

RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI CERTOLIZUMAB PEGOL L04AB05 (CIMZIA®)

Presentata da Prof. Alessandro Mathieu – Dir. Struttura Complessa Reumatologia AOU Cagliari e Prof. Giuseppe Passiu - Dir. Struttura Complessa Reumatologia AOU Sassari

In data Settembre 2013

Per le seguenti motivazioni (sintesi):

“In un panorama terapeutico in cui le terapie attualmente disponibili non forniscono ancora soluzioni ottimali, rappresenta una nuova opzione terapeutica grazie all'unicità del suo disegno molecolare che conferisce un'efficacia rapida (comunemente raggiunta entro la 12 settimana), sostenuta nel tempo e un buon profilo di safety fino a 5 anni”.

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

L'artrite Reumatoide (AR) è una malattia cronica, ad andamento fluttuante, caratterizzata da un progressivo danno articolare, disabilità, distruzione delle articolazioni e morte prematura. La sua eziologia è ancora sconosciuta, generalmente è considerata come una patologia autoimmune, stimolata da fattori ambientali che agiscono su individui geneticamente predisposti.

L'esordio e il corso dell'artrite Reumatoide variano da paziente a paziente, rendendone difficile la diagnosi e la gestione. La maggior parte dei pazienti presenta un'attività di malattia persistente ma a fasi alterne, accompagnata da un diverso grado di lesioni articolari e di danno funzionale.

L'aspettativa di vita dei pazienti affetti da AR può diminuire da 3 a 10 anni; la causa principale di questo aumento della mortalità sono le malattie cardiovascolari (es. prematura aterosclerosi).

La malattia ha un impatto negativo sulla qualità della vita e sull'attività lavorativa dei pazienti colpiti, specialmente nelle sue forme moderate-gravi; in Italia il 23% dei pazienti colpiti da tale patologia ha dovuto modificare o cessare il lavoro.

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

Obiettivo fondamentale della terapia farmacologica dell'artrite Reumatoide in fase precoce è eliminare la sinovite e l'attività della malattia per prevenire il danno articolare e la disabilità funzionale. Analoga importanza assume il trattamento sintomatico del dolore.

I FANS sono efficaci nel ridurre sia la flogosi che il dolore, ma non hanno alcun effetto sulla progressione della malattia né sono in grado di prevenire il danno articolare.

Il principale componente della terapia dell'AR è un DMARDs (DISEASE MODIFYING ANTI-RHEUMATIC DRUGS), si tratta di farmaci in grado di modificare il decorso della malattia e di migliorarne i sintomi; la loro attività comincia a manifestarsi dopo un periodo variabile di latenza (4-16 settimane), molti di essi si sono dimostrati anche in grado di ritardare la progressione radiologica della malattia. I DMARDs si possono dividere in due gruppi: i farmaci sintetici (metotrexato MTX, sulfasalazina, idrocloroquina, leflunomide) che hanno un effetto

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

antinfiammatorio e antiproliferativo generico e i farmaci "biologici" costituiti da un anticorpo monoclonale o da un recettore solubile, che sono in grado di bloccare i mediatori cellulari o le cellule specifiche. Sono farmaci biologici gli anti-TNF alfa (adalimumab, etanercept, infliximab, golimumab e certolizumab pegol), i farmaci che bloccano le cellule B (rituximab), i modulatori della stimolazione dei linfociti (abatacept), gli inibitori dell'IL-1 (anakinra).

Raccomandazioni EULAR 2013

La terapia con DMARDs deve essere iniziata non appena viene fatta la diagnosi di artrite reumatoide, il trattamento deve essere volto al raggiungimento di una bassa attività della malattia o della remissione. Il monitoraggio durante la fase attiva della malattia, dovrebbe essere frequente (ogni 1-3 mesi) e la terapia aggiustata se dopo tre mesi non vi è alcun miglioramento o dopo sei mesi non è stato raggiunto l'obiettivo.

Il MTX rimane il DMARDs di prima scelta pazienti con AR attiva, nei casi in cui sia controindicato o si sviluppi intolleranza (precoce), possono essere presi in considerazione sulfasalazina o leflunomide.

