 400 mg ogni 4 settimane) durante la gravidanza. Le concentrazioni plasmatiche di certolizumab pegol misurate in 14 neonati alla nascita erano al di sotto del Limite di Quantificazione (BLQ – Below the Limit of Quantification) in 13 campioni; uno era 0,042  $\mu\text{g/ml}$  con un rapporto plasmatico neonato/madre di 0,09% alla nascita. Alle settimane 4 e 8, tutte le concentrazioni nei neonati erano al di sotto del Limite di Quantificazione (BLQ). Non è noto il significato clinico dei bassi livelli di certolizumab pegol nei neonati. Si raccomanda di aspettare un minimo di 5 mesi dopo l'ultima somministrazione di Cimzia alla madre durante la gravidanza prima della somministrazione di vaccini vivi o attenuati (es., il vaccino BCG), a meno che il beneficio della vaccinazione superi nettamente il rischio teorico della somministrazione di vaccini vivi o attenuati ai neonati.

### Allattamento

In uno studio clinico effettuato su 17 donne in trattamento con Cimzia durante l'allattamento, è stato osservato un minimo trasferimento di certolizumab pegol dal plasma al latte materno. La percentuale della dose materna di certolizumab pegol che raggiunge un neonato in un periodo di 24 ore, è stata stimata da 0,04% a 0,30%. Inoltre, dato che certolizumab pegol è una proteina che si degrada nel tratto gastrointestinale dopo la somministrazione orale, la biodisponibilità assoluta dovrebbe essere molto bassa in un neonato allattato al seno.

Di conseguenza, Cimzia può essere usato durante l'allattamento.

### Fertilità

Effetti sulla misura della motilità spermatica e una tendenza alla diminuzione della conta spermatica sono stati osservati in roditori maschi senza apparenti effetti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

In uno studio clinico per valutare l'effetto di certolizumab pegol sui parametri di qualità dello sperma, 20 soggetti sani maschi sono stati randomizzati a ricevere una singola dose sottocutanea di 400 mg di certolizumab pegol o di placebo. Durante il periodo di follow-up di 14 settimane non è stato osservato alcun effetto del trattamento di certolizumab pegol sui parametri di qualità dello sperma rispetto al placebo.

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Cimzia può esercitare una lieve influenza sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Capogiri (che includono vertigini, disturbi visivi e affaticamento) possono verificarsi in seguito alla somministrazione di Cimzia (vedere paragrafo 4.8).

## **4.8 Effetti indesiderati**

### Riassunto del profilo di sicurezza

#### Artrite reumatoide

Cimzia è stato studiato in 4.049 pazienti con artrite reumatoide in studi controllati e in aperto per un periodo massimo di 92 mesi.

Negli studi controllati con placebo i pazienti trattati con Cimzia hanno avuto complessivamente una durata di esposizione 4 volte superiore a quella del gruppo placebo. Questa differenza nell'esposizione è dovuta principalmente alla maggiore probabilità che i pazienti trattati con placebo uscissero prematuramente dallo studio. In aggiunta, gli studi RA-I e RA-II prevedevano il ritiro obbligatorio alla settimana 16 per i *non-responders*, la maggior parte dei quali assumevano il placebo.

La quota di pazienti che ha interrotto il trattamento a causa di eventi avversi durante gli studi controllati è stata del 4,4% per i pazienti trattati con Cimzia e del 2,7% per pazienti trattati con placebo.

Nell'ambito della classificazione per sistemi e organi, le più comuni reazioni avverse rientravano nella categoria "infezioni e infestazioni", riportate nel 14,4% dei pazienti trattati con Cimzia e nel 8,0% dei pazienti trattati con placebo, nella categoria "Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione", riportate nel 8,8% dei pazienti trattati con Cimzia e nel 7,4% dei pazienti trattati con placebo e nella categoria "Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo", riportate nel 7,0% dei pazienti trattati con Cimzia e nel 2,4% dei pazienti trattati con placebo.

#### Spondiloartrite assiale

Cimzia è stato studiato inizialmente in 325 pazienti con spondiloartrite assiale attiva (che include la spondilite anchilosante e la spondiloartrite assiale non radiografica) nello studio clinico AS001 fino a 4 anni, che ha compreso una fase in doppio cieco controllato verso placebo di 24 settimane, seguita da un periodo di altre 24 settimane in cieco rispetto alla dose, ed un periodo di trattamento in aperto di 156 settimane. In seguito Cimzia è stato studiato in 317 pazienti con spondiloartrite assiale non

radiografica in uno studio controllato verso placebo per 52 settimane (AS0006). Inoltre, Cimzia è stato studiato in pazienti con spondiloartrite assiale (compresa la spondilite anchilosante e la spondiloartrite assiale non radiografica) in uno studio clinico fino a 96 settimane, costituito da una fase iniziale di 48 settimane in aperto (N=736) seguita da una fase di 48 settimane controllata con placebo (N=31), condotto su pazienti con remissione prolungata (C\_OPTIMISE). In tutti e 3 gli studi, il profilo di sicurezza di questi pazienti era in linea con il profilo di sicurezza osservato nell'artrite reumatoide e nella precedente esperienza con Cimzia.

#### Artrite psoriasica

Cimzia è stato studiato in 409 pazienti con artrite psoriasica nello studio clinico PsA001 fino a 4 anni, che ha compreso una fase di 24 settimane in doppio cieco controllato verso placebo, seguita da un periodo di altre 24 settimane in cieco rispetto alla dose, ed un periodo di trattamento in aperto di 168 settimane. Il profilo di sicurezza per i pazienti con artrite psoriasica trattati con Cimzia era in linea con il profilo di sicurezza osservato durante il trattamento dell'artrite reumatoide e nella precedente esperienza con Cimzia.

#### Psoriasi a placche

Cimzia è stato studiato su 1.112 pazienti con psoriasi nell'ambito di studi controllati e in aperto per un massimo di 3 anni. Nel programma di Fase III, i periodi iniziale e di mantenimento sono stati seguiti da un periodo di trattamento in aperto di 96 settimane (vedere paragrafo 5.1). I profili di sicurezza a lungo termine di Cimzia 400 mg ogni 2 settimane e Cimzia 200 mg ogni 2 settimane sono risultati generalmente simili e in linea con la precedente esperienza con Cimzia.

Nel corso di sperimentazioni cliniche controllate fino alla Settimana 16, la percentuale di pazienti con eventi avversi gravi era pari al 3,5% con Cimzia e al 3,7% con il placebo.

La percentuale di pazienti che hanno interrotto il trattamento a causa di eventi avversi negli studi clinici controllati era pari all'1,5% per i pazienti trattati con Cimzia e all'1,4% per i pazienti trattati con placebo.

Le reazioni avverse più comuni segnalate fino alla Settimana 16 appartenevano alle infezioni ed infestazioni secondo la classificazione per sistemi e organi, segnalate nel 6,1% dei pazienti trattati con Cimzia e nel 7% dei pazienti trattati con placebo, patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione segnalate nel 4,1% dei pazienti trattati con Cimzia e nel 2,3% dei pazienti trattati con placebo e patologie della cute e del tessuto sottocutaneo segnalate nel 3,5% dei pazienti trattati con Cimzia e nel 2,8% dei pazienti trattati con placebo.

#### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse basate principalmente sull'esperienza derivante dalle sperimentazioni cliniche controllate con placebo e da casi post-marketing almeno possibilmente correlati a Cimzia sono elencate nella Tabella 1 riportata di seguito in base alla frequenza e alla classificazione per organi e sistemi. Le categorie di frequenza sono definite come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

**Tabella 1 Reazioni avverse in studi clinici e nel post-marketing**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazioni avverse</b>
Infezioni e infestazioni	Comune	infezioni batteriche (incluso ascesso), infezioni virali (inclusi herpes zoster, papillomavirus, influenza)
	Non comune	sepsi (inclusi insufficienza multi-organo, shock settico), tubercolosi (inclusa forma miliare, disseminata ed extrapolmonare), infezioni fungine (incluse le infezioni opportunistiche)

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazioni avverse</b>
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Non comune	neoplasie maligne del sangue e del sistema linfatico (incluso linfoma e leucemia), tumori solidi, tumori della cute escluso melanoma, lesioni precancerose (inclusi leucoplachia orale, nevo melanocitico), tumori benigni e cisti (incluso papilloma della cute)
	Raro	tumori gastrointestinali, melanoma
	Non nota	carcinoma a cellule di Merkel*, sarcoma di Kaposi
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune	disturbi degli eosinofili, leucopenia (incluse neutropenia, linfopenia)
	Non comune	anemia, linfadenopatia, trombocitopenia, trombocitosi
	Raro	pancitopenia, splenomegalia, eritrocitosi, morfologia dei globuli bianchi anormale
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	vasculite, lupus eritematoso, ipersensibilità al farmaco (incluso shock anafilattico), disturbi allergici, autoanticorpo positivo
	Raro	edema angioneurotico, sarcoidosi, malattia da siero, pannicolite (incluso eritema nodoso), peggioramento dei sintomi di dermatomiosite**
Patologie endocrine	Raro	disturbi della tiroide
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non comune	squilibrio elettrolitico, dislipidemia, disturbi dell'appetito, variazioni ponderali
	Raro	emosiderosi
Disturbi psichiatrici	Non comune	ansia e disturbi dell'umore (inclusi i sintomi associati)
	Raro	tentato suicidio, delirio, insufficienza mentale
Patologie del sistema nervoso	Comune	cefalee (inclusa emicrania), alterazioni sensoriali
	Non comune	neuropatie periferiche, capogiro, tremore
	Raro	crisi epilettica, infiammazione di nervo cranico, diminuzione della coordinazione o dell'equilibrio
	Non nota	sclerosi multipla*, sindrome Guillain-Barré*
Patologie dell'occhio	Non comune	disturbi visivi (inclusa diminuzione della vista), infiammazione dell'occhio e della palpebra, disturbo della lacrimazione
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	tinnito, vertigine
	Raro	
Patologie cardiache	Non comune	cardiomiopatie (inclusa insufficienza cardiaca), disturbi ischemici delle arterie coronarie, aritmie (inclusa fibrillazione atriale), palpitazioni
	Raro	pericardite, blocco atrioventricolare
Patologie vascolari	Comune	ipertensione
	Non comune	emorragia o sanguinamento (qualunque sede), ipercoagulazione (incluse tromboflebite, embolia polmonare), sincope, edema (incluso periferico, facciale), ecchimosi (inclusi ematoma, petecchie)
	Raro	accidenti cerebrovascolari, arteriosclerosi, fenomeno di Raynaud, livedo reticularis, teleangiectasia
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	asma e sintomi correlati, versamento e sintomi pleurici, congestione ed infiammazione del tratto respiratorio, tosse
	Raro	malattia interstiziale del polmone, polmonite

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazioni avverse</b>
Patologie gastrointestinali	Comune	nausea
	Non comune	ascite, ulcera e perforazione gastrointestinale, infiammazione del tratto gastrointestinale (qualunque sede), stomatite, dispepsia, distensione dell'addome, secchezza orofaringea
	Raro	odinofagia, ipermotilità
Patologie epatobiliari	Comune	epatite (incluso aumento degli enzimi epatici)
	Non comune	epatopatia (inclusa cirrosi), colestasi, incremento della bilirubina ematica
	Raro	coletitiasi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	rash
	Non comune	alopecia, nuova insorgenza o peggioramento della psoriasi (inclusa la psoriasi pustolosa palmo plantare) e condizioni correlate, dermatite ed eczema, disturbo delle ghiandole sudoripare, ulcerazione cutanea, fotosensibilità, acne, alterazione del colore della cute, cute secca, patologie dell'unghia e del letto ungueale
	Raro	esfoliazione cutanea e desquamazione, condizioni bollose, anomalie della struttura del capello, sindrome di Stevens-Johnson**, eritema multiforme**, reazioni lichenoidi
Patologie del sistema muscolo-scheletrico, del tessuto connettivo ed osseo	Non comune	disturbi muscolari, aumento della creatina fosfochinasi ematica
Patologie renali e urinarie	Non comune	compromissione renale, ematuria, sintomi vescicali e uretrali
	Raro	nefropatia (inclusa nefrite)
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non comune	disturbi del ciclo mestruale e del sanguinamento uterino (tra cui amenorrea), disturbi alla mammella
	Raro	disfunzione sessuale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	piressia, dolore (qualunque sede), astenia, prurito (qualunque sede), reazioni in sede di iniezione
	Non comune	brividi, malattia simil-influenzale, alterazione della percezione della temperatura, sudorazioni notturne, vampate
	Raro	fistola (qualunque sede)
Esami diagnostici	Non comune	aumento della fosfatasi alcalina ematica, prolungamento del tempo di coagulazione
	Raro	aumento dell'acido urico ematico
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Non comune	lesioni cutanee, guarigione incompleta

\* Questi eventi sono stati correlati alla classe degli antagonisti del TNF, ma l'incidenza con certolizumab pegol non è nota.

\*\*Questi eventi sono stati correlati alla classe degli antagonisti del TNF.

Le ulteriori reazioni avverse indicate di seguito sono state osservate non comunemente con Cimzia in altre indicazioni: stenosi ed ostruzione gastrointestinali, deterioramento della condizione fisica generale, aborto spontaneo e azoospermia.

## Descrizione delle reazioni avverse selezionate

### Infezioni

L'incidenza di nuovi casi di infezione negli studi nell'artrite reumatoide controllati con placebo è stata del 1,03 per paziente-anno per tutti i pazienti trattati con Cimzia e dello 0,92 per paziente-anno per i pazienti trattati con placebo. Le infezioni consistevano principalmente in infezioni delle vie aeree superiori, infezioni del tratto urinario, infezioni delle vie aeree inferiori e infezioni virali da herpes (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Negli studi nell'artrite reumatoide controllati con placebo si sono verificati un maggior numero di nuovi casi di infezione grave nei gruppi trattati con Cimzia (0,07 per paziente-anno, tutti i dosaggi) rispetto al gruppo placebo (0,02 per paziente-anno). Le infezioni gravi più frequenti comprendevano la polmonite, le infezioni tubercolari. Le infezioni gravi comprendevano anche le infezioni opportunistiche invasive (ad es. pneumocistosi, esofagiti fungine, nocardiosi e herpes zoster disseminato). Non vi è evidenza di un aumentato rischio di infezioni in caso di esposizione continuata nel tempo (vedere paragrafo 4.4).

Il tasso di incidenza dei nuovi casi di infezione nelle sperimentazioni cliniche controllate con placebo sulla psoriasi era pari a 1,37 per paziente-anno per tutti i pazienti trattati con Cimzia e 1,59 per paziente-anno per i pazienti trattati con placebo. Le infezioni includevano principalmente infezioni del tratto respiratorio superiore e infezioni virali (incluse le infezioni da herpes). L'incidenza di infezioni gravi era pari a 0,02 per paziente-anno nei pazienti trattati con Cimzia. Non sono state segnalate infezioni gravi nei pazienti trattati con placebo. Non sono emerse evidenze di un aumento del rischio di infezioni in seguito all'esposizione continuata nel tempo.

### Neoplasie maligne e disordini linfoproliferativi

Escludendo il tumore non-melanoma della pelle, sono state osservate 121 neoplasie maligne, compresi 5 casi di linfoma, negli studi clinici con Cimzia nell'artrite reumatoide, in cui sono stati trattati 4.049 pazienti in totale, corrispondenti a 9.277 pazienti-anno. Negli studi clinici con Cimzia nell'artrite reumatoide si sono verificati casi di linfoma con un'incidenza pari a 0,05 per 100 pazienti-anno e casi di melanoma con una incidenza pari a 0,08 per 100 pazienti-anno (vedere paragrafo 4.4). Un caso di linfoma è stato osservato anche nello studio clinico di fase III nell'artrite psoriasica.

Ad esclusione del tumore della pelle non melanoma, 11 neoplasie maligne, incluso 1 caso di linfoma, sono state osservate nelle sperimentazioni cliniche sull'uso di Cimzia nella psoriasi, nelle quali sono stati trattati 1112 pazienti, corrispondenti a 2300 pazienti-anno.

### Autoimmunità

Negli studi pivotal nell'artrite reumatoide, dei soggetti che erano ANA negativi al basale, il 16,7% di quelli trattati con Cimzia ha sviluppato un titolo di ANA positivo rispetto al 12,0% dei soggetti nel gruppo placebo. Dei soggetti che erano negativi per gli anticorpi anti-dsDNA al basale, il 2,2% di quelli trattati con Cimzia ha sviluppato un titolo positivo di anticorpi anti-dsDNA rispetto all'1,0% dei soggetti nel gruppo placebo. Sia negli studi clinici controllati con placebo che in quelli di follow-up in aperto nell'artrite reumatoide, casi di sindrome simil-lupus sono stati riportati con frequenza non comune. Sono state riportate rare segnalazioni di altre condizioni immuno-mediate; la relazione causale con Cimzia non è nota. L'impatto di un trattamento a lungo termine con Cimzia sullo sviluppo di patologie autoimmuni è sconosciuto.

### Reazioni in sede di iniezione

Negli studi clinici controllati con placebo nell'artrite reumatoide il 5,8% dei pazienti trattati con Cimzia ha sviluppato reazioni in sede di iniezione quali eritema, prurito, ematomi, dolore, gonfiore, contusione, in confronto con il 4,8% dei pazienti che avevano ricevuto placebo. Nell'1,5% dei pazienti trattati con Cimzia è stato osservato dolore in sede di iniezione, senza che alcun caso abbia indotto al ritiro dallo studio.

### Aumenti della creatinfosfochinasi

La frequenza degli aumenti della creatinfosfochinasi (CPK) è stata generalmente più alta nei pazienti con spondiloartrite assiale (axSpA) rispetto alla popolazione con artrite reumatoide. La frequenza era aumentata sia nei pazienti trattati con placebo (2,8% vs 0,4% rispettivamente nella popolazione con spondiloartrite assiale e con artrite reumatoide) sia nei pazienti trattati con Cimzia (4,7% vs 0,8% rispettivamente nella popolazione con spondiloartrite assiale e con artrite reumatoide). Nello studio condotto nella spondiloartrite assiale, gli aumenti della CPK sono stati per la maggior parte da lievi a moderati, di natura transitoria e di significato clinico sconosciuto e nessun caso ha portato all'interruzione del trattamento.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## **4.9 Sovradosaggio**

Durante gli studi clinici nell'artrite reumatoide non è stata osservata alcuna tossicità dose-limitante. Sono state somministrate dosi multiple fino a 800 mg per via sottocutanea e fino a 20 mg/kg per via endovenosa. In casi di sovradosaggio si raccomanda un attento monitoraggio del paziente per qualsiasi effetto o reazione avversa e l'inizio immediato di un appropriato trattamento sintomatico.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, inibitori del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF $\alpha$ ), codice ATC: L04AB05

### Meccanismo d'azione

Cimzia ha un'alta affinità per il TNF $\alpha$  umano e lo lega con una costante di dissociazione (Kd) di 90 pM. Il TNF $\alpha$  è una citochina chiave pro-infiammatoria con un ruolo centrale nei processi infiammatori. Cimzia neutralizza selettivamente il TNF $\alpha$  (IC90 di 4 ng/ml per l'inibizione del TNF $\alpha$  umano nel test di citotossicità *in vitro* sulla linea cellulare di fibrosarcoma murino L929) ma non neutralizza la linfotossina  $\alpha$  (TNF $\beta$ ).

Cimzia ha mostrato di neutralizzare in maniera dose-dipendente il TNF $\alpha$  umano, sia nella sua forma solubile che in quella associata alla membrana cellulare. L'incubazione di monociti con Cimzia ha dato luogo ad un'inibizione dose dipendente del TNF $\alpha$  indotto dal lipopolisaccaride (LPS) e della produzione di IL1 $\beta$  nei monociti umani.

Cimzia non contiene il frammento cristallizzabile (Fc), che è normalmente presente in un anticorpo completo, e quindi non fissa il complemento né causa citotossicità cellulo-mediata anticorpo-dipendente *in vitro*. Non induce apoptosi *in vitro* in monociti o linfociti derivanti dal sangue periferico umano, o degranolazione dei neutrofili.

### Efficacia clinica

#### Artrite reumatoide

L'efficacia e la sicurezza di Cimzia sono state valutate in due studi clinici randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, in pazienti di età  $\geq 18$  anni con artrite reumatoide attiva diagnosticata secondo i criteri dell'*American College of Rheumatology* (ACR): RA-I (RAPID 1) e RA-II (RAPID 2). I pazienti avevano ciascuno almeno 9 articolazioni tumefatte e dolenti e un'artrite

reumatoide attiva da almeno 6 mesi prima del basale. In entrambi gli studi, Cimzia è stato somministrato per via sottocutanea, in combinazione con MTX per via orale, per un minimo di sei mesi alla dose stabile di almeno 10 mg alla settimana per due mesi in entrambi gli studi. Non vi è esperienza con Cimzia in combinazione con DMARDs diversi da MTX.

L'efficacia e la sicurezza di Cimzia in pazienti adulti affetti da artrite reumatoide attiva e mai trattati con alcun DMARD (DMARD-naïve) sono state valutate in uno studio clinico randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco (C-EARLY). Nello studio C-EARLY i pazienti erano di età  $\geq 18$  anni, avevano ciascuno almeno 4 articolazioni tumefatte e dolenti e dovevano avere una diagnosi di artrite reumatoide attiva e progressiva di grado da moderato a grave da non più di un anno (secondo i criteri di classificazione dell'ACR/European League Against Rheumatism (EULAR) del 2010). Alla visita basale, i pazienti avevano ricevuto la diagnosi mediamente da 2,9 mesi ed erano DMARD-naïve (incluso MTX). Per entrambi i bracci Cimzia e placebo, MTX è stato iniziato a partire dalla settimana 0 (10 mg/settimana), titolato fino alla dose massima tollerata entro la settimana 8 (dosi consentite, minimo 15 mg/settimana, massimo 25 mg/settimana) e mantenuto per la durata dello studio (la dose media di MTX dopo la settimana 8 per placebo e Cimzia è stata di 22,3 mg/settimana e 21,1 mg/settimana, rispettivamente).

**Tabella 2** Descrizione degli studi clinici

Numero dello studio	Numero di pazienti	Regime posologico attivo	Obiettivi dello studio
RA-I (52 settimane)	982	400 mg (alle settimane 0, 2 e 4) con MTX  200 mg o 400 mg ogni 2 settimane con MTX	Valutazione per il trattamento di segni e sintomi ed inibizione del danno strutturale. Endpoint co-primari: ACR 20 alla settimana 24 e variazione del mTSS rispetto al basale alla settimana 52
RA-I (24 settimane)	619	400 mg (alle settimane 0, 2 e 4) con MTX  200 mg o 400 mg ogni 2 settimane con MTX	Valutazione per il trattamento di segni e sintomi ed inibizione del danno strutturale. Endpoint primario: ACR 20 alla settimana 24
C-EARLY (fino a 52 settimane)	879	400 mg (alle settimane 0, 2 e 4) con MTX  200 mg ogni 2 settimane con MTX	Valutazione per il trattamento di segni e sintomi ed inibizione del danno strutturale nei pazienti DMARD-naïve. Endpoint primario: proporzione di pazienti in remissione prolungata* alla settimana 52

mTSS: punteggio totale di Sharp-modificato (*modified Total Sharp Score*)

\* La remissione prolungata alla settimana 52 è definita come DAS28[ESR]  $< 2,6$  alla settimana 40 e alla settimana 52.

### Segni e sintomi

I risultati degli studi clinici RA-I e RA-II sono mostrati nella Tabella 3. Risposte ACR 20 e ACR 50 significativamente maggiori dal punto di vista statistico rispetto al placebo, sono state raggiunte a partire dalla settimana 1 e dalla settimana 2 rispettivamente, in entrambi gli studi clinici. Le risposte sono state mantenute fino alle settimane 52 (RA-I) e 24 (RA-II). Dei 783 pazienti inizialmente randomizzati al trattamento attivo nello studio RA-I, 508 hanno completato 52 settimane di trattamento controllato con placebo e hanno proseguito con lo studio di estensione in aperto. Di questi, 427 hanno completato 2 anni di follow-up in aperto e sono stati quindi esposti a Cimzia per un totale complessivo di 148 settimane. Il tasso di risposta ACR 20 osservato a questo tempo è stato del 91%. Anche la riduzione (RA-I) di DAS28 (ESR) rispetto al basale è stata significativamente maggiore ( $p < 0,001$ ) alla settimana 52 (RA-I) e alla settimana 24 (RA-II) rispetto al placebo e mantenuta nel corso di 2 anni nello studio di estensione in aperto di RA-I.

**Tabella 3 Risposta ACR negli studi clinici RA-I e RA-II**

Risposta	Studio RA-I Combinazione con metotrexato (24 e 52 settimane)		Studio RA-II Combinazione con metotrexato (24 settimane)	
	Placebo + MTX N=199	Cimzia 200 mg + MTX ogni 2 settimane N=393	Placebo + MTX N=127	Cimzia 200 mg + MTX ogni 2 settimane N=246
<b>ACR 20</b>				
Settimana 24	14%	59%**	9%	57%**
Settimana 52	13%	53%**	N/A	N/A
<b>ACR 50</b>				
Settimana 24	8%	37%**	3%	33%**
Settimana 52	8%	38%**	N/A	N/A
<b>ACR 70</b>				
Settimana 24	3%	21%**	1%	16%*
Settimana 52	4%	21%**	N/A	N/A
Risposta clinica rilevantea.	1%	13%**		

Cimzia vs placebo : \* p<0,01, \*\* p<0,001

<sup>a</sup> La risposta clinica rilevante è definita come il raggiungimento della risposta ACR 70 ad ogni valutazione durante un periodo continuo di 6 mesi

I valori di p del test di Wald sono stimati per il confronto fra trattamenti utilizzando la regressione logistica con fattori per trattamento e regione.

La percentuale di risposta si basa sul numero di soggetti che forniscono dati (n), che può differire da N, a quell'endpoint ed a quel tempo.

Lo studio C-EARLY ha raggiunto gli endpoint primari e i principali endpoint secondari. I risultati più importanti dello studio sono presentati nella Tabella 4.

**Tabella 4: Studio C-EARLY: percentuale di pazienti in remissione prolungata ed in prolungata bassa attività di malattia alla settimana 52**

Risposta	Placebo + MTX N=213	Cimzia 200 mg + MTX N=655
<b>Remissione prolungata*</b> (DAS28(ESR) <2,6 alla settimana 40 e alla settimana 52)	15,0%	28,9%**
<b>Prolungata bassa attività di malattia</b> (DAS28(ESR) ≤3,2 alla settimana 40 e alla settimana 52)	28,6%	43,8%**

\*Endpoint primario dello studio C-EARLY (fino a 52 settimane)

Full Analysis Set, imputazione dei valori mancanti come non-responder

\*\* Cimzia+MTX vs placebo+MTX: p<0,001

il valore di p è stato stimato dal modello di regressione logistica con fattori per trattamento, regione e tempo dalla diagnosi di AR al basale (≤4 mesi vs >4 mesi)

I pazienti nel gruppo Cimzia+MTX hanno mostrato una maggiore riduzione nel DAS28(ESR) rispetto al basale in confronto con quelli del gruppo placebo+MTX, osservata già dalla settimana 2 e proseguita fino alla settimana 52 (p<0,001 a ciascuna visita). Valutazioni su remissione (DAS28(ESR) <2,6), stato di bassa attività di malattia (DAS28(ESR) ≤3,2), ACR50 e ACR70 per visita hanno dimostrato che il trattamento con Cimzia+MTX determina risposte più veloci e percentuali maggiori di risposta rispetto al trattamento con placebo+MTX. Questi risultati sono stati mantenuti nel corso delle 52 settimane di trattamento nei soggetti DMARDs-naïve.

### Risposta radiografica

Nello studio clinico RA-I il danno strutturale articolare è stato valutato radiograficamente ed espresso come variazione del mTSS e dei suoi componenti, il punteggio di erosione e il punteggio di restringimento dello spazio articolare (JSN *joint space narrowing*), rispetto al basale alla settimana 52. I pazienti trattati con Cimzia hanno dimostrato una progressione radiografica significativamente inferiore alla settimana 24 e alla settimana 52 rispetto ai pazienti che ricevevano placebo (vedere tabella 5). Nel gruppo placebo, il 52% dei pazienti non ha mostrato progressione radiografica (mTSS ≤ 0,0) alla settimana 52, rispetto al 69% nel gruppo trattato con Cimzia 200 mg.

**Tabella 5 Cambiamenti in 12 mesi in RA-I**

	<b>Placebo + MTX N=199 Media (Deviazione Standard)</b>	<b>Cimzia 200 mg + MTX N=393 Media (Deviazione Standard)</b>	<b>Cimzia 200 mg + MTX – Placebo + MTX Differenza della media</b>
<b>mTSS</b>			
Settimana 52	2,8 (7,8)	0,4 (5,7)	-2,4
<b>Punteggio di erosione</b>			
Settimana 52	1,5 (4,3)	0,1 (2,5)	-1,4
<b>Punteggio di JSN</b>			
Settimana 52	1,4 (5,0)	0,4 (4,2)	-1,0

$p < 0,001$  sia per mTSS che per il punteggio di erosione e  $p \leq 0,01$  per il punteggio JSN. Un'analisi di covarianza (ANCOVA) è stata adattata al cambiamento, categorizzato rispetto al basale per ciascuna misurazione, con regione e trattamento come fattori ed il basale di categoria come covariata.

Dei 783 pazienti inizialmente randomizzati al trattamento attivo nello studio RA-I, 508 hanno completato 52 settimane di trattamento controllato con placebo e hanno proseguito con lo studio di estensione in aperto. In un sottogruppo di 449 di questi pazienti, che avevano completato almeno due anni di trattamento con Cimzia (RA-I e studio di estensione in aperto) e che avevano dati valutabili a 2 anni, è stato dimostrato che l'inibizione della progressione del danno strutturale veniva mantenuta.

Nello studio C-EARLY, Cimzia+MTX ha inibito la progressione radiografica rispetto a placebo+MTX alla settimana 52 (vedere tabella 6). Nel gruppo placebo+MTX, il 49,7% di pazienti non ha mostrato progressione radiografica (variazione nel mTSS  $\leq 0,5$ ) alla settimana 52 rispetto al 70,3% nel gruppo Cimzia+MTX ( $p < 0,001$ ).

**Tabella 6 Variazione radiografica alla settimana 52 nello studio C-EARLY**

	<b>Placebo + MTX N= 163 Media (Deviazione Standard)</b>	<b>Cimzia 200 mg + MTX N= 528 Media (Deviazione Standard)</b>	<b>Cimzia 200 mg + MTX – Placebo + MTX Differenza*</b>
<b>mTSS</b>			
Settimana 52	1,8 (4,3)	0,2 (3,2)**	-0,978 (-1,005; -0,500)
<b>Punteggio di erosione</b>			
Settimana 52	1,1 (3,0)	0,1 (2,1)**	-0,500 (-0,508; -0,366)
<b>Punteggio di JSN</b>			
Settimana 52	0,7 (2,3)	0,1 (1,7)**	0,000 (0,000; 0,000)

Insieme radiografico con estrapolazione lineare.

\* Stima Hodges-Lehmann della variazione e intervallo di confidenza asintotico (Moses) per il 95%

\*\* Cimzia+MTX vs placebo+MTX p<0,001. Il P value è stato stimato mediante un modello ANCOVA sui ranghi con il trattamento, la regione, il tempo dalla diagnosi di AR alla visita basale (≤4 mesi vs >4 mesi) come fattori e il rango “visita basale” come covariata.

#### *Risposta in termini di funzionalità fisica ed esiti relativi allo stato di salute*

Negli studi clinici RA-I e RA-II i pazienti trattati con Cimzia hanno riportato miglioramenti significativi della loro funzionalità fisica, secondo la valutazione effettuata tramite il questionario di valutazione dello stato di salute – indice di disabilità (*Health Assessment Questionnaire – Disability Index*, HAQ-DI), e della stanchezza (affaticamento) come riportato dalla scala di valutazione della stanchezza (*Fatigue Assessment Scale*, FAS) dalla settimana 1 e fino alla fine degli studi in confronto con placebo. In entrambi gli studi clinici, i pazienti trattati con Cimzia hanno riportato miglioramenti significativamente maggiori negli indici sintetici di salute fisica e mentale (*Physical and Mental Component Summaries* SF-36) e nei punteggi di tutti i domini. I miglioramenti della funzionalità fisica e della qualità di vita correlata allo stato di salute sono stati mantenuti per 2 anni nello studio di estensione in aperto di RA-I.

I pazienti trattati con Cimzia hanno riportato miglioramenti statisticamente significativi nella valutazione della produttività lavorativa (*Work Productivity Survey*), in confronto con placebo.

Nello studio C-EARLY, i pazienti trattati con Cimzia+MTX hanno riportato miglioramenti significativi nel dolore valutato tramite il *Patient Assessment of Arthritis Pain* (PAAP) rispetto a quelli trattati con placebo+MTX alla settimana 52, - 48,5 vs - 44,0 (least square mean) (p<0,05).

#### *Studio clinico DoseFlex*

L'efficacia e la sicurezza di 2 regimi posologici (200 mg ogni 2 settimane e 400 mg ogni 4 settimane) di Cimzia verso placebo sono state valutate in uno studio clinico, condotto in pazienti adulti con artrite reumatoide attiva diagnosticata secondo i criteri ACR e che avevano avuto una risposta inadeguata al metotrexato, con una fase iniziale in aperto di 18 settimane e una fase randomizzata in doppio cieco della durata di 16 settimane, controllata vs placebo.

I pazienti hanno ricevuto le dosi di carico di 400 mg di Cimzia alle settimane 0, 2 e 4 seguite da 200 mg di Cimzia ogni 2 settimane durante il periodo iniziale in aperto. I pazienti che hanno risposto al trattamento (ACR 20 raggiunta) alla settimana 16 sono stati randomizzati alla settimana 18 a 200 mg di Cimzia ogni 2 settimane, a 400 mg di Cimzia ogni 4 settimane o a placebo in combinazione con metotrexato per ulteriori 16 settimane (durata totale dello studio: 34 settimane). Questi 3 gruppi sono risultati ben bilanciati relativamente alla risposta clinica conseguente al periodo iniziale di trattamento attivo (ACR 20: 83-84% alla settimana 18).

L'endpoint primario dello studio era il tasso di risposta ACR20 alla settimana 34. I risultati alla settimana 34 sono mostrati in Tabella 7. Entrambi i regimi posologici di Cimzia hanno mostrato una risposta clinica prolungata che è risultata statisticamente significativa rispetto a quella osservata con placebo alla settimana 34. L'endpoint ACR 20 è stato raggiunto in entrambi i gruppi trattati con Cimzia 200 mg ogni 2 settimane e 400 mg ogni 4 settimane.

**Tabella 7 Risposta ACR alla settimana 34 nello studio clinico DoseFlex**

<b>Regime di trattamento dalla settimana 0 alla 16</b>	<b>Cimzia 400 mg + MTX alla settimana 0, 2 e 4, seguito da Cimzia 200 mg + MTX ogni 2 settimane</b>		
<b>Regime di trattamento randomizzato, in doppio cieco dalla settimana 18 alla 34</b>	<b>Placebo + MTX</b>	<b>Cimzia 200 mg + MTX ogni 2 settimane</b>	<b>Cimzia 400 mg + MTX ogni 4 settimane</b>
	<b>N=69</b>	<b>N=70</b>	<b>N=69</b>
<b>ACR 20</b>	45%	67%	65%
valore di p*	N/A	0,009	0,017
<b>ACR 50</b>	30%	50%	52%
valore di p*	N/A	0,020	0,010

<b>ACR 70</b>	16%	30%	38%
valore di p*	N/A	0,052	0,005

N/A: Non Applicabile

\*I valori di p del test di Wald per il confronto tra Cimzia 200 mg vs placebo e Cimzia 400 mg vs placebo sono stimati utilizzando il modello di regressione logistica con fattori per trattamento.

*Spondiloartrite assiale (sottopopolazioni con spondiloartrite assiale non radiografica e spondilite anchilosante)*

AS001

L'efficacia e la sicurezza di Cimzia sono state valutate in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo (AS001) in 325 pazienti con età  $\geq 18$  anni con insorgenza di spondiloartrite assiale attiva da almeno 3 mesi, come definito dai criteri di classificazione della spondiloartrite assiale (*Assessment of Spondyloarthritis International Society, ASAS*). La popolazione complessiva con spondiloartrite assiale includeva sottopopolazioni con e senza (spondiloartrite assiale non radiografica) evidenza radiografica di spondilite anchilosante (SA) (nota anche come spondiloartrite assiale radiografica). I pazienti avevano malattia in fase attiva definita come indice Bath dell'attività patologica della spondilite anchilosante (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI*)  $\geq 4$ , dal dolore spinale  $\geq 4$  su scala numerica (*Numerical Rating Scale, NRS*) da 0 a 10 e aumentata proteina-C reattiva (PCR) o evidenza di presenza di sacroileite alla Risonanza Magnetica per Immagini (RMI). I pazienti dovevano essere intolleranti o aver avuto una risposta inadeguata ad almeno un FANS. Complessivamente il 16% dei pazienti ha avuto una precedente esposizione ad un'antagonista del TNF. I pazienti sono stati trattati con una dose di carico di Cimzia di 400 mg alle settimane 0, 2 e 4 (per entrambi i bracci di trattamento) o di placebo seguita da 200 mg di Cimzia ogni 2 settimane oppure da 400 mg di Cimzia ogni 4 settimane oppure da placebo. L'87,7% dei pazienti ha ricevuto un trattamento concomitante con FANS. L'endpoint primario di efficacia è stato il tasso di risposta ASAS20 alla settimana 12.

Il periodo dello studio di 24 settimane in doppio cieco controllato verso placebo, è stato seguito da un periodo di trattamento di altre 24 settimane in cieco rispetto alla dose ed un periodo di trattamento in aperto di 156 settimane. La durata massima dello studio è stata di 204 settimane. Tutti i pazienti hanno ricevuto Cimzia in entrambi i periodi di follow-up in doppio cieco rispetto alla dose e in aperto. Un totale di 199 pazienti (61,2% di pazienti randomizzati) ha completato lo studio fino alla settimana 204.

*Risultati principali di efficacia*

Nello studio clinico AS001 le risposte ASAS20 alla settimana 12 sono state ottenute dal 58% dei pazienti che ha ricevuto Cimzia 200 mg ogni 2 settimane e dal 64% di pazienti che ha ricevuto Cimzia 400 mg ogni 4 settimane rispetto al 38% dei pazienti che ha ricevuto placebo ( $p < 0,01$ ). Nella popolazione totale la percentuale di pazienti ASAS20 che ha risposto al trattamento è stata clinicamente rilevante e significativamente più alta nei gruppi di trattamento con Cimzia 200 mg ogni 2 settimane e con Cimzia 400 mg ogni 4 settimane rispetto al gruppo placebo, ad ogni visita dalla settimana 1 alla settimana 24 ( $p \leq 0,001$  ad ogni visita). Alle settimane 12 e 24, la percentuale di soggetti con una risposta ASAS40 era maggiore nei gruppi trattati con Cimzia rispetto a placebo.

Sono stati ottenuti risultati simili in entrambe le sottopopolazioni: spondilite anchilosante e spondiloartrite assiale non radiografica. Nelle donne, le risposte ASAS20 non sono state diverse, in modo statisticamente significativo, da quelle osservate con placebo fino a dopo la settimana 12.

I miglioramenti nell'ASAS5/6, nella remissione parziale e nel BASDAI-50 sono stati statisticamente significativi alla settimana 12 e alla settimana 24 e si sono mantenuti fino alla settimana 48 sia nella popolazione complessiva che nelle sottopopolazioni. I risultati principali di efficacia dello studio clinico AS001 sono mostrati nella tabella 8.

Fra i pazienti rimasti nello studio, i miglioramenti sono stati mantenuti fino alla settimana 204 in tutti i risultati principali di efficacia sopramenzionati, sia nella popolazione complessiva che nelle sottopopolazioni.

**Tabella 8 Risultati principali di efficacia nello studio clinico AS001 (percentuale di pazienti)**

Parametri	Spondilite anchilosante		Spondiloartrite assiale non radiografica		Spondiloartrite assiale Popolazione complessiva	
	Placebo N=57	Cimzia tutti i regimi posologici <sup>(a)</sup> N=121	Placebo N=50	Cimzia tutti i regimi posologici <sup>(a)</sup> N=97	Placebo N=107	Cimzia tutti i regimi posologici <sup>(a)</sup> N=218
<b>ASAS20<sup>(b,c)</sup></b>						
Settimana 12	37%	60%*	40%	61%*	38%	61%**
Settimana 24	33%	69%**	24%	68%**	29%	68%**
<b>ASAS40<sup>(c,d)</sup></b>						
Settimana 12	19%	45%**	16%	47%**	18%	46%**
Settimana 24	16%	53%**	14%	51%**	15%	52%**
<b>ASAS 5/6<sup>(c,d)</sup></b>						
Settimana 12	9%	42%**	8%	44%**	8%	43%**
Settimana 24	5%	40%**	4%	45%**	5%	42%**
<b>Remissione parziale<sup>(c,d)</sup></b>						
Settimana 12	2%	20%**	6%	29%**	4%	24%**
Settimana 24	7%	28%**	10%	33%**	9%	30%**
<b>BASDAI 50<sup>(c,d)</sup></b>						
Settimana 12	11%	41%**	16%	49%**	13%	45%**
Settimana 24	16%	49%**	20%	57%**	18%	52%**

(a) Cimzia tutti i regimi posologici = dati derivanti dal trattamento con Cimzia 200 mg somministrato ogni 2 settimane preceduto da una dose di carico di 400 mg alle settimane 0, 2 e 4 e dal trattamento con Cimzia 400 mg somministrato ogni 4 settimane preceduto da una dose di carico di 400 mg alle settimane 0, 2 e 4

(b) I risultati derivano dall'insieme randomizzato

(c) I valori di p del test di Wald sono stimati per il confronto fra trattamenti utilizzando la regressione logistica con fattori per trattamento e regione.

(d) Full Analysis Set

NA = non disponibile

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

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

#### Mobilità spinale

La mobilità spinale è stata valutata nella fase in doppio cieco controllato verso placebo, utilizzando l'indice metrologico BASMI (*Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*) a diversi intervalli di tempo: al basale, alla settimana 12 ed alla settimana 24. Differenze clinicamente e statisticamente significative sono state dimostrate ad ogni visita successiva al basale nei pazienti trattati con Cimzia rispetto a quelli trattati con placebo. La differenza rispetto al placebo tendeva ad essere maggiore nei pazienti con spondiloartrite assiale non radiografica rispetto alla sottopopolazione con spondilite anchilosante. Tale differenza può essere dovuta ad un minor danno cronico strutturale nei pazienti con spondiloartrite assiale non radiografica.

Per i pazienti rimasti nello studio, il miglioramento del punteggio lineare BASMI, raggiunto alla settimana 24, è stato mantenuto fino alla settimana 204.

#### Risposta in termini di funzionalità fisica ed esiti relativi allo stato di salute

Nello studio clinico AS001, i pazienti trattati con Cimzia hanno riportato, rispetto al placebo, miglioramenti significativi in termini di funzionalità fisica, valutata tramite il BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*), e in termini di dolore, valutato tramite le scale di dolore lombare (*Total and Nocturnal Back Pain NRS*). I pazienti trattati con Cimzia hanno riportato, rispetto al placebo, miglioramenti significativi in termini di stanchezza (affaticamento) come riportato dalla voce

affaticamento nel BASDAI e nella qualità della vita correlata allo stato di salute misurato con il QoL (ASQoL) per la spondilite anchilosante e gli indici sintetici di salute fisica e mentale (SF-36 Physical and Mental Component Summaries) e nei punteggi di tutti i domini. I pazienti trattati con Cimzia, rispetto a quelli trattati con placebo, hanno riportato miglioramenti significativi nella produttività, correlata alla spondiloartrite assiale, sia in ambito lavorativo che domestico, come riportato nel *Work Productivity Survey*.

Per i pazienti rimasti nello studio, i miglioramenti sono stati ampiamente mantenuti fino alla settimana 204 in tutti gli esiti sopramenzionati.