In pazienti DMARD-naïve, indipendentemente dall'uso di glucocorticoidi, possono essere utilizzati DMARDs convenzionali-MTX sulfasalazina o leflunomide (csDMARD) in monoterapia o in combinazione.

I glucocorticoidi a basso dosaggio devono essere presi in considerazione come parte della strategia del trattamento iniziale (in combinazione con uno o più csDMARDs) per un massimo di 6 mesi, ma la dose dovrebbe essere diminuita il più rapidamente possibile.

Se durante il primo trattamento con un csDMARD non si ottengono dei risultati si deve passare ad un'altra strategia o con un altro csDMARD quando non sono presenti fattori prognostici; o con un bDMARD- inibitori del TNF \square , abatacept o tocilizumab, e il rituximab - (dove b sta per biologico) quando sono presenti i fattori prognostici (es. un elevato stato di attività della malattia, positività agli autoanticorpi come il fattore reumatoide o gli anticorpi delle proteine citrullinate e la presenza precoce di danno articolare).

Nei pazienti che rispondono in maniera insufficiente al MTX e/o agli altri csDMARD, con o senza glucocorticoidi, dev'essere iniziata la terapia con un bDMARD in aggiunta al csDMARDs già in uso. Se la prima terapia con un inibitore del TNF \square è fallita, i pazienti possono ricevere un altro inibitore del TNF \square o un agente biologico con un'altra modalità di azione.

Se un paziente rimane in remissione dopo aver diminuito o sospeso i glucocorticoidi, si può prendere in considerazione la riduzione della terapia con il bDMARD, specialmente se questo trattamento è combinato con un csDMARD. Nei casi di remissione a lungo termine, il medico in accordo con il paziente può decidere di ridurre anche la dose del csDMARD.

Quando dev'essere aggiustata la terapia, i fattori da tenere in considerazione oltre l'attività di malattia, sono anche la progressione del danno strutturale, la comorbidità e i problemi di sicurezza.

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Indicazioni

Certolizumab pegol (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 metotrexato, sia risultata

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

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

Aai fini della rimborsabilità è classificato in fascia H, può essere prescritto solo dai Centri autorizzati della Regione ed è sottoposto al registro AIFA

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

L'efficacia del Certolizumab Pegol (CZP) è stata dimostrata con tre studi clinici di fase III, multicentrici, in doppio cieco, randomizzati, controllati con placebo, della durata da 24 a 52 settimane:

Lo studio **RAPID I** ha valutato l'efficacia e la sicurezza di due dosaggi di Cimzia (200mg e 400mg) ogni 2 settimane come terapia aggiuntiva a metotrexato (MTX) in pazienti con Artrite Reumatoide (AR) che avevano una risposta inadeguata a MTX da solo.

Lo studio **RAPID II** ha valutato l'efficacia e la sicurezza di Cimzia (200mg e 400mg) ogni 2 settimane + MTX in pazienti con Artrite Reumatoide attiva nonostante il trattamento per almeno 6 mesi con metotrexato.

Lo studio **FAST4WARD** ha esaminato l'efficacia e la sicurezza di Certolizumab Pegol in monoterapia.

Dei tre studi sopracitati a oggi solo lo studio RAPID I ha avuto un'estensione in aperto della durata di 5 anni dove sono state valutate l'efficacia e la sicurezza del Certolizumab Pegol 400mg sc + MTX nei pazienti che avevano completato le 52 settimane di trattamento (nella prima parte dello studio) e nei pazienti che erano stati esclusi alla 16esima settimana perché non avevano risposto adeguatamente al controllo dell'ACR 20 alla 12esima e alla 14esima settimana.

Durante la fase in aperto, inseguito all'analisi dei dati degli studi RAPID I e RAPID II, è stato osservato che non vi sono benefici maggiori somministrando 400mg anziché 200mg ogni 2 settimane pertanto il dosaggio è stato ridotto a 200mg (sono stati somministrati 400mg per circa un anno e mezzo poi 200mg fino alla fine dello studio).

Per quanto riguarda il MTX era possibile aggiustare la dose ma non sospenderlo del tutto.