#### *Inibizione dell'infiammazione alla Risonanza Magnetica per Immagini (RMI)*

In un sottostudio di diagnostica per immagini che ha incluso 153 pazienti, i segni dell'infiammazione sono stati valutati mediante la Risonanza Magnetica per Immagini (RMI) alla settimana 12 ed espressi come variazione rispetto al basale nel punteggio SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) per le articolazioni sacro iliache e nel punteggio ASspiMRI-a con modifiche Berlino della colonna vertebrale.

Nei pazienti trattati con Cimzia (tutti i gruppi di dosaggio) è stata osservata alla settimana 12 un'inibizione significativa dei segni infiammatori delle articolazioni sacro iliache e della colonna vertebrale, sia nella popolazione complessiva con spondiloartrite assiale che nelle sottopopolazioni con spondilite anchilosante e spondiloartrite assiale non radiografica.

Per i pazienti rimasti nello studio, che erano stati valutati sia al basale che alla settimana 204, l'inibizione dei segni infiammatori delle articolazioni sacro-iliache (n=72) e della colonna vertebrale (n=82), è stata ampiamente mantenuta fino alla settimana 204 sia nella popolazione complessiva con spondiloartrite assiale che nelle sottopopolazioni con spondilite anchilosante e spondilite assiale non radiografica.

#### C-OPTIMISE

L'efficacia e la sicurezza della riduzione della dose e della sospensione del trattamento in pazienti in remissione prolungata sono state valutate in pazienti adulti (età compresa fra 18 e 45 anni) con axSpA attiva (durata dei sintomi inferiore a 5 anni), un punteggio ASDAS  $\geq 2,1$  (e criteri di inclusione della malattia simili a quelli dello studio AS001) e risposta inadeguata ad almeno 2 FANS o intolleranza a o controindicazioni per i FANS. Fra i pazienti vi erano anche le sottopopolazioni AS e nr-axSpA; i pazienti sono stati arruolati per un periodo iniziale di 48 settimane in aperto (Parte A) durante il quale tutti hanno assunto 3 dosi di carico di Cimzia 400 mg alle settimane 0, 2 e 4, e successivamente Cimzia 200 mg ogni 2 settimane dalla settimana 6 alla 46.

I pazienti che hanno raggiunto una remissione prolungata (definita come malattia inattiva [ASDAS $<1,3$ ] per un periodo di almeno 12 settimane), mantenuta fino alla settimana 48, sono stati randomizzati per la Parte B e hanno ricevuto Cimzia 200 mg ogni 2 settimane (N=104), Cimzia 200 mg ogni 4 settimane (riduzione della dose, N=105) oppure placebo (sospensione del trattamento, N=104) per 48 settimane.

La variabile di efficacia principale è stata la percentuale di pazienti che non hanno manifestato riacutizzazioni durante la Parte B.

Ai pazienti che hanno manifestato riacutizzazioni nella Parte B, vale a dire coloro che hanno registrato un punteggio ASDAS  $\geq 2,1$  in 2 visite consecutive o un ASDAS  $>3,5$  in qualsiasi visita nella Parte B, è stato somministrato un trattamento "di fuga" con Cimzia 200 mg ogni 2 settimane per almeno 12 settimane (con una dose di carico di Cimzia 400 mg alle settimane 0, 2 e 4 per i pazienti trattati con placebo).

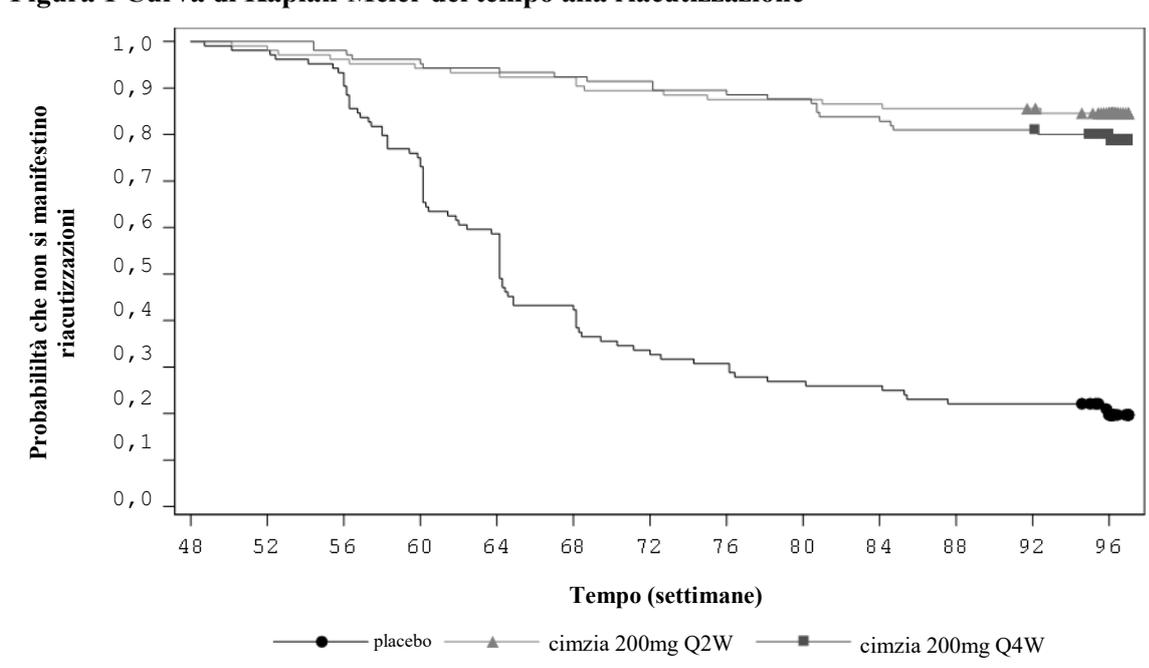
#### *Risposta clinica*

La percentuale di pazienti che hanno raggiunto una remissione prolungata alla settimana 48 nella Parte A è stata del 43,9% per tutta la popolazione axSpA ed è stata simile nelle sottopopolazioni nr-axSpA (45,3%) e AS (42,8%).

Fra i pazienti randomizzati nella Parte B (N=313), una percentuale di pazienti più ampia e statisticamente significativa ( $p < 0,001$ , NRI) non ha manifestato riacutizzazioni continuando il trattamento con Cimzia 200 mg ogni 2 settimane (83,7%) oppure Cimzia 200 mg ogni 4 settimane (79,0%) rispetto alla sospensione del trattamento (20,2%).

La differenza del tempo alla riacutizzazione fra il gruppo di sospensione del trattamento e uno dei gruppi di trattamento con Cimzia è risultata clinicamente e statisticamente significativa ( $p < 0,001$  per ciascun confronto). Nel gruppo placebo, le riacutizzazioni sono iniziate circa 8 settimane dopo la sospensione di Cimzia, e la maggior parte di esse si è verificata entro 24 settimane dalla sospensione del trattamento (Figura 1).

**Figura 1 Curva di Kaplan-Meier del tempo alla riacutizzazione**



È stato adottato il metodo non-responder imputation (NRI); i risultati si riferiscono alla popolazione randomizzata  
 Nota: il tempo alla riacutizzazione è definito come tempo dalla data della randomizzazione alla data della riacutizzazione. Per i partecipanti allo studio che non hanno manifestato riacutizzazioni, tale tempo è stato censurato alla data della visita della settimana 96.  
 Il grafico di Kaplan-Meier è stato troncato alla settimana 97 allorché <5% dei partecipanti era ancora nello studio.

I risultati della Parte B sono riportati nella Tabella 9.

**Tabella 9 Mantenimento della risposta clinica nella Parte B alla settimana 96**

Endpoint	Placebo (sospensione del trattamento) N=104	CIMZIA 200 mg ogni 2 settimane N=104	CIMZIA 200 mg ogni 4 settimane N=105
<b>ASDAS-MI, n (%)<sup>1</sup></b>			
Basale Parte B (settimana 48)	84 (80,8)	90 (86,5)	89 (84,8)
Settimana 96	11 (10,6)	70 (67,3)*	61 (58,1)*
<b>ASDAS40, n (%)<sup>1</sup></b>			
Basale Parte B (settimana 48)	101 (97,1)	103 (99,0)	101 (96,2)
Settimana 96	22 (21,2)	88 (84,6)*	77 (73,3)*
<b>Variazione BASDAI rispetto al basale Parte B (settimana 48), media degli LS (SE)<sup>2</sup></b>			
Settimana 96	3,02 (0,226)	0,56 (0,176)*	0,78 (0,176)*

Endpoint	Placebo (sospensione del trattamento) N=104	CIMZIA 200 mg ogni 2 settimane N=104	CIMZIA 200 mg ogni 4 settimane N=105
Variazione ASDAS rispetto al basale Parte B (settimana 48), media degli LS (SE) <sup>2</sup>			
Settimana 96	1,66 (0,110)	0,24 (0,077)*	0,45 (0,077)*

<sup>1</sup> È stato adottato il metodo non-responder imputation (NRI); i risultati si riferiscono alla popolazione randomizzata

<sup>2</sup> È stato adottato il modello misto con misurazioni ripetute (MMRM); i risultati si riferiscono alla popolazione randomizzata ASDAS-MI: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score-Major Improvement; ASAS Assessment of Spondyloarthritis international Society; ASAS40: criteri di risposta ASAS40%; SE: standard error;

Nota: l' ASDAS Major Improvement è definito come riduzione  $\geq 2,0$  rispetto al basale.

Nota: il basale della Parte A è stato utilizzato come riferimento per definire le variabili del miglioramento clinico e dell'ASAS.

\* p <0,001 nominale, CIMZIA vs placebo

#### *Inibizione dell'infiammazione nella risonanza magnetica per immagini (RMI)*

Nella Parte B, i segni di infiammazione sono stati valutati mediante RMI alle settimane 48 e 96, ed espressi come variazione rispetto al basale nel punteggio SIJ SPARCC e ASspiMRI-a score con modifiche Berlino. I pazienti risultati in remissione prolungata alla settimana 48 presentavano un livello d'infiammazione molto basso o assente, e non si sono osservati aumenti significativi dell'infiammazione alla settimana 96 indipendentemente dal gruppo di trattamento.

#### *Ritratamento nei pazienti che manifestano riacutizzazioni*

Nella Parte B, il 70% (73/104) dei pazienti trattati con placebo, il 14% (15/105) dei pazienti trattati con Cimzia 200 mg ogni 4 settimane e il 6,7% (7/104) dei pazienti trattati con Cimzia 200 mg ogni 2 settimane hanno manifestato una riacutizzazione e di conseguenza sono stati trattati con Cimzia 200 mg ogni 2 settimane.

Dei 15 pazienti che hanno manifestato riacutizzazioni nel gruppo assegnato a Cimzia 200 mg ogni 4 settimane, tutti hanno completato 12 settimane di rescue therapy con Cimzia avendo dati relativi al punteggio ASDAS; di questi, 12 (80%) avevano un punteggio ASDAS corrispondente a malattia lieve o inattiva (vale a dire tutti gli ASDAS <2,1) dopo 12 settimane dalla ripresa del trattamento in aperto.

Dei 73 pazienti che hanno manifestato riacutizzazioni nel gruppo assegnato alla sospensione del trattamento, 71 hanno completato 12 settimane di rescue therapy con Cimzia avendo dati relativi al punteggio ASDAS; di questi, 64 (90%) avevano un punteggio ASDAS corrispondente a malattia lieve o inattiva (vale a dire tutti gli ASDAS <2,1) dopo 12 settimane dalla ripresa del trattamento in aperto.

In base ai risultati dello studio C-OPTIMISE, è possibile prendere in considerazione una riduzione della dose in pazienti in remissione prolungata dopo un anno di trattamento con Cimzia (vedere il paragrafo 4.2). La sospensione del trattamento con Cimzia è associato a un alto rischio di riacutizzazioni.

#### Spondiloartrite assiale non radiografica (nr-axSpA)

L'efficacia e la sicurezza di Cimzia sono state valutate in uno studio clinico (AS0006), multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo della durata di 52 settimane, in 317 pazienti con età  $\geq 18$  anni con insorgenza di spondiloartrite assiale e dolore alla schiena da almeno 12 mesi. I pazienti dovevano soddisfare i criteri ASAS per nr-axSpA (senza includere l'anamnesi familiare e la buona risposta ai FANS) e avere avuto segni obiettivi di infiammazione indicati da livelli di proteina C-reattiva (PCR) oltre il limite superiore del normale e/o sacroileite rilevata con risonanza magnetica per immagini (RMI) indicativi di malattia infiammatoria [PCR positiva ( $> \text{ULN}$ ) e/o risonanza magnetica per immagini positiva], ma senza evidenza radiografica definitiva di danno strutturale alle articolazioni sacroiliache. I pazienti avevano malattia in fase attiva definita come indice BASDAI  $\geq 4$  e dolore spinale  $\geq 4$  su scala numerica NRS da 0 a 10. I pazienti dovevano essere intolleranti o aver avuto una risposta inadeguata ad almeno due FANS. I pazienti sono stati trattati con il placebo o con le dosi di carico di 400 mg di Cimzia alle settimane 0, 2 e 4 seguite da 200 mg di Cimzia ogni 2 settimane. L'utilizzo e l'adattamento del dosaggio del farmaco standard di cura (SC) (per es., FANS, DMARDs, corticosteroidi, analgesici) erano consentiti in qualsiasi momento. La principale variabile di efficacia dell'attività è stato l'Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score major improvement (ASDAS-MI) alla settimana 52. La risposta ASDAS-MI è stata definita come una

riduzione (miglioramento) dell'ASDAS  $\geq 2,0$  rispetto al basale o il raggiungimento del punteggio più basso possibile (0.6). ASAS 40 era un endpoint secondario.

Al basale, il 37% e il 41% dei pazienti presentavano un'alta attività della malattia (ASDAS  $\geq 2,1$ ,  $\leq 3,5$ ) e il 62% e il 58% dei pazienti avevano un'attività molto alta della malattia (ASDAS  $>3,5$ ) nel gruppo CIMZIA e nel gruppo placebo rispettivamente.

#### *Risposta clinica*

Lo studio AS0006, eseguito in soggetti senza segni radiografici di infiammazione nelle articolazioni sacroiliache, ha confermato l'effetto precedentemente dimostrato in questo sottogruppo nello studio AS001.

Alla settimana 52, una percentuale maggiore statisticamente significativa di pazienti trattati con Cimzia ha raggiunto una risposta ASDAS-MI rispetto ai pazienti trattati con placebo. I pazienti trattati con Cimzia hanno anche avuto miglioramenti rispetto al placebo in più componenti dell'attività della spondiloartrite assiale, compresi i livelli di PCR. A entrambe le settimane 12 e 52, le risposte ASAS 40 sono state significativamente maggiori rispetto al placebo. I risultati chiave sono presentati nella Tabella 10.

**Tabella 10: Risposte ASDAS-MI e ASAS 40 in AS0006 (percentuale di pazienti)**

<b>Parametri</b>	<b>Placebo N= 158</b>	<b>Cimzia<sup>a</sup> 200 mg ogni 2 settimane N= 159</b>
ASDAS-MI Settimana 52	7%	47%*
ASAS 40 Settimana 12	11%	48%*
Settimana 52	16%	57%*

<sup>a</sup> Cimzia somministrato ogni 2 settimane preceduto da una dose di carico di 400 mg alle Settimane 0, 2 e 4

\*  $p < 0.001$

Tutte le percentuali riflettono la percentuale di pazienti che hanno risposto al full analysis set.

Alla settimana 52, la percentuale di pazienti che ha raggiunto uno stato di malattia inattiva (ASDAS  $< 1,3$ ) è stata del 36,4% per il gruppo Cimzia rispetto all'11,8% per il gruppo placebo.

Alla settimana 52, i pazienti trattati con Cimzia hanno mostrato un miglioramento clinicamente significativo nell'indice MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Scale) rispetto al placebo (variazione media dei LS rispetto al basale -2,4; -0,2 rispettivamente).

#### Artrite psoriasica

L'efficacia e la sicurezza di Cimzia sono state valutate in uno studio clinico (PsA001) multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, in 409 pazienti con età  $\geq 18$  anni con insorgenza di artrite psoriasica attiva da almeno 6 mesi come definito dai criteri di classificazione dell'artrite psoriasica (*Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*, CASPAR). I pazienti avevano articolazioni dolenti e tumefatte  $\geq 3$  e aumento delle proteine della fase acuta. I pazienti avevano anche lesioni cutanee psoriasiche attive o una storia documentata di psoriasi e avevano fallito 1 o più DMARD. Era permesso un precedente trattamento con un antagonista del TNF e il 20% dei pazienti aveva avuto precedente esposizione ad antagonisti del TNF. I pazienti hanno ricevuto una dose di carico di 400 mg di Cimzia alle settimane 0, 2 e 4 (per entrambi i bracci di trattamento) o placebo seguiti da 200 mg di Cimzia ogni 2 settimane o da 400 mg ogni 4 settimane o placebo ogni 2 settimane. I pazienti che hanno ricevuto FANS concomitanti e DMARD convenzionali sono stati rispettivamente il 72,6% e il 70,2%. I due endpoint primari sono stati la percentuale di pazienti

che ha raggiunto la risposta ACR 20 alla settimana 12 e la variazione rispetto al basale dell'Indice Totale di Sharp modificato (*Total Sharp Score*, mTSS) alla settimana 24. L'efficacia e la sicurezza di Cimzia nei pazienti con artrite psoriasica, i cui sintomi predominanti erano la sacroileite oppure la spondiloartrite assiale, non sono state analizzate separatamente.

Il periodo di trattamento dello studio di 24 settimane in doppio cieco controllato verso placebo è stato seguito da un periodo di trattamento di altre 24 settimane in cieco rispetto alla dose ed un periodo di trattamento in aperto di 168 settimane. La durata massima dello studio è stata di 216 settimane. Tutti i pazienti hanno ricevuto Cimzia in entrambi i periodi di follow-up in cieco rispetto alla dose ed in aperto. Un totale di 264 soggetti (64,5%) ha completato lo studio fino alla settimana 216.

#### Risposta ACR

Alle settimane 12 e 24 i pazienti trattati con Cimzia hanno avuto un tasso di risposta ACR 20 più alto, in modo statisticamente significativo, rispetto a quello osservato nei pazienti trattati con placebo ( $p < 0,001$ ). La percentuale di pazienti con risposte ACR 20 è stata clinicamente rilevante, ad ogni visita dopo il basale fino alla settimana 24 ( $p \leq 0,001$  ad ogni visita), per i gruppi trattati con Cimzia 200 mg ogni 2 settimane e con Cimzia 400 mg ogni 4 settimane rispetto al gruppo placebo. Nei pazienti trattati con Cimzia sono stati evidenziati miglioramenti significativi anche nei tassi di risposta ACR50 e 70. Alle settimane 12 e 24 miglioramenti dei parametri di attività periferica caratteristici dell'artrite psoriasica (per esempio: il numero delle articolazioni tumefatte, il numero delle articolazioni dolenti, dattilite ed entesite) sono stati osservati nei pazienti trattati con Cimzia (valore nominale di  $p < 0,01$ ). I principali risultati di efficacia derivanti dallo studio clinico PsA001 sono mostrati nella tabella 11.

**Tabella 11 Risultati principali di efficacia nello studio clinico PsA001 (percentuale di pazienti)**

<b>Risposta</b>	<b>Placebo N=136</b>	<b>Cimzia<sup>(a)</sup>200 mg ogni 2 settimane N=138</b>	<b>Cimzia<sup>(b)</sup> 400 mg ogni 4 settimane N=135</b>
<b>ACR20</b>			
Settimana 12	24%	58%**	52%**
Settimana 24	24%	64%**	56%**
<b>ACR50</b>			
Settimana 12	11%	36%**	33%**
Settimana 24	13%	44%**	40%**
<b>ACR70</b>			
Settimana 12	3%	25%**	13%*
Settimana 24	4%	28%**	24%**
<b>Risposta</b>	<b>Placebo N=86</b>	<b>Cimzia<sup>(a)</sup>200 mg ogni 2 settimane N=90</b>	<b>Cimzia<sup>(b)</sup> 400 mg ogni 4 settimane N=76</b>
<b>PASI 75<sup>(c)</sup></b>			
Settimana 12	14%	47%***	47%***
Settimana 24	15%	62%***	61%***
Settimana 48	N/A	67%	62%

(a) Cimzia somministrato ogni 2 settimane preceduto da una dose di carico di 400 mg alle settimane 0, 2 e 4

(b) Cimzia somministrato ogni 4 settimane preceduto da una dose di carico di 400 mg alle settimane 0, 2 e 4

(c) Nei soggetti con psoriasi al basale in almeno il 3% di BSA (*Body Surface Area*)

\*  $p < 0,01$ , Cimzia vs placebo

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

\*\*\*  $p < 0,001$ (nominale), Cimzia vs placebo

I risultati derivano dall'insieme randomizzato. Differenza di trattamento: Cimzia 200 mg-placebo, Cimzia 400 mg-placebo (e corrispondente al 95% IC e valore di p) sono stimati utilizzando errori

standard asintotici del test di Wald standard a due code. L'imputazione dei dati relativi ai pazienti usciti e a quelli totalmente mancanti è stata fatta con il metodo non-responder (*Non Responder Imputation*, NRI)

Dei 273 pazienti inizialmente randomizzati a Cimzia 200 mg ogni 2 settimane e a Cimzia 400 mg ogni 4 settimane, 237 (86,8%) erano ancora in trattamento alla settimana 48. Dei 138 pazienti randomizzati a Cimzia 200 mg ogni 2 settimane, 92, 68 e 48 pazienti hanno avuto rispettivamente una risposta ACR20/50/70 alla settimana 48. Dei 135 pazienti randomizzati a Cimzia 400 mg ogni 4 settimane, 89, 62 e 41 pazienti hanno avuto rispettivamente una risposta ACR 20/50/70. Fra i pazienti rimasti nello studio, i tassi di risposta ACR 20, 50 e 70 sono stati mantenuti fino alla settimana 216.

Ciò vale anche per tutti gli altri indici di attività periferica (per esempio: il numero delle articolazioni tumefatte, il numero delle articolazioni dolenti, dattilite ed entesite).

#### *Risposta radiografica*

Nello studio clinico PsA001 l'inibizione della progressione del danno strutturale è stata valutata radiograficamente ed espressa come variazione del mTSS e dei suoi componenti, il punteggio di erosione (*Erosion Score*, ES) e il punteggio di assottigliamento dello spazio articolare (*Joint space narrowing*, JSN) alla settimana 24, in confronto con il basale. Il punteggio mTSS è stato modificato per l'artrite psoriasica con l'aggiunta delle articolazioni interfalangee distali della mano. Il trattamento con Cimzia ha inibito la progressione radiografica in confronto con il trattamento con placebo alla settimana 24 come misurato dalla variazione rispetto al basale nel punteggio mTSS totale (il punteggio medio LS [ $\pm$ ES] è stato 0,28 [ $\pm$ 0,07] nel gruppo placebo confrontato con 0,06 [ $\pm$ 0,06] in tutti i gruppi di dose di Cimzia;  $p=0,007$ ). L'inibizione della progressione radiografica è stata mantenuta con il trattamento con Cimzia fino alla settimana 48 nel sottogruppo di pazienti a più alto rischio di progressione radiografica (pazienti con un punteggio mTSS al basale  $> 6$ ). L'inibizione della progressione radiografica è stata ulteriormente mantenuta fino alla settimana 216 per i pazienti rimasti nello studio.

#### *Risposta in termini di funzionalità fisica ed esiti relativi allo stato di salute*

Nello studio clinico PsA001 i pazienti trattati con Cimzia, rispetto a quelli trattati con placebo, hanno riportato miglioramenti significativi della funzionalità fisica secondo la valutazione effettuata tramite il questionario di valutazione dello stato di salute – indice di disabilità (*Health Assessment Questionnaire – Disability Index*, HAQ-DI), del dolore secondo la valutazione effettuata tramite la valutazione del paziente del dolore dell'artrite (PAAP) e della stanchezza (affaticamento) come riportato dalla scala di valutazione della stanchezza (*Fatigue Assessment Scale*, FAS). I pazienti trattati con Cimzia, rispetto al placebo, hanno riportato miglioramenti significativi della qualità della vita correlata allo stato di salute secondo la valutazione della qualità della vita dell'artrite psoriasica (*psoriatic arthritis QoL*, PsAQoL) e delle componenti mentali e fisiche (*SF-36 Physical and Mental Components*) e della produttività lavorativa ed in ambito domestico, correlata all'artrite psoriasica, secondo la valutazione della produttività lavorativa (*Work Productivity Survey*). I miglioramenti in tutti gli esiti sopramenzionati sono stati mantenuti fino alla settimana 216.

#### *Psoriasi a placche*

L'efficacia e la sicurezza di Cimzia sono state valutate in due studi controllati con placebo (CIMPASI-1 e CIMPASI-2) e in uno studio controllato con placebo e con farmaco attivo (CIMPACT) in pazienti di età  $\geq 18$  anni con psoriasi cronica a placche da moderata a grave per almeno 6 mesi. I pazienti presentavano un punteggio relativo all'indice di gravità ed aree che presentano psoriasi (Psoriasis Area and Severity Index, PASI)  $\geq 12$ , coinvolgimento della superficie corporea (body surface area, BSA)  $\geq 10\%$ , valutazione globale del medico (Physician Global Assessment, PGA)  $\geq 3$  ed erano candidati per la terapia sistemica e/o fototerapia e/o chemiofototerapia. I pazienti che erano *non responder* "primari" a qualsiasi precedente terapia biologica (ovvero, nessuna risposta entro le prime 12 settimane di trattamento) sono stati esclusi dagli studi di Fase III (CIMPASI-1, CIMPASI-2 e CIMPACT). L'efficacia e la sicurezza di Cimzia sono state valutate rispetto a etanercept nello studio CIMPACT.

Negli studi CIMPASI-1 e CIMPASI-2, gli endpoint co-primari di efficacia erano la percentuale di pazienti che avevano ottenuto punteggi PASI 75 e PGA “normale” o “quasi normale” (con almeno una riduzione di 2 punti dal basale) alla Settimana 16. Nello studio CIMPACT l’endpoint primario di efficacia era la percentuale di pazienti che ottenevano un punteggio PASI 75 alla Settimana 12. I valori PASI75 e PGA alla Settimana 16 erano i principali endpoint secondari. Il valore PASI 90 alla Settimana 16 era un principale endpoint secondario in tutti e 3 gli studi.

Negli studi CIMPASI-1 e CIMPASI-2 sono stati valutati rispettivamente 234 pazienti e 227 pazienti. In entrambi gli studi, i pazienti sono stati randomizzati a ricevere placebo o Cimzia 200 mg ogni 2 settimane (dopo una dose di carico con Cimzia 400 mg alle Settimane 0, 2 e 4) o Cimzia 400 mg ogni 2 settimane. Alla Settimana 16, i pazienti randomizzati a Cimzia che hanno ottenuto una risposta PASI 50 hanno continuato a ricevere Cimzia fino alla Settimana 48 alla stessa dose randomizzata. I pazienti originariamente randomizzati al placebo che hanno ottenuto una risposta PASI 50, ma non una risposta PASI 75 alla Settimana 16, hanno ricevuto Cimzia 200 mg ogni 2 settimane (con una dose di carico di Cimzia 400 mg alle Settimane 16, 18 e 20). I pazienti che hanno mostrato una risposta inadeguata alla Settimana 16 (PASI 50 *non responder*) erano idonei a ricevere Cimzia 400 mg ogni 2 settimane con schema in aperto per un massimo di 128 settimane.

Lo studio CIMPACT ha valutato 559 pazienti. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere placebo o Cimzia 200 mg ogni 2 settimane (dopo una dose di carico con Cimzia 400 mg alle Settimane 0, 2 e 4) o Cimzia 400 mg ogni 2 settimane fino alla Settimana 16, o etanercept 50 mg due volte alla settimana, fino alla Settimana 12. I pazienti originariamente randomizzati a Cimzia che hanno ottenuto una risposta PASI75 alla Settimana 16 sono stati nuovamente randomizzati in base allo schema di somministrazione originale. I pazienti trattati con Cimzia 200 mg ogni 2 settimane sono stati nuovamente randomizzati a Cimzia 200 mg ogni 2 settimane, Cimzia 400 mg ogni 4 settimane o placebo. I pazienti trattati con Cimzia 400 mg ogni 2 settimane sono stati nuovamente randomizzati a Cimzia 400 mg ogni 2 settimane, Cimzia 200 mg ogni 2 settimane o placebo. I pazienti sono stati valutati secondo uno schema in doppio cieco, controllato con placebo fino alla Settimana 48. Tutti i soggetti che non hanno ottenuto una risposta PASI 75 alla Settimana 16 sono entrati in braccio “di fuga” e hanno ricevuto Cimzia 400 mg ogni 2 settimane con schema in aperto per un massimo di 128 settimane.

In tutti e tre gli studi, per i pazienti che hanno ottenuto una risposta PASI 50 alla settimana 48 il periodo di mantenimento in cieco di 48 settimane è stato seguito da un periodo di trattamento in aperto della durata di 96 settimane. Tutti questi pazienti, inclusi quelli che hanno ricevuto Cimzia 400 mg ogni 2 settimane, hanno iniziato il periodo in aperto con una dose di Cimzia di 200 mg ogni 2 settimane.

I pazienti erano prevalentemente uomini (64%) e caucasici (94%), con un’età media di 45,7 anni (da 18 a 80 anni); di questi, il 7,2% aveva un’età  $\geq$  65 anni. Degli 850 pazienti randomizzati a ricevere placebo o Cimzia nell’ambito di questi studi controllati con placebo, il 29% era naïve ad una precedente terapia sistemica per il trattamento della psoriasi. Il 47% aveva ricevuto una precedente fototerapia o chemiofototerapia e il 30% aveva ricevuto una precedente terapia biologica per il trattamento della psoriasi. Degli 850 pazienti, il 14% aveva ricevuto almeno un antagonista del TNF, il 13% aveva ricevuto un anti-IL-17 e il 5% aveva ricevuto un anti-IL 12/23. Il diciotto per cento dei pazienti presentava un’anamnesi di artrite psoriasica al basale. Il punteggio PASI medio al basale era pari a 20 e variava da 12 a 69. Il punteggio PGA al basale variava da moderato (70%) a grave (30%). Il valore BSA medio al basale era pari al 25% e variava dal 10% al 96%.

#### *Risposta clinica alla Settimana 16 e 48*

I risultati principali degli studi CIMPASI-1 e CIMPASI-2 sono presentati in Tabella 12.

**Tabella 12 Risposta clinica negli studi CIMPASI-1 e CIMPASI-2 alla Settimana 16 e Settimana 48**

	Settimana 16			Settimana 48	
<b>CIMPASI-1</b>					
	Placebo N=51	Cimzia 200 mg ogni 2 settimane <sup>a)</sup> N=95	Cimzia 400 mg ogni 2 settimane N=88	Cimzia 200 mg ogni 2 settimane N=95	Cimzia 400 mg ogni 2 settimane N=88
PGA normale o quasi normale <sup>b)</sup>	4,2%	47,0%*	57,9%*	52,7%	a. 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%
<b>CIMPASI-2</b>					
	Placebo N=49	Cimzia 200 mg ogni 2 settimane <sup>a)</sup> N=91	Cimzia 400 mg ogni 2 settimane N=87	Cimzia 200 mg ogni 2 settimane N= 91	Cimzia 400 mg ogni 2 settimane N= 87
PGA normale o quasi normale <sup>b)</sup>	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%

<sup>a)</sup> Cimzia 200 mg somministrato ogni 2 settimane, dopo una dose di carico di 400 mg alla Settimana 0, 2, 4.

<sup>b)</sup> Scala di categoria PGA 5. Il successo del trattamento con punteggio “normale” (0) o “quasi normale” (1) consisteva nell’assenza di segni di psoriasi o colorazione delle lesioni da normale a rosa, nessun ispessimento della placca e desquamazione focale da assente a minima.

\* Cimzia rispetto a placebo:  $p < 0,0001$ .

I tassi di risposta e i *p-value* di PASI e PGA sono stati stimati sulla base di un modello di regressione logistica in cui i dati mancanti sono stati imputati utilizzando più imputazioni basate sul metodo MCMC. I soggetti che sono “usciti” o si sono ritirati (in base al mancato ottenimento della risposta PASI 50) sono stati trattati come *non responder* alla Settimana 48.

I risultati provengono dalla serie randomizzata.

I risultati principali della sperimentazione CIMPACT sono presentati in Tabella 13.

**Tabella 13 Risposta clinica nello studio CIMPACT alla Settimana 12 e alla Settimana 16**

	Settimana 12				Settimana 16		
	Placebo N=57	Cimzia 200 mg ogni 2 settimane <sup>a)</sup> N=165	Cimzia 400 mg ogni 2 settimane N=167	Etanercept 50 mg due volte a settimana N=170	Placebo N=57	Cimzia 200 mg ogni 2 settimane N=165	Cimzia 400 mg Ogni 2 settimane 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%*
PGA normale o quasi normale <sup>b)</sup>	1,9%	39,8%**	50,3%*	39,2%	3,4%	48,3%*	58,4%*

<sup>a)</sup> Cimzia 200 mg somministrato ogni 2 settimane, dopo una dose di carico di 400 mg alla Settimana 0, 2, 4.

b) Scala di categoria PGA 5. Il successo del trattamento con punteggio “normale” (0) o “quasi normale” (1) consisteva nell’assenza di segni di psoriasi o colorazione delle lesioni da normale a rosa, nessun ispessimento della placca e desquamazione focale da assente a minima.

\* Cimzia rispetto a placebo:  $p < 0,0001$ .

Cimzia 200 mg ogni 2 settimane rispetto a etanercept 50 mg due volte a settimana ha dimostrato non inferiorità (la differenza tra etanercept e Cimzia 200 mg ogni 2 settimane era pari all’8,0%, IC al 95% -2,9, 18,9, sulla base di un margine di non inferiorità predefinito del 10%).

§§ Cimzia 400 mg ogni 2 settimane rispetto a etanercept 50 mg due volte a settimana ha dimostrato superiorità ( $p < 0,05$ ).

\*\* Cimzia rispetto a placebo  $p < 0,001$ . Tassi di risposta e *p values* basati su un modello di regressione logistica. I dati mancanti sono stati imputati utilizzando imputazioni multiple basate sul metodo MCMC.

I risultati provengono dalla serie randomizzata.

In tutti e 3 gli studi, il tasso di risposta PASI 75 era significativamente maggiore con Cimzia rispetto al placebo a partire dalla Settimana 4.

Entrambe le dosi di Cimzia hanno dimostrato efficacia rispetto al placebo indipendentemente dall’età, dal sesso, dal peso corporeo, dall’Indice di Massa Corporea (IMC), dalla durata della malattia psoriasica, dal precedente trattamento con terapie sistemiche e dal precedente trattamento con farmaci biologici.

#### *Mantenimento della risposta*

In un’analisi integrata di CIMPASI-1 e CIMPASI-2, tra i pazienti che mostravano risposta PASI 75 alla Settimana 16 e trattati con Cimzia 400 mg ogni 2 settimane (N= 134 su 175 soggetti randomizzati) o Cimzia 200 mg ogni 2 settimane (N= 132 su 186 soggetti randomizzati), il mantenimento della risposta alla Settimana 48 era rispettivamente del 98,0% e 87,5%. Tra i pazienti che presentavano un punteggio PGA “clear o almost clear” alla Settimana 16, trattati con Cimzia 400 mg ogni 2 settimane (N= 103 su 175) o Cimzia 200 mg ogni 2 settimane (N= 95 su 186), il mantenimento della risposta alla Settimana 48 era rispettivamente dell’85,9% e 84,3%.

Dopo altre 96 settimane di trattamento in aperto (Settimana 144) è stato valutato il mantenimento della risposta. Il 21% di tutti i soggetti randomizzati è stato perso al follow-up prima della settimana 144. Circa il 27% dei soggetti che hanno completato lo studio e che hanno iniziato il trattamento in aperto tra le settimane 48 e 144 con Cimzia 200 mg ogni 2 settimane ha aumentato la dose di Cimzia a 400 mg ogni 2 settimane per il mantenimento della risposta. In un’analisi nella quale tutti i pazienti con fallimento del trattamento sono stati considerati *non responder*, il mantenimento della risposta del gruppo trattato con Cimzia 200 mg ogni 2 settimane, dopo ulteriori 96 settimane di terapia in aperto, era dell’84,5% per PASI 75 e del 78,4% per PGA “clear o almost clear” nei soggetti dello studio che avevano ottenuto una risposta alla settimana 16 per i rispettivi endpoint. Il mantenimento della risposta nel gruppo trattato con Cimzia 400 mg ogni 2 settimane, che ha iniziato il periodo in aperto a una dose di Cimzia di 200 mg ogni 2 settimane, è stato dell’84,7% per PASI 75 e del 73,1% per PGA “clear o almost clear” nei soggetti dello studio che avevano ottenuto una risposta alla settimana 16 per i rispettivi endpoint.

I tassi di risposta si basavano su un modello di regressione logistica in cui i dati mancanti venivano imputati per 48 o 144 settimane utilizzando l’imputazione multipla (metodo MCMC) combinata con il metodo Non-Responder Imputation (NRI) per i fallimenti del trattamento.

Nello studio CIMPACT, tra coloro che hanno raggiunto una risposta PASI 75 alla Settimana 16, trattati con Cimzia 400 mg ogni 2 settimane e randomizzati nuovamente a Cimzia 400 mg ogni 2 settimane, Cimzia 200 mg ogni 2 settimane o placebo, è emersa una maggiore percentuale di soggetti che hanno mostrato risposta PASI 75 alla Settimana 48 nei gruppi Cimzia rispetto al placebo (rispettivamente 98,0%, 80,0% e 36,0%). Tra coloro che hanno raggiunto una risposta PASI 75 alla Settimana 16, trattati con Cimzia 200 mg ogni 2 settimane e randomizzati nuovamente a

Cimzia 400 mg ogni 4 settimane, Cimzia 200 mg ogni 2 settimane o placebo, è emersa anche una maggiore percentuale di soggetti che hanno mostrato risposta PASI 75 alla Settimana 48 nei gruppi Cimzia rispetto al placebo (rispettivamente 88,6%, 79,5% e 45,5%). Per i dati mancanti è stato utilizzato il metodo Non-Responder Imputation

#### *Qualità della vita/Esiti riferiti dal paziente*

Sono stati dimostrati miglioramenti statisticamente significativi alla Settimana 16 (CIMPASI-1 e CIMPASI-2) dal basale rispetto al placebo nel punteggio dell'indice dermatologico della qualità di vita (Dermatology Life Quality Index, DLQI). Le riduzioni medie (miglioramenti) nel punteggio DLQI rispetto al basale variava da -8,9 a -11,1 per Cimzia 200 mg ogni 2 settimane, da -9,6 a -10,0 per Cimzia 400 mg ogni 2 settimane e da -2,9 a -3,3 per il placebo alla Settimana 16.

Inoltre, alla Settimana 16, il trattamento con Cimzia è stato associato ad una maggiore percentuale di pazienti che hanno ottenuto un punteggio DLQI pari a 0 o 1 (Cimzia 400 mg ogni 2 settimane, rispettivamente 45,5% e 50,6%; Cimzia 200 mg ogni 2 settimane, rispettivamente 47,4% e 46,2% rispetto al placebo, rispettivamente 5,9% e 8,2%).

I miglioramenti nel punteggio DLQI sono stati mantenuti o sono leggermente diminuiti fino alla settimana 144.

I pazienti trattati con Cimzia hanno riportato maggiori miglioramenti rispetto al placebo sulla Scala Ansia e Depressione Ospedaliera (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS-D).

#### Immunogenicità

I dati che seguono riflettono la percentuale di pazienti con risultati dei test considerati positivi per gli anticorpi anti-certolizumab pegol in un test ELISA e successivamente con un metodo più sensibile e risultano notevolmente dipendenti dalla sensibilità e dalla specificità del dosaggio. L'incidenza della positività agli anticorpi (compresi gli anticorpi neutralizzanti) osservata in un dosaggio dipende da svariati fattori, fra cui sensibilità e specificità del dosaggio, metodologia di dosaggio, manipolazione dei campioni, tempi di prelievo dei campioni, farmaci concomitanti e malattia sottostante. Per tali ragioni, il confronto fra l'incidenza degli anticorpi anti-certolizumab pegol negli studi descritti di seguito e l'incidenza degli anticorpi in altri studi o per altri prodotti può essere fuorviante.

#### Artrite reumatoide

La percentuale globale di pazienti con anticorpi verso Cimzia riscontrabili in almeno un'occasione è stata del 9,6% negli studi controllati con placebo nell'artrite reumatoide. Approssimativamente un terzo dei pazienti anticorpo-positivi presentava anticorpi con attività neutralizzante *in vitro*. I pazienti concomitantemente trattati con farmaci immunosoppressori (MTX) manifestavano una minore velocità di sviluppo degli anticorpi rispetto ai pazienti che non assumevano immunosoppressori al basale. La formazione di anticorpi è stata associata ad una minore concentrazione plasmatica e, in alcuni pazienti, ad una ridotta efficacia del farmaco.

In 2 studi in aperto a lungo termine (fino a 5 anni di esposizione), la percentuale totale di pazienti con anticorpi verso Cimzia rilevabili in almeno un'occasione è stata del 13% (nell'8,4% del totale dei pazienti si è osservata una produzione transitoria di anticorpi verso Cimzia ed in un'ulteriore 4,7% si è osservata una produzione persistente). La percentuale totale di pazienti positiva alla presenza di anticorpi e con una concomitante riduzione persistente della concentrazione plasmatica del medicinale è stata stimata essere del 9,1%. Similmente agli studi controllati verso placebo, in alcuni pazienti la presenza di anticorpi è stata associata a ridotta efficacia.

Un modello farmacodinamico basato sui dati degli studi clinici di fase III prevede che circa il 15% dei pazienti sviluppi anticorpi in 6 mesi di trattamento al regime posologico raccomandato (200 mg ogni due settimane successivamente ad una dose di carico), senza co-somministrazione di metotrexato. Questo numero diminuisce con l'incremento della dose concomitante di metotrexato. Questi dati sono ragionevolmente in linea con i dati osservati.

### Artrite psoriasica

Nello studio di fase III controllato verso placebo condotto in pazienti con artrite psoriasica, la percentuale complessiva di pazienti con anticorpi verso Cimzia rilevabili in almeno un'occasione fino alla settimana 24 è stata dell'11,7%. La formazione di anticorpi è stata associata ad una concentrazione plasmatica del medicinale più bassa.

Nel corso dell'intero studio (fino a 4 anni di esposizione), la percentuale complessiva di pazienti con anticorpi verso Cimzia rilevabili in almeno un'occasione è stata del 17,3% (l'8,7% ha mostrato una produzione transitoria ed un ulteriore 8,7% ha mostrato una produzione persistente di anticorpi verso Cimzia). La percentuale totale di pazienti positiva agli anticorpi con una persistente riduzione della concentrazione plasmatica del farmaco è stata stimata del 11,5%.

### Psoriasi a placche

Negli studi di Fase III controllati con placebo e con farmaco attivo, le percentuali di pazienti positivi per gli anticorpi contro Cimzia in almeno un'occasione durante il trattamento fino alla Settimana 48 erano pari a 8,3% (22/265) e 19,2% (54/281) rispettivamente per Cimzia 400 mg ogni 2 settimane e Cimzia 200 mg ogni 2 settimane. Negli studi CIMPASI-1 e CIMPASI-2, sessanta pazienti erano positivi per gli anticorpi, 27 dei quali erano valutabili per gli anticorpi neutralizzanti e sono risultati positivi al test. I primi casi di positività agli anticorpi nel periodo di trattamento in aperto sono stati osservati nel 2,8% (19/668) dei pazienti. La positività agli anticorpi è stata associata a minore concentrazione plasmatica del farmaco e, in alcuni pazienti, ad una riduzione dell'efficacia.

### Spondiloartrite assiale

#### AS001

Nello studio clinico di fase III AS001 controllato verso placebo condotto in pazienti con spondiloartrite assiale (sottopopolazioni con spondilite anchilosante e spondiloartrite assiale non radiografica), la percentuale totale di pazienti con anticorpi verso Cimzia rilevabili in almeno un'occasione fino alla settimana 24 è stata del 4,4%. La formazione di anticorpi è stata associata ad una minore concentrazione plasmatica del farmaco.