L'obiettivo principale, di questa estensione a lungo termine, è stato quello di valutare la sicurezza del Certolizumab Pegol; i dati sono stati raccolti dalla prima somministrazione del farmaco fino all'ultima visita, o per i pazienti che hanno lasciato lo studio fino al controllo nelle 12 sett. successive. Gli eventi avversi e le reazioni avverse gravi sono state valutate a ogni visita di controllo e classificate in base al sistema colpito. Sono stati presi in considerazione tutti gli eventi avversi relativi all'esposizione alla sostanza e tutti gli eventi accidentali, cioè quelli che hanno colpito un solo paziente.

L'obiettivo secondario era quello di valutare l'efficacia, la tollerabilità e gli effetti sullo stato di salute e sulle funzioni fisiche. I dati di efficacia sono stati analizzati considerando le persone che avevano completato lo studio alla 52esima settimana e tutti i pazienti che avevano assunto almeno una dose di Certolizumab Pegol (pop. ITT).

Risultati: Dei 738 pazienti randomizzati per ricevere il Certolizumab Pegol nella prima fase dello studio, 529 (67,6%) hanno completato le 52 settimane e 508(64,9%), pazienti completer, sono entrati nello studio in aperto. Alla 256esima settimana 283(55,7%) hanno completato lo studio; 81 pazienti hanno abbandonato a causa di

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

eventi avversi gravi o per mancanza di efficacia del farmaco, altri hanno abbandonato per decisione propria, perdita al follow-up o perché non conformi al protocollo.

Sicurezza: Dei 958 pazienti (pop. ITT) che hanno ricevuto almeno una dose di Certolizumab il 93,8%(899pz) ha avuto un evento avverso. I più comuni sono stati: infezioni urinarie, rinofaringiti e infezioni del tratto respiratorio superiore; 21 pazienti sono morti (di questi 5 a causa di un tumore maligno, 5 per eventi cardiovascolari e 3 per un'infezione); 399 pazienti (41,6%) hanno manifestato un evento avverso grave tra cui neoplasie in diversi sistemi (cisti e tumori sia benigni che maligni), i più comuni erano il tumore alla mammella e il carcinoma basocellulare. Non sono stati segnalati casi di malattie demielinizzanti e il tasso di eventi avversi è rimasto costante durante i 5 anni.

Efficacia: Lo studio RAPID I aveva già dimostrato un rapido miglioramento dell'attività della malattia e una riduzione del danno strutturale alla 52esima settimana di studio. Alla 100esima settimana il 72,4% dei pazienti completer che ricevevano 200mg di CZP e il 77,3% dei pazienti completer che ricevevano 400mg di CZP, non hanno avuto una progressione del danno strutturale valutato in base al punteggio di Sharp.

Il punteggio DAS28 alla 52esima settimana è stato per entrambi i gruppi CZP ITT e CZP completer di 6,92, questo valore è diminuito rispettivamente a 3,98 e 3,58 dopo la 52esima settimana ed è rimasto stabile, rispettivamente, a 3,83 e 3,43 alla 256esima settimana.

I rapidi miglioramenti osservati nella risposta ACR20 durante l'RCT sono stati mantenuti fino alla 256esima settimana di trattamento con CZP, con tassi di risposta del 74,4% alla 52esima settimana nella popolazione CZP completer. Alla 256esima settimana il tasso di risposta ACR20 per la popolazione CZP completer era dell'85,5% (242/283pz), mentre per la popolazione CZP ITT era del 59,0% (565/958pz).

La percentuale di pazienti con DAS28 (ESR) di remissione alla 52esima settimana di trattamento era il 24,4% (124pz) della popolazione completer e 18,6% (145pz) della popolazione ITT; mentre alla settimana 256, il 25,2% (128pz) e il 20,3% (158pz), rispettivamente.

Il mantenimento dell'efficacia clinica e della tollerabilità a lungo termine è una condizione importante per la cura delle malattie croniche, in questo studio hanno determinato un profilo beneficio/rischio favorevole e la soddisfazione dei pazienti; tuttavia anche altri inibitori TNFalfa presentano risultati simili negli studi a lungo termine.

Gli RCT sono costituiti da una popolazione di pazienti altamente selezionata che viene continuamente monitorata, quindi bisogna prendere in considerazione i dati dello studio in open label e i dati dei registri per valutare al meglio il profilo del farmaco. Per il Certolizumab Pegol è stato osservato che la percentuale di eventi avversi durante l'RCT e durante la fase in aperto è diminuita nel tempo; non è stato rilevato un aumento delle infezioni dovute alla continua esposizione al farmaco, anche in questo caso i dati sono simili a quelli degli studi a lungo termine di altri TNFalfa.

I miglioramenti dei segni e dei sintomi della malattia e delle funzioni fisiche osservate nello studio in cieco alla 52esima settimana, sono stati mantenuti anche nella fase in aperto. Nonostante un'elevata attività della malattia al basale, la percentuale dei pazienti con DAS28 (ESR) in remissione, che alla 52esima settimana aveva completato il trattamento è rimasta invariata (alla 52esima settimana il 24,4%, alla 256esima settimana il 25,2%).

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Tuttavia, la media del punteggio DAS28 (ESR) presenta un plateau a circa 4, questo effetto è stato precedentemente osservato anche in altre terapie biologiche per stabilizzare l'AR, a indicare che, nonostante evidenti benefici con il CZP, la remissione non è raggiunta in tutti i pazienti.

Un nuovo studio, denominato REALISTIC, ha valutato un'ampia popolazione di pazienti che hanno avuto una risposta inadeguata a un precedente trattamento con un DMARDs. In diversi RCT è stato dimostrato come i TNFalfa in associazione con MTX migliorano i segni e i sintomi dell'AR e diminuiscono la progressione del danno osseo nella maggior parte dei pazienti con diagnosi di AR attiva, tuttavia gli RCT arruolano una serie di pazienti che non sempre riflettono tutte le caratteristiche reali che si vedono nella normale pratica clinica.

Questo studio vuole evidenziare come il Certolizumab Pegol sia più efficace e più sicuro in monoterapia o associato al MTX in un'ampia gamma di pazienti.

E' uno studio di fase III della durata di 12 settimane, in doppio cieco, multicentrico e randomizzato seguito da un'estensione in aperto della durata di 16 settimane più 12 di follow-up.

Sono entrati a far parte dello studio i pazienti di età ≥ 18 anni con una diagnosi di AR effettuata 3 mesi prima dell'inizio dello studio e da meno di 15 anni (secondo i criteri dell' American College of Rheumatology) e che avevano avuto una risposta inadeguata o un'intolleranza a un precedente trattamento con un DMARDs (MTX, Leflunomide, Sulfasalazina, Clorochina o Idrossiclorochina, Azatioprina e Sali d'oro).

Lo stato attivo della malattia è definito dalla presenza di almeno 5 tendini e 4 articolazioni gonfie al momento della selezione e al baseline o con un tasso di sedimentazione eritrocitaria (ESR) ≥ 28 mm/h o con il livello della proteina C-reattiva (CPR) ≥ 10 mg/litro.

Sono stati esclusi i pazienti con una malattia infettiva cronica, seria o che li ha posti in pericolo di vita; quelli che presentavano un rischio infettivo; quelli con una storia di tubercolosi o che hanno mostrato una tubercolosi attiva o latente o che risultavano positivi al test della proteina tubercolare.

I pazienti che avevano ricevuto etanercept e/o anakinra potevano entrare se li avevano sospesi almeno 1 mese prima dell'inizio dello studio, mentre tutte le altre terapie biologiche dovevano essere state sospese almeno 2 mesi prima; venivano completamente esclusi i pazienti precedentemente trattati con più di due TNF α , con rituximab o abatacept.

Analgesici, corticosteroidi orali e FANS o inibitori delle COX2 erano permessi se erano stati assunti a dosi stabili rispettivamente 24h, 7gg o 14gg prima dell'inizio dello studio.

Venivano esclusi i pazienti che avevano ricevuto iniezioni intrarticolari di acido ialuronico nelle 4 settimane precedenti l'inizio dello studio e i pazienti che nei 3 mesi precedenti avevano ricevuto: Ciclosporine, Clorambucile, Penicillamina, Ciclofosfamide e Micofenolato di Mofetile.