Nel corso dell'intero studio (fino alla settimana 192), la percentuale totale di pazienti con anticorpi verso Cimzia rilevabili in almeno un'occasione è stata del 9,6% (il 4,8% ha mostrato una produzione transitoria ed un ulteriore 4,8% ha mostrato una produzione persistente di anticorpi verso Cimzia). La percentuale totale di pazienti positiva agli anticorpi con una persistente riduzione della concentrazione plasmatica del farmaco è stata stimata pari al 6,8%.

#### AS0006 e C-OPTIMISE

Nello studio AS0006 (e successivamente anche nello studio C-OPTIMISE) è stato impiegato per la prima volta un test più sensibile e meno influenzato dalla dose (drug tolerant), che ha consentito di ottenere una percentuale maggiore di campioni con anticorpi verso Cimzia misurabili identificando, di conseguenza, una maggiore incidenza di pazienti classificati come positivi agli anticorpi.

Nello studio AS0006, l'incidenza complessiva di pazienti che erano positivi per gli anticorpi contro Cimzia è stata del 97% (248/255 pazienti) fino a dopo 52 settimane di trattamento. Solo i titoli più alti sono stati associati a livelli ridotti di Cimzia nel plasma; non è stato tuttavia osservato alcun impatto sull'efficacia. Risultati simili in relazione agli anticorpi contro Cimzia si sono osservati nello studio C-OPTIMISE, i cui risultati indicano anche che una riduzione della dose di Cimzia 200 mg ogni 4 settimane non ha modificato gli esiti di immunogenicità.

Circa il 22% (54/248) dei pazienti nello studio AS0006 che erano positivi per gli anticorpi verso Cimzia in qualsiasi momento aveva anticorpi classificati come neutralizzanti. Nello studio C-OPTIMISE lo stato neutralizzante degli anticorpi non è stato valutato.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Le concentrazioni plasmatiche di certolizumab pegol sono ampiamente proporzionali alla dose. La farmacocinetica osservata nei pazienti con artrite reumatoide e psoriasi è stata coerente con quella osservata in soggetti sani.

### Assorbimento

In seguito alla somministrazione sottocutanea, il picco della concentrazione plasmatica di certolizumab pegol è stato raggiunto fra 54 e 171 ore dopo l'iniezione. La biodisponibilità (F) di certolizumab pegol è approssimativamente del 80% (intervallo da 76% a 88%) in seguito a somministrazione sottocutanea, se confrontata con la somministrazione endovenosa.

### Distribuzione

Il volume apparente di distribuzione (V/F) è stato stimato in 8,01 l in un'analisi farmacocinetica di popolazione in pazienti con artrite reumatoide e in 4.71 l in un'analisi farmacocinetica di popolazione in pazienti con psoriasi a placche.

### Biotrasformazione ed eliminazione

La PEGilazione, ovvero il legame covalente di polimeri di PEG ai peptidi, rallenta l'eliminazione di questi prodotti dalla circolazione tramite una varietà di meccanismi, tra cui la diminuzione della clearance renale, la riduzione della proteolisi e la riduzione dell'immunogenicità. Certolizumab pegol è un frammento Fab' di anticorpo coniugato con PEG al fine di prolungare l'emivita plasmatica terminale di eliminazione del Fab' fino ad un valore comparabile con quello di un anticorpo intero. L'emivita terminale di eliminazione ( $t_{1/2}$ ) è stata di approssimativamente 14 giorni per tutti i dosaggi studiati.

La clearance in seguito alla somministrazione sottocutanea è stata stimata essere 21,0 ml/h in un'analisi farmacocinetica di popolazione, effettuata in pazienti con artrite reumatoide, con una variabilità interindividuale del 30,8% (CV) e una variabilità tra eventi del 22%. Quando valutata utilizzando il precedente metodo ELISA, la presenza di anticorpi contro certolizumab pegol ha prodotto un aumento della clearance di approssimativamente tre volte. Rispetto ad un individuo di 70 kg, la clearance è del 29% più bassa e del 38% più alta nei pazienti con artrite reumatoide che pesano 40 kg e 120 kg rispettivamente. La clearance in seguito alla somministrazione sottocutanea nei pazienti con psoriasi era pari a 14 ml/h con una variabilità tra soggetti del 22,2% (CV).

Il frammento Fab' contiene composti proteici ed è prevedibilmente degradato a peptidi ed aminoacidi mediante proteolisi. La componente de-coniugata del PEG è rapidamente eliminata dal plasma ed è escreta a livello renale in misura non nota.

### Popolazioni speciali

#### *Compromissione renale*

Non sono stati condotti specifici studi clinici per valutare l'effetto della compromissione renale sulla farmacocinetica di certolizumab pegol o della sua porzione PEG. Tuttavia, analisi farmacocinetiche di popolazione in soggetti con compromissione renale lieve non hanno mostrato effetti sulla clearance della creatinina. Vi sono dati insufficienti per fornire una raccomandazione di dosaggio nella compromissione renale moderata e grave. La farmacocinetica della frazione PEG di certolizumab pegol è ritenuta essere dipendente dalla funzione renale, ma non è stata valutata in pazienti con compromissione renale.

#### *Compromissione epatica*

Non sono stati condotti specifici studi clinici per valutare l'effetto della compromissione epatica sulla farmacocinetica di certolizumab pegol.

#### *Anziani ( $\geq 65$ anni)*

Non sono stati condotti specifici studi clinici in soggetti anziani. Tuttavia, non è stato osservato alcun effetto dell'età in un'analisi farmacocinetica di popolazione in pazienti con artrite reumatoide in cui 78 soggetti (13,2% della popolazione) erano di età pari o superiore a 65 anni e il più anziano aveva 83 anni. Nessun effetto dovuto all'età è stato osservato in un'analisi farmacocinetica di popolazione in pazienti adulti con psoriasi a placche.

## Sesso

Non vi è stato alcun effetto del sesso sulla farmacocinetica di certolizumab pegol. Poiché la clearance diminuisce al diminuire del peso corporeo, nelle femmine si può generalmente verificare una maggiore esposizione sistemica a certolizumab pegol.

## Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

Sulla base dei dati della sperimentazione clinica di Fase II e Fase III in pazienti con artrite reumatoide, è stata stabilita una relazione esposizione-risposta nella popolazione tra la concentrazione plasmatica media di certolizumab pegol durante un intervallo di somministrazione ( $C_{avg}$ ) e l'efficacia (definizione di *responder* ACR 20). La concentrazione tipica  $C_{avg}$  che produce metà della probabilità massima di ottenere una risposta ACR 20 (EC50) è stata di 17 $\mu$ g/ml (95% CI: 10-23  $\mu$ g/ml). Analogamente, sulla base dei dati della sperimentazione clinica di Fase III condotta su pazienti con psoriasi, una relazione esposizione-risposta nella popolazione è stata stabilita tra la concentrazione plasmatica di certolizumab pegol e PASI con EC90 pari a 11,1  $\mu$ g/ml.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Gli studi pivotal non-clinici di sicurezza sono stati condotti sulla scimmia cynomolgus. Nel ratto e nella scimmia, a dosi superiori a quelle somministrate nell'uomo, l'istopatologia ha rivelato la formazione di vacuoli cellulari, presenti soprattutto nei macrofagi, in un certo numero di organi (linfonodi, siti di iniezione, milza, surrene, utero, cervice, plesso corioideo cerebrale e cellule epiteliali del plesso corioideo). È probabile che questo fenomeno sia stato causato dalla ricaptazione cellulare della porzione PEG. Studi di funzionalità *in vitro* su macrofagi umani con formazione di vacuoli hanno indicato che tutte le funzioni testate venivano mantenute. Studi sui ratti hanno indicato che più del 90% del PEG somministrato era eliminato in 3 mesi in seguito alla somministrazione di una dose singola, utilizzando le urine come principale via di escrezione.

Certolizumab pegol non dà luogo a reazioni crociate con TNF di roditori. Di conseguenza, gli studi di tossicologia riproduttiva sono stati condotti con un reagente omologo che riconoscesse il TNF di ratto. Il valore di questi dati per la valutazione del rischio nell'uomo potrebbe essere limitato. In seguito a soppressione prolungata del TNF $\alpha$ , ottenuta utilizzando un frammento Fab' PEGilato (cTN3 PF) di roditore, diretto contro il TNF $\alpha$  di ratto, non sono stati osservati eventi avversi sul benessere materno, sulla fertilità femminile o sugli indici riproduttivi embryo-fetali, peri- e post-natali nel ratto. Nei ratti maschi sono state osservate una ridotta motilità spermatica e una tendenza alla diminuzione della conta spermatica.

Studi di distribuzione hanno dimostrato che il trasferimento di cTN3 PF attraverso la placenta ed il latte materno al feto e alla circolazione neonatale è trascurabile. Certolizumab pegol non si lega al recettore neonatale per Fc umano (FcRn). I dati provenienti da un modello *ex vivo* umano di trasferimento placentare a circuito chiuso suggeriscono un basso o trascurabile trasferimento al compartimento fetale. Inoltre, esperimenti di transcosi mediata da FcRn nelle cellule trasfette con FcRn umano hanno mostrato un trasferimento trascurabile (vedere paragrafo 4.6).

Nessun effetto mutageno o clastogeno è stato dimostrato negli studi pre-clinici. Non sono stati condotti studi di carcinogenesi con certolizumab pegol.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio acetato

Sodio cloruro

Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

Vedere inoltre il paragrafo 6.4 per il periodo di validità in relazione alla conservazione a temperatura ambiente fino a un massimo di 25°C.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2°C-8°C).

Non congelare.

Tenere la penna preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Le penne preriempite possono essere conservate a temperatura ambiente (fino a 25°C), protette dalla luce, per un singolo periodo massimo di 10 giorni. Al termine di tale periodo, le penne preriempite **devono essere usate o gettate**.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Penna preriempita da un ml (AutoClicks), con all'interno una siringa preriempita (vetro di tipo I) con un tappo a stantuffo (gomma bromobutilica), contenente 200 mg di certolizumab pegol. La protezione dell'ago è in gomma stirene butadiene che contiene un derivato del lattice di gomma naturale (vedere paragrafo 4.4).

Confezione da 2 penne preriempite e 2 salviettine imbevute di alcool.

Confezione multipla contenente 6 (3 confezioni da 2) penne preriempite e 6 (3 confezioni da 2) salviettine imbevute di alcool.

Confezione multipla contenente 10 (5 confezioni da 2) penne preriempite e 10 (5 confezioni da 2) salviettine imbevute di alcool.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Le istruzioni complete per la preparazione e la somministrazione di Cimzia in penna preriempita sono fornite nel foglio illustrativo.

Questo medicinale è esclusivamente monouso. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Bruxelles  
Belgio

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/09/544/005

EU/1/09/544/006

EU/1/09/544/007

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 01 Ottobre 2009

Data del rinnovo più recente: 16 Maggio 2014

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

23 Ottobre 2020

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Cimzia 200 mg soluzione in penna preriempita per uso sottocutaneo

2 penne preriempite + 2 salviettine imbevute di alcool

Prezzo al Pubblico €1.519,29 - Classe H\*

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica limitativa su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti:

reumatologo, internista, dermatologo (RRL)

\* L'indicazione terapeutica "trattamento dell'artrite reumatoide grave, attiva e progressiva in adulti non precedentemente trattati con metotrexato o con altri DMARDs" non è dispensabile a carico del SSN

*D.Lgs. 219/2006, Art 119, comma 3*

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cimzia 200 mg soluzione iniettabile in cartuccia per dispositivo di somministrazione

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni cartuccia per dispositivo di somministrazione contiene 200 mg di certolizumab pegol in un ml.

Certolizumab pegol è un frammento Fab' di anticorpo ricombinante umanizzato diretto contro il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF $\alpha$ ) espresso in *Escherichia Coli* e coniugato con polietilenglicole (PEG).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniezione).

Soluzione da limpida ad opalescente e da incolore a gialla. Il pH della soluzione è circa 4,7.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

#### Artrite reumatoide

Cimzia, in combinazione con metotrexato (MTX), è indicato per:

- il trattamento dell'artrite reumatoide (AR) attiva di grado da moderato a grave in pazienti adulti quando la risposta ai farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARDs, disease-modifying anti-rheumatic drugs), incluso il MTX, sia risultata inadeguata. Cimzia può essere somministrato in monoterapia in caso di intolleranza al MTX o quando un trattamento continuativo con MTX sia inappropriato.
- il trattamento dell'AR grave, attiva e progressiva in adulti non precedentemente trattati con MTX o con altri DMARDs.

Cimzia ha mostrato di ridurre la velocità di progressione del danno articolare valutato radiograficamente e di migliorare la funzione fisica quando somministrato in combinazione con MTX.

#### Spondiloartrite assiale

Cimzia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con spondiloartrite assiale attiva grave, che include:

#### *Spondilite anchilosante (SA) (nota anche come spondiloartrite assiale radiografica)*

Adulti con spondilite anchilosante attiva grave che hanno avuto una risposta inadeguata o che sono intolleranti ai farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS).

#### *Spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica di spondilite anchilosante (SA) (nota anche come spondiloartrite assiale non radiografica)*

Adulti con spondiloartrite assiale attiva grave senza evidenza radiografica di spondilite anchilosante ma con segni obiettivi di infiammazione rilevati tramite livelli aumentati di proteina-C reattiva (PCR) e/o risonanza magnetica per immagini (RMI), che hanno avuto una risposta inadeguata o che sono intolleranti ai FANS.

### Artrite psoriasica

Cimzia, in combinazione con MTX, è indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica attiva negli adulti quando la risposta alla precedente terapia con DMARD sia risultata inadeguata.

Cimzia può essere somministrato in monoterapia in caso di intolleranza al metotrexato o quando un trattamento continuativo con metotrexato sia inappropriato.

### Psoriasi a placche

Cimzia è indicato per il trattamento della psoriasi a placche da moderata a grave in pazienti adulti che sono candidati per la terapia sistemica.

Per i dettagli sugli effetti terapeutici, vedere il paragrafo 5.1.

## **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Il trattamento deve essere iniziato e monitorato da medici specialisti esperti nella diagnosi e nel trattamento delle patologie per cui Cimzia è indicato. Ai pazienti deve essere fornita una speciale scheda promemoria.

### Posologia

#### Artrite reumatoide, artrite psoriasica, spondiloartrite assiale, psoriasi a placche

##### Dose di carico

La dose iniziale raccomandata di Cimzia in pazienti adulti è di 400 mg (somministrata in 2 iniezioni sottocutanee da 200 mg ciascuna) alle settimane 0, 2 e 4. Nell'artrite reumatoide e nell'artrite psoriasica, ove appropriato, il trattamento con MTX deve essere continuato durante il trattamento con Cimzia.

##### Dose di mantenimento

###### Artrite reumatoide

Dopo la dose iniziale, la dose di mantenimento raccomandata di Cimzia nei pazienti adulti con artrite reumatoide è di 200 mg ogni 2 settimane. Una volta che la risposta clinica è stata confermata, può essere presa in considerazione una dose alternativa di mantenimento di 400 mg ogni 4 settimane. Ove appropriato, il trattamento con MTX deve essere continuato durante il trattamento con Cimzia.

###### Spondiloartrite assiale

Dopo la dose iniziale, la dose di mantenimento raccomandata di Cimzia, nei pazienti adulti con spondiloartrite assiale, è di 200 mg ogni 2 settimane o di 400 mg ogni 4 settimane. Dopo almeno 1 anno di trattamento con Cimzia, nei pazienti con remissione prolungata, è possibile considerare una riduzione della dose di mantenimento pari a 200 mg ogni 4 settimane (vedere paragrafo 5.1).

###### Artrite psoriasica

Dopo la dose iniziale, la dose di mantenimento raccomandata di Cimzia per i pazienti adulti con artrite psoriasica è di 200 mg ogni 2 settimane. Una volta che la risposta clinica è stata confermata, può essere presa in considerazione una dose alternativa di mantenimento di 400 mg ogni 4 settimane. Ove appropriato, il trattamento con MTX deve essere continuato durante il trattamento con Cimzia.

Per le indicazioni sopra riportate, i dati disponibili indicano che la risposta clinica è comunemente raggiunta entro 12 settimane di trattamento. Il proseguimento della terapia deve essere rivalutato attentamente in pazienti che non mostrino segni di beneficio terapeutico entro le prime 12 settimane di trattamento.

### Psoriasi a placche

Dopo la dose iniziale, la dose di mantenimento di Cimzia nei pazienti adulti con psoriasi a placche è di 200 mg ogni 2 settimane. Una dose da 400 mg può essere presa in considerazione nei pazienti con risposta insufficiente (vedere paragrafo 5.1).

I dati disponibili per i pazienti adulti con psoriasi a placche suggeriscono che il raggiungimento di una risposta clinica avvenga solitamente entro 16 settimane di trattamento. La continuazione della terapia deve essere attentamente rivalutata nei pazienti che non mostrano alcuna evidenza di beneficio terapeutico entro le prime 16 settimane di trattamento. Alcuni pazienti con una parziale risposta iniziale possono successivamente migliorare proseguendo il trattamento oltre le 16 settimane.

### Mancata somministrazione

Ai pazienti che saltano una dose deve essere indicato di iniettare la dose successiva di Cimzia non appena se ne ricordano e di continuare poi ad iniettare le dosi successive come indicato.

### Popolazioni speciali

#### *Popolazione pediatrica (< 18 anni)*

La sicurezza e l'efficacia di Cimzia nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 18 anni non è stata ancora stabilita. Non sono disponibili dati.

#### *Anziani (≥ 65 anni)*

Non è richiesto un adattamento del dosaggio. L'analisi della farmacocinetica di popolazione non ha mostrato alcun effetto correlato all'età (vedere paragrafo 5.2).

### *Compromissione renale ed epatica*

Cimzia non è stato studiato in queste popolazioni di pazienti. Non può essere fatta alcuna raccomandazione sulla dose (vedere paragrafo 5.2).

### Modo di somministrazione

Il contenuto totale (1 ml) della cartuccia per dispositivo di somministrazione deve essere somministrato esclusivamente come iniezione sottocutanea utilizzando il dispositivo elettronico di iniezione ava. Siti adatti per l'iniezione comprendono la coscia e l'addome.

La soluzione iniettabile di Cimzia in cartuccia per dispositivo di somministrazione è destinata per l'uso singolo con il dispositivo elettronico di iniezione chiamato ava. Dopo avere ricevuto adeguate istruzioni sulla tecnica d'iniezione, i pazienti possono autoiniettarsi Cimzia usando il dispositivo elettronico di iniezione ava con la cartuccia per dispositivo di somministrazione monouso se il loro medico lo ritiene appropriato e con opportuni controlli medici, secondo necessità. Il medico deve discutere con il paziente quale sia il tipo di iniezione più appropriata.

Il dispositivo di iniezione ava attualmente non supporta la somministrazione di una dose di mantenimento da 400 mg ogni 2 settimane (psoriasi a placche) o una dose di mantenimento ridotta pari a 200 mg ogni 4 settimane (spondiloartrite assiale); per i pazienti che ricevono queste dosi di mantenimento, si consiglia al medico di utilizzare altri tipi di dispositivi di iniezione.

Per la somministrazione devono essere seguite le istruzioni per l'uso alla fine del foglio illustrativo e nel manuale d'uso fornito con il dispositivo elettronico di iniezione ava.

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Tubercolosi attiva o altre infezioni gravi come sepsi o infezioni opportunistiche (vedere paragrafo 4.4).

Insufficienza cardiaca da moderata a grave (classe III/IV NYHA) (vedere paragrafo 4.4).

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

##### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

##### Infezioni

I pazienti devono essere tenuti sotto stretto controllo per i segni e i sintomi d'infezioni, inclusa la tubercolosi, prima, durante e dopo il trattamento con Cimzia. Poiché l'eliminazione di certolizumab pegol può richiedere fino a 5 mesi, il monitoraggio deve essere mantenuto per tutto questo periodo di tempo (vedere paragrafo 4.3).

Il trattamento con Cimzia non deve essere iniziato in pazienti con un'infezione attiva clinicamente significativa, comprese infezioni croniche o localizzate, fino a quando l'infezione non sia sotto controllo (vedere paragrafo 4.3).

Pazienti che sviluppano una nuova infezione mentre sono in trattamento con Cimzia devono essere tenuti sotto stretta osservazione. La somministrazione di Cimzia deve essere interrotta se un paziente sviluppa una nuova grave infezione, fino a quando tale infezione non è sotto controllo. I medici devono esercitare cautela nel considerare l'utilizzo di Cimzia in pazienti con precedenti episodi di infezioni ricorrenti o opportunistiche o con condizioni di base che potrebbero predisporre i pazienti alle infezioni, tra cui l'uso concomitante di farmaci immunosoppressori.

I pazienti con artrite reumatoide potrebbero non manifestare i sintomi classici di un'infezione, compresa la febbre, a causa della loro patologia e di trattamenti farmacologici concomitanti. Quindi l'individuazione precoce di qualsiasi infezione, e in modo particolare il riconoscimento di manifestazioni cliniche atipiche delle infezioni gravi, è essenziale per minimizzare ritardi nella diagnosi e nell'inizio del trattamento.

Infezioni gravi, tra cui sepsi e tubercolosi (compresa la tubercolosi miliare, disseminata ed extrapolmonare) e infezioni opportunistiche (ad es. istoplasmosi, nocardia e candidiasi) sono state riportate in pazienti che hanno ricevuto Cimzia. Alcuni di questi eventi sono stati fatali.

##### Tubercolosi

Prima di iniziare la terapia con Cimzia tutti i pazienti devono essere valutati per la tubercolosi, sia attiva che inattiva (latente). Questa valutazione deve comprendere una dettagliata anamnesi per pazienti con una storia personale di tubercolosi, con possibile precedente esposizione ad altri soggetti con tubercolosi attiva, e precedentemente e/o attualmente in trattamento con terapia immunosoppressiva. Devono essere effettuati appropriati esami di screening, ad esempio il test cutaneo alla tubercolina e la radiografia del torace in tutti i pazienti (possono essere seguite linee guida locali). Si raccomanda che la conduzione di questi test venga registrata nella scheda promemoria paziente. I medici prescrittori devono tenere presente il rischio di falsi negativi al test cutaneo alla tubercolina, soprattutto in pazienti gravemente malati o immunocompromessi.

Qualora sia diagnosticata tubercolosi attiva prima o durante il trattamento, la terapia con Cimzia non deve essere iniziata o deve essere sospesa (vedere paragrafo 4.3).

Qualora vi sia sospetto di tubercolosi inattiva ("latente"), deve essere consultato un medico con esperienza nel trattamento della tubercolosi. In tutte le situazioni descritte di seguito, il rapporto beneficio/rischio della terapia con Cimzia deve essere considerato molto attentamente.

Qualora sia diagnosticata tubercolosi latente, prima di iniziare il trattamento con Cimzia deve essere iniziata un'appropriata terapia antitubercolare, nel rispetto delle linee guida locali. L'uso di una terapia antitubercolare, prima dell'inizio della terapia con Cimzia, deve essere considerato anche in pazienti con storia precedente di tubercolosi latente o attiva, nei quali non possa essere confermato un adeguato schema di trattamento, e in pazienti che abbiano elevati fattori di rischio per la tubercolosi nonostante un test negativo per la tubercolosi latente. Test biologici per lo

screening della tubercolosi devono essere considerati prima di iniziare il trattamento con Cimzia se c'è una potenziale infezione da tubercolosi latente, indipendentemente dalla vaccinazione con BCG.

Nonostante la precedente o concomitante profilassi per la tubercolosi, si sono verificati casi di tubercolosi attiva in pazienti trattati con antagonisti del TNF incluso Cimzia. Alcuni pazienti che sono stati trattati con successo per la tubercolosi attiva hanno sviluppato di nuovo la tubercolosi durante il trattamento con Cimzia.

Ai pazienti deve essere raccomandato di ricorrere al consiglio del medico se durante o dopo il trattamento con Cimzia si verificano segni/sintomi (es. tosse persistente, cachessia/calor ponderale, febbre di grado lieve, svogliatezza) indicativi di infezione tubercolare.

#### Riattivazione del virus dell'epatite B (HBV)

La riattivazione dell'epatite B è stata osservata in pazienti trattati con un antagonista del TNF, incluso certolizumab pegol, che sono portatori cronici di questo virus (cioè, positivi all'antigene di superficie). Alcuni casi hanno avuto esito fatale.

I pazienti devono essere valutati per l'infezione da HBV prima di iniziare il trattamento con Cimzia. Per i pazienti positivi al test per l'infezione da HBV è raccomandata una consultazione con un medico esperto nel trattamento dell'epatite B.

Pazienti portatori di HBV, che richiedano un trattamento con Cimzia, devono essere mantenuti sotto stretto controllo per i segni e i sintomi di un'infezione attiva da HBV, per tutta la durata del trattamento e per diversi mesi successivi alla sua conclusione. Non sono disponibili dati sufficienti relativi a pazienti portatori del virus dell'epatite B trattati con terapia antivirale in associazione a terapia con un antagonista del TNF per prevenire la riattivazione del virus dell'epatite B. In pazienti che sviluppano la riattivazione del virus dell'epatite B, il trattamento con Cimzia deve essere interrotto e deve essere iniziata un'efficace terapia antivirale con appropriato trattamento di supporto.

#### Neoplasie maligne e disordini linfoproliferativi

Il potenziale ruolo della terapia con antagonisti del TNF nello sviluppo di neoplasie maligne non è noto. Deve essere esercitata cautela nel considerare un trattamento con antagonisti del TNF in pazienti con precedenti neoplasie maligne o quando si consideri di continuare il trattamento in pazienti che sviluppano una neoplasia maligna.

Allo stato attuale delle conoscenze, non può essere escluso un possibile rischio di sviluppare linfoma, leucemia o altre neoplasie maligne in pazienti trattati con antagonisti del TNF.

Negli studi clinici con Cimzia e altri antagonisti del TNF sono stati riportati più casi di linfoma e altre neoplasie maligne fra i pazienti che avevano ricevuto antagonisti del TNF rispetto ai pazienti di controllo che avevano ricevuto placebo (vedere paragrafo 4.8). In ambito post-marketing sono stati riportati casi di leucemia in pazienti trattati con un antagonista del TNF. Esiste un rischio di base maggiore di sviluppare linfoma e leucemia in pazienti con artrite reumatoide affetti da malattia infiammatoria di lunga durata, altamente attiva, che complica la valutazione del rischio.

Non sono stati condotti studi che includessero pazienti con precedenti neoplasie maligne o studi che continuassero il trattamento in pazienti che avevano sviluppato una neoplasia maligna mentre erano in trattamento con Cimzia.

#### *Tumori della cute*

Casi di melanoma e di carcinoma a cellule di Merkel sono stati riportati nei pazienti trattati con antagonisti del TNF, compreso certolizumab pegol (vedere paragrafo 4.8). È raccomandato un esame periodico della cute, particolarmente per pazienti con fattori di rischio per tumore cutaneo.

#### *Neoplasie maligne pediatriche*

In ambito post-marketing sono state riportate neoplasie maligne, talvolta fatali, nei bambini, negli adolescenti ed in giovani adulti (fino a 22 anni di età) trattati con antagonisti del TNF (inizio del

trattamento in età  $\leq 18$  anni). Circa la metà dei casi erano linfomi. Gli altri casi erano costituiti da una varietà di diverse neoplasie maligne e includevano neoplasie maligne rare di solito associate a immunosoppressione. Non può essere escluso un rischio di sviluppo di neoplasie maligne nei bambini e negli adolescenti trattati con antagonisti del TNF.

Nei pazienti trattati con gli antagonisti del TNF sono stati riportati in ambito post-marketing casi di linfoma epatosplenico a cellule T (HSTCL). Questo raro tipo di linfoma a cellule T ha un decorso della malattia molto aggressivo ed è di solito fatale. La maggior parte dei casi riportati con gli antagonisti del TNF si sono verificati negli adolescenti e in maschi giovani affetti da morbo di Crohn o colite ulcerosa. Quasi tutti questi pazienti avevano ricevuto trattamento con gli immunosoppressori azatioprina e/o 6-mercaptopurina in concomitanza con un antagonista del TNF alla diagnosi o prima della diagnosi. Nei pazienti trattati con Cimzia non può essere escluso il rischio di sviluppare linfoma epatosplenico a cellule T.

#### Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)

In uno studio esplorativo che valutava l'uso di un altro antagonista del TNF, infliximab, in pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) da moderata a grave, sono stati riportati più casi di neoplasie maligne, principalmente ai polmoni o alla testa e al collo, fra i pazienti trattati con infliximab rispetto ai pazienti del gruppo di controllo. Tutti i pazienti avevano un'anamnesi positiva per essere forti fumatori. Pertanto, deve essere esercitata cautela nell'uso di qualsiasi antagonista del TNF in pazienti con BPCO, come anche in pazienti con un aumentato rischio per neoplasie maligne dovuto al fatto di essere forti fumatori.

#### Insufficienza cardiaca congestizia

Cimzia è controindicato in caso di insufficienza cardiaca moderata o grave (vedere paragrafo 4.3). In uno studio clinico con un altro antagonista del TNF sono stati osservati un peggioramento dell'insufficienza cardiaca congestizia e un incremento della mortalità per insufficienza cardiaca congestizia. Casi di insufficienza cardiaca congestizia sono stati riportati anche in pazienti con artrite reumatoide che ricevevano Cimzia. Cimzia deve essere utilizzato con cautela in pazienti con insufficienza cardiaca lieve (classe NYHA I/II). Il trattamento con Cimzia deve essere interrotto in pazienti che sviluppino o mostrino un peggioramento dei sintomi di insufficienza cardiaca congestizia.

#### Reazioni ematologiche

Casi di pancitopenia, inclusa l'anemia aplastica, si sono verificati raramente con gli antagonisti del TNF. Reazioni avverse a carico del sistema ematologico, compresa citopenia clinicamente significativa (es. leucopenia, pancitopenia, trombocitopenia) sono state riportate con Cimzia (vedere paragrafo 4.8). A tutti i pazienti deve essere raccomandato di rivolgersi immediatamente al medico in caso sviluppassero segni e sintomi indicativi di discrasia ematica o infezione (ad es. febbre persistente, contusione, sanguinamento, pallore) durante il trattamento con Cimzia. L'interruzione del trattamento con Cimzia deve essere valutata in pazienti con anomalie ematologiche significative e confermate.

#### Eventi neurologici

L'utilizzo di antagonisti del TNF è stato associato con rari casi di nuova insorgenza o di esacerbazione dei sintomi clinici e/o delle evidenze radiografiche di malattie demielinizzanti tra cui la sclerosi multipla. In pazienti con malattie demielinizzanti, sia pre-esistenti che di recente insorgenza, devono essere considerati attentamente i benefici e i rischi del trattamento con antagonisti del TNF prima di iniziare la terapia con Cimzia. Rari casi di disturbi neurologici, inclusi disturbi convulsivi, neurite e neuropatia periferica, sono stati riportati in pazienti trattati con Cimzia.

#### Ipersensibilità

Gravi reazioni di ipersensibilità sono state riportate raramente in seguito alla somministrazione di Cimzia. Alcune di queste reazioni si sono verificate dopo la prima somministrazione di Cimzia. Se si verificano reazioni gravi, la somministrazione di Cimzia deve essere immediatamente interrotta e deve essere istituita un'appropriata terapia.

Esistono dati limitati sull'utilizzo di Cimzia in pazienti nei quali si sia verificata una grave reazione di ipersensibilità verso un altro antagonista del TNF; in questi pazienti è necessaria cautela.

### Sensibilità al lattice

La protezione dell'ago all'interno del cappuccio rimovibile della cartuccia per dispositivo di somministrazione di Cimzia contiene un derivato del lattice di gomma naturale (vedere paragrafo 6.5). Il contatto con il lattice di gomma naturale può causare gravi reazioni allergiche negli individui sensibili al lattice. Ad oggi, non è stata rilevata la presenza di proteina del lattice con attività antigenica all'interno del cappuccio rimovibile dell'ago della cartuccia per dispositivo di somministrazione di Cimzia. Tuttavia, un potenziale rischio di reazioni di ipersensibilità non può essere del tutto escluso in soggetti sensibili al lattice.

### Immunosoppressione

Poiché il fattore di necrosi tumorale (TNF) media il processo infiammatorio e modula le risposte di immunità cellulare, esiste la possibilità che gli antagonisti del TNF, tra cui Cimzia, causino immunosoppressione, influenzando le difese dell'ospite contro infezioni e neoplasie maligne.

### Autoimmunità

Il trattamento con Cimzia può comportare la formazione di anticorpi antinucleo (ANA) e, non comunemente, lo sviluppo di una sindrome simil-lupus (vedere paragrafo 4.8). L'impatto del trattamento a lungo termine con Cimzia sullo sviluppo di patologie autoimmuni non è noto. Se un paziente dovesse sviluppare sintomi indicativi di una sindrome simil-lupus a seguito del trattamento con Cimzia, il trattamento deve essere interrotto. Cimzia non è stato specificamente studiato in una popolazione di pazienti con lupus (vedere paragrafo 4.8).

### Vaccinazioni

I pazienti trattati con Cimzia possono essere sottoposti a vaccinazioni ad eccezione che con vaccini vivi. Non sono disponibili dati sulla risposta alle vaccinazioni con vaccini vivi o sulla trasmissione secondaria di infezione da vaccini vivi in pazienti trattati con Cimzia. Vaccini vivi non devono essere somministrati contemporaneamente a Cimzia.

In uno studio clinico controllato verso placebo condotto in pazienti affetti da artrite reumatoide è stata osservata una risposta anticorpale simile tra Cimzia e placebo quando il vaccino pneumococcico polisaccaridico ed il vaccino influenzale sono stati somministrati in concomitanza con Cimzia. I pazienti che hanno ricevuto Cimzia e metotrexato in concomitanza hanno avuto una risposta umorale più bassa rispetto ai pazienti che hanno ricevuto solo Cimzia. Il significato clinico di ciò non è noto.

### Uso concomitante con altri biologici

Infezioni gravi e neutropenia sono state riportate in studi clinici con utilizzo concomitante di anakinra (un antagonista dell'interleuchina 1) o abatacept (un modulatore del CD 28) e di un altro antagonista del TNF, etanercept, senza alcun beneficio addizionale rispetto all'utilizzo del solo antagonista del TNF. A causa della natura degli eventi avversi osservati con la combinazione di un altro antagonista del TNF sia con anakinra che con abatacept, tossicità simili possono risultare dalla combinazione di anakinra o abatacept con altri antagonisti del TNF. Di conseguenza l'utilizzo di certolizumab pegol in associazione con anakinra o abatacept non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

### Procedure chirurgiche

L'esperienza riguardante la sicurezza nell'ambito di procedure chirurgiche in pazienti trattati con Cimzia è limitata. L'emivita di 14 giorni di certolizumab pegol deve essere tenuta in considerazione se si pianifica una procedura chirurgica. Un paziente che necessita di un intervento chirurgico mentre è in trattamento con Cimzia deve essere monitorato attentamente per quanto riguarda le infezioni e devono essere intraprese azioni adeguate.

### Saggio del tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT)

È stata osservata un'interferenza con alcuni saggi della coagulazione in pazienti trattati con Cimzia. Cimzia può determinare risultati erroneamente elevati del saggio del tempo di tromboplastina parziale attivata in pazienti senza anomalie del processo di coagulazione. Questo effetto è stato osservato con il test del tempo di tromboplastina parziale (PTT) per Lupus Anticoagulante (LA) ed i test automatizzati per il tempo di tromboplastina parziale attivata (*Standard Target Activated Partial*

*Thromboplastin Time, STA-PTT*) dell'azienda Diagnostica Stago, ed i test HemosIL APTT-SP liquido e HemosIL che utilizza silice liofilizzata dell'azienda Instrumentation Laboratories. Anche altri saggi del tempo di tromboplastina parziale attivata possono essere influenzati. Non ci sono evidenze che la terapia con Cimzia abbia un effetto sulla coagulazione *in vivo*. Dopo che i pazienti hanno assunto Cimzia, deve essere prestata molta attenzione all'interpretazione di risultati anomali nel processo di coagulazione. Non sono state osservate interferenze con i saggi del tempo di trombina (TT) e del tempo di protrombina (PT).

#### Anziani

Negli studi clinici vi è stata un'incidenza di infezioni apparentemente maggiore tra i soggetti di età  $\geq 65$  anni, rispetto a soggetti più giovani, nonostante l'esperienza sia limitata. Deve essere esercitata cautela qualora si trattino gli anziani e deve essere posta particolare attenzione in merito al verificarsi di infezioni.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

In base ad un'analisi di farmacocinetica di popolazione, l'utilizzo concomitante di medicinali quali metotrexato, corticosteroidi, antiinfiammatori non steroidei (FANS) e analgesici non ha mostrato alcun effetto sulla farmacocinetica di certolizumab pegol.

L'associazione di certolizumab pegol e anakinra o abatacept non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

La co-somministrazione di Cimzia e metotrexato non ha avuto un effetto significativo sulla farmacocinetica di metotrexato. Nel confronto tra studi, la farmacocinetica di certolizumab pegol appariva simile a quella osservata precedentemente in soggetti sani.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Donne potenzialmente fertili

L'utilizzo di un adeguato metodo contraccettivo deve essere preso in considerazione in donne potenzialmente fertili. Per le donne che stanno per pianificare una gravidanza, può essere presa in considerazione la contraccezione continuativa per 5 mesi dopo l'ultima dose di Cimzia, dato il suo tasso di eliminazione (vedere paragrafo 5.2), ma occorre tenere in considerazione anche la necessità della paziente ad essere adeguatamente trattata (vedere sotto).

#### Gravidanza

I dati raccolti in maniera prospettica derivanti da più di 500 gravidanze di donne esposte al trattamento con Cimzia con esiti di gravidanza noti, che includono più di 400 donne in gravidanza esposte durante il primo trimestre, non indicano un effetto malformativo dovuto a Cimzia. Tuttavia, l'esperienza clinica disponibile è piuttosto limitata, per definire, con ragionevole certezza, che non c'è un aumento del rischio associato alla somministrazione di Cimzia durante la gravidanza.

Studi su animali condotti utilizzando un anticorpo anti-TNF $\alpha$  di ratto, ottenuto in roditori, non hanno rilevato evidenze di riduzione della fertilità o danno per il feto. Comunque questi dati sono insufficienti riguardo alla tossicità riproduttiva umana (vedere paragrafo 5.3). A causa del suo effetto inibitorio sul TNF $\alpha$ , Cimzia somministrato in corso di gravidanza potrebbe alterare la normale risposta immunitaria nel neonato.

Cimzia deve essere utilizzato durante la gravidanza solo se clinicamente necessario.

Gli studi preclinici suggeriscono un livello basso o trascurabile di trasferimento placentare di un omologo del frammento Fab di certolizumab pegol (senza regione Fc) (vedere paragrafo 5.3).

In uno studio clinico, 16 donne sono state trattate con certolizumab pegol (200 mg ogni 2 settimane o 400 mg ogni 4 settimane) durante la gravidanza. Le concentrazioni plasmatiche di certolizumab pegol misurate in 14 neonati alla nascita erano al di sotto del Limite di Quantificazione (BLQ – Below the Limit of Quantification) in 13 campioni; uno era 0,042  $\mu\text{g/ml}$  con un rapporto plasmatico neonato/madre di 0,09% alla nascita. Alle settimane 4 e 8, tutte le concentrazioni nei neonati erano al di sotto del Limite di Quantificazione (BLQ). Non è noto il significato clinico dei bassi livelli di

certolizumab pegol nei neonati. Si raccomanda di aspettare un minimo di 5 mesi dopo l'ultima somministrazione di Cimzia alla madre durante la gravidanza prima della somministrazione di vaccini vivi o attenuati (es., il vaccino BCG), a meno che il beneficio della vaccinazione superi nettamente il rischio teorico della somministrazione di vaccini vivi o attenuati ai neonati.

#### Allattamento

In uno studio clinico effettuato su 17 donne in trattamento con Cimzia durante l'allattamento, è stato osservato un minimo trasferimento di certolizumab pegol dal plasma al latte materno. La percentuale della dose materna di certolizumab pegol che raggiunge un neonato in un periodo di 24 ore, è stata stimata da 0,04% a 0,30%. Inoltre, dato che certolizumab pegol è una proteina che si degrada nel tratto gastrointestinale dopo la somministrazione orale, la biodisponibilità assoluta dovrebbe essere molto bassa in un neonato allattato al seno.

Di conseguenza, Cimzia può essere usato durante l'allattamento.

#### Fertilità

Effetti sulla misura della motilità spermatica e una tendenza alla diminuzione della conta spermatica sono stati osservati in roditori maschi senza apparenti effetti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

In uno studio clinico per valutare l'effetto di certolizumab pegol sui parametri di qualità dello sperma, 20 soggetti sani maschi sono stati randomizzati a ricevere una singola dose sottocutanea di 400 mg di certolizumab pegol o di placebo. Durante il periodo di follow-up di 14 settimane non è stato osservato alcun effetto del trattamento di certolizumab pegol sui parametri di qualità dello sperma rispetto al placebo.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Cimzia può esercitare una lieve influenza sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Capogiri (che includono vertigini, disturbi visivi e affaticamento) possono verificarsi in seguito alla somministrazione di Cimzia (vedere paragrafo 4.8).

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

##### Artrite reumatoide

Cimzia è stato studiato in 4.049 pazienti con artrite reumatoide in studi controllati e in aperto per un periodo massimo di 92 mesi.

Negli studi controllati con placebo i pazienti trattati con Cimzia hanno avuto complessivamente una durata di esposizione 4 volte superiore a quella del gruppo placebo. Questa differenza nell'esposizione è dovuta principalmente alla maggiore probabilità che i pazienti trattati con placebo uscissero prematuramente dallo studio. In aggiunta, gli studi RA-I e RA-II prevedevano il ritiro obbligatorio alla settimana 16 per i *non-responders*, la maggior parte dei quali assumevano il placebo.

La quota di pazienti che ha interrotto il trattamento a causa di eventi avversi durante gli studi controllati è stata del 4,4% per i pazienti trattati con Cimzia e del 2,7% per pazienti trattati con placebo.

Nell'ambito della classificazione per sistemi e organi, le più comuni reazioni avverse rientravano nella categoria "infezioni e infestazioni", riportate nel 14,4% dei pazienti trattati con Cimzia e nel 8,0% dei pazienti trattati con placebo, nella categoria "Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione", riportate nel 8,8% dei pazienti trattati con Cimzia e nel 7,4% dei pazienti trattati con placebo e nella categoria "Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo", riportate nel 7,0% dei pazienti trattati con Cimzia e nel 2,4% dei pazienti trattati con placebo.

### Spondiloartrite assiale

Cimzia è stato studiato inizialmente in 325 pazienti con spondiloartrite assiale attiva (che include la spondilite anchilosante e la spondiloartrite assiale non radiografica) nello studio clinico AS001 fino a 4 anni, che ha compreso una fase in doppio cieco controllato verso placebo di 24 settimane, seguita da un periodo di altre 24 settimane in cieco rispetto alla dose, ed un periodo di trattamento in aperto di 156 settimane. In seguito Cimzia è stato inoltre studiato in 317 pazienti con spondiloartrite assiale non radiografica in uno studio controllato verso placebo per 52 settimane (AS0006). Inoltre, Cimzia è stato studiato in pazienti con spondiloartrite assiale (compresa la spondilite anchilosante e la spondiloartrite assiale non radiografica) in uno studio clinico fino a 96 settimane, costituito da una fase iniziale di 48 settimane in aperto (N=736) seguita da una fase di 48 settimane controllata con placebo (N=31), condotto su pazienti con remissione prolungata (C\_OPTIMISE). In tutti e 3 gli studi, il profilo di sicurezza di questi pazienti era in linea con il profilo di sicurezza osservato nell'artrite reumatoide e nella precedente esperienza con Cimzia.

### Artrite psoriasica

Cimzia è stato studiato in 409 pazienti con artrite psoriasica nello studio clinico PsA001 fino a 4 anni, che ha compreso una fase di 24 settimane in doppio cieco controllato verso placebo, seguita da un periodo di altre 24 settimane in cieco rispetto alla dose, ed un periodo di trattamento in aperto di 168 settimane. Il profilo di sicurezza per i pazienti con artrite psoriasica trattati con Cimzia era in linea con il profilo di sicurezza osservato durante il trattamento dell'artrite reumatoide e nella precedente esperienza con Cimzia.

### Psoriasi a placche

Cimzia è stato studiato su 1.112 pazienti con psoriasi nell'ambito di studi controllati e in aperto per un massimo di 3 anni. Nel programma di Fase III, i periodi iniziale e di mantenimento sono stati seguiti da un periodo di trattamento in aperto di 96 settimane (vedere paragrafo 5.1). I profili di sicurezza a lungo termine di Cimzia 400 mg ogni 2 settimane e Cimzia 200 mg ogni 2 settimane sono risultati generalmente simili e in linea con la precedente esperienza con Cimzia.

Nel corso di sperimentazioni cliniche controllate fino alla Settimana 16, la percentuale di pazienti con eventi avversi gravi era pari al 3,5% con Cimzia e al 3,7% con il placebo.

La percentuale di pazienti che hanno interrotto il trattamento a causa di eventi avversi negli studi clinici controllati era pari all'1,5% per i pazienti trattati con Cimzia e all'1,4% per i pazienti trattati con placebo.

Le reazioni avverse più comuni segnalate fino alla Settimana 16 appartenevano alle infezioni ed infestazioni secondo la classificazione per sistemi e organi, segnalate nel 6,1% dei pazienti trattati con Cimzia e nel 7% dei pazienti trattati con placebo, patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione segnalate nel 4,1% dei pazienti trattati con Cimzia e nel 2,3% dei pazienti trattati con placebo e patologie della cute e del tessuto sottocutaneo segnalate nel 3,5% dei pazienti trattati con Cimzia e nel 2,8% dei pazienti trattati con placebo.

### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse basate principalmente sull'esperienza derivante dalle sperimentazioni cliniche controllate con placebo e da casi post-marketing almeno possibilmente correlati a Cimzia sono elencate nella Tabella 1 riportata di seguito in base alla frequenza e alla classificazione per organi e sistemi. Le categorie di frequenza sono definite come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

**Tabella 1 Reazioni avverse in studi clinici e nel post-marketing**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazioni avverse</b>
Infezioni e infestazioni	Comune	infezioni batteriche (incluso ascesso), infezioni virali (inclusi herpes zoster, papillomavirus, influenza)
	Non comune	sepsi (inclusi insufficienza multi-organo, shock settico), tubercolosi (inclusa forma miliare, disseminata ed extrapolmonare), infezioni fungine (incluse le infezioni opportunistiche)
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Non comune	neoplasie maligne del sangue e del sistema linfatico (incluso linfoma e leucemia), tumori solidi, tumori della cute escluso melanoma, lesioni precancerose (inclusi leucoplachia orale, nevo melanocitico), tumori benigni e cisti (incluso papilloma della cute)
	Raro	tumori gastrointestinali, melanoma
	Non nota	carcinoma a cellule di Merkel*, sarcoma di Kaposi
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune	disturbi degli eosinofili, leucopenia (incluse neutropenia, linfopenia)
	Non comune	anemia, linfadenopatia, trombocitopenia, trombocitosi
	Raro	pancitopenia, splenomegalia, eritrocitosi, morfologia dei globuli bianchi anormale
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	vasculite, lupus eritematoso, ipersensibilità al farmaco (incluso shock anafilattico), disturbi allergici, autoanticorpo positivo
	Raro	edema angioneurotico, sarcoidosi, malattia da siero, pannicolite (incluso eritema nodoso), peggioramento dei sintomi di dermatomiosite**
Patologie endocrine	Raro	disturbi della tiroide
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non comune	squilibro elettrolitico, dislipidemia, disturbi dell'appetito, variazioni ponderali
	Raro	emosiderosi
Disturbi psichiatrici	Non comune	ansia e disturbi dell'umore (inclusi i sintomi associati)
	Raro	tentato suicidio, delirio, insufficienza mentale
Patologie del sistema nervoso	Comune	cefalee (inclusa emicrania), alterazioni sensoriali
	Non comune	neuropatie periferiche, capogiro, tremore
	Raro	crisi epilettica, infiammazione di nervo cranico, diminuzione della coordinazione o dell'equilibrio
	Non nota	sclerosi multipla*, sindrome Guillain-Barrè*
Patologie dell'occhio	Non comune	disturbi visivi (inclusa diminuzione della vista), infiammazione dell'occhio e della palpebra, disturbo della lacrimazione
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	tinnito, vertigine
Patologie cardiache	Non comune	cardiomiopatie (inclusa insufficienza cardiaca), disturbi ischemici delle arterie coronarie, aritmie (inclusa fibrillazione atriale), palpitazioni
	Raro	pericardite, blocco atrioventricolare

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazioni avverse</b>
Patologie vascolari	Comune	ipertensione
	Non comune	emorragia o sanguinamento (qualunque sede), ipercoagulazione (incluse tromboflebite, embolia polmonare), sincope, edema (incluso periferico, facciale), ecchimosi (inclusi ematoma, petecchie)
	Raro	accidenti cerebrovascolari, arteriosclerosi, fenomeno di Raynaud, livedo reticularis, teleangiectasia
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	asma e sintomi correlati, versamento e sintomi pleurici, congestione ed infiammazione del tratto respiratorio, tosse
	Raro	malattia interstiziale del polmone, polmonite
Patologie gastrointestinali	Comune	nausea
	Non comune	ascite, ulcera e perforazione gastrointestinale, infiammazione del tratto gastrointestinale (qualunque sede), stomatite, dispepsia, distensione dell'addome, secchezza orofaringea
	Raro	odinofagia, ipermotilità
Patologie epatobiliari	Comune	epatite (incluso aumento degli enzimi epatici)
	Non comune	epatopatia (inclusa cirrosi), colestasi, incremento della bilirubina ematica
	Raro	colecistiti
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	rash
	Non comune	alopecia, nuova insorgenza o peggioramento della psoriasi (inclusa la psoriasi pustolosa palmo plantare) e condizioni correlate, dermatite ed eczema, disturbo delle ghiandole sudoripare, ulcerazione cutanea, fotosensibilità, acne, alterazione del colore della cute, cute secca, patologie dell'unghia e del letto ungueale
	Raro	esfoliazione cutanea e desquamazione, condizioni bollose, anomalie della struttura del capello, sindrome di Stevens-Johnson**, eritema multiforme**, reazioni lichenoidi
Patologie del sistema muscolo-scheletrico, del tessuto connettivo ed osseo	Non comune	disturbi muscolari, aumento della creatina fosfochinasi ematica
Patologie renali e urinarie	Non comune	compromissione renale, ematuria, sintomi vescicali e uretrali
	Raro	nefropatia (inclusa nefrite)
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non comune	disturbi del ciclo mestruale e del sanguinamento uterino (tra cui amenorrea), disturbi alla mammella
	Raro	disfunzione sessuale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	piressia, dolore (qualunque sede), astenia, prurito (qualunque sede), reazioni in sede di iniezione
	Non comune	brividi, malattia simil-influenzale, alterazione della percezione della temperatura, sudorazioni notturne, vampate
	Raro	fistola (qualunque sede)
Esami diagnostici	Non comune	aumento della fosfatasi alcalina ematica, prolungamento del tempo di coagulazione
	Raro	aumento dell'acido urico ematico

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazioni avverse</b>
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Non comune	lesioni cutanee, guarigione incompleta

\* Questi eventi sono stati correlati alla classe degli antagonisti del TNF, ma l'incidenza con certolizumab pegol non è nota.

\*\* Questi eventi sono stati correlati alla classe degli antagonisti del TNF.

Le ulteriori reazioni avverse indicate di seguito sono state osservate non comunemente con Cimzia in altre indicazioni: stenosi ed ostruzione gastrointestinali, deterioramento della condizione fisica generale, aborto spontaneo e azoospermia.

#### Descrizione delle reazioni avverse selezionate

##### Infezioni

L'incidenza di nuovi casi di infezione negli studi nell'artrite reumatoide controllati con placebo è stata del 1,03 per paziente-anno per tutti i pazienti trattati con Cimzia e dello 0,92 per paziente-anno per i pazienti trattati con placebo. Le infezioni consistevano principalmente in infezioni delle vie aeree superiori, infezioni del tratto urinario, infezioni delle vie aeree inferiori e infezioni virali da herpes (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Negli studi nell'artrite reumatoide controllati con placebo si sono verificati un maggior numero di nuovi casi di infezione grave nei gruppi trattati con Cimzia (0,07 per paziente-anno, tutti i dosaggi) rispetto al gruppo placebo (0,02 per paziente-anno). Le infezioni gravi più frequenti comprendevano la polmonite, le infezioni tubercolari. Le infezioni gravi comprendevano anche le infezioni opportunistiche invasive (ad es. pneumocistosi, esofagiti fungine, nocardiosi e herpes zoster disseminato). Non vi è evidenza di un aumentato rischio di infezioni in caso di esposizione continuata nel tempo (vedere paragrafo 4.4).

Il tasso di incidenza dei nuovi casi di infezione nelle sperimentazioni cliniche controllate con placebo sulla psoriasi era pari a 1,37 per paziente-anno per tutti i pazienti trattati con Cimzia e 1,59 per paziente-anno per i pazienti trattati con placebo. Le infezioni includevano principalmente infezioni del tratto respiratorio superiore e infezioni virali (incluse le infezioni da herpes). L'incidenza di infezioni gravi era pari a 0,02 per paziente-anno nei pazienti trattati con Cimzia. Non sono state segnalate infezioni gravi nei pazienti trattati con placebo. Non sono emerse evidenze di un aumento del rischio di infezioni in seguito all'esposizione continuata nel tempo.

##### Neoplasie maligne e disordini linfoproliferativi

Escludendo il tumore non-melanoma della pelle, sono state osservate 121 neoplasie maligne, compresi 5 casi di linfoma, negli studi clinici con Cimzia nell'artrite reumatoide, in cui sono stati trattati 4.049 pazienti in totale, corrispondenti a 9.277 pazienti-anno. Negli studi clinici con Cimzia nell'artrite reumatoide si sono verificati casi di linfoma con un'incidenza pari a 0,05 per 100 pazienti-anno e casi di melanoma con una incidenza pari a 0,08 per 100 pazienti-anno (vedere paragrafo 4.4). Un caso di linfoma è stato osservato anche nello studio clinico di fase III nell'artrite psoriasica.

Ad esclusione del tumore della pelle non melanoma, 11 neoplasie maligne, incluso 1 caso di linfoma, sono state osservate nelle sperimentazioni cliniche sull'uso di Cimzia nella psoriasi, nelle quali sono stati trattati 1112 pazienti, corrispondenti a 2300 pazienti-anno.

##### Autoimmunità

Negli studi pivotal nell'artrite reumatoide, dei soggetti che erano ANA negativi al basale, il 16,7% di quelli trattati con Cimzia ha sviluppato un titolo di ANA positivo rispetto al 12,0% dei soggetti nel gruppo placebo. Dei soggetti che erano negativi per gli anticorpi anti-dsDNA al basale, il 2,2% di quelli trattati con Cimzia ha sviluppato un titolo positivo di anticorpi anti-dsDNA rispetto all'1,0% di soggetti nel gruppo placebo. Sia negli studi clinici controllati con placebo che in quelli di follow-up in aperto nell'artrite reumatoide, casi di sindrome simil-lupus sono stati riportati con frequenza non comune. Sono state riportate rare segnalazioni di altre condizioni immuno-mediate; la relazione

causale con Cimzia non è nota. L'impatto di un trattamento a lungo termine con Cimzia sullo sviluppo di patologie autoimmuni è sconosciuto.

#### Reazioni in sede di iniezione

Negli studi clinici controllati con placebo nell'artrite reumatoide il 5,8% dei pazienti trattati con Cimzia ha sviluppato reazioni in sede di iniezione quali eritema, prurito, ematomi, dolore, gonfiore, contusione, in confronto con il 4,8% dei pazienti che avevano ricevuto placebo. Nell'1,5% dei pazienti trattati con Cimzia è stato osservato dolore in sede di iniezione, senza che alcun caso abbia indotto al ritiro dallo studio.

#### Aumenti della creatinfosfochinasi

La frequenza degli aumenti della creatinfosfochinasi (CPK) è stata generalmente più alta nei pazienti con spondiloartrite assiale (axSpA) rispetto alla popolazione con artrite reumatoide. La frequenza era aumentata sia nei pazienti trattati con placebo (2,8% vs 0,4% rispettivamente nella popolazione con spondiloartrite assiale e con artrite reumatoide) sia nei pazienti trattati con Cimzia (4,7% vs 0,8% rispettivamente nella popolazione con spondiloartrite assiale e con artrite reumatoide). Nello studio condotto nella spondiloartrite assiale, gli aumenti della CPK sono stati per la maggior parte da lievi a moderati, di natura transitoria e di significato clinico sconosciuto e nessun caso ha portato all'interruzione del trattamento.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## **4.9 Sovradosaggio**

Durante gli studi clinici nell'artrite reumatoide non è stata osservata alcuna tossicità dose-limitante. Sono state somministrate dosi multiple fino a 800 mg per via sottocutanea e fino a 20 mg/kg per via endovenosa. In casi di sovradosaggio si raccomanda un attento monitoraggio del paziente per qualsiasi effetto o reazione avversa e l'inizio immediato di un appropriato trattamento sintomatico.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, inibitori del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF $\alpha$ ), codice ATC: L04AB05

#### Meccanismo d'azione

Cimzia ha un'alta affinità per il TNF $\alpha$  umano e lo lega con una costante di dissociazione (Kd) di 90 pM. Il TNF $\alpha$  è una citochina chiave pro-infiammatoria con un ruolo centrale nei processi infiammatori. Cimzia neutralizza selettivamente il TNF $\alpha$  (IC90 di 4 ng/ml per l'inibizione del TNF $\alpha$  umano nel test di citotossicità *in vitro* sulla linea cellulare di fibrosarcoma murino L929) ma non neutralizza la linfofossina  $\alpha$  (TNF $\beta$ ).

Cimzia ha mostrato di neutralizzare in maniera dose-dipendente il TNF $\alpha$  umano, sia nella sua forma solubile che in quella associata alla membrana cellulare. L'incubazione di monociti con Cimzia ha dato luogo ad un'inibizione dose dipendente del TNF $\alpha$  indotto dal lipopolisaccaride (LPS) e della produzione di IL1 $\beta$  nei monociti umani.

Cimzia non contiene il frammento cristallizzabile (Fc), che è normalmente presente in un anticorpo completo, e quindi non fissa il complemento né causa citotossicità cellulo-mediata anticorpo-

dipendente *in vitro*. Non induce apoptosi *in vitro* in monociti o linfociti derivanti dal sangue periferico umano, o degranolazione dei neutrofilii.

## Efficacia clinica

### Artrite reumatoide

L'efficacia e la sicurezza di Cimzia sono state valutate in due studi clinici randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, in pazienti di età  $\geq 18$  anni con artrite reumatoide attiva diagnosticata secondo i criteri dell'*American College of Rheumatology* (ACR): RA-I (RAPID 1) e RA-II (RAPID 2). I pazienti avevano ciascuno almeno 9 articolazioni tumefatte e dolenti e un'artrite reumatoide attiva da almeno 6 mesi prima del basale. In entrambi gli studi, Cimzia è stato somministrato per via sottocutanea, in combinazione con MTX per via orale, per un minimo di sei mesi alla dose stabile di almeno 10 mg alla settimana per due mesi in entrambi gli studi. Non vi è esperienza con Cimzia in combinazione con DMARDs diversi da MTX.

L'efficacia e la sicurezza di Cimzia in pazienti adulti affetti da artrite reumatoide attiva e mai trattati con alcun DMARD (DMARD-naïve) sono state valutate in uno studio clinico randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco (C-EARLY). Nello studio C-EARLY i pazienti erano di età  $\geq 18$  anni, avevano ciascuno almeno 4 articolazioni tumefatte e dolenti e dovevano avere una diagnosi di artrite reumatoide attiva e progressiva di grado da moderato a grave da non più di un anno (secondo i criteri di classificazione dell'ACR/European League Against Rheumatism (EULAR) del 2010). Alla visita basale, i pazienti avevano ricevuto la diagnosi mediamente da 2,9 mesi ed erano DMARD-naïve (incluso MTX). Per entrambi i bracci Cimzia e placebo, MTX è stato iniziato a partire dalla settimana 0 (10 mg/settimana), titolato fino alla dose massima tollerata entro la settimana 8 (dosi consentite, minimo 15 mg/settimana, massimo 25 mg/settimana) e mantenuto per la durata dello studio (la dose media di MTX dopo la settimana 8 per placebo e Cimzia è stata di 22,3 mg/settimana e 21,1 mg/settimana, rispettivamente).

**Tabella 2** Descrizione degli studi clinici

Numero dello studio	Numero di pazienti	Regime posologico attivo	Obiettivi dello studio
RA-I (52 settimane)	982	400 mg (alle settimane 0, 2 e 4) con MTX  200 mg o 400 mg ogni 2 settimane con MTX	Valutazione per il trattamento di segni e sintomi ed inibizione del danno strutturale. Endpoint co-primari: ACR 20 alla settimana 24 e variazione del mTSS rispetto al basale alla settimana 52
RA-I (24 settimane)	619	400 mg (alle settimane 0, 2 e 4) con MTX  200 mg o 400 mg ogni 2 settimane con MTX	Valutazione per il trattamento di segni e sintomi ed inibizione del danno strutturale. Endpoint primario: ACR 20 alla settimana 24
C-EARLY (fino a 52 settimane)	879	400 mg (alle settimane 0, 2 e 4) con MTX  200 mg ogni 2 settimane con MTX	Valutazione per il trattamento di segni e sintomi ed inibizione del danno strutturale nei pazienti DMARD-naïve. Endpoint primario: proporzione di pazienti in remissione prolungata* alla settimana 52

mTSS: punteggio totale di Sharp-modificato (*modified Total Sharp Score*)

\* La remissione prolungata alla settimana 52 è definita come DAS28[ESR]  $< 2,6$  alla settimana 40 e alla settimana 52.

### *Segni e sintomi*

I risultati degli studi clinici RA-I e RA-II sono mostrati nella Tabella 3. Risposte ACR 20 e ACR 50 significativamente maggiori dal punto di vista statistico rispetto al placebo, sono state

raggiunte a partire dalla settimana 1 e dalla settimana 2 rispettivamente, in entrambi gli studi clinici. Le risposte sono state mantenute fino alle settimane 52 (RA-I) e 24 (RA-II). Dei 783 pazienti inizialmente randomizzati al trattamento attivo nello studio RA-I, 508 hanno completato 52 settimane di trattamento controllato con placebo e hanno proseguito con lo studio di estensione in aperto. Di questi, 427 hanno completato 2 anni di follow-up in aperto e sono stati quindi esposti a Cimzia per un totale complessivo di 148 settimane. Il tasso di risposta ACR 20 osservato a questo tempo è stato del 91%. Anche la riduzione (RA-I) di DAS28 (ESR) rispetto al basale è stata significativamente maggiore ( $p < 0,001$ ) alla settimana 52 (RA-I) e alla settimana 24 (RA-II) rispetto al placebo e mantenuta nel corso di 2 anni nello studio di estensione in aperto di RA-I.

**Tabella 3 Risposta ACR negli studi clinici RA-I e RA-II**

Risposta	Studio RA-I Combinazione con metotrexato (24 e 52 settimane)		Studio RA-II Combinazione con metotrexato (24 settimane)	
	Placebo + MTX N=199	Cimzia 200 mg + MTX ogni 2 settimane N=393	Placebo + MTX N=127	Cimzia 200 mg + MTX ogni 2 settimane N=246
<b>ACR 20</b>				
Settimana 24	14%	59%**	9%	57%**
Settimana 52	13%	53%**	N/A	N/A
<b>ACR 50</b>				
Settimana 24	8%	37%**	3%	33%**
Settimana 52	8%	38%**	N/A	N/A
<b>ACR 70</b>				
Settimana 24	3%	21%**	1%	16%*
Settimana 52	4%	21%**	N/A	N/A
Risposta clinica rilevante <sup>a</sup>	1%	13%**		

Cimzia vs placebo : \*  $p < 0,01$ , \*\*  $p < 0,001$

<sup>a</sup> La risposta clinica rilevante è definita come il raggiungimento della risposta ACR 70 ad ogni valutazione durante un periodo continuo di 6 mesi

I valori di p del test di Wald sono stimati per il confronto fra trattamenti utilizzando la regressione logistica con fattori per trattamento e regione.

La percentuale di risposta si basa sul numero di soggetti che forniscono dati (n), che può differire da N, a quell'endpoint ed a quel tempo.

Lo studio C-EARLY ha raggiunto gli endpoint primari e i principali endpoint secondari. I risultati più importanti dello studio sono presentati nella Tabella 4.

**Tabella 4: Studio C-EARLY: percentuale di pazienti in remissione prolungata ed in prolungata bassa attività di malattia alla settimana 52**

Risposta	Placebo + MTX N=213	Cimzia 200 mg + MTX N=655
<b>Remissione prolungata*</b> (DAS28(ESR) <2,6 alla settimana 40 e alla settimana 52)	15,0%	28,9%**
<b>Prolungata bassa attività di malattia</b> (DAS28(ESR) ≤3,2 alla settimana 40 e alla settimana 52)	28,6%	43,8%**

\*Endpoint primario dello studio C-EARLY (fino a 52 settimane)

Full Analysis Set, imputazione dei valori mancanti come non-responder

\*\* Cimzia+MTX vs placebo+MTX:  $p < 0,001$

il valore di p è stato stimato dal modello di regressione logistica con fattori per trattamento, regione e tempo dalla diagnosi di AR al basale ( $\leq 4$  mesi vs  $> 4$  mesi)

I pazienti nel gruppo Cimzia+MTX hanno mostrato una maggiore riduzione nel DAS28(ESR) rispetto al basale in confronto con quelli del gruppo placebo+MTX, osservata già dalla settimana 2 e proseguita fino alla settimana 52 ( $p < 0,001$  a ciascuna visita). Valutazioni su remissione (DAS28(ESR)  $< 2,6$ ), stato di bassa attività di malattia (DAS28(ESR)  $\leq 3,2$ ), ACR50 e ACR70 per visita hanno dimostrato che il trattamento con Cimzia+MTX determina risposte più veloci e percentuali maggiori di risposta rispetto al trattamento con placebo+MTX. Questi risultati sono stati mantenuti nel corso delle 52 settimane di trattamento nei soggetti DMARDs-naïve.

#### Risposta radiografica

Nello studio clinico RA-I il danno strutturale articolare è stato valutato radiograficamente ed espresso come variazione del mTSS e dei suoi componenti, il punteggio di erosione e il punteggio di restringimento dello spazio articolare (JSN *joint space narrowing*), rispetto al basale alla settimana 52. I pazienti trattati con Cimzia hanno dimostrato una progressione radiografica significativamente inferiore alla settimana 24 e alla settimana 52 rispetto ai pazienti che ricevevano placebo (vedere tabella 5). Nel gruppo placebo, il 52% dei pazienti non ha mostrato progressione radiografica ( $mTSS \leq 0,0$ ) alla settimana 52, rispetto al 69% nel gruppo trattato con Cimzia 200 mg.

**Tabella 5 Cambiamenti in 12 mesi in RA-I**

	<b>Placebo + MTX N=199 Media (Deviazione Standard)</b>	<b>Cimzia 200 mg + MTX N=393 Media (Deviazione Standard)</b>	<b>Cimzia 200 mg + MTX – Placebo + MTX Differenza della media</b>
<b>mTSS</b>			
Settimana 52	2,8 (7,8)	0,4 (5,7)	-2,4
<b>Punteggio di erosione</b>			
Settimana 52	1,5 (4,3)	0,1 (2,5)	-1,4
<b>Punteggio di JSN</b>			
Settimana 52	1,4 (5,0)	0,4 (4,2)	-1,0

$p < 0,001$  sia per mTSS che per il punteggio di erosione e  $p \leq 0,01$  per il punteggio JSN. Un'analisi di covarianza (ANCOVA) è stata adattata al cambiamento, categorizzato rispetto al basale per ciascuna misurazione, con regione e trattamento come fattori ed il basale di categoria come covariata.

Dei 783 pazienti inizialmente randomizzati al trattamento attivo nello studio RA-I, 508 hanno completato 52 settimane di trattamento controllato con placebo e hanno proseguito con lo studio di estensione in aperto. In un sottogruppo di 449 di questi pazienti, che avevano completato almeno due anni di trattamento con Cimzia (RA-I e studio di estensione in aperto) e che avevano dati valutabili a 2 anni, è stato dimostrato che l'inibizione della progressione del danno strutturale veniva mantenuta.

Nello studio C-EARLY, Cimzia+MTX ha inibito la progressione radiografica rispetto a placebo+MTX alla settimana 52 (vedere tabella 6). Nel gruppo placebo+MTX, il 49,7% di pazienti non ha mostrato progressione radiografica (variazione nel mTSS  $\leq 0,5$ ) alla settimana 52 rispetto al 70,3% nel gruppo Cimzia+MTX ( $p < 0,001$ ).

**Tabella 6** Variazione radiografica alla settimana 52 nello studio C-EARLY

	<b>Placebo + MTX</b> N= 163 Media (Deviazione Standard)	<b>Cimzia 200 mg + MTX</b> N= 528 Media (Deviazione Standard)	<b>Cimzia 200 mg + MTX – Placebo + MTX</b> Differenza*
<b>mTSS</b> Settimana 52	1,8 (4,3)	0,2 (3,2)**	-0,978 (-1,005; -0,500)
<b>Punteggio di erosione</b> Settimana 52	1,1 (3,0)	0,1 (2,1)**	-0,500 (-0,508; -0,366)
<b>Punteggio di JSN</b> Settimana 52	0,7 (2,3)	0,1 (1,7)**	0,000 (0,000; 0,000)

Insieme radiografico con estrapolazione lineare.

\* Stima Hodges-Lehmann della variazione e intervallo di confidenza asintotico (Moses) per il 95%

\*\* Cimzia+MTX vs placebo+MTX  $p < 0,001$ . Il P value è stato stimato mediante un modello ANCOVA sui ranghi con il trattamento, la regione, il tempo dalla diagnosi di AR alla visita basale ( $\leq 4$  mesi vs  $> 4$  mesi) come fattori e il rango “visita basale” come covariata.

#### *Risposta in termini di funzionalità fisica ed esiti relativi allo stato di salute*

Negli studi clinici RA-I e RA-II i pazienti trattati con Cimzia hanno riportato miglioramenti significativi della loro funzionalità fisica, secondo la valutazione effettuata tramite il questionario di valutazione dello stato di salute – indice di disabilità (*Health Assessment Questionnaire – Disability Index*, HAQ-DI), e della stanchezza (affaticamento) come riportato dalla scala di valutazione della stanchezza (*Fatigue Assessment Scale*, FAS) dalla settimana 1 e fino alla fine degli studi in confronto con placebo. In entrambi gli studi clinici, i pazienti trattati con Cimzia hanno riportato miglioramenti significativamente maggiori negli indici sintetici di salute fisica e mentale (*Physical and Mental Component Summaries SF-36*) e nei punteggi di tutti i domini. I miglioramenti della funzionalità fisica e della qualità di vita correlata allo stato di salute sono stati mantenuti per 2 anni nello studio di estensione in aperto di RA-I.

I pazienti trattati con Cimzia hanno riportato miglioramenti statisticamente significativi nella valutazione della produttività lavorativa (*Work Productivity Survey*), in confronto con placebo.

Nello studio C-EARLY, i pazienti trattati con Cimzia+MTX hanno riportato miglioramenti significativi nel dolore valutato tramite il *Patient Assessment of Arthritis Pain* (PAAP) rispetto a quelli trattati con placebo+MTX alla settimana 52, - 48,5 vs - 44,0 (least square mean) ( $p < 0,05$ ).

#### *Studio clinico DoseFlex*

L'efficacia e la sicurezza di 2 regimi posologici (200 mg ogni 2 settimane e 400 mg ogni 4 settimane) di Cimzia verso placebo sono state valutate in uno studio clinico, condotto in pazienti adulti con artrite reumatoide attiva diagnosticata secondo i criteri ACR e che avevano avuto una risposta inadeguata al metotrexato, con una fase iniziale in aperto di 18 settimane e una fase randomizzata in doppio cieco della durata di 16 settimane, controllata vs placebo.

I pazienti hanno ricevuto le dosi di carico di 400 mg di Cimzia alle settimane 0, 2 e 4 seguite da 200 mg di Cimzia ogni 2 settimane durante il periodo iniziale in aperto. I pazienti che hanno risposto al trattamento (ACR 20 raggiunta) alla settimana 16 sono stati randomizzati alla settimana 18 a 200 mg di Cimzia ogni 2 settimane, a 400 mg di Cimzia ogni 4 settimane o a placebo in combinazione con metotrexato per ulteriori 16 settimane (durata totale dello studio: 34 settimane). Questi 3 gruppi sono risultati ben bilanciati relativamente alla risposta clinica conseguente al periodo iniziale di trattamento attivo (ACR 20: 83-84% alla settimana 18).

L'endpoint primario dello studio era il tasso di risposta ACR20 alla settimana 34. I risultati alla settimana 34 sono mostrati in Tabella 7. Entrambi i regimi posologici di Cimzia hanno mostrato una risposta clinica prolungata che è risultata statisticamente significativa rispetto a quella osservata con

placebo alla settimana 34. L'endpoint ACR 20 è stato raggiunto in entrambi i gruppi trattati con Cimzia 200 mg ogni 2 settimane e 400 mg ogni 4 settimane.

**Tabella 7 Risposta ACR alla settimana 34 nello studio clinico DoseFlex**

Regime di trattamento dalla settimana 0 alla 16	Cimzia 400 mg + MTX alla settimana 0, 2 e 4, seguito da Cimzia 200 mg + MTX ogni 2 settimane		
Regime di trattamento randomizzato, in doppio cieco dalla settimana 18 alla 34	Placebo + MTX N=69	Cimzia 200 mg + MTX ogni 2 settimane N=70	Cimzia 400 mg + MTX ogni 4 settimane N=69
<b>ACR 20</b> valore di p*	45% N/A	67% 0,009	65% 0,017
<b>ACR 50</b> valore di p*	30% N/A	50% 0,020	52% 0,010
<b>ACR 70</b> valore di p*	16% N/A	30% 0,052	38% 0,005

N/A: Non Applicabile

\*I valori di p del test di Wald per il confronto tra Cimzia 200 mg vs placebo e Cimzia 400 mg vs placebo sono stimati utilizzando il modello di regressione logistica con fattori per trattamento.

Spondiloartrite assiale (sottopopolazioni con spondiloartrite assiale non radiografica e spondilite anchilosante)

AS001

L'efficacia e la sicurezza di Cimzia sono state valutate in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo (AS001) in 325 pazienti con età  $\geq 18$  anni con insorgenza di spondiloartrite assiale attiva da almeno 3 mesi, come definito dai criteri di classificazione della spondiloartrite assiale (*Assessment of Spondyloarthritis International Society, ASAS*). La popolazione complessiva con spondiloartrite assiale includeva sottopopolazioni con e senza (spondiloartrite assiale non radiografica) evidenza radiografica di spondilite anchilosante (SA) (nota anche come spondiloartrite assiale radiografica). I pazienti avevano malattia in fase attiva definita come indice Bath dell'attività patologica della spondilite anchilosante (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI*)  $\geq 4$ , dal dolore spinale  $\geq 4$  su scala numerica (*Numerical Rating Scale, NRS*) da 0 a 10 e aumentata proteina-C reattiva (PCR) o evidenza di presenza di sacroileite alla Risonanza Magnetica per Immagini (RMI). I pazienti dovevano essere intolleranti o aver avuto una risposta inadeguata ad almeno un FANS. Complessivamente il 16% dei pazienti ha avuto una precedente esposizione ad un'antagonista del TNF. I pazienti sono stati trattati con una dose di carico di Cimzia di 400 mg alle settimane 0, 2 e 4 (per entrambi i bracci di trattamento) o di placebo seguita da 200 mg di Cimzia ogni 2 settimane oppure da 400 mg di Cimzia ogni 4 settimane oppure da placebo. L'87,7% dei pazienti ha ricevuto un trattamento concomitante con FANS. L'endpoint primario di efficacia è stato il tasso di risposta ASAS20 alla settimana 12.

Il periodo dello studio di 24 settimane in doppio cieco controllato verso placebo, è stato seguito da un periodo di trattamento di altre 24 settimane in cieco rispetto alla dose ed un periodo di trattamento in aperto di 156 settimane. La durata massima dello studio è stata di 204 settimane. Tutti i pazienti hanno ricevuto Cimzia in entrambi i periodi di follow-up in doppio cieco rispetto alla dose e in aperto. Un totale di 199 pazienti (61,2% di pazienti randomizzati) ha completato lo studio fino alla settimana 204.

*Risultati principali di efficacia*

Nello studio clinico AS001 le risposte ASAS20 alla settimana 12 sono state ottenute dal 58% dei pazienti che ha ricevuto Cimzia 200 mg ogni 2 settimane e dal 64% di pazienti che ha ricevuto Cimzia 400 mg ogni 4 settimane rispetto al 38% dei pazienti che ha ricevuto placebo ( $p < 0,01$ ). Nella popolazione totale la percentuale di pazienti ASAS20 che ha risposto al trattamento è stata clinicamente rilevante e significativamente più alta nei gruppi di trattamento con Cimzia 200 mg ogni 2 settimane e con Cimzia 400 mg ogni 4 settimane rispetto al gruppo placebo, ad ogni visita dalla

settimana 1 alla settimana 24 ( $p \leq 0,001$  ad ogni visita). Alle settimane 12 e 24, la percentuale di soggetti con una risposta ASAS40 era maggiore nei gruppi trattati con Cimzia rispetto a placebo.

Sono stati ottenuti risultati simili in entrambe le sottopopolazioni: spondilite anchilosante e spondiloartrite assiale non radiografica. Nelle donne, le risposte ASAS20 non sono state diverse, in modo statisticamente significativo, da quelle osservate con placebo fino a dopo la settimana 12.

I miglioramenti nell'ASAS5/6, nella remissione parziale e nel BASDAI-50 sono stati statisticamente significativi alla settimana 12 e alla settimana 24 e si sono mantenuti fino alla settimana 48 sia nella popolazione complessiva che nelle sottopopolazioni. I risultati principali di efficacia dello studio clinico AS001 sono mostrati nella tabella 8.

Fra i pazienti rimasti nello studio, i miglioramenti sono stati mantenuti fino alla settimana 204 in tutti i risultati principali di efficacia sopramenzionati, sia nella popolazione complessiva che nelle sottopopolazioni.

**Tabella 8 Risultati principali di efficacia nello studio clinico AS001 (percentuale di pazienti)**

Parametri	Spondilite anchilosante		Spondiloartrite assiale non radiografica		Spondiloartrite assiale Popolazione complessiva	
	a. Placebo N=57	b. Cimzia tutti i regimi posologici <sup>(a)</sup> N=121	c. Placebo N=50	d. Cimzia tutti i regimi posologici <sup>(a)</sup> N=97	Placebo N=107	Cimzia tutti i regimi posologici <sup>(a)</sup> N=218
<b>ASAS20<sup>(b,c)</sup></b>						
Settimana 12	37%	60%*	40%	61%*	38%	61%**
Settimana 24	33%	69%**	24%	68%**	29%	68%**
<b>ASAS40<sup>(c,d)</sup></b>						
Settimana 12	19%	45%**	16%	47%**	18%	46%**
Settimana 24	16%	53%**	14%	51%**	15%	52%**
<b>ASAS 5/6<sup>(c,d)</sup></b>						
Settimana 12	9%	42%**	8%	44%**	8%	43%**
Settimana 24	5%	40%**	4%	45%**	5%	42%**
<b>Remissione parziale<sup>(c,d)</sup></b>						
Settimana 12	2%	20%**	6%	29%**	4%	24%**
Settimana 24	7%	28%**	10%	33%**	9%	30%**
<b>BASDAI 50<sup>(c,d)</sup></b>						
Settimana 12	11%	41%**	16%	49%**	13%	45%**
Settimana 24	16%	49%**	20%	57%**	18%	52%**

(a) Cimzia tutti i regimi posologici = dati derivanti dal trattamento con Cimzia 200 mg somministrato ogni 2 settimane preceduto da una dose di carico di 400 mg alle settimane 0, 2 e 4 e dal trattamento con Cimzia 400 mg somministrato ogni 4 settimane preceduto da una dose di carico di 400 mg alle settimane 0, 2 e 4

(b) I risultati derivano dall'insieme randomizzato

(c) I valori di p del test di Wald sono stimati per il confronto fra trattamenti utilizzando la regressione logistica con fattori per trattamento e regione.

(d) Full Analysis Set

NA = non disponibile

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

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

#### Mobilità spinale

La mobilità spinale è stata valutata nella fase in doppio cieco controllato verso placebo, utilizzando l'indice metrologico BASMI (*Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*) a diversi intervalli di

tempo: al basale, alla settimana 12 ed alla settimana 24. Differenze clinicamente e statisticamente significative sono state dimostrate ad ogni visita successiva al basale nei pazienti trattati con Cimzia rispetto a quelli trattati con placebo. La differenza rispetto al placebo tendeva ad essere maggiore nei pazienti con spondiloartrite assiale non radiografica rispetto alla sottopopolazione con spondilite anchilosante. Tale differenza può essere dovuta ad un minor danno cronico strutturale nei pazienti con spondiloartrite assiale non radiografica.

Per i pazienti rimasti nello studio, il miglioramento del punteggio lineare BASMI, raggiunto alla settimana 24, è stato mantenuto fino alla settimana 204.

#### *Risposta in termini di funzionalità fisica ed esiti relativi allo stato di salute*

Nello studio clinico AS001, i pazienti trattati con Cimzia hanno riportato, rispetto al placebo, miglioramenti significativi in termini di funzionalità fisica, valutata tramite il BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*), e in termini di dolore, valutato tramite le scale di dolore lombare (*Total and Nocturnal Back Pain NRS*). I pazienti trattati con Cimzia hanno riportato, rispetto al placebo, miglioramenti significativi in termini di stanchezza (affaticamento) come riportato dalla voce affaticamento nel BASDAI e nella qualità della vita correlata allo stato di salute misurato con il QoL (ASQoL) per la spondilite anchilosante e gli indici sintetici di salute fisica e mentale (SF-36 Physical and Mental Component Summaries) e nei punteggi di tutti i domini. I pazienti trattati con Cimzia, rispetto a quelli trattati con placebo, hanno riportato miglioramenti significativi nella produttività, correlata alla spondiloartrite assiale, sia in ambito lavorativo che domestico, come riportato nel *Work Productivity Survey*.

Per i pazienti rimasti nello studio, i miglioramenti sono stati ampiamente mantenuti fino alla settimana 204 in tutti gli esiti sopramenzionati.

#### *Inibizione dell'infiammazione alla Risonanza Magnetica per Immagini (RMI)*

In un sottostudio di diagnostica per immagini che ha incluso 153 pazienti, i segni dell'infiammazione sono stati valutati mediante la Risonanza Magnetica per Immagini (RMI) alla settimana 12 ed espressi come variazione rispetto al basale nel punteggio SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) per le articolazioni sacro iliache e nel punteggio ASspiMRI-a con modifiche Berlino della colonna vertebrale.

Nei pazienti trattati con Cimzia (tutti i gruppi di dosaggio) è stata osservata alla settimana 12 un' inibizione significativa dei segni infiammatori delle articolazioni sacro iliache e della colonna vertebrale, sia nella popolazione complessiva con spondiloartrite assiale che nelle sottopopolazioni con spondilite anchilosante e spondiloartrite assiale non radiografica.

Per i pazienti rimasti nello studio, che erano stati valutati sia al basale che alla settimana 204, l'inibizione dei segni infiammatori delle articolazioni sacro-iliache (n=72) e della colonna vertebrale (n=82), è stata ampiamente mantenuta fino alla settimana 204 sia nella popolazione complessiva con spondiloartrite assiale che nelle sottopopolazioni con spondilite anchilosante e spondilite assiale non radiografica.

#### C-OPTIMISE

L'efficacia e la sicurezza della riduzione della dose e della sospensione del trattamento in pazienti in remissione prolungata sono state valutate in pazienti adulti (età compresa fra 18 e 45 anni) con axSpA attiva (durata dei sintomi inferiore a 5 anni), un punteggio ASDAS  $\geq 2,1$  (e criteri di inclusione della malattia simili a quelli dello studio AS001) e risposta inadeguata ad almeno 2 FANS o intolleranza a o controindicazioni per i FANS. Fra i pazienti vi erano anche le sottopopolazioni AS e nr-axSpA; i pazienti sono stati arruolati per un periodo iniziale di 48 settimane in aperto (Parte A) durante il quale tutti hanno assunto 3 dosi di carico di Cimzia 400 mg alle settimane 0, 2 e 4, e successivamente Cimzia 200 mg ogni 2 settimane dalla settimana 6 alla 46.

I pazienti che hanno raggiunto una remissione prolungata (definita come malattia inattiva [ASDAS<1,3] per un periodo di almeno 12 settimane), mantenuta fino alla settimana 48, sono stati randomizzati per la Parte B e hanno ricevuto Cimzia 200 mg ogni 2 settimane (N=104), Cimzia 200 mg ogni 4 settimane (riduzione della dose, N=105) oppure placebo (sospensione del trattamento, N=104) per 48 settimane.

La variabile di efficacia principale è stata la percentuale di pazienti che non hanno manifestato riacutizzazioni durante la Parte B.

Ai pazienti che hanno manifestato riacutizzazioni nella Parte B, vale a dire coloro che hanno registrato un punteggio ASDAS  $\geq 2,1$  in 2 visite consecutive o un ASDAS  $>3,5$  in qualsiasi visita nella Parte B, è stato somministrato un trattamento "di fuga" con Cimzia 200 mg ogni 2 settimane per almeno 12 settimane (con una dose di carico di Cimzia 400 mg alle settimane 0, 2 e 4 per i pazienti trattati con placebo).

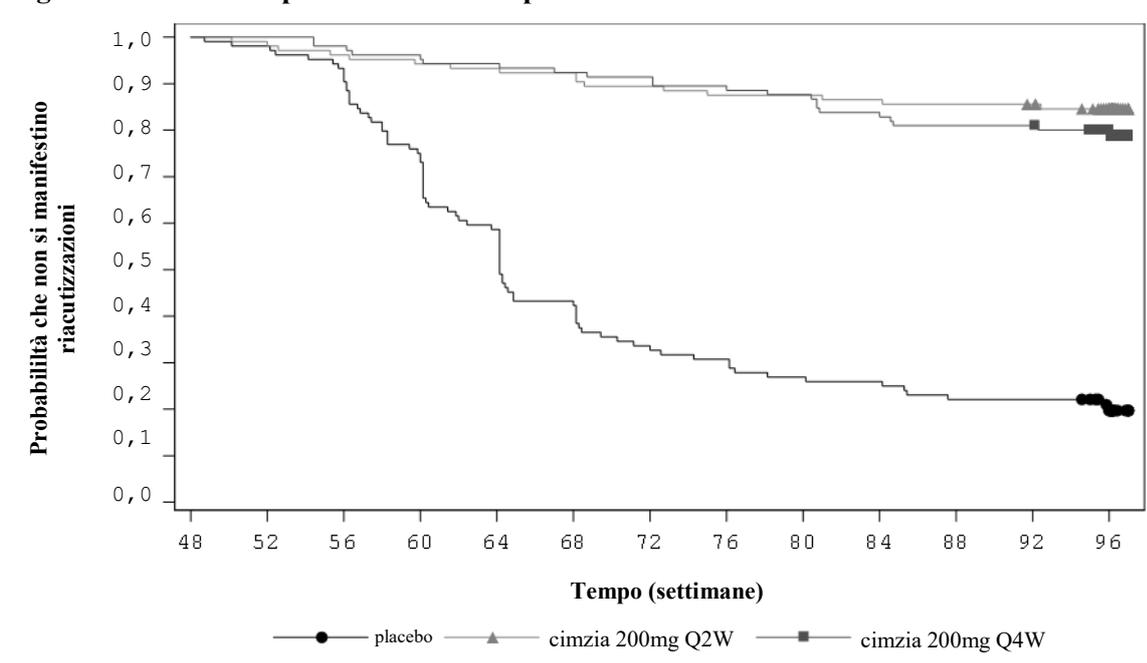
#### Risposta clinica

La percentuale di pazienti che hanno raggiunto una remissione prolungata alla settimana 48 nella Parte A è stata del 43,9% per tutta la popolazione axSpA ed è stata simile nelle sottopopolazioni nr-axSpA (45,3%) e AS (42,8%).

Fra i pazienti randomizzati nella Parte B (N=313), una percentuale di pazienti più ampia e statisticamente significativa ( $p < 0,001$ , NRI) non ha manifestato riacutizzazioni continuando il trattamento con Cimzia 200 mg ogni 2 settimane (83,7%) oppure Cimzia 200 mg ogni 4 settimane (79,0%) rispetto alla sospensione del trattamento (20,2%).

La differenza del tempo all'a riacutizzazione fra il gruppo di sospensione del trattamento e uno dei gruppi di trattamento con Cimzia è risultata clinicamente e statisticamente significativa ( $p < 0,001$  per ciascun confronto). Nel gruppo placebo, le riacutizzazioni sono iniziate circa 8 settimane dopo la sospensione di Cimzia, e la maggior parte di esse si è verificata entro 24 settimane dalla sospensione del trattamento (Figura 1).

**Figura 1 Curva di Kaplan-Meier del tempo alla riacutizzazione**



È stato adottato il metodo non-responder imputation (NRI); i risultati si riferiscono alla popolazione randomizzata  
Nota: il tempo alla riacutizzazione è definito come tempo dalla data della randomizzazione alla data della riacutizzazione. Per i partecipanti allo studio che non hanno manifestato riacutizzazioni, tale tempo è stato censurato alla data della visita della settimana 96.  
Il grafico di Kaplan-Meier è stato troncato alla settimana 97 allorché  $<5\%$  dei partecipanti era ancora nello studio.

I risultati della Parte B sono riportati nella Tabella 9.

**Tabella 9 Mantenimento della risposta clinica nella Parte B alla settimana 96**

<b>Endpoint</b>	<b>Placebo (sospensione del trattamento) N=104</b>	<b>CIMZIA 200 mg ogni 2 settimane N=104</b>	<b>CIMZIA 200 mg ogni 4 settimane N=105</b>
<b>ASDAS-MI, n (%)<sup>1</sup></b>			
Basale Parte B (settimana 48)	84 (80,8)	90 (86,5)	89 (84,8)
Settimana 96	11 (10,6)	70 (67,3)*	61 (58,1)*
<b>ASDAS40, n (%)<sup>1</sup></b>			
Basale Parte B (settimana 48)	101 (97,1)	103 (99,0)	101 (96,2)
Settimana 96	22 (21,2)	88 (84,6)*	77 (73,3)*
<b>Variazione BASDAI rispetto al basale Parte B (settimana 48), media degli LS (SE)<sup>2</sup></b>			
Settimana 96	3,02 (0,226)	0,56 (0,176)*	0,78 (0,176)*
<b>Variazione ASDAS rispetto al basale Parte B (settimana 48), media degli LS (SE)<sup>2</sup></b>			
Settimana 96	1,66 (0,110)	0,24 (0,077)*	0,45 (0,077)*

<sup>1</sup> È stato adottato il metodo non-responder imputation (NRI); i risultati si riferiscono alla popolazione randomizzata

<sup>2</sup> È stato adottato il modello misto con misurazioni ripetute (MMRM); i risultati si riferiscono alla popolazione randomizzata

ASDAS-MI: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score-Major Improvement ; ASAS Assessment of Spondyloarthritis international Society; ASAS40: criteri di risposta ASAS40%; SE: standard error;

Nota: l' ASDAS Major Improvement è definito come riduzione  $\geq 2,0$  rispetto al basale.

Nota: il basale della Parte A è stato utilizzato come riferimento per definire le variabili del miglioramento clinico e dell'ASAS.

\* p <0,001 nominale, CIMZIA vs placebo

#### *Inibizione dell'infiammazione nella risonanza magnetica per immagini (RMI)*

Nella Parte B, i segni di infiammazione sono stati valutati mediante RMI alle settimane 48 e 96, ed espressi come variazione rispetto al basale nel punteggio SIJ SPARCC e ASSpiMRI-a score con modifiche Berlino. I pazienti risultati in remissione prolungata alla settimana 48 presentavano un livello d'infiammazione molto basso o assente, e non si sono osservati aumenti significativi dell'infiammazione alla settimana 96 indipendentemente dal gruppo di trattamento.

#### *Ritratamento nei pazienti che manifestano riacutizzazioni*

Nella Parte B, il 70% (73/104) dei pazienti trattati con placebo, il 14% (15/105) dei pazienti trattati con Cimzia 200 mg ogni 4 settimane e il 6,7% (7/104) dei pazienti trattati con Cimzia 200 mg ogni 2 settimane hanno manifestato una riacutizzazione e di conseguenza sono stati trattati con Cimzia 200 mg ogni 2 settimane.

Dei 15 pazienti che hanno manifestato riacutizzazioni nel gruppo assegnato a Cimzia 200 mg ogni 4 settimane, tutti hanno completato 12 settimane di rescue therapy con Cimzia avendo dati relativi al punteggio ASDAS; di questi, 12 (80%) avevano un punteggio ASDAS corrispondente a malattia lieve o inattiva (vale a dire tutti gli ASDAS <2,1) dopo 12 settimane dalla ripresa del trattamento in aperto. Dei 73 pazienti che hanno manifestato riacutizzazioni nel gruppo assegnato alla sospensione del trattamento, 71 hanno completato 12 settimane di rescue therapy con Cimzia avendo dati relativi al punteggio ASDAS; di questi, 64 (90%) avevano un punteggio ASDAS corrispondente a malattia lieve o inattiva (vale a dire tutti gli ASDAS <2,1) dopo 12 settimane dalla ripresa del trattamento in aperto. In base ai risultati dello studio C-OPTIMISE, è possibile prendere in considerazione una riduzione della dose in pazienti in remissione prolungata dopo un anno di trattamento con Cimzia (vedere il paragrafo 4.2). La sospensione del trattamento con Cimzia è associato a un alto rischio di riacutizzazioni.

## Spondiloartrite assiale non radiografica (nr-axSpA)

L'efficacia e la sicurezza di Cimzia sono state valutate in uno studio clinico (AS0006), multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo della durata di 52 settimane, in 317 pazienti con età  $\geq 18$  anni con insorgenza di spondiloartrite assiale e dolore alla schiena da almeno 12 mesi. I pazienti dovevano soddisfare i criteri ASAS per nr-axSpA (senza includere l'anamnesi familiare e la buona risposta ai FANS) e avere avuto segni obiettivi di infiammazione indicati da livelli di proteina C-reattiva (PCR) oltre il limite superiore del normale e/o sacroileite rilevata con risonanza magnetica per immagini (RMI) indicativi di malattia infiammatoria [PCR positiva ( $> \text{ULN}$ ) e/o risonanza magnetica per immagini positiva], ma senza evidenza radiografica definitiva di danno strutturale alle articolazioni sacroiliache. I pazienti avevano malattia in fase attiva definita come indice BASDAI  $\geq 4$  e dolore spinale  $\geq 4$  su scala numerica NRS da 0 a 10. I pazienti dovevano essere intolleranti o aver avuto una risposta inadeguata ad almeno due FANS. I pazienti sono stati trattati con il placebo o con le dosi di carico di 400 mg di Cimzia alle settimane 0, 2 e 4 seguite da 200 mg di Cimzia ogni 2 settimane. L'utilizzo e l'adattamento del dosaggio del farmaco standard di cura (SC) (per es., FANS, DMARDs, corticosteroidi, analgesici) erano consentiti in qualsiasi momento. La principale variabile di efficacia dell'attività è stata l'Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score major improvement (ASDAS-MI) alla settimana 52. La risposta ASDAS-MI è stata definita come una riduzione (miglioramento) dell'ASDAS  $\geq 2,0$  rispetto al basale o il raggiungimento del punteggio più basso possibile (0.6). ASAS 40 era un endpoint secondario.

Al basale, il 37% e il 41% dei pazienti presentavano un'alta attività della malattia (ASDAS  $\geq 2,1, \leq 3,5$ ) e il 62% e il 58% dei pazienti avevano un'attività molto alta della malattia (ASDAS  $>3,5$ ) nel gruppo CIMZIA e nel gruppo placebo rispettivamente.

### *Risposta clinica*

Lo studio AS0006, eseguito in soggetti senza segni radiografici di infiammazione nelle articolazioni sacroiliache, ha confermato l'effetto precedentemente dimostrato in questo sottogruppo nello studio AS001.

Alla settimana 52, una percentuale maggiore statisticamente significativa di pazienti trattati con Cimzia ha raggiunto una risposta ASDAS-MI rispetto ai pazienti trattati con placebo. I pazienti trattati con Cimzia hanno anche avuto miglioramenti rispetto al placebo in più componenti dell'attività della spondiloartrite assiale, compresi i livelli di PCR. A entrambe le settimane 12 e 52, le risposte ASAS 40 sono state significativamente maggiori rispetto al placebo. I risultati chiave sono presentati nella Tabella 10.

**Tabella 10: Risposte ASDAS-MI e ASAS 40 in AS0006 (percentuale di pazienti)**

Parametri	Placebo N= 158	Cimzia <sup>a</sup> 200 mg ogni 2 settimane N= 159
ASDAS-MI Settimana 52	7%	47%*
ASAS 40 Settimana 12	11%	48%*
Settimana 52	16%	57%*

<sup>a</sup> Cimzia somministrato ogni 2 settimane preceduto da una dose di carico di 400 mg alle Settimane 0, 2 e 4

\*  $p < 0.001$

Tutte le percentuali riflettono la percentuale di pazienti che hanno risposto al full analysis set.

Alla settimana 52, la percentuale di pazienti che ha raggiunto uno stato di malattia inattiva (ASDAS  $< 1,3$ ) è stata del 36,4% per il gruppo Cimzia rispetto all'11,8% per il gruppo placebo.

Alla settimana 52, i pazienti trattati con Cimzia hanno mostrato un miglioramento clinicamente significativo nell'indice MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Scale) rispetto al placebo (variazione media dei LS rispetto al basale -2,4; -0,2 rispettivamente).

#### Artrite psoriasica

L'efficacia e la sicurezza di Cimzia sono state valutate in uno studio clinico (PsA001) multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, in 409 pazienti con età  $\geq 18$  anni con insorgenza di artrite psoriasica attiva da almeno 6 mesi come definito dai criteri di classificazione dell'artrite psoriasica (*Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*, CASPAR). I pazienti avevano articolazioni dolenti e tumefatte  $\geq 3$  e aumento delle proteine della fase acuta. I pazienti avevano anche lesioni cutanee psoriasiche attive o una storia documentata di psoriasi e avevano fallito 1 o più DMARD. Era permesso un precedente trattamento con un antagonista del TNF e il 20% dei pazienti aveva avuto precedente esposizione ad antagonisti del TNF. I pazienti hanno ricevuto una dose di carico di 400 mg di Cimzia alle settimane 0, 2 e 4 (per entrambi i bracci di trattamento) o placebo seguiti da 200 mg di Cimzia ogni 2 settimane o da 400 mg ogni 4 settimane o placebo ogni 2 settimane. I pazienti che hanno ricevuto FANS concomitanti e DMARD convenzionali sono stati rispettivamente il 72,6% e il 70,2%. I due endpoint primari sono stati la percentuale di pazienti che ha raggiunto la risposta ACR 20 alla settimana 12 e la variazione rispetto al basale dell'Indice Totale di Sharp modificato (*Total Sharp Score*, mTSS) alla settimana 24. L'efficacia e la sicurezza di Cimzia nei pazienti con artrite psoriasica, i cui sintomi predominanti erano la sacroileite oppure la spondiloartrite assiale, non sono state analizzate separatamente.

Il periodo di trattamento dello studio di 24 settimane in doppio cieco controllato verso placebo è stato seguito da un periodo di trattamento di altre 24 settimane in cieco rispetto alla dose ed un periodo di trattamento in aperto di 168 settimane. La durata massima dello studio è stata di 216 settimane. Tutti i pazienti hanno ricevuto Cimzia in entrambi i periodi di follow-up in cieco rispetto alla dose ed in aperto. Un totale di 264 soggetti (64,5%) ha completato lo studio fino alla settimana 216.

#### Risposta ACR

Alle settimane 12 e 24 i pazienti trattati con Cimzia hanno avuto un tasso di risposta ACR 20 più alto, in modo statisticamente significativo, rispetto a quello osservato nei pazienti trattati con placebo ( $p < 0,001$ ). La percentuale di pazienti con risposte ACR 20 è stata clinicamente rilevante, ad ogni visita dopo il basale fino alla settimana 24 ( $p \leq 0,001$  ad ogni visita), per i gruppi trattati con Cimzia 200 mg ogni 2 settimane e con Cimzia 400 mg ogni 4 settimane rispetto al gruppo placebo. Nei pazienti trattati con Cimzia sono stati evidenziati miglioramenti significativi anche nei tassi di risposta ACR50 e 70. Alle settimane 12 e 24 miglioramenti dei parametri di attività periferica caratteristici dell'artrite psoriasica (per esempio: il numero delle articolazioni tumefatte, il numero delle articolazioni dolenti, dattilite ed entesite) sono stati osservati nei pazienti trattati con Cimzia (valore nominale di  $p < 0,01$ ). I principali risultati di efficacia derivanti dallo studio clinico PsA001 sono mostrati nella tabella 11.

**Tabella 11 Risultati principali di efficacia nello studio clinico PsA001 (percentuale di pazienti)**

<b>Risposta</b>	<b>Placebo N=136</b>	<b>Cimzia<sup>(a)</sup>200 mg ogni 2 settimane N=138</b>	<b>Cimzia<sup>(b)</sup> 400 mg ogni 4 settimane N=135</b>
<b>ACR20</b>			
Settimana 12	24%	58%**	52%**
Settimana 24	24%	64%**	56%**
<b>ACR50</b>			
Settimana 12	11%	36%**	33%**
Settimana 24	13%	44%**	40%**
<b>CR70</b>			
Settimana 12	3%	25%**	13%*
Settimana 24	4%	28%**	24%**
<b>Risposta</b>	<b>Placebo N=86</b>	<b>Cimzia<sup>(a)</sup>200 mg ogni 2 settimane N=90</b>	<b>Cimzia<sup>(b)</sup> 400 mg ogni 4 settimane N=76</b>
<b>PASI 75<sup>(c)</sup></b>			
<b>Settimana 12</b>	14%	47%***	47%***
<b>Settimana 24</b>	15%	62%***	61%***
<b>Settimana 48</b>	N/A	67%	62%

(a) Cimzia somministrato ogni 2 settimane preceduto da una dose di carico di 400 mg alle settimane 0, 2 e 4

(b) Cimzia somministrato ogni 4 settimane preceduto da una dose di carico di 400 mg alle settimane 0, 2 e 4

(c) Nei soggetti con psoriasi al basale in almeno il 3% di BSA (*Body Surface Area*)

\* p<0,01, Cimzia vs placebo

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

\*\*\* p<0,001(nominale), Cimzia vs placebo

I risultati derivano dall'insieme randomizzato. Differenza di trattamento: Cimzia 200 mg-placebo, Cimzia 400 mg-placebo (e corrispondente al 95% IC e valore di p) sono stimati utilizzando errori standard asintotici del test di Wald standard a due code. L'imputazione dei dati relativi ai pazienti usciti e a quelli totalmente mancanti è stata fatta con il metodo non-responder (*Non Responder Imputation*, NRI)

Dei 273 pazienti inizialmente randomizzati a Cimzia 200 mg ogni 2 settimane e a Cimzia 400 mg ogni 4 settimane, 237 (86,8%) erano ancora in trattamento alla settimana 48. Dei 138 pazienti randomizzati a Cimzia 200 mg ogni 2 settimane, 92, 68 e 48 pazienti hanno avuto rispettivamente una risposta ACR20/50/70 alla settimana 48. Dei 135 pazienti randomizzati a Cimzia 400 mg ogni 4 settimane, 89, 62 e 41 pazienti hanno avuto rispettivamente una risposta ACR 20/50/70. Fra i pazienti rimasti nello studio, i tassi di risposta ACR 20, 50 e 70 sono stati mantenuti fino alla settimana 216.

Ciò vale anche per tutti gli altri indici di attività periferica (per esempio: il numero delle articolazioni tumefatte, il numero delle articolazioni dolenti, dattilite ed entesite).

#### *Risposta radiografica*

Nello studio clinico PsA001 l'inibizione della progressione del danno strutturale è stata valutata radiograficamente ed espressa come variazione del mTSS e dei suoi componenti, il punteggio di erosione (*Erosion Score*, ES) e il punteggio di assottigliamento dello spazio articolare (*Joint space narrowing*, JSN) alla settimana 24, in confronto con il basale. Il punteggio mTSS è stato modificato per l'artrite psoriasica con l'aggiunta delle articolazioni interfalangee distali della mano. Il trattamento con Cimzia ha inibito la progressione radiografica in confronto con il trattamento con placebo alla settimana 24 come misurato dalla variazione rispetto al basale nel punteggio mTSS totale (il punteggio medio LS [ $\pm$ ES] è stato 0,28 [ $\pm$ 0,07] nel gruppo placebo confrontato con 0,06 [ $\pm$ 0,06] in tutti i gruppi

di dose di Cimzia;  $p=0,007$ ). L'inibizione della progressione radiografica è stata mantenuta con il trattamento con Cimzia fino alla settimana 48 nel sottogruppo di pazienti a più alto rischio di progressione radiografica (pazienti con un punteggio mTSS al basale  $> 6$ ). L'inibizione della progressione radiografica è stata ulteriormente mantenuta fino alla settimana 216 per i pazienti rimasti nello studio.

#### *Risposta in termini di funzionalità fisica ed esiti relativi allo stato di salute*

Nello studio clinico PsA001 i pazienti trattati con Cimzia, rispetto a quelli trattati con placebo, hanno riportato miglioramenti significativi della funzionalità fisica secondo la valutazione effettuata tramite il questionario di valutazione dello stato di salute – indice di disabilità (*Health Assessment Questionnaire – Disability Index*, HAQ-DI), del dolore secondo la valutazione effettuata tramite la valutazione del paziente del dolore dell'artrite (PAAP) e della stanchezza (affaticamento) come riportato dalla scala di valutazione della stanchezza (*Fatigue Assessment Scale*, FAS). I pazienti trattati con Cimzia, rispetto al placebo, hanno riportato miglioramenti significativi della qualità della vita correlata allo stato di salute secondo la valutazione della qualità della vita dell'artrite psoriasica (*psoriatic arthritis QoL*, PsAQoL) e delle componenti mentali e fisiche (*SF-36 Physical and Mental Components*) e della produttività lavorativa ed in ambito domestico, correlata all'artrite psoriasica, secondo la valutazione della produttività lavorativa (*Work Productivity Survey*). I miglioramenti in tutti gli esiti sopramenzionati sono stati mantenuti fino alla settimana 216.

#### *Psoriasi a placche*

L'efficacia e la sicurezza di Cimzia sono state valutate in due studi controllati con placebo (CIMPASI-1 e CIMPASI-2) e in uno studio controllato con placebo e con farmaco attivo (CIMPACT) in pazienti di età  $\geq 18$  anni con psoriasi cronica a placche da moderata a grave per almeno 6 mesi. I pazienti presentavano un punteggio relativo all'indice di gravità ed aree che presentano psoriasi (Psoriasis Area and Severity Index, PASI)  $\geq 12$ , coinvolgimento della superficie corporea (body surface area, BSA)  $\geq 10\%$ , valutazione globale del medico (Physician Global Assessment, PGA)  $\geq 3$  ed erano candidati per la terapia sistemica e/o fototerapia e/o chemiofototerapia. I pazienti che erano *non responder* “primari” a qualsiasi precedente terapia biologica (ovvero, nessuna risposta entro le prime 12 settimane di trattamento) sono stati esclusi dagli studi di Fase III (CIMPASI-1, CIMPASI-2 e CIMPACT). L'efficacia e la sicurezza di Cimzia sono state valutate rispetto a etanercept nello studio CIMPACT.

Negli studi CIMPASI-1 e CIMPASI-2, gli endpoint co-primari di efficacia erano la percentuale di pazienti che avevano ottenuto punteggi PASI 75 e PGA “normale” o “quasi normale” (con almeno una riduzione di 2 punti dal basale) alla Settimana 16. Nello studio CIMPACT l'endpoint primario di efficacia era la percentuale di pazienti che ottenevano un punteggio PASI 75 alla Settimana 12. I valori PASI75 e PGA alla Settimana 16 erano i principali endpoint secondari. Il valore PASI 90 alla Settimana 16 era un principale endpoint secondario in tutti e 3 gli studi.

Negli studi CIMPASI-1 e CIMPASI-2 sono stati valutati rispettivamente 234 pazienti e 227 pazienti. In entrambi gli studi, i pazienti sono stati randomizzati a ricevere placebo o Cimzia 200 mg ogni 2 settimane (dopo una dose di carico con Cimzia 400 mg alle Settimane 0, 2 e 4) o Cimzia 400 mg ogni 2 settimane. Alla Settimana 16, i pazienti randomizzati a Cimzia che hanno ottenuto una risposta PASI 50 hanno continuato a ricevere Cimzia fino alla Settimana 48 alla stessa dose randomizzata. I pazienti originariamente randomizzati al placebo che hanno ottenuto una risposta PASI 50, ma non una risposta PASI 75 alla Settimana 16, hanno ricevuto Cimzia 200 mg ogni 2 settimane (con una dose di carico di Cimzia 400 mg alle Settimane 16, 18 e 20). I pazienti che hanno mostrato una risposta inadeguata alla Settimana 16 (PASI 50 *non responders*) erano idonei a ricevere Cimzia 400 mg ogni 2 settimane con schema in aperto per un massimo di 128 settimane.

Lo studio CIMPACT ha valutato 559 pazienti. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere placebo o Cimzia 200 mg ogni 2 settimane (dopo una dose di carico con Cimzia 400 mg alle Settimane 0, 2 e 4) o Cimzia 400 mg ogni 2 settimane fino alla Settimana 16, o etanercept 50 mg due volte alla settimana, fino alla Settimana 12. I pazienti originariamente randomizzati a Cimzia che hanno ottenuto una risposta PASI75 alla Settimana 16 sono stati nuovamente randomizzati in base allo schema di somministrazione originale. I pazienti trattati con Cimzia 200 mg ogni 2 settimane sono stati nuovamente randomizzati a Cimzia 200 mg ogni 2 settimane, Cimzia 400 mg ogni 4 settimane o placebo. I pazienti trattati con Cimzia 400 mg ogni 2 settimane sono stati nuovamente randomizzati a Cimzia 400 mg ogni 2 settimane, Cimzia 200 mg ogni 2 settimane o placebo. I pazienti sono stati valutati secondo uno schema in doppio cieco, controllato con placebo fino alla Settimana 48. Tutti i soggetti che non hanno ottenuto una risposta PASI 75 alla Settimana 16 sono entrati in braccio “di fuga” e hanno ricevuto Cimzia 400 mg ogni 2 settimane con schema in aperto per un massimo di 128 settimane.

In tutti e tre gli studi, per i pazienti che hanno ottenuto una risposta PASI 50 alla settimana 48 il periodo di mantenimento in cieco di 48 settimane è stato seguito da un periodo di trattamento in aperto della durata di 96 settimane. Tutti questi pazienti, inclusi quelli che hanno ricevuto Cimzia 400 mg ogni 2 settimane, hanno iniziato il periodo in aperto con una dose di Cimzia di 200 mg ogni 2 settimane.

I pazienti erano prevalentemente uomini (64%) e caucasici (94%), con un'età media di 45,7 anni (da 18 a 80 anni); di questi, il 7,2% aveva un'età  $\geq 65$  anni. Degli 850 pazienti randomizzati a ricevere placebo o Cimzia nell'ambito di questi studi controllati con placebo, il 29% era naïve ad una precedente terapia sistemica per il trattamento della psoriasi. Il 47% aveva ricevuto una precedente fototerapia o chemiofototerapia e il 30% aveva ricevuto una precedente terapia biologica per il trattamento della psoriasi. Degli 850 pazienti, il 14% aveva ricevuto almeno un antagonista del TNF, il 13% aveva ricevuto un anti-IL-17 e il 5% aveva ricevuto un anti-IL 12/23. Il diciotto per cento dei pazienti presentava un'anamnesi di artrite psoriasica al basale. Il punteggio PASI medio al basale era pari a 20 e variava da 12 a 69. Il punteggio PGA al basale variava da moderato (70%) a grave (30%). Il valore BSA medio al basale era pari al 25% e variava dal 10% al 96%.

#### Risposta clinica alla Settimana 16 e 48

I risultati principali degli studi CIMPASI-1 e CIMPASI-2 sono presentati in Tabella 12.

**Tabella 12: Risposta clinica negli studi CIMPASI-1 e CIMPASI-2 alla Settimana 16 e Settimana 48**

	Settimana 16			Settimana 48	
<b>CIMPASI-1</b>					
	Placebo N=51	Cimzia 200 mg ogni 2 settimane <sup>a)</sup> N=95	Cimzia 400 mg ogni 2 settimane N=88	Cimzia 200 mg ogni 2 settimane N=95	Cimzia 400 mg ogni 2 settimane N=88
PGA normale o quasi normale <sup>b)</sup>	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%
<b>CIMPASI-2</b>					
	Placebo N=49	Cimzia 200 mg ogni 2 settimane <sup>a)</sup> N=91	Cimzia 400 mg ogni 2 settimane N=87	Cimzia 200 mg ogni 2 settimane N= 91	Cimzia 400 mg ogni 2 settimane N= 87
PGA normale o quasi normale <sup>1)b)</sup>	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) Cimzia 200 mg somministrato ogni 2 settimane, dopo una dose di carico di 400 mg alla Settimana 0, 2, 4.

b) Scala di categoria PGA 5. Il successo del trattamento con punteggio “normale” (0) o “quasi normale” (1) consisteva nell’assenza di segni di psoriasi o colorazione delle lesioni da normale a rosa, nessun ispessimento della placca e desquamazione focale da assente a minima.

\* Cimzia rispetto a placebo:  $p < 0,0001$ .

I tassi di risposta e *p-values* di PASI e PGA sono stati stimati sulla base di un modello di regressione logistica in cui i dati mancanti sono stati imputati utilizzando più imputazioni basate sul metodo MCMC. I soggetti che sono “usciti” o si sono ritirati (in base al mancato ottenimento della risposta PASI 50) sono stati trattati come *non responders* alla Settimana 48.

I risultati provengono dalla serie randomizzata.

I risultati principali della sperimentazione CIMPACT sono presentati in Tabella 13.

**Tabella 13: Risposta clinica nello studio CIMPACT alla Settimana 12 e alla Settimana 16**

	Settimana 12				Settimana 16		
	Placebo N=57	Cimzia 200 mg ogni 2 setti mane <sup>a)</sup> N=165	Cimzia 400 mg ogni 2 setti mane N=167	Etanercept 5 0 mg due volte a settimana N=170	Placebo N=57	Cimzia 200 mg ogni 2 setti mane N=165	Cimzia 400 mg ogni 2 setti mane 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%*
PGA normale o quasi normale <sup>b)</sup>	1,9%	39,8%**	50,3%*	39,2%	3,4%	48,3%*	58,4%*

a) Cimzia 200 mg somministrato ogni 2 settimane, dopo una dose di carico di 400 mg alla Settimana 0, 2, 4.

b) Scala di categoria PGA 5. Il successo del trattamento con punteggio “normale” (0) o “quasi normale” (1) consisteva nell’assenza di segni di psoriasi o colorazione delle lesioni da normale a rosa, nessun ispessimento della placca e desquamazione focale da assente a minima.

\* Cimzia rispetto a placebo:  $p < 0,0001$ .

§ Cimzia 200 mg ogni 2 settimane rispetto a etanercept 50 mg due volte a settimana ha dimostrato non inferiorità (la differenza tra etanercept e Cimzia 200 mg ogni 2 settimane era pari all’8,0%, IC al 95% -2,9, 18,9, sulla base di un margine di non inferiorità predefinito del 10%).

§§ Cimzia 400 mg ogni 2 settimane rispetto a etanercept 50 mg due volte a settimana ha dimostrato superiorità ( $p < 0,05$ ).

\*\* Cimzia rispetto a placebo:  $p < 0,001$ . Tassi di risposta e *p-value* basati su un modello di regressione logistica. I dati mancanti sono stati imputati utilizzando imputazioni multiple basate sul metodo MCMC.

I risultati provengono dalla serie randomizzata.

In tutti e 3 gli studi, il tasso di risposta PASI 75 era significativamente maggiore con Cimzia rispetto al placebo a partire dalla Settimana 4.

Entrambe le dosi di Cimzia hanno dimostrato efficacia rispetto al placebo indipendentemente dall’età, dal sesso, dal peso corporeo, dall’Indice di Massa Corporea (IMC), dalla durata della malattia psoriasica, dal precedente trattamento con terapie sistemiche e dal precedente trattamento con farmaci biologici.

#### *Mantenimento della risposta*

In un’analisi integrata di CIMPASI-1 e CIMPASI-2, tra i pazienti che mostravano risposta PASI 75 alla Settimana 16 e trattati con Cimzia 400 mg ogni 2 settimane (N= 134 su 175 soggetti randomizzati) o Cimzia 200 mg ogni 2 settimane (N= 132 su 186 soggetti randomizzati), il

mantenimento della risposta alla Settimana 48 era rispettivamente del 98,0% e 87,5%. Tra i pazienti che presentavano un punteggio PGA “clear o almost clear” alla Settimana 16, trattati con Cimzia 400 mg ogni 2 settimane (N= 103 su 175) o Cimzia 200 mg ogni 2 settimane (N= 95 su 186), il mantenimento della risposta alla Settimana 48 era rispettivamente dell’85,9% e 84,3%.

Dopo altre 96 settimane di trattamento in aperto (settimana 144) è stato valutato il mantenimento della risposta. Il 21% di tutti i soggetti randomizzati è stato perso al follow-up prima della Settimana 144. Circa il 27% dei soggetti che hanno completato lo studio e che hanno iniziato il trattamento in aperto tra le settimane 48 e 144 con Cimzia 200 mg ogni 2 settimane ha aumentato la dose di Cimzia a 400 mg ogni 2 settimane per il mantenimento della risposta. In un’analisi nella quale tutti i pazienti con fallimento del trattamento sono stati considerati *non responder*, il mantenimento della risposta del gruppo trattato con Cimzia 200 mg ogni 2 settimane, dopo ulteriori 96 settimane di terapia in aperto, era dell’84,5% per PASI 75 e del 78,4% per PGA “clear o almost clear” nei soggetti dello studio che avevano ottenuto una risposta alla settimana 16 per i rispettivi endpoint. Il mantenimento della risposta nel gruppo trattato con Cimzia 400 mg ogni 2 settimane, che ha iniziato il periodo in aperto a una dose di Cimzia di 200 mg ogni 2 settimane, è stato dell’84,7% per PASI 75 e del 73,1% per PGA “clear o almost clear” nei soggetti dello studio che avevano ottenuto una risposta alla settimana 16 per i rispettivi endpoint.

I tassi di risposta si basavano su un modello di regressione logistica in cui i dati mancanti venivano imputati per 48 o 144 settimane utilizzando l’imputazione multipla (metodo MCMC) combinata con il metodo Non-Responder Imputation (NRI) per i fallimenti del trattamento.

Nello studio CIMPACT, tra coloro che hanno raggiunto una risposta PASI 75 alla Settimana 16, trattati con Cimzia 400 mg ogni 2 settimane e randomizzati nuovamente a Cimzia 400 mg ogni 2 settimane, Cimzia 200 mg ogni 2 settimane o placebo, è emersa una maggiore percentuale di soggetti che hanno mostrato risposta PASI 75 alla Settimana 48 nei gruppi Cimzia rispetto al placebo (rispettivamente 98,0%, 80,0% e 36,0%). Tra coloro che hanno raggiunto una risposta PASI 75 alla Settimana 16, trattati con Cimzia 200 mg ogni 2 settimane e randomizzati nuovamente a Cimzia 400 mg ogni 4 settimane, Cimzia 200 mg ogni 2 settimane o placebo, è emersa anche una maggiore percentuale di soggetti che hanno mostrato risposta PASI 75 alla Settimana 48 nei gruppi Cimzia rispetto al placebo (rispettivamente 88,6%, 79,5% e 45,5%). Per i dati mancanti è stato utilizzato il metodo Non-Responder Imputation.

#### *Qualità della vita/Esiti riferiti dal paziente*

Sono stati dimostrati miglioramenti statisticamente significativi alla Settimana 16 (CIMPASI-1 e CIMPASI-2) dal basale rispetto al placebo nel punteggio dell’indice dermatologico della qualità di vita (Dermatology Life Quality Index, DLQI). Le riduzioni medie (miglioramenti) nel punteggio DLQI rispetto al basale variava da -8,9 a -11,1 per Cimzia 200 mg ogni 2 settimane, da -9,6 a -10,0 per Cimzia 400 mg ogni 2 settimane e da -2,9 a -3,3 per il placebo alla Settimana 16.

Inoltre, alla Settimana 16, il trattamento con Cimzia è stato associato ad una maggiore percentuale di pazienti che hanno ottenuto un punteggio DLQI pari a 0 o 1 (Cimzia 400 mg ogni 2 settimane, rispettivamente 45,5% e 50,6%; Cimzia 200 mg ogni 2 settimane, rispettivamente 47,4% e 46,2% rispetto al placebo, rispettivamente 5,9% e 8,2%).

I miglioramenti nel punteggio DLQI sono stati mantenuti o sono leggermente diminuiti fino alla settimana 144.

I pazienti trattati con Cimzia hanno riportato maggiori miglioramenti rispetto al placebo sulla Scala Ansia e Depressione Ospedaliera (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS-D).

#### Immunogenicità

I dati che seguono riflettono la percentuale di pazienti con risultati dei test considerati positivi per gli anticorpi anti-certolizumab pegol in un test ELISA e successivamente con un metodo più sensibile e risultano notevolmente dipendenti dalla sensibilità e dalla specificità del dosaggio. L’incidenza della positività agli anticorpi (compresi gli anticorpi neutralizzanti) osservata in un dosaggio dipende da svariati fattori, fra cui sensibilità e specificità del dosaggio, metodologia di dosaggio, manipolazione

dei campioni, tempi di prelievo dei campioni, farmaci concomitanti e malattia sottostante. Per tali ragioni, il confronto fra l'incidenza degli anticorpi anti-certolizumab pegol negli studi descritti di seguito e l'incidenza degli anticorpi in altri studi o per altri prodotti può essere fuorviante.

#### Artrite reumatoide

La percentuale globale di pazienti con anticorpi verso Cimzia riscontrabili in almeno un'occasione è stata del 9,6% negli studi controllati con placebo nell'artrite reumatoide. Approssimativamente un terzo dei pazienti anticorpo-positivi presentava anticorpi con attività neutralizzante *in vitro*. I pazienti concomitantemente trattati con farmaci immunosoppressori (MTX) manifestavano una minore velocità di sviluppo degli anticorpi rispetto ai pazienti che non assumevano immunosoppressori al basale. La formazione di anticorpi è stata associata ad una minore concentrazione plasmatica e, in alcuni pazienti, ad una ridotta efficacia del farmaco.

In 2 studi in aperto a lungo termine (fino a 5 anni di esposizione), la percentuale totale di pazienti con anticorpi verso Cimzia rilevabili in almeno un'occasione è stata del 13% (nell'8,4% del totale dei pazienti si è osservata una produzione transitoria di anticorpi verso Cimzia ed in un'ulteriore 4,7% si è osservata una produzione persistente). La percentuale totale di pazienti positiva alla presenza di anticorpi e con una concomitante riduzione persistente della concentrazione plasmatica del medicinale è stata stimata essere del 9,1%. Similmente agli studi controllati verso placebo, in alcuni pazienti la presenza di anticorpi è stata associata a ridotta efficacia.

Un modello farmacodinamico basato sui dati degli studi clinici di fase III prevede che circa il 15% dei pazienti sviluppi anticorpi in 6 mesi di trattamento al regime posologico raccomandato (200 mg ogni due settimane successivamente ad una dose di carico), senza co-somministrazione di metotrexato. Questo numero diminuisce con l'incremento della dose concomitante di metotrexato. Questi dati sono ragionevolmente in linea con i dati osservati.

#### Artrite psoriasica

Nello studio di fase III controllato verso placebo condotto in pazienti con artrite psoriasica, la percentuale complessiva di pazienti con anticorpi verso Cimzia rilevabili in almeno un'occasione fino alla settimana 24 è stata dell'11,7%. La formazione di anticorpi è stata associata ad una concentrazione plasmatica del medicinale più bassa.

Nel corso dell'intero studio (fino a 4 anni di esposizione), la percentuale complessiva di pazienti con anticorpi verso Cimzia rilevabili in almeno un'occasione è stata del 17,3% (l'8,7% ha mostrato una produzione transitoria ed un'ulteriore 8,7% ha mostrato una produzione persistente di anticorpi verso Cimzia). La percentuale totale di pazienti positiva agli anticorpi con una persistente riduzione della concentrazione plasmatica del farmaco è stata stimata del 11,5%.

#### Psoriasi a placche

Negli studi di Fase III controllati con placebo e con farmaco attivo, le percentuali di pazienti positivi per gli anticorpi contro Cimzia in almeno un'occasione durante il trattamento fino alla Settimana 48 erano pari a 8,3% (22/265) e 19,2% (54/281) rispettivamente per Cimzia 400 mg ogni 2 settimane e Cimzia 200 mg ogni 2 settimane. Negli studi CIMPASI-1 e CIMPASI-2, sessanta pazienti erano positivi per gli anticorpi, 27 dei quali erano valutabili per gli anticorpi neutralizzanti e sono risultati positivi al test. I primi casi di positività agli anticorpi nel periodo di trattamento in aperto sono stati osservati nel 2,8% (19/668) dei pazienti. La positività agli anticorpi è stata associata a minore concentrazione plasmatica del farmaco e, in alcuni pazienti, ad una riduzione dell'efficacia.

#### Spondiloartrite assiale

##### AS001

Nello studio clinico di fase III AS001 controllato verso placebo condotto in pazienti con spondiloartrite assiale (sottopopolazioni con spondilite anchilosante e spondiloartrite assiale non radiografica), la percentuale totale di pazienti con anticorpi verso Cimzia rilevabili in almeno un'occasione fino alla settimana 24 è stata del 4,4%. La formazione di anticorpi è stata associata ad una minore concentrazione plasmatica del farmaco.

Nel corso dell'intero studio (fino alla settimana 192), la percentuale totale di pazienti con anticorpi verso Cimzia rilevabili in almeno un'occasione è stata del 9,6% (il 4,8% ha mostrato una produzione transitoria ed un ulteriore 4,8% ha mostrato una produzione persistente di anticorpi verso Cimzia). La percentuale totale di pazienti positiva agli anticorpi con una persistente riduzione della concentrazione plasmatica del farmaco è stata stimata pari al 6,8%.

#### AS0006 e C-OPTIMISE

Nello studio AS0006 (e successivamente anche nello studio C-OPTIMISE) è stato impiegato per la prima volta un test più sensibile e meno influenzato dalla dose (drug tolerant) che ha consentito di ottenere una percentuale maggiore di campioni con anticorpi verso Cimzia misurabili identificando, di conseguenza, una maggiore incidenza di pazienti classificati come positivi agli anticorpi. Nello studio AS0006, l'incidenza complessiva di pazienti che erano positivi per gli anticorpi contro Cimzia è stata del 97% (248/255 pazienti) fino a dopo 52 settimane di trattamento. Solo i titoli più alti sono stati associati a livelli ridotti di Cimzia nel plasma; non è stato tuttavia osservato alcun impatto sull'efficacia. Risultati simili in relazione agli anticorpi contro Cimzia si sono osservati nello studio C-OPTIMISE, i cui risultati indicano anche che una riduzione della dose di Cimzia 200 mg ogni 4 settimane non ha modificato gli esiti di immunogenicità.

Circa il 22% (54/248) dei pazienti nello studio AS0006 che erano positivi per gli anticorpi verso Cimzia in qualsiasi momento aveva anticorpi classificati come neutralizzanti. Nello studio C-OPTIMISE lo stato neutralizzante degli anticorpi non è stato valutato.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le concentrazioni plasmatiche di certolizumab pegol sono ampiamente proporzionali alla dose. La farmacocinetica osservata nei pazienti con artrite reumatoide e psoriasi è stata coerente con quella osservata in soggetti sani.

### Assorbimento

In seguito alla somministrazione sottocutanea, il picco della concentrazione plasmatica di certolizumab pegol è stato raggiunto fra 54 e 171 ore dopo l'iniezione. La biodisponibilità (F) di certolizumab pegol è approssimativamente del 80% (intervallo da 76% a 88%) in seguito a somministrazione sottocutanea, se confrontata con la somministrazione endovenosa.

### Distribuzione

Il volume apparente di distribuzione (V/F) è stato stimato in 8,01 l in un'analisi farmacocinetica di popolazione in pazienti con artrite reumatoide e in 4,71 l in un'analisi farmacocinetica di popolazione in pazienti con psoriasi a placche.

### Biotrasformazione ed eliminazione

La PEGilazione, ovvero il legame covalente di polimeri di PEG ai peptidi, rallenta l'eliminazione di questi prodotti dalla circolazione tramite una varietà di meccanismi, tra cui la diminuzione della clearance renale, la riduzione della proteolisi e la riduzione dell'immunogenicità. Certolizumab pegol è un frammento Fab' di anticorpo coniugato con PEG al fine di prolungare l'emivita plasmatica terminale di eliminazione del Fab' fino ad un valore comparabile con quello di un anticorpo intero. L'emivita terminale di eliminazione ( $t_{1/2}$ ) è stata di approssimativamente 14 giorni per tutti i dosaggi studiati.

La clearance in seguito alla somministrazione sottocutanea è stata stimata essere 21,0 ml/h in un'analisi farmacocinetica di popolazione, effettuata in pazienti con artrite reumatoide, con una variabilità interindividuale del 30,8% (CV) e una variabilità tra eventi del 22%.

Quando valutata utilizzando il precedente metodo ELISA, la presenza di anticorpi contro certolizumab pegol ha prodotto un aumento della clearance di approssimativamente tre volte. Rispetto ad un individuo di 70 kg, la clearance è del 29% più bassa e del 38% più alta nei pazienti con artrite reumatoide che pesano 40 kg e 120 kg rispettivamente. La clearance in seguito alla somministrazione sottocutanea nei pazienti con psoriasi era pari a 14 ml/h con una variabilità tra soggetti del 22,2% (CV).

Il frammento Fab' contiene composti proteici ed è prevedibilmente degradato a peptidi ed aminoacidi mediante proteolisi. La componente de-coniugata del PEG è rapidamente eliminata dal plasma ed è escreta a livello renale in misura non nota.

### Popolazioni speciali

#### *Compromissione renale*

Non sono stati condotti specifici studi clinici per valutare l'effetto della compromissione renale sulla farmacocinetica di certolizumab pegol o della sua porzione PEG. Tuttavia, analisi farmacocinetiche di popolazione in soggetti con compromissione renale lieve non hanno mostrato effetti sulla clearance della creatinina. Vi sono dati insufficienti per fornire una raccomandazione di dosaggio nella compromissione renale moderata e grave. La farmacocinetica della frazione PEG di certolizumab pegol è ritenuta essere dipendente dalla funzione renale, ma non è stata valutata in pazienti con compromissione renale.

#### *Compromissione epatica*

Non sono stati condotti specifici studi clinici per valutare l'effetto della compromissione epatica sulla farmacocinetica di certolizumab pegol.

#### *Anziani ( $\geq 65$ anni)*

Non sono stati condotti specifici studi clinici in soggetti anziani. Tuttavia, non è stato osservato alcun effetto dell'età in un'analisi farmacocinetica di popolazione in pazienti con artrite reumatoide in cui 78 soggetti (13,2% della popolazione) erano di età pari o superiore a 65 anni e il più anziano aveva 83 anni. Nessun effetto dovuto all'età è stato osservato in un'analisi farmacocinetica di popolazione in pazienti adulti con psoriasi a placche.

### Sesso

Non vi è stato alcun effetto del sesso sulla farmacocinetica di certolizumab pegol. Poiché la clearance diminuisce al diminuire del peso corporeo, nelle femmine si può generalmente verificare una maggiore esposizione sistemica a certolizumab pegol.

### Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

Sulla base dei dati della sperimentazione clinica di Fase II e Fase III in pazienti con artrite reumatoide, una relazione esposizione-risposta nella popolazione è stata stabilita tra la concentrazione plasmatica media di certolizumab pegol durante un intervallo di somministrazione ( $C_{avg}$ ) e l'efficacia (definizione di *responder* ACR 20). La concentrazione tipica  $C_{avg}$  che produce metà della probabilità massima di ottenere una risposta ACR 20 (EC50) è stata di 17  $\mu\text{g/ml}$  (95% CI: 10-23  $\mu\text{g/ml}$ ). Analogamente, sulla base dei dati della sperimentazione clinica di Fase III condotta su pazienti con psoriasi, una relazione esposizione-risposta nella popolazione è stata stabilita tra la concentrazione plasmatica di certolizumab pegol e PASI con EC90 pari a 11,1  $\mu\text{g/ml}$ .

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Gli studi pivotal non-clinici di sicurezza sono stati condotti sulla scimmia cynomolgus. Nel ratto e nella scimmia, a dosi superiori a quelle somministrate nell'uomo, l'istopatologia ha rivelato la formazione di vacuoli cellulari, presenti soprattutto nei macrofagi, in un certo numero di organi (linfonodi, siti di iniezione, milza, surrene, utero, cervice, plesso corioideo cerebrale e cellule epiteliali del plesso corioideo). È probabile che questo fenomeno sia stato causato dalla ricaptazione cellulare della porzione PEG. Studi di funzionalità *in vitro* su macrofagi umani con formazione di vacuoli hanno indicato che tutte le funzioni testate venivano mantenute. Studi sui ratti hanno indicato che più del 90% del PEG somministrato era eliminato in 3 mesi in seguito alla somministrazione di una dose singola, utilizzando le urine come principale via di escrezione.

Certolizumab pegol non dà luogo a reazioni crociate con TNF di roditori. Di conseguenza, gli studi di tossicologia riproduttiva sono stati condotti con un reagente omologo che riconoscesse il TNF di ratto. Il valore di questi dati per la valutazione del rischio nell'uomo potrebbe essere limitato. In seguito a soppressione prolungata del TNF $\alpha$ , ottenuta utilizzando un frammento Fab' PEGilato (cTN3 PF) di

roduttore, diretto contro il TNF $\alpha$  di ratto, non sono stati osservati eventi avversi sul benessere materno, sulla fertilità femminile o sugli indici riproduttivi embrio-fetali, peri- e post-natali nel ratto. Nei ratti maschi sono state osservate una ridotta motilità spermatica e una tendenza alla diminuzione della conta spermatica.

Studi di distribuzione hanno dimostrato che il trasferimento di cTN3 PF attraverso la placenta ed il latte materno al feto e alla circolazione neonatale è trascurabile. Certolizumab pegol non si lega al recettore neonatale per Fc umano (FcRn). I dati provenienti da un modello *ex vivo* umano di trasferimento placentare a circuito chiuso suggeriscono un basso o trascurabile trasferimento al compartimento fetale. Inoltre, esperimenti di transcosi mediata da FcRn nelle cellule trasfette con FcRn umano hanno mostrato un trasferimento trascurabile (vedere paragrafo 4.6). Nessun effetto mutageno o clastogeno è stato dimostrato negli studi pre-clinici. Non sono stati condotti studi di carcinogenesi con certolizumab pegol.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio acetato  
Sodio cloruro  
Acqua per preparazioni iniettabili

### 6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

### 6.3 Periodo di validità

2 anni.

Vedere inoltre il paragrafo 6.4 per il periodo di validità in relazione alla conservazione a temperatura ambiente fino a un massimo di 25°C.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C-8°C).

Non congelare.

Tenere la cartuccia per dispositivo di somministrazione nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Le cartucce per dispositivo di somministrazione possono essere conservate a temperatura ambiente (fino a 25°C), protette dalla luce, per un singolo periodo massimo di 10 giorni. Al termine di tale periodo, le cartucce per dispositivo di somministrazione **devono essere usate o gettate**.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Cartuccia per dispositivo di somministrazione da un ml, con all'interno una siringa preriempita (vetro di tipo I) con un tappo a stantuffo (gomma bromobutilica). La siringa preriempita contiene 200 mg di certolizumab pegol. La protezione dell'ago è in gomma stirene butadiene che contiene un derivato del lattice di gomma naturale (vedere paragrafo 4.4).

Confezione da 2 cartucce per dispositivo di somministrazione e 2 salviettine imbevute di alcool.

Confezione multipla contenente 6 (3 confezioni da 2) cartucce per dispositivo di somministrazione e 6 (3 confezioni da 2) salviettine imbevute di alcool.

Confezione multipla contenente 10 (5 confezioni da 2) cartucce per dispositivo di somministrazione e 10 (5 confezioni da 2) salviettine imbevute di alcool.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Le istruzioni complete per la preparazione e la somministrazione di Cimzia in cartuccia per dispositivo di somministrazione sono disponibili nel foglio illustrativo e nel manuale d'uso fornito con il dispositivo elettronico di iniezione ava.

Questo medicinale è esclusivamente monouso. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Bruxelles  
Belgio

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/09/544/008  
EU/1/09/544/009  
EU/1/09/544/010

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 01 Ottobre 2009  
Data del rinnovo più recente: 16 Maggio 2014

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

23 Ottobre 2020

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Cimzia 200 mg soluzione iniettabile in cartuccia per dispositivo di somministrazione per uso sottocutaneo - 2 cartucce per dispositivo di somministrazione + 2 salviette imbevute di alcool - Prezzo al pubblico €1.519,29 - Classe H\*

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica limitativa su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti:  
reumatologo, internista, dermatologo (RRL)

\* L'indicazione terapeutica "trattamento dell'artrite reumatoide grave, attiva e progressiva in adulti non precedentemente trattati con metotrexato o con altri DMARDs" non è dispensabile a carico del SSN

*D.Lgs. 219/2006, Art 119, comma 3*

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cimzia 200 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni siringa preriempita contiene 200 mg di certolizumab pegol in un ml.

Certolizumab pegol è un frammento Fab' di anticorpo ricombinante umanizzato diretto contro il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF $\alpha$ ) espresso in *Escherichia Coli* e coniugato con polietilenglicole (PEG).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniezione).

Soluzione da limpida ad opalescente e da incolore a gialla. Il pH della soluzione è circa 4,7.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

#### Artrite reumatoide

Cimzia, in combinazione con metotrexato (MTX), è indicato per:

- il trattamento dell'artrite reumatoide (AR) attiva di grado da moderato a grave in pazienti adulti quando la risposta ai farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARDs, disease-modifying anti-rheumatic drugs), incluso il MTX, sia risultata inadeguata. Cimzia può essere somministrato in monoterapia in caso di intolleranza al MTX o quando un trattamento continuativo con MTX sia inappropriato.
- il trattamento dell'AR grave, attiva e progressiva in adulti non precedentemente trattati con MTX o con altri DMARDs.

Cimzia ha mostrato di ridurre la velocità di progressione del danno articolare valutato radiograficamente e di migliorare la funzione fisica quando somministrato in combinazione con MTX.

#### Spondiloartrite assiale

Cimzia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con spondiloartrite assiale attiva grave, che include:

#### *Spondilite anchilosante (SA) (nota anche come spondiloartrite assiale radiografica)*

Adulti con spondilite anchilosante attiva grave che hanno avuto una risposta inadeguata o che sono intolleranti ai farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS).

#### *Spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica di spondilite anchilosante (SA) (nota anche come spondiloartrite assiale non radiografica)*

Adulti con spondiloartrite assiale attiva grave senza evidenza radiografica di spondilite anchilosante ma con segni obiettivi di infiammazione rilevati tramite livelli aumentati di proteina-C reattiva (PCR) e/o risonanza magnetica per immagini (RMI), che hanno avuto una risposta inadeguata o che sono intolleranti ai FANS.

### Artrite psoriasica

Cimzia, in combinazione con MTX, è indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica attiva negli adulti quando la risposta alla precedente terapia con DMARD sia risultata inadeguata.

Cimzia può essere somministrato in monoterapia in caso di intolleranza al metotrexato o quando un trattamento continuativo con metotrexato sia inappropriato.

### Psoriasi a placche

Cimzia è indicato per il trattamento della psoriasi a placche da moderata a grave in pazienti adulti che sono candidati per la terapia sistemica.

Per i dettagli sugli effetti terapeutici, vedere il paragrafo 5.1.

## **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Il trattamento deve essere iniziato e monitorato da medici specialisti esperti nella diagnosi e nel trattamento delle patologie per cui Cimzia è indicato. Ai pazienti deve essere fornita una speciale scheda promemoria.

### Posologia

#### Artrite reumatoide, artrite psoriasica, spondiloartrite assiale, psoriasi a placche

##### Dose di carico

La dose iniziale raccomandata di Cimzia in pazienti adulti è di 400 mg (somministrata in 2 iniezioni sottocutanee da 200 mg ciascuna) alle settimane 0, 2 e 4. Nell'artrite reumatoide e nell'artrite psoriasica, ove appropriato, il trattamento con MTX deve essere continuato durante il trattamento con Cimzia.

##### Dose di mantenimento

###### Artrite reumatoide

Dopo la dose iniziale, la dose di mantenimento raccomandata di Cimzia nei pazienti adulti con artrite reumatoide è di 200 mg ogni 2 settimane. Una volta che la risposta clinica è stata confermata, può essere presa in considerazione una dose alternativa di mantenimento di 400 mg ogni 4 settimane. Ove appropriato, il trattamento con MTX deve essere continuato durante il trattamento con Cimzia.

###### Spondiloartrite assiale

Dopo la dose iniziale, la dose di mantenimento raccomandata di Cimzia, nei pazienti adulti con spondiloartrite assiale, è di 200 mg ogni 2 settimane o di 400 mg ogni 4 settimane. Dopo almeno 1 anno di trattamento con Cimzia, nei pazienti con remissione prolungata, è possibile considerare una riduzione della dose di mantenimento pari a 200 mg ogni 4 settimane (vedere paragrafo 5.1).

###### Artrite psoriasica

Dopo la dose iniziale, la dose di mantenimento raccomandata di Cimzia per i pazienti adulti con artrite psoriasica è di 200 mg ogni 2 settimane. Una volta che la risposta clinica è stata confermata, può essere presa in considerazione una dose alternativa di mantenimento di 400 mg ogni 4 settimane. Ove appropriato, il trattamento con MTX deve essere continuato durante il trattamento con Cimzia.

Per le indicazioni sopra riportate, i dati disponibili indicano che la risposta clinica è comunemente raggiunta entro 12 settimane di trattamento. Il proseguimento della terapia deve essere rivalutato attentamente in pazienti che non mostrino segni di beneficio terapeutico entro le prime 12 settimane di trattamento.

### Psoriasi a placche

Dopo la dose iniziale, la dose di mantenimento di Cimzia nei pazienti adulti con psoriasi a placche è di 200 mg ogni 2 settimane. Una dose da 400 mg ogni 2 settimane può essere presa in considerazione nei pazienti con risposta insufficiente (vedere paragrafo 5.1).

I dati disponibili per i pazienti adulti con psoriasi a placche suggeriscono che il raggiungimento di una risposta clinica avvenga solitamente entro 16 settimane di trattamento. La continuazione della terapia deve essere attentamente rivalutata nei pazienti che non mostrano alcuna evidenza di beneficio terapeutico entro le prime 16 settimane di trattamento. Alcuni pazienti con una parziale risposta iniziale possono successivamente migliorare proseguendo il trattamento oltre le 16 settimane.

### Mancata somministrazione

Ai pazienti che saltano una dose deve essere indicato di iniettare la dose successiva di Cimzia non appena se ne ricordano e di continuare poi ad iniettare le dosi successive come indicato.

### Popolazioni speciali

#### *Popolazione pediatrica (< 18 anni)*

La sicurezza e l'efficacia di Cimzia nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 18 anni non è stata ancora stabilita. Non sono disponibili dati.

#### *Anziani (≥ 65 anni)*

Non è richiesto un adattamento del dosaggio. L'analisi della farmacocinetica di popolazione non ha mostrato alcun effetto correlato all'età (vedere paragrafo 5.2).

### Compromissione renale ed epatica

Cimzia non è stato studiato in queste popolazioni di pazienti. Non può essere fatta alcuna raccomandazione sulla dose (vedere paragrafo 5.2).

### Modo di somministrazione

Il contenuto totale (1 ml) della siringa preriempita deve essere somministrato solamente come iniezione sottocutanea. Siti adatti per l'iniezione comprendono la coscia e l'addome.

Dopo avere ricevuto adeguate istruzioni sulla tecnica d'iniezione, i pazienti possono autoiniettarsi Cimzia usando la siringa preriempita se il loro medico lo ritiene appropriato e con opportuni controlli medici, secondo necessità. La siringa preriempita con dispositivo di protezione dell'ago deve essere usata esclusivamente dagli operatori sanitari. Il medico deve discutere con il paziente quale sia il tipo di iniezione più appropriata.

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Tubercolosi attiva o altre infezioni gravi come sepsi o infezioni opportunistiche (vedere paragrafo 4.4).

Insufficienza cardiaca da moderata a grave (classe III/IV NYHA) (vedere paragrafo 4.4).

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

### Infezioni

I pazienti devono essere tenuti sotto stretto controllo per i segni e i sintomi d'infezioni, inclusa la tubercolosi, prima, durante e dopo il trattamento con Cimzia. Poiché l'eliminazione di certolizumab pegol può richiedere fino a 5 mesi, il monitoraggio deve essere mantenuto per tutto questo periodo di tempo (vedere paragrafo 4.3).

Il trattamento con Cimzia non deve essere iniziato in pazienti con un'infezione attiva clinicamente significativa, comprese infezioni croniche o localizzate, fino a quando l'infezione non sia sotto controllo (vedere paragrafo 4.3).

Pazienti che sviluppano una nuova infezione mentre sono in trattamento con Cimzia devono essere tenuti sotto stretta osservazione. La somministrazione di Cimzia deve essere interrotta se un paziente sviluppa una nuova grave infezione, fino a quando tale infezione non è sotto controllo. I medici devono esercitare cautela nel considerare l'utilizzo di Cimzia in pazienti con precedenti episodi di infezioni ricorrenti o opportunistiche o con condizioni di base che potrebbero predisporre il paziente alle infezioni, tra cui l'uso concomitante di farmaci immunosoppressori.

I pazienti con artrite reumatoide potrebbero non manifestare i sintomi classici di un'infezione, compresa la febbre, a causa della loro patologia e di trattamenti farmacologici concomitanti. Quindi l'individuazione precoce di qualsiasi infezione, e in modo particolare il riconoscimento di manifestazioni cliniche atipiche delle infezioni gravi, è essenziale per minimizzare ritardi nella diagnosi e nell'inizio del trattamento.

Infezioni gravi, tra cui sepsi e tubercolosi (compresa la tubercolosi miliare, disseminata ed extrapolmonare) e infezioni opportunistiche (ad es. istoplasmosi, nocardia e candidiasi) sono state riportate in pazienti che hanno ricevuto Cimzia. Alcuni di questi eventi sono stati fatali.

### Tubercolosi

Prima di iniziare la terapia con Cimzia tutti i pazienti devono essere valutati per la tubercolosi, sia attiva che inattiva (latente). Questa valutazione deve comprendere una dettagliata anamnesi per pazienti con una storia personale di tubercolosi, con possibile precedente esposizione ad altri soggetti con tubercolosi attiva, e precedentemente e/o attualmente in trattamento con terapia immunosoppressiva. Devono essere effettuati appropriati esami di screening, ad esempio il test cutaneo alla tubercolina e la radiografia del torace in tutti i pazienti (possono essere seguite linee guida locali). Si raccomanda che la conduzione di questi test venga registrata nella scheda promemoria paziente. I medici prescrittori devono tenere presente il rischio di falsi negativi al test cutaneo alla tubercolina, soprattutto in pazienti gravemente malati o immunocompromessi.

Qualora sia diagnosticata tubercolosi attiva prima o durante il trattamento, la terapia con Cimzia non deve essere iniziata o deve essere sospesa (vedere paragrafo 4.3).

Qualora vi sia sospetto di tubercolosi inattiva ("latente"), deve essere consultato un medico con esperienza nel trattamento della tubercolosi. In tutte le situazioni descritte di seguito, il rapporto beneficio/rischio della terapia con Cimzia deve essere considerato molto attentamente.

Qualora sia diagnosticata tubercolosi latente, prima di iniziare il trattamento con Cimzia deve essere iniziata un'appropriata terapia antitubercolare, nel rispetto delle linee guida locali. L'uso di una terapia antitubercolare, prima dell'inizio della terapia con Cimzia, deve essere considerato anche in pazienti con storia precedente di tubercolosi latente o attiva, nei quali non possa essere confermato un adeguato schema di trattamento, e in pazienti che abbiano elevati fattori di rischio per la tubercolosi nonostante un test negativo per la tubercolosi latente. Test biologici per lo screening della tubercolosi devono essere considerati prima di iniziare il trattamento con Cimzia se c'è una potenziale infezione da tubercolosi latente, indipendentemente dalla vaccinazione con BCG.

Nonostante la precedente o concomitante profilassi per la tubercolosi, si sono verificati casi di tubercolosi attiva in pazienti trattati con antagonisti del TNF incluso Cimzia. Alcuni pazienti che sono stati trattati con successo per la tubercolosi attiva hanno sviluppato di nuovo la tubercolosi durante il trattamento con Cimzia.

Ai pazienti deve essere raccomandato di ricorrere al consiglio del medico se durante o dopo il trattamento con Cimzia si verificano segni/sintomi (es. tosse persistente, cachessia/calor ponderale, febbre di grado lieve, svogliatezza) indicativi di infezione tubercolare.

### Riattivazione del virus dell'epatite B (HBV)

La riattivazione dell'epatite B è stata osservata in pazienti trattati con un antagonista del TNF, incluso certolizumab pegol, che sono portatori cronici di questo virus (cioè, positivi all'antigene di superficie). Alcuni casi hanno avuto esito fatale.

I pazienti devono essere valutati per l'infezione da HBV prima di iniziare il trattamento con Cimzia. Per i pazienti positivi al test per l'infezione da HBV è raccomandata una consultazione con un medico esperto nel trattamento dell'epatite B.

Pazienti portatori di HBV, che richiedano un trattamento con Cimzia, devono essere mantenuti sotto stretto controllo per i segni e i sintomi di un'infezione attiva da HBV, per tutta la durata del trattamento e per diversi mesi successivi alla sua conclusione. Non sono disponibili dati sufficienti relativi a pazienti portatori del virus dell'epatite B trattati con terapia antivirale in associazione a terapia con un antagonista del TNF per prevenire la riattivazione del virus dell'epatite B. In pazienti che sviluppano la riattivazione del virus dell'epatite B, il trattamento con Cimzia deve essere interrotto e deve essere iniziata un'efficace terapia antivirale con appropriato trattamento di supporto.

### Neoplasie maligne e disordini linfoproliferativi

Il potenziale ruolo della terapia con antagonisti del TNF nello sviluppo di neoplasie maligne non è noto. Deve essere esercitata cautela nel considerare un trattamento con antagonisti del TNF in pazienti con precedenti neoplasie maligne o quando si consideri di continuare il trattamento in pazienti che sviluppano una neoplasia maligna.

Allo stato attuale delle conoscenze, non può essere escluso un possibile rischio di sviluppare linfoma, leucemia o altre neoplasie maligne in pazienti trattati con antagonisti del TNF.

Negli studi clinici con Cimzia e altri antagonisti del TNF sono stati riportati più casi di linfoma e altre neoplasie maligne fra i pazienti che avevano ricevuto antagonisti del TNF rispetto ai pazienti di controllo che avevano ricevuto placebo (vedere paragrafo 4.8). In ambito post-marketing sono stati riportati casi di leucemia in pazienti trattati con un antagonista del TNF. Esiste un rischio di base maggiore di sviluppare linfoma e leucemia in pazienti con artrite reumatoide affetti da malattia infiammatoria di lunga durata, altamente attiva, che complica la valutazione del rischio.

Non sono stati condotti studi che includessero pazienti con precedenti neoplasie maligne o studi che continuassero il trattamento in pazienti che avevano sviluppato una neoplasia maligna mentre erano in trattamento con Cimzia.

### *Tumori della cute*

Casi di melanoma e di carcinoma a cellule di Merkel sono stati riportati nei pazienti trattati con antagonisti del TNF, compreso certolizumab pegol (vedere paragrafo 4.8). È raccomandato un esame periodico della cute, particolarmente per pazienti con fattori di rischio per tumore cutaneo.

### *Neoplasie maligne pediatriche*

In ambito post-marketing sono state riportate neoplasie maligne, talvolta fatali, nei bambini, negli adolescenti ed in giovani adulti (fino a 22 anni di età) trattati con antagonisti del TNF (inizio del trattamento in età  $\leq$  18 anni). Circa la metà dei casi erano linfomi. Gli altri casi erano costituiti da una varietà di diverse neoplasie maligne e includevano neoplasie maligne rare di solito associate a immunosoppressione. Non può essere escluso un rischio di sviluppo di neoplasie maligne nei bambini e negli adolescenti trattati con antagonisti del TNF.

Nei pazienti trattati con gli antagonisti del TNF sono stati riportati in ambito post-marketing casi di linfoma epatosplenico a cellule T (HSTCL). Questo raro tipo di linfoma a cellule T ha un decorso della malattia molto aggressivo ed è di solito fatale. La maggior parte dei casi riportati con gli antagonisti del TNF si sono verificati negli adolescenti e in maschi giovani affetti da morbo di Crohn o colite ulcerosa. Quasi tutti questi pazienti avevano ricevuto trattamento con gli immunosoppressori azatioprina e/o 6-mercaptopurina in concomitanza con un antagonista del TNF alla diagnosi o prima

della diagnosi. Nei pazienti trattati con Cimzia non può essere escluso il rischio di sviluppare linfoma epatosplenico a cellule T.

#### Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)

In uno studio esplorativo che valutava l'uso di un altro antagonista del TNF, infliximab, in pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) da moderata a grave, sono stati riportati più casi di neoplasie maligne, principalmente ai polmoni o alla testa e al collo, fra i pazienti trattati con infliximab rispetto ai pazienti del gruppo di controllo. Tutti i pazienti avevano un'anamnesi positiva per essere forti fumatori. Pertanto, deve essere esercitata cautela nell'uso di qualsiasi antagonista del TNF in pazienti con BPCO, come anche in pazienti con un aumentato rischio per neoplasie maligne dovuto al fatto di essere forti fumatori.

#### Insufficienza cardiaca congestizia

Cimzia è controindicato in caso di insufficienza cardiaca moderata o grave (vedere paragrafo 4.3). In uno studio clinico con un altro antagonista del TNF sono stati osservati un peggioramento dell'insufficienza cardiaca congestizia e un incremento della mortalità per insufficienza cardiaca congestizia. Casi di insufficienza cardiaca congestizia sono stati riportati anche in pazienti con artrite reumatoide che ricevevano Cimzia. Cimzia deve essere utilizzato con cautela in pazienti con insufficienza cardiaca lieve (classe NYHA I/II). Il trattamento con Cimzia deve essere interrotto in pazienti che sviluppano o mostrino un peggioramento dei sintomi di insufficienza cardiaca congestizia.

#### Reazioni ematologiche

Casi di pancitopenia, inclusa l'anemia aplastica, si sono verificati raramente con gli antagonisti del TNF. Reazioni avverse a carico del sistema ematologico, compresa citopenia clinicamente significativa (es. leucopenia, pancitopenia, trombocitopenia) sono state riportate con Cimzia (vedere paragrafo 4.8). A tutti i pazienti deve essere raccomandato di rivolgersi immediatamente al medico in caso sviluppassero segni e sintomi indicativi di discrasia ematica o infezione (ad es. febbre persistente, contusione, sanguinamento, pallore) durante il trattamento con Cimzia. L'interruzione del trattamento con Cimzia deve essere valutata in pazienti con anomalie ematologiche significative e confermate.

#### Eventi neurologici

L'utilizzo di antagonisti del TNF è stato associato con rari casi di nuova insorgenza o di esacerbazione dei sintomi clinici e/o delle evidenze radiografiche di malattie demielinizzanti tra cui la sclerosi multipla. In pazienti con malattie demielinizzanti, sia pre-esistenti che di recente insorgenza, devono essere considerati attentamente i benefici e i rischi del trattamento con antagonisti del TNF prima di iniziare la terapia con Cimzia. Rari casi di disturbi neurologici, inclusi disturbi convulsivi, neurite e neuropatia periferica, sono stati riportati in pazienti trattati con Cimzia.

#### Ipersensibilità

Gravi reazioni di ipersensibilità sono state riportate raramente in seguito alla somministrazione di Cimzia. Alcune di queste reazioni si sono verificate dopo la prima somministrazione di Cimzia. Se si verificano reazioni gravi, la somministrazione di Cimzia deve essere immediatamente interrotta e deve essere istituita un'appropriata terapia.

Esistono dati limitati sull'utilizzo di Cimzia in pazienti nei quali si sia verificata una grave reazione di ipersensibilità verso un altro antagonista del TNF; in questi pazienti è necessaria cautela.

#### Sensibilità al lattice

La protezione dell'ago all'interno del cappuccio rimovibile della siringa preriempita di Cimzia contiene un derivato del lattice di gomma naturale (vedere paragrafo 6.5).

Il contatto con il lattice di gomma naturale può causare gravi reazioni allergiche negli individui sensibili al lattice. Ad oggi, non è stata rilevata la presenza di proteina del lattice con attività antigenica all'interno del cappuccio rimovibile dell'ago della siringa preriempita di Cimzia. Tuttavia, un potenziale rischio di reazioni di ipersensibilità non può essere del tutto escluso in soggetti sensibili al lattice.

### Immunosoppressione

Poichè il fattore di necrosi tumorale (TNF) media il processo infiammatorio e modula le risposte di immunità cellulare, esiste la possibilità che gli antagonisti del TNF, tra cui Cimzia, causino immunosoppressione, influenzando le difese dell'ospite contro infezioni e neoplasie maligne.

### Autoimmunità

Il trattamento con Cimzia può comportare la formazione di anticorpi antinucleo (ANA) e, non comunemente, lo sviluppo di una sindrome simil-lupus (vedere paragrafo 4.8). L'impatto del trattamento a lungo termine con Cimzia sullo sviluppo di patologie autoimmuni non è noto. Se un paziente dovesse sviluppare sintomi indicativi di una sindrome simil-lupus a seguito del trattamento con Cimzia, il trattamento deve essere interrotto. Cimzia non è stato specificamente studiato in una popolazione di pazienti con lupus (vedere paragrafo 4.8).

### Vaccinazioni

I pazienti trattati con Cimzia possono essere sottoposti a vaccinazioni ad eccezione che con vaccini vivi. Non sono disponibili dati sulla risposta alle vaccinazioni con vaccini vivi o sulla trasmissione secondaria di infezione da vaccini vivi in pazienti trattati con Cimzia. Vaccini vivi non devono essere somministrati contemporaneamente a Cimzia.

In uno studio clinico controllato verso placebo condotto in pazienti affetti da artrite reumatoide è stata osservata una risposta anticorpale simile tra Cimzia e placebo quando il vaccino pneumococcico polisaccaridico ed il vaccino influenzale sono stati somministrati in concomitanza con Cimzia. I pazienti che hanno ricevuto Cimzia e metotrexato in concomitanza hanno avuto una risposta umorale più bassa rispetto ai pazienti che hanno ricevuto solo Cimzia. Il significato clinico di ciò non è noto.

### Uso concomitante con altri biologici

Infezioni gravi e neutropenia sono state riportate in studi clinici con utilizzo concomitante di anakinra (un antagonista dell'interleuchina 1) o abatacept (un modulatore del CD 28) e di un altro antagonista del TNF, etanercept, senza alcun beneficio addizionale rispetto all'utilizzo del solo antagonista del TNF. A causa della natura degli eventi avversi osservati con la combinazione di un altro antagonista del TNF sia con anakinra che con abatacept, tossicità simili possono risultare dalla combinazione di anakinra o abatacept con altri antagonisti del TNF. Di conseguenza l'utilizzo di certolizumab pegol in associazione con anakinra o abatacept non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

### Procedure chirurgiche

L'esperienza riguardante la sicurezza nell'ambito di procedure chirurgiche in pazienti trattati con Cimzia è limitata. L'emivita di 14 giorni di certolizumab pegol deve essere tenuta in considerazione se si pianifica una procedura chirurgica. Un paziente che necessita di un intervento chirurgico mentre è in trattamento con Cimzia deve essere monitorato attentamente per quanto riguarda le infezioni e devono essere intraprese azioni adeguate.

### Saggio del tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT)

È stata osservata un'interferenza con alcuni saggi della coagulazione in pazienti trattati con Cimzia. Cimzia può determinare risultati erroneamente elevati del saggio del tempo di tromboplastina parziale attivata in pazienti senza anomalie del processo di coagulazione. Questo effetto è stato osservato con il test del tempo di tromboplastina parziale (PTT) per Lupus Anticoagulante (LA) ed i test automatizzati per il tempo di tromboplastina parziale attivata (*Standard Target Activated Partial Thromboplastin Time*, STA-PTT) dell'azienda Diagnostica Stago, ed i test HemosIL APTT-SP liquido e HemosIL che utilizza silice liofilizzata dell'azienda Instrumentation Laboratories. Anche altri saggi del tempo di tromboplastina parziale attivata possono essere influenzati. Non ci sono evidenze che la terapia con Cimzia abbia un effetto sulla coagulazione *in vivo*. Dopo che i pazienti hanno assunto Cimzia, deve essere prestata molta attenzione all'interpretazione di risultati anomali nel processo di coagulazione. Non sono state osservate interferenze con i saggi del tempo di trombina (TT) e del tempo di protrombina (PT).

### Anziani

Negli studi clinici vi è stata un'incidenza di infezioni apparentemente maggiore tra i soggetti di età  $\geq 65$  anni, rispetto a soggetti più giovani, nonostante l'esperienza sia limitata. Deve essere esercitata cautela qualora si trattino gli anziani e deve essere posta particolare attenzione in merito al verificarsi di infezioni.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

In base ad un'analisi di farmacocinetica di popolazione, l'utilizzo concomitante di medicinali quali metotrexato, corticosteroidi, antiinfiammatori non steroidei (FANS) e analgesici non ha mostrato alcun effetto sulla farmacocinetica di certolizumab pegol.

L'associazione di certolizumab pegol e anakinra o abatacept non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

La co-somministrazione di Cimzia e metotrexato non ha avuto un effetto significativo sulla farmacocinetica di metotrexato. Nel confronto tra studi la farmacocinetica di certolizumab pegol appariva simile a quella osservata precedentemente in soggetti sani.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Donne potenzialmente fertili

L'utilizzo di un adeguato metodo contraccettivo deve essere preso in considerazione in donne potenzialmente fertili. Per donne che stanno per pianificare una gravidanza, può essere presa in considerazione la contraccezione continuativa per 5 mesi dopo l'ultima dose di Cimzia, dato il suo tasso di eliminazione (vedere paragrafo 5.2), ma occorre tenere in considerazione anche la necessità della paziente ad essere adeguatamente trattata (vedere sotto).

### Gravidanza

I dati raccolti in maniera prospettica derivanti da più di 500 gravidanze di donne esposte al trattamento con Cimzia con esiti di gravidanza noti, che includono più di 400 donne in gravidanza esposte durante il primo trimestre, non indicano un effetto malformativo dovuto a Cimzia. Tuttavia, l'esperienza clinica disponibile è piuttosto limitata, per definire, con ragionevole certezza, che non c'è un aumento del rischio associato alla somministrazione di Cimzia durante la gravidanza.

Studi su animali condotti utilizzando un anticorpo anti-TNF $\alpha$  di ratto, ottenuto in roditori, non hanno rilevato evidenze di riduzione della fertilità o danno per il feto. Comunque questi dati sono insufficienti riguardo alla tossicità riproduttiva umana (vedere paragrafo 5.3). A causa del suo effetto inibitorio sul TNF $\alpha$ , Cimzia somministrato in corso di gravidanza potrebbe alterare la normale risposta immunitaria nel neonato.

Cimzia deve essere utilizzato durante la gravidanza solo se clinicamente necessario.

Gli studi preclinici suggeriscono un livello basso o trascurabile di trasferimento placentare di un omologo del frammento Fab di certolizumab pegol (senza regione Fc) (vedere paragrafo 5.3).

In uno studio clinico, 16 donne sono state trattate con certolizumab pegol (200 mg ogni 2 settimane o 400 mg ogni 4 settimane) durante la gravidanza. Le concentrazioni plasmatiche di certolizumab pegol misurate in 14 neonati alla nascita erano al di sotto del Limite di Quantificazione (BLQ – Below the Limit of Quantification) in 13 campioni; uno era 0,042  $\mu\text{g/ml}$  con un rapporto plasmatico neonato/madre di 0,09% alla nascita. Alle settimane 4 e 8, tutte le concentrazioni nei neonati erano al di sotto del Limite di Quantificazione (BLQ). Non è noto il significato clinico dei bassi livelli di certolizumab pegol nei neonati. Si raccomanda di aspettare un minimo di 5 mesi dopo l'ultima somministrazione di Cimzia alla madre durante la gravidanza prima della somministrazione di vaccini vivi o attenuati (es., il vaccino BCG), a meno che il beneficio della vaccinazione superi nettamente il rischio teorico della somministrazione di vaccini vivi o attenuati ai neonati.

### Allattamento

In uno studio clinico effettuato su 17 donne in trattamento con Cimzia durante l'allattamento, è stato osservato un minimo trasferimento di certolizumab pegol dal plasma al latte materno. La percentuale della dose materna di certolizumab pegol che raggiunge un neonato in un periodo di 24 ore, è stata stimata da 0,04% a 0,30%. Inoltre, dato che certolizumab pegol è una proteina che si degrada nel tratto gastrointestinale dopo la somministrazione orale, la biodisponibilità assoluta dovrebbe essere molto bassa in un neonato allattato al seno.

Di conseguenza, Cimzia può essere usato durante l'allattamento.

### Fertilità

Effetti sulla misura della motilità spermatica e una tendenza alla diminuzione della conta spermatica sono stati osservati in roditori maschi senza apparenti effetti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

In uno studio clinico per valutare l'effetto di certolizumab pegol sui parametri di qualità dello sperma, 20 soggetti sani maschi sono stati randomizzati a ricevere una singola dose sottocutanea di 400 mg di certolizumab pegol o di placebo. Durante il periodo di follow-up di 14 settimane non è stato osservato alcun effetto del trattamento di certolizumab pegol sui parametri di qualità dello sperma rispetto al placebo.

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Cimzia può esercitare una lieve influenza sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Capogiri (che includono vertigini, disturbi visivi e affaticamento) possono verificarsi in seguito alla somministrazione di Cimzia (vedere paragrafo 4.8).

## **4.8 Effetti indesiderati**

### Riassunto del profilo di sicurezza

#### Artrite reumatoide

Cimzia è stato studiato in 4.049 pazienti con artrite reumatoide in studi controllati e in aperto per un periodo massimo di 92 mesi.

Negli studi controllati con placebo i pazienti trattati con Cimzia hanno avuto complessivamente una durata di esposizione 4 volte superiore a quella del gruppo placebo. Questa differenza nell'esposizione è dovuta principalmente alla maggiore probabilità che i pazienti trattati con placebo uscissero prematuramente dallo studio. In aggiunta, gli studi RA-I e RA-II prevedevano il ritiro obbligatorio alla settimana 16 per i *non-responders*, la maggior parte dei quali assumevano il placebo.

La quota di pazienti che ha interrotto il trattamento a causa di eventi avversi durante gli studi controllati è stata del 4,4% per i pazienti trattati con Cimzia e del 2,7% per pazienti trattati con placebo.

Nell'ambito della classificazione per sistemi e organi, le più comuni reazioni avverse rientravano nella categoria "infezioni e infestazioni", riportate nel 14,4% dei pazienti trattati con Cimzia e nel 8,0% dei pazienti trattati con placebo, nella categoria "Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione", riportate nel 8,8% dei pazienti trattati con Cimzia e nel 7,4% dei pazienti trattati con placebo e nella categoria "Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo", riportate nel 7,0% dei pazienti trattati con Cimzia e nel 2,4% dei pazienti trattati con placebo.

#### Spondiloartrite assiale

Cimzia è stato studiato inizialmente in 325 pazienti con spondiloartrite assiale attiva (che include la spondilite anchilosante e la spondiloartrite assiale non radiografica) nello studio clinico AS001 fino a 4 anni, che ha compreso una fase in doppio cieco controllato verso placebo di 24 settimane, seguita da un periodo di altre 24 settimane in cieco rispetto alla dose, ed un periodo di trattamento in aperto di 156 settimane. In seguito Cimzia è stato studiato in 317 pazienti con spondiloartrite assiale non

radiografica in uno studio controllato verso placebo per 52 settimane (AS0006). Inoltre, Cimzia è stato studiato in pazienti con spondiloartrite assiale (compresa la spondilite anchilosante e la spondiloartrite assiale non radiografica) in uno studio clinico fino a 96 settimane, costituito da una fase iniziale di 48 settimane in aperto (N=736) seguita da una fase di 48 settimane controllata con placebo (N=313), condotto su pazienti con remissione prolungata (C\_OPTIMISE). In tutti e 3 gli studi, il profilo di sicurezza di questi pazienti era in linea con il profilo di sicurezza osservato nell'artrite reumatoide e nella precedente esperienza con Cimzia.

#### Artrite psoriasica

Cimzia è stato studiato in 409 pazienti con artrite psoriasica nello studio clinico PsA001 fino a 4 anni, che ha compreso una fase di 24 settimane in doppio cieco controllato verso placebo, seguita da un periodo di altre 24 settimane in cieco rispetto alla dose, ed un periodo di trattamento in aperto di 168 settimane. Il profilo di sicurezza per i pazienti con artrite psoriasica trattati con Cimzia era in linea con il profilo di sicurezza osservato durante il trattamento dell'artrite reumatoide e nella precedente esperienza con Cimzia.

#### Psoriasi a placche

Cimzia è stato studiato su 1.112 pazienti con psoriasi nell'ambito di studi controllati e in aperto per un massimo di 3 anni. Nel programma di Fase III, i periodi iniziale e di mantenimento sono stati seguiti da un periodo di trattamento in aperto di 96 settimane (vedere paragrafo 5.1). I profili di sicurezza a lungo termine di Cimzia 400 mg ogni 2 settimane e Cimzia 200 mg ogni 2 settimane sono risultati generalmente simili e in linea con la precedente esperienza con Cimzia.

Nel corso di sperimentazioni cliniche controllate fino alla settimana 16, la percentuale di pazienti con eventi avversi gravi era pari al 3,5% con Cimzia e al 3,7% con placebo.

La percentuale di pazienti che ha interrotto il trattamento a causa di eventi avversi negli studi clinici controllati era pari all'1,5% per i pazienti trattati con Cimzia e all'1,4% per i pazienti trattati con placebo.

Le reazioni avverse più comuni segnalate fino alla settimana 16 appartenevano, secondo la classificazione per sistemi e organi, alle classi "Infezioni ed infestazioni" nel 6,1% dei pazienti trattati con Cimzia e nel 7% dei pazienti trattati con placebo, "Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione" nel 4,1% dei pazienti trattati con Cimzia e nel 2,3% dei pazienti trattati con placebo e "Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo" nel 3,5% dei pazienti trattati con Cimzia e nel 2,8% dei pazienti trattati con placebo.

#### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse basate principalmente sull'esperienza derivante dalle sperimentazioni cliniche controllate con placebo e da casi post-marketing quanto meno possibilmente correlate al trattamento con Cimzia sono elencate nella sottostante Tabella 1 in base alla frequenza e alla classificazione per sistemi e organi. Le categorie di frequenza sono definite come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

**Tabella 1 Reazioni avverse in studi clinici e nel post-marketing**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazioni avverse</b>
Infezioni e infestazioni	Comune	infezioni batteriche (incluso ascesso), infezioni virali (inclusi herpes zoster, papillomavirus, influenza)
	Non comune	sepsi (inclusi insufficienza multi-organo, shock settico), tubercolosi (inclusa forma miliare, disseminata ed extrapolmonare), infezioni fungine (incluse le infezioni opportunistiche)
	Non comune	neoplasie maligne del sangue e del sistema linfatico (incluso linfoma e leucemia), tumori solidi, tumori

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazioni avverse</b>
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)		della cute escluso melanoma, lesioni precancerose (inclusi leucoplachia orale, nevo melanocitico), tumori benigni e cisti (incluso papilloma della cute)
	Raro	tumori gastrointestinali, melanoma
	Non nota	carcinoma a cellule di Merkel*, sarcoma di Kaposi
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune	disturbi degli eosinofili, leucopenia (incluse neutropenia, linfopenia)
	Non comune	anemia, linfadenopatia, trombocitopenia, trombocitosi
	Raro	pancitopenia, splenomegalia, eritrocitosi, morfologia dei globuli bianchi anormale
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	vasculite, lupus eritematoso, ipersensibilità al farmaco (incluso shock anafilattico), disturbi allergici, autoanticorpo positivo
	Raro	edema angioneurotico, sarcoidosi, malattia da siero, pannicolite (incluso eritema nodoso), peggioramento dei sintomi di dermatomiosite**
Patologie endocrine	Raro	disturbi della tiroide
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non comune	squilibrio elettrolitico, dislipidemia, disturbi dell'appetito, variazioni ponderali
	Raro	emosiderosi
Disturbi psichiatrici	Non comune	ansia e disturbi dell'umore (inclusi i sintomi associati)
	Raro	tentato suicidio, delirio, insufficienza mentale
Patologie del sistema nervoso	Comune	cefalee (inclusa emicrania), alterazioni sensoriali
	Non comune	neuropatie periferiche, capogiro, tremore
	Raro	crisi epilettica, infiammazione di nervo cranico, diminuzione della coordinazione o dell'equilibrio
	Non nota	sclerosi multipla*, sindrome Guillain-Barrè*
Patologie dell'occhio	Non comune	disturbi visivi (inclusa diminuzione della vista), infiammazione dell'occhio e della palpebra, disturbo della lacrimazione
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	tinnito, vertigine
Patologie cardiache	Non comune	cardiomiopatie (inclusa insufficienza cardiaca), disturbi ischemici delle arterie coronarie, aritmie (inclusa fibrillazione atriale), palpitazioni
	Raro	pericardite, blocco atrioventricolare
Patologie vascolari	Comune	ipertensione
	Non comune	emorragia o sanguinamento (qualunque sede), ipercoagulazione (incluse tromboflebite, embolia polmonare), sincope, edema (incluso periferico, facciale), ecchimosi (inclusi ematoma, petecchie)
	Raro	accidenti cerebrovascolari, arteriosclerosi, fenomeno di Raynaud, livedo reticularis, teleangiectasia
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	asma e sintomi correlati, versamento e sintomi pleurici, congestione ed infiammazione del tratto respiratorio, tosse
	Raro	malattia interstiziale del polmone, polmonite
Patologie gastrointestinali	Comune	nausea

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazioni avverse</b>
	Non comune	ascite, ulcera e perforazione gastrointestinale, infiammazione del tratto gastrointestinale (qualunque sede), stomatite, dispepsia, distensione dell'addome, secchezza orofaringea
	Raro	odinofagia, ipermotilità
Patologie epatobiliari	Comune	epatite (incluso aumento degli enzimi epatici)
	Non comune	epatopatia (inclusa cirrosi), colestasi, incremento della bilirubina ematica
	Raro	colelitiasi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	rash
	Non comune	alopecia, nuova insorgenza o peggioramento della psoriasi (inclusa la psoriasi pustolosa palmo plantare) e condizioni correlate, dermatite ed eczema, disturbo delle ghiandole sudoripare, ulcerazione cutanea, fotosensibilità, acne, alterazione del colore della cute, cute secca, patologie dell'unghia e del letto ungueale
	Raro	esfoliazione cutanea e desquamazione, condizioni bollose, anomalie della struttura del capello, sindrome di Stevens-Johnson**, eritema multiforme**, reazioni lichenoidi
Patologie del sistema muscolo-scheletrico, del tessuto connettivo ed osseo	Non comune	disturbi muscolari, aumento della creatina fosfochinasi ematica
Patologie renali e urinarie	Non comune	compromissione renale, ematuria, sintomi vescicali e uretrali
	Raro	nefropatia (inclusa nefrite)
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non comune	disturbi del ciclo mestruale e del sanguinamento uterino (tra cui amenorrea), disturbi alla mammella
	Raro	disfunzione sessuale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	piressia, dolore (qualunque sede), astenia, prurito (qualunque sede), reazioni in sede di iniezione
	Non comune	brividi, malattia simil-influenzale, alterazione della percezione della temperatura, sudorazioni notturne, vampate
	Raro	fistola (qualunque sede)
Esami diagnostici	Non comune	aumento della fosfatasi alcalina ematica, prolungamento del tempo di coagulazione
	Raro	aumento dell'acido urico ematico
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Non comune	lesioni cutanee, guarigione incompleta

\* Questi eventi sono stati correlati alla classe degli antagonisti del TNF, ma l'incidenza con certolizumab pegol non è nota.

\*\* Questi eventi sono stati correlati alla classe degli antagonisti del TNF.

Le ulteriori reazioni avverse indicate di seguito sono state osservate non comunemente con Cimzia in altre indicazioni: stenosi ed ostruzione gastrointestinali, deterioramento della condizione fisica generale, aborto spontaneo e azoospermia.

## Descrizione delle reazioni avverse selezionate

### Infezioni

L'incidenza di nuovi casi di infezione negli studi nell'artrite reumatoide controllati con placebo è stata del 1,03 per paziente-anno per tutti i pazienti trattati con Cimzia e dello 0,92 per paziente-anno per i pazienti trattati con placebo. Le infezioni consistevano principalmente in infezioni delle vie aeree superiori, infezioni del tratto urinario, infezioni delle vie aeree inferiori e infezioni virali da herpes (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Negli studi nell'artrite reumatoide controllati con placebo si sono verificati un maggior numero di nuovi casi di infezione grave nei gruppi trattati con Cimzia (0,07 per paziente-anno, tutti i dosaggi) rispetto al gruppo placebo (0,02 per paziente-anno). Le infezioni gravi più frequenti comprendevano la polmonite, le infezioni tubercolari. Le infezioni gravi comprendevano anche le infezioni opportunistiche invasive (ad es. pneumocistosi, esofagiti fungine, nocardiosi e herpes zoster disseminato). Non vi è evidenza di un aumentato rischio di infezioni in caso di esposizione continuata nel tempo (vedere paragrafo 4.4).

Il tasso di incidenza dei nuovi casi di infezioni nelle sperimentazioni cliniche controllate con placebo sulla psoriasi era pari a 1,37 per paziente-anno per tutti i pazienti trattati con Cimzia e 1,59 per paziente-anno per i pazienti trattati con placebo. Le infezioni includevano principalmente infezioni del tratto respiratorio superiore e infezioni virali (incluse le infezioni da herpes). L'incidenza di infezioni gravi era pari a 0,02 per paziente-anno nei pazienti trattati con Cimzia. Non sono state segnalate infezioni gravi nei pazienti trattati con placebo. Non sono emerse evidenze di un aumento del rischio di infezioni in seguito all'esposizione continuata nel tempo.

### Neoplasie maligne e disordini linfoproliferativi

Escludendo il tumore non-melanoma della pelle, sono state osservate 121 neoplasie maligne, compresi 5 casi di linfoma, negli studi clinici con Cimzia nell'artrite reumatoide, in cui sono stati trattati 4.049 pazienti in totale, corrispondenti a 9.277 pazienti-anno. Negli studi clinici con Cimzia nell'artrite reumatoide si sono verificati casi di linfoma con un'incidenza pari a 0,05 per 100 pazienti-anno e casi di melanoma con una incidenza pari a 0,08 per 100 pazienti-anno (vedere paragrafo 4.4). Un caso di linfoma è stato osservato anche nello studio clinico di fase III nell'artrite psoriasica.

Ad esclusione del tumore della pelle non melanoma, 11 neoplasie maligne, incluso 1 caso di linfoma, sono state osservate nelle sperimentazioni cliniche sull'uso di Cimzia nella psoriasi, nelle quali sono stati trattati in totale 1112 pazienti, corrispondenti a 2300 pazienti-anno.

### Autoimmunità

Negli studi pivotal nell'artrite reumatoide, dei soggetti che erano ANA negativi al basale, il 16,7% di quelli trattati con Cimzia ha sviluppato un titolo di ANA positivo rispetto al 12,0% dei soggetti nel gruppo placebo. Dei soggetti che erano negativi per gli anticorpi anti-dsDNA al basale, il 2,2% di quelli trattati con Cimzia ha sviluppato un titolo positivo di anticorpi anti-dsDNA rispetto all'1,0% dei soggetti nel gruppo placebo. Sia negli studi clinici controllati con placebo che in quelli di follow-up in aperto nell'artrite reumatoide, casi di sindrome simil-lupus sono stati riportati con frequenza non comune. Sono state riportate rare segnalazioni di altre condizioni immuno-mediate; la relazione causale con Cimzia non è nota. L'impatto di un trattamento a lungo termine con Cimzia sullo sviluppo di patologie autoimmuni è sconosciuto.

### Reazioni in sede di iniezione

Negli studi clinici controllati con placebo nell'artrite reumatoide il 5,8% dei pazienti trattati con Cimzia ha sviluppato reazioni in sede di iniezione quali eritema, prurito, ematomi, dolore, gonfiore, contusione, in confronto con il 4,8% dei pazienti che avevano ricevuto placebo. Nell'1,5% dei pazienti trattati con Cimzia è stato osservato dolore in sede di iniezione, senza che alcun caso abbia indotto al ritiro dallo studio.

### Aumenti della creatinfosfochinasi

La frequenza degli aumenti della creatinfosfochinasi (CPK) è stata generalmente più alta nei pazienti con spondiloartrite assiale (axSpA) rispetto alla popolazione con artrite reumatoide. La frequenza era aumentata sia nei pazienti trattati con placebo (2,8% vs 0,4% rispettivamente nella popolazione con spondiloartrite assiale e con artrite reumatoide) sia nei pazienti trattati con Cimzia (4,7% vs 0,8% rispettivamente nella popolazione con spondiloartrite assiale e con artrite reumatoide). Nello studio condotto nella spondiloartrite assiale, gli aumenti della CPK sono stati per la maggior parte da lievi a moderati, di natura transitoria e di significato clinico sconosciuto e nessun caso ha portato all'interruzione del trattamento.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## **4.9 Sovradosaggio**

Durante gli studi clinici nell'artrite reumatoide non è stata osservata alcuna tossicità dose-limitante. Sono state somministrate dosi multiple fino a 800 mg per via sottocutanea e fino a 20 mg/kg per via endovenosa. In casi di sovradosaggio si raccomanda un attento monitoraggio del paziente per qualsiasi effetto o reazione avversa e l'inizio immediato di un appropriato trattamento sintomatico.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, inibitori del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF $\alpha$ ), codice ATC: L04AB05

### Meccanismo d'azione

Cimzia ha un'alta affinità per il TNF $\alpha$  umano e lo lega con una costante di dissociazione (Kd) di 90 pM. Il TNF $\alpha$  è una citochina chiave pro-infiammatoria con un ruolo centrale nei processi infiammatori. Cimzia neutralizza selettivamente il TNF $\alpha$  (IC90 di 4 ng/ml per l'inibizione del TNF $\alpha$  umano nel test di citotossicità *in vitro* sulla linea cellulare di fibrosarcoma murino L929) ma non neutralizza la linfofosina  $\alpha$  (TNF $\beta$ ).

Cimzia ha mostrato di neutralizzare in maniera dose-dipendente il TNF $\alpha$  umano, sia nella sua forma solubile che in quella associata alla membrana cellulare. L'incubazione di monociti con Cimzia ha dato luogo ad un'inibizione dose dipendente del TNF $\alpha$  indotto dal lipopolisaccaride (LPS) e della produzione di IL1 $\beta$  nei monociti umani.

Cimzia non contiene il frammento cristallizzabile (Fc), che è normalmente presente in un anticorpo completo, e quindi non fissa il complemento né causa citotossicità cellulo-mediata anticorpo-dipendente *in vitro*. Non induce apoptosi *in vitro* in monociti o linfociti derivanti dal sangue periferico umano, o degranolazione dei neutrofili.

### Efficacia clinica

#### Artrite reumatoide

L'efficacia e la sicurezza di Cimzia sono state valutate in due studi clinici randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, in pazienti di età  $\geq 18$  anni con artrite reumatoide attiva diagnosticata secondo i criteri dell'*American College of Rheumatology* (ACR): RA-I (RAPID 1) e RA-II (RAPID 2). I pazienti avevano ciascuno almeno 9 articolazioni tumefatte e dolenti e un'artrite

reumatoide attiva da almeno 6 mesi prima del basale. In entrambi gli studi, Cimzia è stato somministrato per via sottocutanea, in combinazione con MTX per via orale, per un minimo di sei mesi alla dose stabile di almeno 10 mg alla settimana per due mesi in entrambi gli studi. Non vi è esperienza con Cimzia in combinazione con DMARDs diversi da MTX.

L'efficacia e la sicurezza di Cimzia in pazienti adulti affetti da artrite reumatoide attiva e mai trattati con alcun DMARD (DMARD-naïve) sono state valutate in uno studio clinico randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco (C-EARLY). Nello studio C-EARLY i pazienti erano di età  $\geq 18$  anni, avevano ciascuno almeno 4 articolazioni tumefatte e dolenti e dovevano avere una diagnosi di artrite reumatoide attiva e progressiva di grado da moderato a grave da non più di un anno (secondo i criteri di classificazione dell'ACR/European League Against Rheumatism (EULAR) del 2010). Alla visita basale, i pazienti avevano ricevuto la diagnosi mediamente da 2,9 mesi ed erano DMARD-naïve (incluso MTX). Per entrambi i bracci Cimzia e placebo, MTX è stato iniziato a partire dalla settimana 0 (10 mg/settimana), titolato fino alla dose massima tollerata entro la settimana 8 (dosi consentite, minimo 15 mg/settimana, massimo 25 mg/settimana) e mantenuto per la durata dello studio (la dose media di MTX dopo la settimana 8 per placebo e Cimzia è stata di 22,3 mg/settimana e 21,1 mg/settimana, rispettivamente).

**Tabella 2** Descrizione degli studi clinici

Numero dello studio	Numero di pazienti	Regime posologico attivo	Obiettivi dello studio
RA-I (52 settimane)	982	400 mg (alle settimane 0, 2 e 4) con MTX  200 mg o 400 mg ogni 2 settimane con MTX	Valutazione per il trattamento di segni e sintomi ed inibizione del danno strutturale.  Endpoint co-primari: ACR 20 alla settimana 24 e variazione del mTSS rispetto al basale alla settimana 52
RA-I (24 settimane)	619	400 mg (alle settimane 0, 2 e 4) con MTX  200 mg o 400 mg ogni 2 settimane con MTX	Valutazione per il trattamento di segni e sintomi ed inibizione del danno strutturale.  Endpoint primario: ACR 20 alla settimana 24
C-EARLY (fino a 52 settimane)	879	400 mg (alle settimane 0, 2 e 4) con MTX  200 mg ogni 2 settimane con MTX	Valutazione per il trattamento di segni e sintomi ed inibizione del danno strutturale nei pazienti DMARD-naïve.  Endpoint primario: proporzione di pazienti in remissione prolungata* alla settimana 52

mTSS: punteggio totale di Sharp-modificato (*modified Total Sharp Score*)

\* La remissione prolungata alla settimana 52 è definita come DAS28[ESR]  $< 2,6$  alla settimana 40 e alla settimana 52.

### Segni e sintomi

I risultati degli studi clinici RA-I e RA-II sono mostrati nella Tabella 3. Risposte ACR 20 e ACR 50 significativamente maggiori dal punto di vista statistico rispetto al placebo, sono state raggiunte a partire dalla settimana 1 e dalla settimana 2 rispettivamente, in entrambi gli studi clinici. Le risposte sono state mantenute fino alle settimane 52 (RA-I) e 24 (RA-II). Dei 783 pazienti inizialmente randomizzati al trattamento attivo nello studio RA-I, 508 hanno completato 52 settimane di trattamento controllato con placebo e hanno proseguito con lo studio di estensione in aperto. Di questi, 427 hanno completato 2 anni di follow-up in aperto e sono stati quindi esposti a Cimzia per un totale complessivo di 148 settimane. Il tasso di risposta ACR 20 osservato a questo tempo è stato del 91%. Anche la riduzione (RA-I) di DAS28 (ESR) rispetto al basale è stata significativamente maggiore ( $p < 0,001$ ) alla settimana 52 (RA-I) e alla settimana 24 (RA-II) rispetto al placebo e mantenuta nel corso di 2 anni nello studio di estensione in aperto di RA-I.

**Tabella 3 Risposta ACR negli studi clinici RA-I e RA-II**

Risposta	Studio RA-I Combinazione con metotrexato (24 e 52 settimane)		Studio RA-II Combinazione con metotrexato (24 settimane)	
	Placebo + MTX N=199	Cimzia 200 mg + MTX ogni 2 settimane N=393	Placebo + MTX N=127	Cimzia 200 mg + MTX ogni 2 settimane N=246
<b>ACR 20</b>				
Settimana 24	14%	59%**	9%	57%**
Settimana 52	13%	53%**	N/A	N/A
<b>ACR 50</b>				
Settimana 24	8%	37%**	3%	33%**
Settimana 52	8%	38%**	N/A	N/A
<b>ACR 70</b>				
Settimana 24	3%	21%**	1%	16%*
Settimana 52	4%	21%**	N/A	N/A
Risposta clinica rilevante <sup>a</sup>	1%	13%**		

Cimzia vs placebo : \*  $p \leq 0,01$ , \*\*  $p < 0,001$

<sup>a</sup> La risposta clinica rilevante è definita come il raggiungimento della risposta ACR 70 ad ogni valutazione durante un periodo continuo di 6 mesi

I valori di p del test di Wald sono stimati per il confronto fra trattamenti utilizzando la regressione logistica con fattori per trattamento e regione.

La percentuale di risposta si basa sul numero di soggetti che forniscono dati (n), che può differire da N, a quell'endpoint ed a quel tempo.

Lo studio C-EARLY ha raggiunto gli endpoint primari e i principali endpoint secondari. I risultati più importanti dello studio sono presentati nella Tabella 4.

**Tabella 4: Studio C-EARLY: percentuale di pazienti in remissione prolungata ed in prolungata bassa attività di malattia alla settimana 52**

Risposta	Placebo + MTX N=213	Cimzia 200 mg + MTX N=655
<b>Remissione prolungata*</b> (DAS28(ESR) <2,6 alla settimana 40 e alla settimana 52)	15,0%	28,9%**
<b>Prolungata bassa attività di malattia</b> (DAS28(ESR) $\leq 3,2$ alla settimana 40 e alla settimana 52)	28,6%	43,8%**

\*Endpoint primario dello studio C-EARLY (fino a 52 settimane)

Full Analysis Set, imputazione dei valori mancanti come non-responder

\*\* Cimzia+MTX vs placebo+MTX:  $p < 0,001$

il valore di p è stato stimato dal modello di regressione logistica con fattori per trattamento, regione e tempo dalla diagnosi di AR al basale ( $\leq 4$  mesi vs  $> 4$  mesi)

I pazienti nel gruppo Cimzia+MTX hanno mostrato una maggiore riduzione nel DAS28(ESR) rispetto al basale in confronto con quelli del gruppo placebo+MTX, osservata già dalla settimana 2 e proseguita fino alla settimana 52 ( $p < 0,001$  a ciascuna visita). Valutazioni su remissione (DAS28(ESR) <2,6), stato di bassa attività di malattia (DAS28(ESR)  $\leq 3,2$ ), ACR50 e ACR70 per visita hanno dimostrato che il trattamento con Cimzia+MTX determina risposte più veloci e percentuali maggiori di risposta rispetto al trattamento con placebo+MTX. Questi risultati sono stati mantenuti nel corso delle 52 settimane di trattamento nei soggetti DMARDs-naïve.

### Risposta radiografica

Nello studio clinico RA-I il danno strutturale articolare è stato valutato radiograficamente ed espresso come variazione del mTSS e dei suoi componenti, il punteggio di erosione e il punteggio di restringimento dello spazio articolare (JSN *joint space narrowing*), in confronto con il basale alla settimana 52. I pazienti trattati con Cimzia hanno dimostrato una progressione radiografica significativamente inferiore alla settimana 24 e alla settimana 52 rispetto ai pazienti che ricevevano placebo (vedere tabella 5). Nel gruppo placebo, il 52% dei pazienti non ha mostrato progressione radiografica ( $mTSS \leq 0,0$ ) alla settimana 52, in confronto al 69% nel gruppo trattato con Cimzia 200 mg.

**Tabella 5 Cambiamenti in 12 mesi in RA-I**

	<b>Placebo + MTX</b> N=199 <b>Media (Deviazione Standard)</b>	<b>Cimzia 200 mg + MTX</b> N=393 <b>Media (Deviazione Standard)</b>	<b>Cimzia 200 mg + MTX – Placebo + MTX</b> <b>Differenza della media</b>
<b>mTSS</b>			
Settimana 52	2,8 (7,8)	0,4 (5,7)	-2,4
<b>Punteggio di erosione</b>			
Settimana 52	1,5 (4,3)	0,1 (2,5)	-1,4
<b>Punteggio di JSN</b>			
Settimana 52	1,4 (5,0)	0,4 (4,2)	-1,0

$p < 0,001$  sia per mTSS che per il punteggio di erosione e  $p \leq 0,01$  per il punteggio JSN. Un'analisi di covarianza (ANCOVA) è stata adattata al cambiamento, categorizzato rispetto al basale per ciascuna misurazione, con regione e trattamento come fattori ed il basale di categoria come covariata.

Dei 783 pazienti inizialmente randomizzati al trattamento attivo nello studio RA-I, 508 hanno completato 52 settimane di trattamento controllato con placebo e hanno proseguito con lo studio di estensione in aperto. In un sottogruppo di 449 di questi pazienti, che avevano completato almeno due anni di trattamento con Cimzia (RA-I e studio di estensione in aperto) e che avevano dati valutabili a 2 anni, è stato dimostrato che l'inibizione della progressione del danno strutturale veniva mantenuta.

Nello studio C-EARLY, Cimzia+MTX ha inibito la progressione radiografica in confronto a placebo+MTX alla settimana 52 (vedere tabella 6). Nel gruppo placebo+MTX, il 49,7% di pazienti non ha mostrato progressione radiografica (variazione nel mTSS  $\leq 0,5$ ) alla settimana 52 in confronto al 70,3% nel gruppo Cimzia+MTX ( $p < 0,001$ ).

**Tabella 6 Variazione radiografica alla settimana 52 nello studio C-EARLY**

	<b>Placebo + MTX</b> N= 163 <b>Media (Deviazione Standard)</b>	<b>Cimzia 200 mg + MTX</b> N= 528 <b>Media (Deviazione Standard)</b>	<b>Cimzia 200 mg + MTX – Placebo + MTX</b> <b>Differenza*</b>
<b>mTSS</b>			
Settimana 52	1,8 (4,3)	0,2 (3,2)**	-0,978 (-1,005; -0,500)
<b>Punteggio di erosione</b>			
Settimana 52	1,1 (3,0)	0,1 (2,1)**	-0,500 (-0,508; -0,366)
<b>Punteggio di JSN</b>			
Settimana 52	0,7 (2,3)	0,1 (1,7)**	0,000 (0,000; 0,000)

Insieme radiografico con estrapolazione lineare.

\* Stima Hodges-Lehmann della variazione e intervallo di confidenza asintotico (Moses) per il 95%

\*\* Cimzia+MTX vs placebo+MTX  $p<0,001$ . Il P value è stato stimato mediante un modello ANCOVA sui ranghi con il trattamento, la regione, il tempo dalla diagnosi di AR alla visita basale ( $\leq 4$  mesi vs  $>4$  mesi) come fattori e il rango “visita basale” come covariata.

#### *Risposta in termini di funzionalità fisica ed esiti relativi allo stato di salute*

Negli studi clinici RA-I e RA-II i pazienti trattati con Cimzia hanno riportato miglioramenti significativi della loro funzionalità fisica, secondo la valutazione effettuata tramite il questionario di valutazione dello stato di salute – indice di disabilità (*Health Assessment Questionnaire – Disability Index*, HAQ-DI), e della stanchezza (affaticamento) come riportato dalla scala di valutazione della stanchezza (*Fatigue Assessment Scale*, FAS) dalla settimana 1 e fino alla fine degli studi in confronto con placebo. In entrambi gli studi clinici, i pazienti trattati con Cimzia hanno riportato miglioramenti significativamente maggiori negli indici sintetici di salute fisica e mentale (*Physical and Mental Component Summaries* SF-36) e nei punteggi di tutti i domini. I miglioramenti della funzionalità fisica e della qualità di vita correlata allo stato di salute sono stati mantenuti per 2 anni nello studio di estensione in aperto di RA-I.

I pazienti trattati con Cimzia hanno riportato miglioramenti statisticamente significativi nella valutazione della produttività lavorativa (*Work Productivity Survey*), in confronto con placebo.

Nello studio C-EARLY, i pazienti trattati con Cimzia+MTX hanno riportato miglioramenti significativi nel dolore valutato tramite il *Patient Assessment of Arthritis Pain* (PAAP) rispetto a quelli trattati con placebo+MTX alla settimana 52, - 48,5 vs - 44,0 (least square mean) ( $p<0,05$ ).

#### *Studio clinico DoseFlex*

L'efficacia e la sicurezza di 2 regimi posologici (200 mg ogni 2 settimane e 400 mg ogni 4 settimane) di Cimzia verso placebo sono state valutate in uno studio clinico, condotto in pazienti adulti con artrite reumatoide attiva diagnosticata secondo i criteri ACR e che avevano avuto una risposta inadeguata al metotrexato, con una fase iniziale in aperto di 18 settimane e una fase randomizzata in doppio cieco della durata di 16 settimane, controllata vs placebo.

I pazienti hanno ricevuto le dosi di carico di 400 mg di Cimzia alle settimane 0, 2 e 4 seguite da 200 mg di Cimzia ogni 2 settimane durante il periodo iniziale in aperto. I pazienti che hanno risposto al trattamento (ACR 20 raggiunta) alla settimana 16 sono stati randomizzati alla settimana 18 a 200 mg di Cimzia ogni 2 settimane, a 400 mg di Cimzia ogni 4 settimane o a placebo in combinazione con metotrexato per ulteriori 16 settimane (durata totale dello studio: 34 settimane). Questi 3 gruppi sono risultati ben bilanciati relativamente alla risposta clinica conseguente al periodo iniziale di trattamento attivo (ACR 20: 83-84% alla settimana 18).

L'endpoint primario dello studio era il tasso di risposta ACR20 alla settimana 34. I risultati alla settimana 34 sono mostrati in Tabella 7. Entrambi i regimi posologici di Cimzia hanno mostrato una risposta clinica prolungata che è risultata statisticamente significativa rispetto a quella osservata con placebo alla settimana 34. L'endpoint ACR 20 è stato raggiunto in entrambi i gruppi trattati con Cimzia 200 mg ogni 2 settimane e 400 mg ogni 4 settimane.

**Tabella 7 Risposta ACR alla settimana 34 nello studio clinico DoseFlex**

Regime di trattamento dalla settimana 0 alla 16	Cimzia 400 mg + MTX alla settimana 0, 2 e 4, seguito da Cimzia 200 mg + MTX ogni 2 settimane		
Regime di trattamento randomizzato, in doppio cieco dalla settimana 18 alla 34	Placebo + MTX N=69	Cimzia 200 mg + MTX ogni 2 settimane N=70	Cimzia 400 mg + MTX ogni 4 settimane N=69
ACR 20 valore di p*	45% N/A	67% 0,009	65% 0,017
ACR 50 valore di p*	30% N/A	50% 0,020	52% 0,010
ACR 70 valore di p*	16% N/A	30% 0,052	38% 0,005

N/A: Non Applicabile

\*I valori di p del test di Wald per il confronto tra Cimzia 200 mg vs placebo e Cimzia 400 mg vs placebo sono stimati utilizzando il modello di regressione logistica con fattori per trattamento.

*Spondiloartrite assiale (sottopopolazioni con spondiloartrite assiale non radiografica e spondilite anchilosante)*

AS001

L'efficacia e la sicurezza di Cimzia sono state valutate in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo (AS001) in 325 pazienti con età  $\geq 18$  anni con insorgenza di spondiloartrite assiale attiva da almeno 3 mesi, come definito dai criteri di classificazione della spondiloartrite assiale (*Assessment of Spondyloarthritis International Society, ASAS*). La popolazione complessiva con spondiloartrite assiale includeva sottopopolazioni con e senza (spondiloartrite assiale non radiografica) evidenza radiografica di spondilite anchilosante (SA) (nota anche come spondiloartrite assiale radiografica). I pazienti avevano malattia in fase attiva definita come indice Bath dell'attività patologica della spondilite anchilosante (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI*)  $\geq 4$ , dal dolore spinale  $\geq 4$  su scala numerica (*Numerical Rating Scale, NRS*) da 0 a 10 e aumentata proteina-C reattiva (PCR) o evidenza di presenza di sacroileite alla Risonanza Magnetica per Immagini (RMI). I pazienti dovevano essere intolleranti o aver avuto una risposta inadeguata ad almeno un FANS. Complessivamente il 16% dei pazienti ha avuto una precedente esposizione ad un'antagonista del TNF. I pazienti sono stati trattati con una dose di carico di Cimzia di 400 mg alle settimane 0, 2 e 4 (per entrambi i bracci di trattamento) o di placebo seguita da 200 mg di Cimzia ogni 2 settimane oppure da 400 mg di Cimzia ogni 4 settimane oppure da placebo. L'87,7% dei pazienti ha ricevuto un trattamento concomitante con FANS. L'endpoint primario di efficacia è stato il tasso di risposta ASAS20 alla settimana 12.

Il periodo di trattamento dello studio di 24 settimane in doppio cieco controllato verso placebo, è stato seguito da un periodo di trattamento di altre 24 settimane in cieco rispetto alla dose ed un periodo di trattamento in aperto di 156 settimane. La durata massima dello studio è stata di 204 settimane. Tutti i pazienti hanno ricevuto Cimzia in entrambi i periodi di follow-up in cieco rispetto alla dose e in aperto. Un totale di 199 pazienti (61,2% di pazienti randomizzati) ha completato lo studio fino alla settimana 204.

*Risultati principali di efficacia*

Nello studio clinico AS001 le risposte ASAS20 alla settimana 12 sono state ottenute dal 58% dei pazienti che ha ricevuto Cimzia 200 mg ogni 2 settimane e dal 64% di pazienti che ha ricevuto Cimzia 400 mg ogni 4 settimane rispetto al 38% dei pazienti che ha ricevuto placebo ( $p < 0,01$ ). Nella popolazione totale la percentuale di pazienti ASAS20 che ha risposto al trattamento è stata clinicamente rilevante e significativamente più alta nei gruppi di trattamento con Cimzia 200 mg ogni 2 settimane e con Cimzia 400 mg ogni 4 settimane rispetto al gruppo placebo, ad ogni visita dalla settimana 1 alla settimana 24 ( $p \leq 0,001$  ad ogni visita). Alle settimane 12 e 24, la percentuale di soggetti con una risposta ASAS40 era maggiore nei gruppi trattati con Cimzia rispetto a placebo.

Sono stati ottenuti risultati simili in entrambe le sottopopolazioni: spondilite anchilosante e spondiloartrite assiale non radiografica. Nelle donne, le risposte ASAS20 non sono state diverse, in modo statisticamente significativo, da quelle osservate con placebo fino a dopo la settimana 12.

I miglioramenti nell'ASAS5/6, nella remissione parziale e nel BASDAI-50 sono stati statisticamente significativi alla settimana 12 e alla settimana 24 e si sono mantenuti fino alla settimana 48 sia nella popolazione complessiva che nelle sottopopolazioni. I risultati principali di efficacia dello studio clinico AS001 sono mostrati nella tabella 8.

Fra i pazienti rimasti nello studio, i miglioramenti sono stati mantenuti fino alla settimana 204 in tutti i risultati principali di efficacia sopramenzionati, sia nella popolazione complessiva che nelle sottopopolazioni.

**Tabella 8 Risultati principali di efficacia nello studio clinico AS001 (percentuale di pazienti)**

Parametri	Spondilite anchilosante		Spondiloartrite assiale non radiografica		Spondiloartrite assiale Popolazione complessiva	
	Placebo N=57	Cimzia tutti i regimi posologici <sup>(a)</sup> N=121	Placebo N=50	Cimzia tutti i regimi posologici <sup>(a)</sup> N=97	Placebo N=107	Cimzia tutti i regimi posologici <sup>(a)</sup> N=218
<b>ASAS20<sup>(b,c)</sup></b>						
Settimana 12	37%	60%*	40%	61%*	38%	61%**
Settimana 24	33%	69%**	24%	68%**	29%	68%**
<b>ASAS40<sup>(c,d)</sup></b>						
Settimana 12	19%	45%**	16%	47%**	18%	46%**
Settimana 24	16%	53%**	14%	51%**	15%	52%**
<b>ASAS 5/6<sup>(c,d)</sup></b>						
Settimana 12	9%	42%**	8%	44%**	8%	43%**
Settimana 24	5%	40%**	4%	45%**	5%	42%**
<b>Remissione parziale<sup>(c,d)</sup></b>						
Settimana 12	2%	20%**	6%	29%**	4%	24%**
Settimana 24	7%	28%**	10%	33%**	9%	30%**
<b>BASDAI 50<sup>(c,d)</sup></b>						
Settimana 12	11%	41%**	16%	49%**	13%	45%**
Settimana 24	16%	49%**	20%	57%**	18%	52%**

(a) Cimzia tutti i regimi posologici = dati derivanti dal trattamento con Cimzia 200 mg somministrato ogni 2 settimane preceduto da una dose di carico di 400 mg alle settimane 0, 2 e 4 e dal trattamento con Cimzia 400 mg somministrato ogni 4 settimane preceduto da una dose di carico di 400 mg alle settimane 0, 2 e 4

(b) I risultati derivano dall'insieme randomizzato

(c) I valori di p del test di Wald sono stimati per il confronto fra trattamenti utilizzando la regressione logistica con fattori per trattamento e regione.

(d) Full Analysis Set

NA = non disponibile

\* p ≤ 0,05, Cimzia vs placebo

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

### Mobilità spinale

La mobilità spinale è stata valutata nella fase in doppio cieco controllato verso placebo, utilizzando l'indice metrologico BASMI (*Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*) a diversi intervalli di tempo: al basale, alla settimana 12 ed alla settimana 24. Differenze clinicamente e statisticamente significative sono state dimostrate ad ogni visita successiva al basale nei pazienti trattati con Cimzia rispetto a quelli trattati con placebo. La differenza rispetto al placebo tendeva ad essere maggiore nei pazienti con spondiloartrite assiale non radiografica rispetto alla sottopopolazione con spondilite

anchilosante. Tale differenza può essere dovuta ad un minor danno cronico strutturale nei pazienti con spondiloartrite assiale non radiografica.

Il miglioramento del punteggio lineare BASMI, raggiunto alla settimana 24 è stato mantenuto fino alla settimana 204 per i pazienti rimasti nello studio.

#### *Risposta in termini di funzionalità fisica ed esiti relativi allo stato di salute*

Nello studio clinico AS001, i pazienti trattati con Cimzia hanno riportato, rispetto al placebo, miglioramenti significativi in termini di funzionalità fisica, valutata tramite il BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*), e in termini di dolore, valutato tramite le scale di dolore lombare (*Total and Nocturnal Back Pain NRS*). I pazienti trattati con Cimzia hanno riportato, rispetto al placebo, miglioramenti significativi in termini di stanchezza (affaticamento) come riportato dalla voce affaticamento nel BASDAI e nella qualità della vita correlata allo stato di salute misurato con il QoL (ASQoL) per la spondilite anchilosante e gli indici sintetici di salute fisica e mentale (SF-36 Physical and Mental Component Summaries) e nei punteggi di tutti i domini. I pazienti trattati con Cimzia, rispetto a quelli trattati con placebo, hanno riportato miglioramenti significativi nella produttività, correlata alla spondiloartrite assiale, sia in ambito lavorativo che domestico, come riportato nel *Work Productivity Survey*.

Per i pazienti rimasti nello studio, i miglioramenti sono stati ampiamente mantenuti fino alla settimana 204 in tutti gli indici sopramenzionati.

#### *Inibizione dell'infiammazione alla Risonanza Magnetica per Immagini (RMI)*

In un sottostudio di diagnostica per immagini che ha incluso 153 pazienti, i segni dell'infiammazione sono stati valutati mediante la Risonanza Magnetica per Immagini (RMI) alla settimana 12 ed espressi come variazione rispetto al basale nel punteggio SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) per le articolazioni sacro iliache e nel punteggio ASSpiMRI-a con modifiche Berlino della colonna vertebrale.

Nei pazienti trattati con Cimzia (tutti i gruppi di dosaggio) è stata osservata alla settimana 12 un' inibizione significativa dei segni infiammatori delle articolazioni sacro iliache e della colonna vertebrale, sia nella popolazione complessiva con spondiloartrite assiale che nelle sottopopolazioni con spondilite anchilosante e spondiloartrite assiale non radiografica.

Per i pazienti rimasti nello studio che erano stati valutati sia al basale che alla settimana 204, l'inibizione dei segni infiammatori delle articolazioni sacro-iliache (n=72) e della colonna vertebrale (n=82), è stata ampiamente mantenuta fino alla settimana 204, sia nella popolazione complessiva con spondiloartrite assiale che nelle sottopopolazioni con spondilite anchilosante e spondilite assiale non radiografica.

## C-OPTIMISE

L'efficacia e la sicurezza della riduzione della dose e della sospensione del trattamento in pazienti in remissione prolungata sono state valutate in pazienti adulti (età compresa fra 18 e 45 anni) con axSpA attiva (durata dei sintomi inferiore a 5 anni), un punteggio ASDAS  $\geq 2,1$  (e criteri di inclusione della malattia simili a quelli dello studio AS001) e risposta inadeguata ad almeno 2 FANS o intolleranza a o controindicazioni per i FANS. Fra i pazienti vi erano anche le sottopopolazioni AS e nr-axSpA; i pazienti sono stati arruolati per un periodo iniziale di 48 settimane in aperto (Parte A) durante il quale tutti hanno assunto 3 dosi di carico di Cimzia 400 mg alle settimane 0, 2 e 4, e successivamente Cimzia 200 mg ogni 2 settimane dalla settimana 6 alla 46.

I pazienti che hanno raggiunto una remissione prolungata (definita come malattia inattiva [ASDAS $<1,3$ ] per un periodo di almeno 12 settimane), mantenuta fino alla settimana 48, sono stati randomizzati per la Parte B e hanno ricevuto Cimzia 200 mg ogni 2 settimane (N=104), Cimzia 200 mg ogni 4 settimane (riduzione della dose, N=105) oppure placebo (sospensione del trattamento, N=104) per 48 settimane.

La variabile di efficacia principale è stata la percentuale di pazienti che non hanno manifestato riacutizzazioni durante la Parte B.

Ai pazienti che hanno manifestato riacutizzazioni nella Parte B, vale a dire coloro che hanno registrato un punteggio ASDAS  $\geq 2,1$  in 2 visite consecutive o un ASDAS  $>3,5$  in qualsiasi visita nella Parte B, è stato somministrato un trattamento "di fuga" con Cimzia 200 mg ogni 2 settimane per almeno 12 settimane (con una dose di carico di Cimzia 400 mg alle settimane 0, 2 e 4 per i pazienti trattati con placebo).

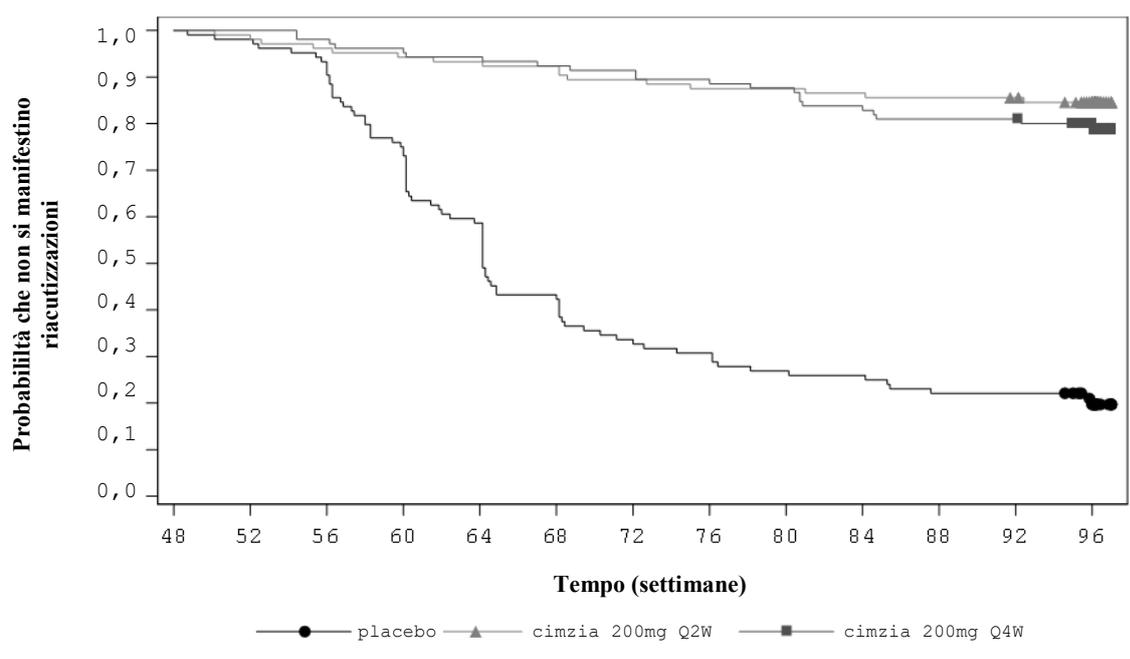
### Risposta clinica

La percentuale di pazienti che hanno raggiunto una remissione prolungata alla settimana 48 nella Parte A è stata del 43,9% per tutta la popolazione axSpA ed è stata simile nelle sottopopolazioni nr-axSpA (45,3%) e AS (42,8%).

Fra i pazienti randomizzati nella Parte B (N=313), una percentuale di pazienti più ampia e statisticamente significativa ( $p < 0,001$ , NRI) non ha manifestato riacutizzazioni continuando il trattamento con Cimzia 200 mg ogni 2 settimane (83,7%) oppure Cimzia 200 mg ogni 4 settimane (79,0%) rispetto alla sospensione del trattamento (20,2%).

La differenza del tempo alla riacutizzazione fra il gruppo di sospensione del trattamento e uno dei gruppi di trattamento con Cimzia è risultata clinicamente e statisticamente significativa ( $p < 0,001$  per ciascun confronto). Nel gruppo placebo, le riacutizzazioni sono iniziate circa 8 settimane dopo la sospensione di Cimzia, e la maggior parte di esse si è verificata entro 24 settimane dalla sospensione del trattamento (Figura 1).

**Figura 1 Curva di Kaplan-Meier del tempo alla riacutizzazione**



È stato adottato il metodo non-responder imputation (NRI); i risultati si riferiscono alla popolazione randomizzata  
 Nota: il tempo alla riacutizzazione è definito come tempo dalla data della randomizzazione alla data della riacutizzazione. Per i partecipanti allo studio che non hanno manifestato riacutizzazioni, tale tempo è stato censurato alla data della visita della settimana 96.  
 Il grafico di Kaplan-Meier è stato troncato alla settimana 97 allorché <5% dei partecipanti era ancora nello studio.

I risultati della Parte B sono riportati nella Tabella 9.

**Tabella 9 Mantenimento della risposta clinica nella Parte B alla settimana 96**

<b>Endpoint</b>	<b>Placebo (sospensione del trattamento) N=104</b>	<b>CIMZIA 200 mg ogni 2 settimane N=104</b>	<b>CIMZIA 200 mg ogni 4 settimane N=105</b>
<b>ASDAS-MI, n (%)<sup>1</sup></b>			
Basale Parte B (settimana 48)	84(80,8)	90 (86,5)	89 (84,8)
Settimana 96	11 (10,6)	70 (67,3)*	61 (58,1)*
<b>ASDAS40, n (%)<sup>1</sup></b>			
Basale Parte B (settimana 48)	101 (97,1)	103 (99,0)	101 (96,2)
Settimana 96	22 (21,2)	88 (84,6)*	77 (73,3)*
<b>Variazione BASDAI rispetto al basale Parte B (settimana 48), media degli LS (SE)<sup>2</sup></b>			
Settimana 96	3,02 (0,226)	0,56 (0,176)*	0,78 (0,176)*
<b>Variazione ASDAS rispetto al basale Parte B (settimana 48), media degli LS (SE)<sup>2</sup></b>			
Settimana 96	1,66 (0,110)	0,24 (0,077)*	0,45 (0,077)*

<sup>1</sup> È stato adottato il metodo non-responder imputation (NRI); i risultati si riferiscono alla popolazione randomizzata

<sup>2</sup> È stato adottato il modello misto con misurazioni ripetute (MMRM); i risultati si riferiscono alla popolazione randomizzata

ASDAS-MI: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score-Major Improvement ; ASAS Assessment of Spondyloarthritis international Society; ASAS40: criteri di risposta ASAS40%; SE: standard error;

Nota: l'ASDAS Major Improvement è definito come riduzione  $\geq 2,0$  rispetto al basale.

Nota: il basale della Parte A è stato utilizzato come riferimento per definire le variabili del miglioramento clinico e dell'ASAS.

\* p <0,001 nominale, CIMZIA vs placebo

#### *Inibizione dell'infiammazione nella risonanza magnetica per immagini (RMI)*

Nella Parte B, i segni di infiammazione sono stati valutati mediante RMI alle settimane 48 e 96, ed espressi come variazione rispetto al basale nel punteggio SIJ SPARCC e ASspiMRI-a score con modifiche Berlino. I pazienti risultati in remissione prolungata alla settimana 48 presentavano un livello d'infiammazione molto basso o assente, e non si sono osservati aumenti significativi dell'infiammazione alla settimana 96 indipendentemente dal gruppo di trattamento.

#### *Ritratamento nei pazienti che manifestano riacutizzazioni*

Nella Parte B, il 70% (73/104) dei pazienti trattati con placebo, il 14% (15/105) dei pazienti trattati con Cimzia 200 mg ogni 4 settimane e il 6,7% (7/104) dei pazienti trattati con Cimzia 200 mg ogni 2 settimane hanno manifestato una riacutizzazione e di conseguenza sono stati trattati con Cimzia 200 mg ogni 2 settimane.

Dei 15 pazienti che hanno manifestato riacutizzazioni nel gruppo assegnato a Cimzia 200 mg ogni 4 settimane, tutti hanno completato 12 settimane di rescue therapy con Cimzia avendo dati relativi al punteggio ASDAS; di questi, 12 (80%) avevano un punteggio ASDAS corrispondente a malattia lieve o inattiva (vale a dire tutti gli ASDAS <2,1) dopo 12 settimane dalla ripresa del trattamento in aperto. Dei 73 pazienti che hanno manifestato riacutizzazioni nel gruppo assegnato alla sospensione del trattamento, 71 hanno completato 12 settimane di rescue therapy con Cimzia avendo dati relativi al punteggio ASDAS; di questi, 64 (90%) avevano un punteggio ASDAS corrispondente a malattia lieve o inattiva (vale a dire tutti gli ASDAS <2,1) dopo 12 settimane dalla ripresa del trattamento in aperto. In base ai risultati dello studio C-OPTIMISE, è possibile prendere in considerazione una riduzione della dose in pazienti in remissione prolungata dopo un anno di trattamento con Cimzia (vedere il paragrafo 4.2). La sospensione del trattamento con Cimzia è associato a un alto rischio di riacutizzazioni.

#### Spondiloartrite assiale non radiografica (nr-axSpA)

L'efficacia e la sicurezza di Cimzia sono state valutate in uno studio clinico (AS0006), multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo della durata di 52 settimane, in 317 pazienti

con età  $\geq 18$  anni con insorgenza di spondiloartrite assiale e dolore alla schiena da almeno 12 mesi. I pazienti dovevano soddisfare i criteri ASAS per nr-axSpA (senza includere l'anamnesi familiare e la buona risposta ai FANS) e avere avuto segni obiettivi di infiammazione indicati dai livelli di proteina C-reattiva (PCR) oltre il limite superiore del normale e/o sacroileite rilevata con risonanza magnetica per immagini (RMI) indicativi di malattia infiammatoria [PCR positiva ( $> \text{ULN}$ ) e/o risonanza magnetica per immagini positiva], ma senza evidenza radiografica definitiva di danno strutturale alle articolazioni sacroiliache. I pazienti avevano malattia in fase attiva definita come indice BASDAI  $\geq 4$  e dolore spinale  $\geq 4$  su scala numerica NRS da 0 a 10. I pazienti dovevano essere intolleranti o aver avuto una risposta inadeguata ad almeno due FANS. I pazienti sono stati trattati con il placebo o con le dosi di carico di 400 mg di Cimzia alle settimane 0, 2 e 4 seguite da 200 mg di Cimzia ogni 2 settimane. L'utilizzo e l'adattamento del dosaggio del farmaco standard di cura (SC) (per es., FANS, DMARDs, corticosteroidi, analgesici) erano consentiti in qualsiasi momento. La principale variabile di efficacia dell'attività è stata l'Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score major improvement (ASDAS-MI) alla settimana 52. La risposta ASDAS-MI è stata definita come una riduzione (miglioramento) dell'ASDAS  $\geq 2,0$  rispetto al basale o il raggiungimento del punteggio più basso possibile (0.6). ASAS 40 era un endpoint secondario.

Al basale, il 37% e il 41% dei pazienti presentavano un'alta attività della malattia (ASDAS  $\geq 2,1, \leq 3,5$ ) e il 62% e il 58% dei pazienti avevano un'attività molto alta della malattia (ASDAS  $> 3,5$ ) nel gruppo CIMZIA e nel gruppo placebo rispettivamente.

#### Risposta clinica

Lo studio AS0006, eseguito in soggetti senza segni radiografici di infiammazione nelle articolazioni sacroiliache, ha confermato l'effetto precedentemente dimostrato in questo sottogruppo nello studio AS001.

Alla settimana 52, una percentuale maggiore, statisticamente significativa, di pazienti trattati con Cimzia ha raggiunto una risposta ASDAS-MI rispetto ai pazienti trattati con placebo. I pazienti trattati con Cimzia hanno anche avuto miglioramenti rispetto al placebo in più componenti dell'attività della spondiloartrite assiale, compresi i livelli di PCR. A entrambe le settimane 12 e 52, le risposte ASAS 40 sono state significativamente maggiori rispetto al placebo. I risultati chiave sono presentati nella Tabella 10.

**Tabella 10: Risposte ASDAS-MI e ASAS 40 in AS0006 (percentuale di pazienti)**

Parametri	Placebo N= 158	Cimzia <sup>a</sup> 200 mg ogni 2 settimane N= 159
ASDAS-MI Settimana 52	7%	47%*
ASAS 40 Settimana 12	11%	48%*
Settimana 52	16%	57%*

<sup>a</sup> Cimzia somministrato ogni 2 settimane preceduto da una dose di carico di 400 mg alle Settimane 0, 2 e 4

\*  $p < 0.001$

Tutte le percentuali riflettono la percentuale di pazienti che hanno risposto al full analysis set.

Alla settimana 52, la percentuale di pazienti che ha raggiunto uno stato di malattia inattiva (ASDAS  $< 1,3$ ) è stata del 36,4% per il gruppo Cimzia rispetto all'11,8% per il gruppo placebo.

Alla settimana 52, i pazienti trattati con Cimzia hanno mostrato un miglioramento clinicamente significativo nell'indice MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Scale) rispetto al placebo (variazione media dei LS rispetto al basale -2,4; -0,2 rispettivamente).

#### Artrite psoriasica

L'efficacia e la sicurezza di Cimzia sono state valutate in uno studio clinico (PsA001) multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, in 409 pazienti con età  $\geq 18$  anni con insorgenza di artrite psoriasica attiva da almeno 6 mesi come definito dai criteri di classificazione dell'artrite psoriasica (*Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*, CASPAR). I pazienti avevano articolazioni dolenti e tumefatte  $\geq 3$  e aumento delle proteine della fase acuta. I pazienti avevano anche lesioni cutanee psoriasiche attive o una storia documentata di psoriasi e avevano fallito 1 o più DMARD. Era permesso un precedente trattamento con un antagonista del TNF e il 20% dei pazienti aveva avuto precedente esposizione ad antagonisti del TNF. I pazienti hanno ricevuto una dose di carico di 400 mg di Cimzia alle settimane 0, 2 e 4 (per entrambi i bracci di trattamento) o placebo seguiti da 200 mg di Cimzia ogni 2 settimane o da 400 mg ogni 4 settimane o placebo ogni 2 settimane. I pazienti che hanno ricevuto FANS concomitanti e DMARD convenzionali sono stati rispettivamente il 72,6% e il 70,2%. I due endpoint primari sono stati la percentuale di pazienti che ha raggiunto la risposta ACR 20 alla settimana 12 e la variazione rispetto al basale dell'Indice Totale di Sharp modificato (*Total Sharp Score*, mTSS) alla settimana 24. L'efficacia e la sicurezza di Cimzia nei pazienti con artrite psoriasica, i cui sintomi predominanti erano la sacroileite oppure la spondiloartrite assiale, non sono state analizzate separatamente.

Il periodo di trattamento dello studio in doppio cieco controllato verso placebo di 24 settimane è stato seguito da un periodo di trattamento di altre 24 settimane in cieco rispetto alla dose ed un periodo di trattamento in aperto di 168 settimane. La durata massima dello studio è stata di 216 settimane. Tutti i pazienti hanno ricevuto Cimzia in entrambi i periodi di follow-up in cieco rispetto alla dose ed in aperto. Un totale di 264 pazienti (64,5%) ha completato lo studio fino alla settimana 216.

#### Risposta ACR

Alle settimane 12 e 24 i pazienti trattati con Cimzia hanno avuto un tasso di risposta ACR 20 più alto, in modo statisticamente significativo, rispetto a quello osservato nei pazienti trattati con placebo ( $p < 0,001$ ). La percentuale di pazienti con risposte ACR 20 è stata clinicamente rilevante, ad ogni visita dopo il basale fino alla settimana 24 ( $p < 0,001$  ad ogni visita), per i gruppi trattati con Cimzia 200 mg ogni 2 settimane e con Cimzia 400 mg ogni 4 settimane rispetto al gruppo placebo. Nei pazienti trattati con Cimzia sono stati evidenziati miglioramenti significativi anche nei tassi di risposta ACR 50 e 70. Alle settimane 12 e 24 miglioramenti dei parametri di attività periferica caratteristici dell'artrite psoriasica (per esempio: il numero delle articolazioni tumefatte, il numero delle articolazioni dolenti, dattilite ed entesite) sono stati osservati nei pazienti trattati con Cimzia (valore nominale di  $p < 0,01$ ). I principali risultati di efficacia derivanti dallo studio clinico PsA001 sono mostrati nella tabella 11.

**Tabella 11 Risultati principali di efficacia nello studio clinico PsA001 (percentuale di pazienti)**

<b>Risposta</b>	<b>Placebo N=136</b>	<b>Cimzia<sup>(a)</sup> 200 mg ogni 2 settimane N=138</b>	<b>Cimzia<sup>(b)</sup> 400 mg ogni 4 settimane N=135</b>
<b>ACR20</b>			
Settimana 12	24%	58%**	52%**
Settimana 24	24%	64%**	56%**
<b>ACR50</b>			
Settimana 12	11%	36%**	33%**
Settimana 24	13%	44%**	40%**
<b>ACR70</b>			
Settimana 12	3%	25%**	13%*
Settimana 24	4%	28%**	24%**
<b>Risposta</b>	<b>Placebo N=86</b>	<b>Cimzia<sup>(a)</sup>200 mg ogni 2 settimane N=90</b>	<b>Cimzia<sup>(b)</sup> 400 mg ogni 4 settimane N=76</b>
<b>PASI 75<sup>(c)</sup></b>			
<b>Settimana 12</b>	14%	47%***	47%***
<b>Settimana 24</b>	15%	62%***	61%***
<b>Settimana 48</b>	N/A	67%	62%

(a) Cimzia somministrato ogni 2 settimane preceduto da una dose di carico di 400 mg alle settimane 0, 2 e 4

(b) Cimzia somministrato ogni 4 settimane preceduto da una dose di carico di 400 mg alle settimane 0, 2 e 4

(c) Nei soggetti con psoriasi al basale in almeno il 3% di BSA (*Body Surface Area*)

\* p<0,01, Cimzia vs placebo

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

\*\*\* p<0,001(nominale), Cimzia vs placebo

I risultati derivano dall'insieme randomizzato. Differenza di trattamento: Cimzia 200 mg-placebo, Cimzia 400 mg-placebo (e corrispondente al 95% IC e valore di p) sono stimati utilizzando errori standard asintotici del test di Wald standard a due code. L'imputazione dei dati relativi ai pazienti usciti e a quelli totalmente mancanti è stata fatta con il metodo non-responder (*Non Responder Imputation, NRI*)

Dei 273 pazienti inizialmente randomizzati a Cimzia 200 mg ogni 2 settimane e a Cimzia 400 mg ogni 4 settimane, 237 (86,8%) erano ancora in trattamento alla settimana 48. Dei 138 pazienti randomizzati a Cimzia 200 mg ogni 2 settimane, 92, 68 e 48 pazienti hanno avuto rispettivamente una risposta ACR20/50/70 alla settimana 48. Dei 135 pazienti randomizzati a Cimzia 400 mg ogni 4 settimane, 89, 62 e 41 pazienti hanno avuto rispettivamente una risposta ACR 20/50/70. Fra i pazienti rimasti nello studio, i tassi di risposta ACR 20, 50 e 70 sono stati mantenuti fino alla settimana 216.

Ciò vale anche per tutti gli altri indici di attività periferica (per esempio: il numero delle articolazioni tumefatte, il numero delle articolazioni dolenti, dattilite ed entesite).

#### *Risposta radiografica*

Nello studio clinico PsA001 l'inibizione della progressione del danno strutturale è stata valutata radiograficamente ed espressa come variazione del mTSS e dei suoi componenti, il punteggio di erosione (*Erosion Score, ES*) e il punteggio di assottigliamento dello spazio articolare (*Joint space narrowing, JSN*) alla settimana 24, in confronto con il basale. Il punteggio mTSS è stato modificato per l'artrite psoriasica con l'aggiunta delle articolazioni interfalangee distali della mano. Il trattamento con Cimzia ha inibito la progressione radiografica in confronto con il trattamento con placebo alla settimana 24 come misurato dalla variazione rispetto al basale nel punteggio mTSS totale (il punteggio

medio LS [ $\pm$ ES] è stato 0,28 [ $\pm$ 0,07] nel gruppo placebo confrontato con 0,06 [ $\pm$ 0,06] in tutti i gruppi di dose di Cimzia;  $p=0,007$ ). L'inibizione della progressione radiografica è stata mantenuta con il trattamento con Cimzia fino alla settimana 48 nel sottogruppo di pazienti a più alto rischio di progressione radiografica (pazienti con un punteggio mTSS al basale  $> 6$ ). L'inibizione della progressione radiografica è stata ulteriormente mantenuta fino alla settimana 216 per i pazienti rimasti nello studio.

#### *Risposta in termini di funzionalità fisica ed esiti relativi allo stato di salute*

Nello studio clinico PsA001 i pazienti trattati con Cimzia, rispetto a quelli trattati con placebo, hanno riportato miglioramenti significativi della funzionalità fisica secondo la valutazione effettuata tramite il questionario di valutazione dello stato di salute – indice di disabilità (*Health Assessment Questionnaire – Disability Index*, HAQ-DI), del dolore secondo la valutazione effettuata tramite la valutazione del paziente del dolore dell'artrite (PAAP) e della stanchezza (affaticamento) come riportato dalla scala di valutazione della stanchezza (*Fatigue Assessment Scale*, FAS). I pazienti trattati con Cimzia, rispetto al placebo, hanno riportato miglioramenti significativi della qualità della vita correlata allo stato di salute secondo la valutazione della qualità della vita dell'artrite psoriasica (*psoriatic arthritis QoL*, PsAQoL) e delle componenti mentali e fisiche (*SF-36 Physical and Mental Components*) e della produttività lavorativa ed in ambito domestico, correlata all'artrite psoriasica, secondo la valutazione della produttività lavorativa (*Work Productivity Survey*). I miglioramenti in tutti gli esiti sopramenzionati sono stati mantenuti fino alla settimana 216.

#### *Psoriasi a placche*

L'efficacia e la sicurezza di Cimzia sono state valutate in due studi controllati con placebo (CIMPASI-1 e CIMPASI-2) e in uno studio controllato con placebo e con controllo attivo (CIMPACT) in pazienti di età  $\geq 18$  anni con psoriasi cronica a placche da moderata a grave per almeno 6 mesi. I pazienti presentavano un punteggio relativo all'indice di estensione e gravità della psoriasi (Psoriasis Area and Severity Index, PASI)  $\geq 12$ , un coinvolgimento della superficie corporea (body surface area, BSA)  $\geq 10\%$ , una valutazione globale del medico (Physician Global Assessment, PGA)  $\geq 3$  ed erano candidati per terapia sistemica e/o fototerapia e/o chemiofototerapia. I pazienti che erano *non-responder* “primari” a qualsiasi precedente terapia biologica (ovvero, nessuna risposta entro le prime 12 settimane di trattamento) sono stati esclusi dagli studi di Fase III (CIMPASI-1, CIMPASI-2 e CIMPACT). L'efficacia e la sicurezza di Cimzia sono state valutate rispetto a etanercept nello studio CIMPACT.

Negli studi CIMPASI-1 e CIMPASI-2, gli endpoint co-primari di efficacia erano la percentuale di pazienti che aveva ottenuto un PASI75 e PGA “normale” o “quasi normale” (con almeno una riduzione di 2 punti dal basale) alla settimana 16. Nello studio CIMPACT l'endpoint primario di efficacia era la percentuale di pazienti che otteneva un PASI75 alla settimana 12. Il PASI75 e PGA alla settimana 16 erano i principali endpoint secondari. Il PASI90 alla settimana 16 era un endpoint secondario principale in tutti e 3 gli studi.

Negli studi CIMPASI-1 e CIMPASI-2 sono stati valutati rispettivamente 234 pazienti e 227 pazienti. In entrambi gli studi, i pazienti sono stati randomizzati a ricevere placebo o Cimzia 200 mg ogni 2 settimane (dopo una dose di carico di Cimzia 400 mg alle settimane 0, 2 e 4) o Cimzia 400 mg ogni 2 settimane. Alla settimana 16, i pazienti randomizzati a Cimzia che hanno ottenuto una risposta PASI50 hanno continuato a ricevere Cimzia fino alla settimana 48 alla stessa dose di randomizzazione. I pazienti originariamente randomizzati al placebo che hanno ottenuto una risposta PASI50, ma non una risposta PASI75 alla settimana 16, hanno ricevuto Cimzia 200 mg ogni 2 settimane (con una dose di carico di Cimzia 400 mg alle settimane 16, 18 e 20). I pazienti che hanno mostrato una risposta inadeguata alla settimana 16 (PASI50 *non-responder*) erano idonei a ricevere Cimzia 400 mg ogni 2 settimane con schema in aperto per un massimo di 128 settimane.

Lo studio CIMPACT ha valutato 559 pazienti. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere placebo o Cimzia 200 mg ogni 2 settimane (dopo una dose di carico di Cimzia 400 mg alle settimane 0, 2 e 4) o Cimzia 400 mg ogni 2 settimane fino alla settimana 16, o etanercept 50 mg due volte alla settimana, fino alla settimana 12. I pazienti originariamente randomizzati a Cimzia che hanno ottenuto una risposta PASI75 alla settimana 16 sono stati nuovamente randomizzati in base allo schema di somministrazione originale. I pazienti trattati con Cimzia 200 mg ogni 2 settimane sono stati nuovamente randomizzati a Cimzia 200 mg ogni 2 settimane, Cimzia 400 mg ogni 4 settimane o placebo. I pazienti trattati con Cimzia 400 mg ogni 2 settimane sono stati nuovamente randomizzati a Cimzia 400 mg ogni 2 settimane, Cimzia 200 mg ogni 2 settimane o placebo. I pazienti sono stati valutati secondo uno schema in doppio cieco, controllato con placebo fino alla settimana 48. Tutti i soggetti che non hanno ottenuto una risposta PASI75 alla settimana 16 sono entrati nel braccio “di fuga” e hanno ricevuto Cimzia 400 mg ogni 2 settimane con schema in aperto per un massimo di 128 settimane.

In tutti e tre gli studi, per i pazienti che hanno ottenuto una risposta PASI 50 alla settimana 48 il periodo di mantenimento in cieco di 48 settimane è stato seguito da un periodo di trattamento in aperto della durata di 96 settimane. Tutti questi pazienti, inclusi quelli che hanno ricevuto Cimzia 400 mg ogni 2 settimane, hanno iniziato il periodo in aperto con una dose di Cimzia di 200 mg ogni 2 settimane.

I pazienti erano prevalentemente uomini (64%) e caucasici (94%), con un'età media di 45,7 anni (da 18 a 80 anni); di questi, il 7,2% aveva un'età  $\geq$  65 anni. Degli 850 pazienti randomizzati a ricevere placebo o Cimzia nell'ambito di questi studi controllati con placebo, il 29% era naïve ad una precedente terapia sistemica per il trattamento della psoriasi. Il 47% era stato sottoposto precedentemente a fototerapia o chemiofototerapia e il 30% aveva ricevuto una precedente terapia biologica per il trattamento della psoriasi. Degli 850 pazienti, il 14% aveva ricevuto almeno un antagonista del TNF, il 13% aveva ricevuto un anti-IL-17 e il 5% aveva ricevuto un anti-IL 12/23. Il 18% dei pazienti presentava un'anamnesi di artrite psoriasica al basale. Il punteggio PASI medio al basale era pari a 20 e variava da 12 a 69. Il punteggio PGA al basale variava da moderato (70%) a grave (30%). Il valore BSA medio al basale era pari al 25% e variava dal 10% al 96%.

#### Risposta clinica alla settimana 16 e 48

I risultati principali degli studi CIMPASI-1 e CIMPASI-2 sono presentati in Tabella 12.

**Tabella 12 Risposta clinica negli studi CIMPASI-1 e CIMPASI-2 alla settimana 16 e settimana 48**

	settimana 16			settimana 48	
<b>CIMPASI-1</b>					
	Placebo N=51	Cimzia 200 mg ogni 2 settiman e <sup>a)</sup> N=95	Cimzia 400 mg ogni 2 settiman e N=88	Cimzia 200 mg ogni 2 settiman e N=95	Cimzia 400 mg ogni 2 settiman e N=88
PGA normale o quasi normale <sup>b)</sup>	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%
<b>CIMPASI-2</b>					
	Placebo N=49	Cimzia 200 mg ogni 2 settiman e <sup>a)</sup> N=91	Cimzia 400 mg ogni 2 settiman e N=87	Cimzia 200 mg ogni 2 settiman e N= 91	Cimzia 400 mg ogni 2 settiman e N= 87
PGA normale o quasi normale <sup>b)</sup>	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) Cimzia 200 mg somministrato ogni 2 settimane, dopo una dose di carico di 400 mg alla settimana 0, 2, 4.

b) Scala di categoria PGA 5. Il successo del trattamento con punteggio “normale” (0) o “quasi normale” (1) consisteva nell’assenza di segni di psoriasi o colorazione delle lesioni da normale a rosa, nessun ispessimento della placca e desquamazione focale da assente a minima.

\* Cimzia rispetto a placebo:  $p < 0,0001$ .

I tassi di risposta e i *p-value* di PASI e PGA sono stati stimati sulla base di un modello di regressione logistica in cui i dati mancanti sono stati imputati utilizzando imputazioni multiple basate sul metodo MCMC. I soggetti che sono “usciti” o si sono ritirati (in base al mancato ottenimento della risposta PASI50) sono stati trattati come *non-responder* alla settimana 48.

I risultati provengono dalla serie randomizzata.

I risultati principali della sperimentazione CIMPACT sono presentati in Tabella 13.

**Tabella 13 Risposta clinica nello studio CIMPACT alla settimana 12 e alla settimana 16**

	settimana 12				settimana 16		
	Placebo N=57	Cimzia 200 mg ogni 2 settimane <sup>a)</sup> N=165	Cimzia 400 mg ogni 2 settimane N=167	Etanercept 50 mg due volte a settimana N=170	Placebo N=57	Cimzia 200 mg ogni 2 settimane N=165	Cimzia 400 mg Ogni 2 settimane N=167
PASI75	5%	61,3%*, <sup>§</sup>	66,7%*, <sup>§§</sup>	53,3%	3,8%	68,2%*	74,7%*
PASI90	0,2%	31,2%*	34,0%*	27,1%	0,3%	39,8%*	49,1%*
PGA normale o quasi normale b)	1,9%	39,8%**	50,3%*	39,2%	3,4%	48,3%*	58,4%*

a) Cimzia 200 mg somministrato ogni 2 settimane, dopo una dose di carico di 400 mg alla settimana 0, 2, 4.

b) Scala di categoria PGA 5. Il successo del trattamento con punteggio “normale” (0) o “quasi normale” (1) consisteva nell’assenza di segni di psoriasi o colorazione delle lesioni da normale a rosa, nessun ispessimento della placca e desquamazione focale da assente a minima.

\* Cimzia rispetto a placebo:  $p < 0,0001$ .

<sup>§</sup>Cimzia 200 mg ogni 2 settimane rispetto a etanercept 50 mg due volte a settimana ha dimostrato non inferiorità (la differenza tra etanercept e Cimzia 200 mg ogni 2 settimane era pari all’8,0%, IC al 95% -2,9, 18,9, sulla base di un margine di non inferiorità predefinito del 10%).

<sup>§§</sup> Cimzia 400 mg ogni 2 settimane rispetto a etanercept 50 mg due volte a settimana ha dimostrato superiorità ( $p < 0,05$ ).

\*\* Cimzia rispetto a placebo  $p < 0,001$ . Tassi di risposta e *p value* basati su un modello di regressione logistica. I dati mancanti sono stati imputati utilizzando imputazioni multiple basate sul metodo MCMC. I risultati provengono dalla serie randomizzata.

In tutti e 3 gli studi, il tasso di risposta PASI75 era significativamente maggiore con Cimzia rispetto al placebo a partire dalla settimana 4.

Entrambe le dosi di Cimzia hanno dimostrato efficacia rispetto al placebo indipendentemente dall’età, dal sesso, dal peso corporeo, dall’Indice di Massa Corporea (IMC), dalla durata della malattia psoriasica, dal precedente trattamento con terapie sistemiche e dal precedente trattamento con medicinali biologici.

#### *Mantenimento della risposta*

In un’analisi integrata di CIMPASI-1 e CIMPASI-2, tra i pazienti che mostravano risposta PASI75 alla settimana 16 e trattati con Cimzia 400 mg ogni 2 settimane (N= 134 su 175 soggetti randomizzati) o Cimzia 200 mg ogni 2 settimane (N= 132 su 186 soggetti randomizzati), il mantenimento della risposta alla settimana 48 era rispettivamente del 98,0% e 87,5%. Tra i pazienti

che presentavano un punteggio PGA "clear o almost clear" alla settimana 16 e trattati con Cimzia 400 mg ogni 2 settimane (N= 103 su 175) o Cimzia 200 mg ogni 2 settimane (N= 95 su 186), il mantenimento della risposta alla settimana 48 era rispettivamente dell'85,9% e 84,3%.

Dopo altre 96 settimane di trattamento in aperto (settimana 144) è stato valutato il mantenimento della risposta. Il 21% di tutti i soggetti randomizzati è stato perso al follow-up prima della settimana 144. Circa il 27% dei soggetti che hanno completato lo studio e che hanno iniziato il trattamento in aperto tra le settimane 48 e 144 con Cimzia 200 mg ogni 2 settimane ha aumentato la dose di Cimzia a 400 mg ogni 2 settimane per il mantenimento della risposta. In un'analisi nella quale tutti i pazienti con fallimento del trattamento sono stati considerati *non responder*, il mantenimento della risposta del gruppo trattato con Cimzia 200 mg ogni 2 settimane, dopo ulteriori 96 settimane di terapia in aperto, era dell'84,5% per PASI 75 e del 78,4% per PGA "clear o almost clear" nei soggetti dello studio che avevano ottenuto una risposta alla settimana 16 per i rispettivi endpoint. Il mantenimento della risposta nel gruppo trattato con Cimzia 400 mg ogni 2 settimane, che ha iniziato il periodo in aperto a una dose di Cimzia di 200 mg ogni 2 settimane, è stato dell'84,7% per PASI 75 e del 73,1% per PGA "clear o almost clear" nei soggetti dello studio che avevano ottenuto una risposta alla settimana 16 per i rispettivi endpoint.

Questi tassi di risposta si basavano su un modello di regressione logistica, in cui i dati mancanti venivano imputati per 48 o 144 settimane utilizzando l'imputazione multipla (metodo MCMC), combinata con il metodo Non-Responder Imputation (NRI) per i fallimenti del trattamento.

Nello studio CIMPACT, tra coloro che hanno raggiunto una risposta PASI75 alla settimana 16, trattati con Cimzia 400 mg ogni 2 settimane e randomizzati nuovamente a Cimzia 400 mg ogni 2 settimane, Cimzia 200 mg ogni 2 settimane o placebo, è emersa una maggiore percentuale di soggetti che hanno mostrato risposta PASI75 alla settimana 48 nei gruppi Cimzia rispetto al placebo (rispettivamente 98,0%, 80,0% e 36,0%). Tra coloro che hanno raggiunto una risposta PASI75 alla settimana 16, trattati con Cimzia 200 mg ogni 2 settimane e randomizzati nuovamente a Cimzia 400 mg ogni 4 settimane, Cimzia 200 mg ogni 2 settimane o placebo, è emersa anche una maggiore percentuale di soggetti che hanno mostrato risposta PASI75 alla settimana 48 nei gruppi Cimzia rispetto al placebo (rispettivamente 88,6%, 79,5% e 45,5%). Per i dati mancanti è stato utilizzato il metodo Non-Responder Imputation

#### *Qualità della vita/Esiti riferiti dal paziente*

Sono stati dimostrati miglioramenti statisticamente significativi alla settimana 16 (CIMPASI-1 e CIMPASI-2) dal basale rispetto al placebo nel punteggio dell'indice dermatologico della qualità di vita (Dermatology Life Quality Index, DLQI). Le riduzioni medie (miglioramenti) nel punteggio DLQI rispetto al basale variavano da -8,9 a -11,1 con Cimzia 200 mg ogni 2 settimane, da -9,6 a -10,0 con Cimzia 400 mg ogni 2 settimane e da -2,9 a -3,3 con il placebo alla settimana 16.

Inoltre, alla settimana 16, il trattamento con Cimzia è stato associato ad una maggiore percentuale di pazienti che hanno ottenuto un punteggio DLQI pari a 0 o 1 (Cimzia 400 mg ogni 2 settimane, rispettivamente 45,5% e 50,6%; Cimzia 200 mg ogni 2 settimane, rispettivamente 47,4% e 46,2%; placebo, rispettivamente 5,9% e 8,2%).

I miglioramenti nel punteggio DLQI sono stati mantenuti o sono leggermente diminuiti fino alla settimana 144.

I pazienti trattati con Cimzia hanno riportato maggiori miglioramenti rispetto al placebo sulla scala Ansia e Depressione Ospedaliera (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS-D).

#### Immunogenicità

I dati che seguono riflettono la percentuale di pazienti con risultati dei test considerati positivi per gli anticorpi anti-certolizumab pegol in un test ELISA e successivamente con un metodo più sensibile, e risultano notevolmente dipendenti dalla sensibilità e dalla specificità del dosaggio. L'incidenza della positività agli anticorpi (compresi gli anticorpi neutralizzanti) osservata in un dosaggio dipende da svariati fattori, fra cui sensibilità e specificità del dosaggio, metodologia di dosaggio, manipolazione dei campioni, tempi di prelievo dei campioni, farmaci concomitanti e malattia sottostante. Per tali

ragioni, il confronto fra l'incidenza degli anticorpi anti-certolizumab pegol negli studi descritti di seguito e l'incidenza degli anticorpi in altri studi o per altri prodotti può essere fuorviante.

#### Artrite reumatoide

La percentuale globale di pazienti con anticorpi verso Cimzia riscontrabili in almeno un'occasione è stata del 9,6% negli studi controllati con placebo nell'artrite reumatoide. Approssimativamente un terzo dei pazienti anticorpo-positivi presentava anticorpi con attività neutralizzante *in vitro*. I pazienti concomitantemente trattati con farmaci immunosoppressori (MTX) manifestavano una minore velocità di sviluppo degli anticorpi rispetto ai pazienti che non assumevano immunosoppressori al basale. La formazione di anticorpi è stata associata ad una minore concentrazione plasmatica e, in alcuni pazienti, ad una ridotta efficacia del farmaco.

In 2 studi in aperto a lungo termine (fino a 5 anni di esposizione), la percentuale totale di pazienti con anticorpi verso Cimzia rilevabili in almeno un'occasione è stata del 13% (nell'8,4% del totale dei pazienti si è osservata una produzione transitoria di anticorpi verso Cimzia ed in un'ulteriore 4,7% si è osservata una produzione persistente). La percentuale totale di pazienti positiva alla presenza di anticorpi e con una concomitante riduzione persistente della concentrazione plasmatica del medicinale è stata stimata essere del 9,1%. Similmente agli studi controllati verso placebo, in alcuni pazienti la presenza di anticorpi è stata associata a ridotta efficacia.

Un modello farmacodinamico basato sui dati degli studi clinici di fase III prevede che circa il 15% dei pazienti sviluppi anticorpi in 6 mesi di trattamento al regime posologico raccomandato (200 mg ogni due settimane successivamente ad una dose di carico), senza co-somministrazione di metotrexato. Questo numero diminuisce con l'incremento della dose concomitante di metotrexato. Questi dati sono ragionevolmente in linea con i dati osservati.

#### Artrite psoriasica

Nello studio di fase III controllato verso placebo condotto in pazienti con artrite psoriasica, la percentuale complessiva di pazienti con anticorpi verso Cimzia rilevabili in almeno un'occasione fino alla settimana 24 è stata dell'11,7%. La formazione di anticorpi è stata associata ad una concentrazione plasmatica del medicinale più bassa.

Nel corso dell'intero studio (fino a 4 anni di esposizione), la percentuale complessiva di pazienti con anticorpi verso Cimzia rilevabili in almeno un'occasione è stata del 17,3% (l'8,7% ha mostrato una produzione transitoria ed un'ulteriore 8,7% ha mostrato una produzione persistente di anticorpi verso Cimzia). La percentuale totale di pazienti positiva agli anticorpi con una persistente riduzione della concentrazione plasmatica del farmaco è stata stimata dell'11,5%.

#### Psoriasi a placche

Negli studi di Fase III controllati con placebo e con controllo attivo, le percentuali di pazienti positivi per gli anticorpi contro Cimzia in almeno un'occasione durante il trattamento fino alla settimana 48 erano pari a 8,3% (22/265) e 19,2% (54/281) rispettivamente per Cimzia 400 mg ogni 2 settimane e Cimzia 200 mg ogni 2 settimane. Negli studi CIMPASI-1 e CIMPASI-2, 60 pazienti erano positivi per gli anticorpi, 27 dei quali erano valutabili per gli anticorpi neutralizzanti e sono risultati positivi al test. I primi casi di positività agli anticorpi nel periodo di trattamento in aperto sono stati osservati nel 2,8% (19/668) dei pazienti. La positività agli anticorpi è stata associata a una minore concentrazione plasmatica del medicinale e, in alcuni pazienti, ad una riduzione dell'efficacia.

#### Spondiloartrite assiale

##### AS001

Nello studio clinico di fase III AS001 controllato verso placebo condotto in pazienti con spondiloartrite assiale (sottopopolazioni con spondilite anchilosante e spondiloartrite assiale non radiografica), la percentuale totale di pazienti con anticorpi verso Cimzia rilevabili in almeno un'occasione fino alla settimana 24 è stata del 4,4%. La formazione di anticorpi è stata associata ad una minore concentrazione plasmatica del farmaco.

Nel corso dell'intero studio (fino alla settimana 192), la percentuale totale di pazienti con anticorpi verso Cimzia rilevabili in almeno un'occasione è stata del 9,6% (il 4,8% ha mostrato una produzione transitoria ed un ulteriore 4,8% ha mostrato una produzione persistente di anticorpi verso Cimzia). La percentuale totale di pazienti positiva agli anticorpi con una persistente riduzione della concentrazione plasmatica del farmaco è stata stimata pari al 6,8%.

#### AS0006 e C-OPTIMISE

Nello studio AS0006 (e successivamente anche nello studio C-OPTIMISE) è stato impiegato per la prima volta un test più sensibile e meno influenzato dalla dose (*drug tolerant*) che ha consentito di ottenere una percentuale maggiore di campioni con anticorpi verso Cimzia misurabili identificando, di conseguenza, una maggiore incidenza di pazienti classificati come positivi agli anticorpi. Nello studio AS0006 l'incidenza complessiva di pazienti che erano positivi per gli anticorpi contro Cimzia è stata del 97% (248/255 pazienti) fino a dopo 52 settimane di trattamento. Solo i titoli più alti sono stati associati a livelli ridotti di Cimzia nel plasma; tuttavia, non è stato osservato alcun impatto sull'efficacia. Risultati simili in relazione agli anticorpi contro Cimzia si sono osservati nello studio C-OPTIMISE, i cui risultati indicano anche che una riduzione della dose di Cimzia 200 mg ogni 4 settimane non ha modificato gli esiti di immunogenicità.

Circa il 22% (54/248) dei pazienti nello studio AS0006 che erano positivi per gli anticorpi verso Cimzia in qualsiasi momento aveva anticorpi classificati come neutralizzanti. Nello studio C\_OPTIMISE lo stato neutralizzante degli anticorpi non è stato valutato.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le concentrazioni plasmatiche di certolizumab pegol sono ampiamente proporzionali alla dose. La farmacocinetica osservata nei pazienti con artrite reumatoide e psoriasi è stata coerente con quella osservata in soggetti sani.

### Assorbimento

In seguito alla somministrazione sottocutanea, il picco della concentrazione plasmatica di certolizumab pegol è stato raggiunto fra 54 e 171 ore dopo l'iniezione. La biodisponibilità (F) di certolizumab pegol è approssimativamente del 80% (intervallo da 76% a 88%) in seguito a somministrazione sottocutanea, se confrontata con la somministrazione endovenosa.

### Distribuzione

Il volume apparente di distribuzione (V/F) è stato stimato in 8,01 l in un'analisi farmacocinetica di popolazione in pazienti con artrite reumatoide e in 4,71 l in un'analisi farmacocinetica di popolazione in pazienti con psoriasi a placche.

### Biotrasformazione ed eliminazione

La PEGilazione, ovvero il legame covalente di polimeri di PEG ai peptidi, rallenta l'eliminazione di questi prodotti dalla circolazione tramite una varietà di meccanismi, tra cui la diminuzione della clearance renale, la riduzione della proteolisi e la riduzione dell'immunogenicità. Certolizumab pegol è un frammento Fab' di anticorpo coniugato con PEG al fine di prolungare l'emivita plasmatica terminale di eliminazione del Fab' fino ad un valore comparabile con quello di un anticorpo intero. L'emivita terminale di eliminazione ( $t_{1/2}$ ) è stata di approssimativamente 14 giorni per tutti i dosaggi studiati.

La clearance in seguito alla somministrazione sottocutanea è stata stimata essere 21,0 ml/h in un'analisi farmacocinetica di popolazione, effettuata in pazienti con artrite reumatoide, con una variabilità interindividuale del 30,8% (CV) e una variabilità tra eventi del 22%. Quando valutata utilizzando il precedente metodo ELISA, la presenza di anticorpi contro certolizumab pegol ha prodotto un aumento della clearance di approssimativamente tre volte. Rispetto ad un individuo di 70 kg, la clearance è del 29% più bassa e del 38% più alta nei pazienti con artrite reumatoide che pesano 40 kg e 120 kg rispettivamente. La clearance in seguito alla somministrazione sottocutanea nei pazienti con psoriasi era pari a 14 ml/h con una variabilità tra soggetti del 22,2% (CV).

Il frammento Fab' contiene composti proteici ed è prevedibilmente degradato a peptidi ed aminoacidi mediante proteolisi. La componente de-coniugata del PEG è rapidamente eliminata dal plasma ed è escreta a livello renale in misura non nota.

### Popolazioni speciali

#### *Compromissione renale*

Non sono stati condotti specifici studi clinici per valutare l'effetto della compromissione renale sulla farmacocinetica di certolizumab pegol o della sua porzione PEG. Tuttavia, analisi farmacocinetiche di popolazione in soggetti con compromissione renale lieve non hanno mostrato effetti sulla clearance della creatinina. Vi sono dati insufficienti per fornire una raccomandazione di dosaggio nella compromissione renale moderata e grave. La farmacocinetica della frazione PEG di certolizumab pegol è ritenuta essere dipendente dalla funzione renale, ma non è stata valutata in pazienti con compromissione renale.

#### *Compromissione epatica*

Non sono stati condotti specifici studi clinici per valutare l'effetto della compromissione epatica sulla farmacocinetica di certolizumab pegol.

#### *Anziani ( $\geq 65$ anni)*

Non sono stati condotti specifici studi clinici in soggetti anziani. Tuttavia, non è stato osservato alcun effetto dell'età in un'analisi farmacocinetica di popolazione in pazienti con artrite reumatoide in cui 78 soggetti (13,2% della popolazione) erano di età pari o superiore a 65 anni e il più anziano aveva 83 anni. Nessun effetto dovuto all'età è stato osservato in un'analisi farmacocinetica di popolazione in pazienti adulti con psoriasi a placche.

### Sesso

Non vi è stato alcun effetto del sesso sulla farmacocinetica di certolizumab pegol. Poiché la clearance diminuisce al diminuire del peso corporeo, nelle femmine si può generalmente verificare una maggiore esposizione sistemica a certolizumab pegol.

### Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

Sulla base dei dati della sperimentazione clinica di Fase II e Fase III in pazienti con artrite reumatoide, è stata stabilita nella popolazione una relazione esposizione-risposta tra la concentrazione plasmatica media di certolizumab pegol durante un intervallo di somministrazione ( $C_{avg}$ ) e l'efficacia (definizione di *responder* ACR 20). La concentrazione tipica  $C_{avg}$  che produce metà della probabilità massima di ottenere una risposta ACR 20 (EC50) è stata di 17 $\mu$ g/ml (95% CI: 10-23  $\mu$ g/ml). Analogamente, sulla base dei dati della sperimentazione clinica di Fase III condotta su pazienti con psoriasi, è stata stabilita nella popolazione una relazione esposizione-risposta tra la concentrazione plasmatica di certolizumab pegol e PASI con EC90 pari a 11,1  $\mu$ g/ml.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Gli studi pivotal non-clinici di sicurezza sono stati condotti sulla scimmia cynomolgus. Nel ratto e nella scimmia, a dosi superiori a quelle somministrate nell'uomo, l'istopatologia ha rivelato la formazione di vacuoli cellulari, presenti soprattutto nei macrofagi, in un certo numero di organi (linfonodi, siti di iniezione, milza, surrene, utero, cervice, plesso corioideo cerebrale e cellule epiteliali del plesso corioideo). È probabile che questo fenomeno sia stato causato dalla ricaptazione cellulare della porzione PEG. Studi di funzionalità *in vitro* su macrofagi umani con formazione di vacuoli hanno indicato che tutte le funzioni testate venivano mantenute. Studi sui ratti hanno indicato che più del 90% del PEG somministrato era eliminato in 3 mesi in seguito alla somministrazione di una dose singola, utilizzando le urine come principale via di escrezione.

Certolizumab pegol non dà luogo a reazioni crociate con TNF di roditori. Di conseguenza, gli studi di tossicologia riproduttiva sono stati condotti con un reagente omologo che riconoscesse il TNF di ratto. Il valore di questi dati per la valutazione del rischio nell'uomo potrebbe essere limitato. In seguito a soppressione prolungata del TNF $\alpha$ , ottenuta utilizzando un frammento Fab' PEGilato (cTN3 PF) di roditore, diretto contro il TNF $\alpha$  di ratto, non sono stati osservati eventi avversi sul benessere materno,

sulla fertilità femminile o sugli indici riproduttivi embrio-fetali, peri- e post-natali nel ratto. Nei ratti maschi sono state osservate una ridotta motilità spermatica e una tendenza alla diminuzione della conta spermatica.

Studi di distribuzione hanno dimostrato che il trasferimento di cTN3 PF attraverso la placenta ed il latte materno al feto e alla circolazione neonatale è trascurabile. Certolizumab pegol non si lega al recettore neonatale per Fc umano (FcRn). I dati provenienti da un modello *ex vivo* umano di trasferimento placentare a circuito chiuso suggeriscono un basso o trascurabile trasferimento al compartimento fetale. Inoltre, esperimenti di transitosi mediata da FcRn nelle cellule trasfette con FcRn umano hanno mostrato un trasferimento trascurabile (vedere paragrafo 4.6).

Nessun effetto mutageno o clastogeno è stato dimostrato negli studi pre-clinici. Non sono stati condotti studi di carcinogenesi con certolizumab pegol.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio acetato  
Sodio cloruro  
Acqua per preparazioni iniettabili

### 6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

### 6.3 Periodo di validità

2 anni.

Vedere inoltre il paragrafo 6.4 per il periodo di validità in relazione alla conservazione a temperatura ambiente fino a un massimo di 25°C.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C-8°C).

Non congelare.

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Le siringhe preriempite possono essere conservate a temperatura ambiente (fino a 25°C), protette dalla luce, per un singolo periodo massimo di 10 giorni. Al termine di tale periodo, le siringhe preriempite **devono essere usate o gettate**.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Siringa preriempita da un ml (vetro di tipo I) con un tappo a stantuffo (gomma bromobutilica), contenente 200 mg di certolizumab pegol. La protezione dell'ago è in gomma stirene butadiene che contiene un derivato del lattice di gomma naturale (vedere paragrafo 4.4).

Confezione da 2 siringhe preriempite e 2 salviettine imbevute di alcool

Confezione multipla contenente 6 (3 confezioni da 2) siringhe preriempite e 6 (3 confezioni da 2) salviettine imbevute di alcool.

Confezione multipla contenente 10 (5 confezioni da 2) siringhe preriempite e 10 (5 confezioni da 2) salviettine imbevute di alcool.

Confezione da 2 siringhe preriempite con dispositivo di protezione dell'ago e 2 salviettine imbevute di alcool (esclusivamente per l'uso da parte degli operatori sanitari).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Le istruzioni complete per la preparazione e la somministrazione di Cimzia in siringa preriempita sono fornite nel foglio illustrativo.

Questo medicinale è esclusivamente monouso. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Bruxelles  
Belgio

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 01 Ottobre 2009  
Data del rinnovo più recente: 16 Maggio 2014

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

23 Ottobre 2020

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Cimzia 200 mg soluzione iniettabile per uso sottocutaneo  
2 siringhe preriempite + 2 salviettine imbevute di alcool  
Prezzo al Pubblico €1.519,29 - Classe H\*

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica limitativa su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti:  
reumatologo, internista, dermatologo (RRL)

\* L'indicazione terapeutica "trattamento dell'artrite reumatoide grave, attiva e progressiva in adulti non precedentemente trattati con metotrexato o con altri DMARDs" non è dispensabile a carico del SSN

*D.Lgs. 219/2006, Art 119, comma 3*