Sono stati arruolati 1063 pazienti, randomizzati in due gruppi (4:1) e stratificati all'interno dei gruppi in funzione della dose di MTX che già assumevano, di un precedente uso o meno di TNFalfa e della durata della malattia (<2 o ≥ 2 anni); i pazienti del gruppo 1 ricevevano CZP 400mg alla settimana 0,2 e 4 seguiti da CZP 200mg ogni 2 settimane, i pazienti del gruppo 2 ricevevano placebo in associazione alla loro terapia per l'artrite. La precedente terapia poteva comprendere MTX, leflunomide, sulfasalazina, clorochina o idrossiclorochina,

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

azatioprina e sali d'oro, tetracicline, glucocorticoidi, FANS e inibitori delle COX2. I pazienti che completavano le prime 12 settimane dello studio potevano proseguire nella fase in aperto.

L'endpoint primario era la risposta ACR 20 alla 12esima settimana nei vari sottogruppi; i pre-specificati endpoint secondari sono stati: la risposta ACR 50/70 alla 12esima settimana, la riduzione dell'attività della malattia o la remissione misurate secondo i criteri del DAS 28 (CPR).

Altre analisi includevano: la riduzione dell'attività della malattia o la remissione misurate secondo i criteri del DAS 28 (ESR), la risposta ACR 50/70 alla 12esima settimana stratificata in base ai parametri precedentemente detti, l'uso di altri DMARDs e il tipo usato, l'uso di MTX senza o con un precedente uso di TNF α , l'uso precedente di 1 o 2 TNFalfa e le ragioni per cui non è stato più utilizzato.

Per valutare il profilo di sicurezza è stato eseguito un esame fisico, e sono stati valutati i parametri vitali e di laboratorio e, durante ogni visita, venivano registrati tutti gli eventi avversi che si erano verificati in seguito all'assunzione del nuovo farmaco.

Risultati: Dei 1063 pazienti arruolati 771 (90.6%) del gruppo CZP e 184 (86,8%) del gruppo placebo hanno completato la fase in cieco e sono entrati tutti nella fase in aperto.

Alla 12esima settimana la risposta ACR20 è stata del 51,1% nel gruppo 1 e del 25,9% nel gruppo 2, il risultato è statisticamente significativo ($p<0,001$). La risposta ACR 50 e 70 è stata di 26,6 e 12,9% nel gruppo CZP e 9,9 e 2,8% nel gruppo placebo anche in questo caso i dati sono statisticamente significativi ($p<0,001$).

Miglioramenti nel punteggio DAS28(CPR) sono stati significativamente alti nel gruppo 1 (-1,64) rispetto al gruppo 2 (-0,78) ($p<0,001$); analoghi risultati si sono ottenuti nel punteggio DAS 28 (ESR) gruppo 1 (-1,82) rispetto al gruppo 2 (-0,88).

Per i vari sottogruppi il trattamento con CZP si è dimostrato molto efficace oltre che per i pazienti precedentemente trattati con TNFalfa (la risposta è stata maggiore per i pazienti non trattati precedentemente rispetto a quelli trattati ma il dato non è statisticamente significativo) anche per quelli trattati con MTX (in questo caso la risposta è stata maggiore per i pazienti che assumevano già MTX e il dato è significativo $p<0.001$).

Negli altri sottogruppi analizzati (l'uso di altri DMARDs e il tipo usato, l'uso di MTX senza o con un precedente uso di TNFalfa, l'uso precedente di 1 o 2 TNFalfa e le ragioni per cui non è stato più utilizzato) i dati, per tutti, sono a favore del gruppo 1 rispetto al gruppo 2.

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza i più comuni eventi avversi sono stati : nausea, infezioni delle prime vie respiratorie e irritazione nel sito dell'iniezione (quest'ultimo soprattutto nel gruppo CZP).

In conclusione questo studio ha dimostrato che, dopo 12 settimane di trattamento con CZP da solo o in aggiunta a altri DMARDs si ha una rapida e costante risposta clinica, una riduzione dell'attività della malattia e un miglioramento delle funzioni fisiche, in tutti i diversi sottogruppi analizzati.

Questo è il primo studio che esamina i benefici del trattamento con CZP in aggiunta alle altre terapie come l'uso di altri DMARDs e il tipo usato, l'uso di MTX senza o con un precedente uso di TNFalfa, l'uso precedente di 1 o 2 TNFalfa e le ragioni per cui non sono stati più utilizzati; tuttavia ha un limite che è rappresentato dalla breve durata, dalla mancanza degli esami radiografici e dall'esclusione di pazienti precedentemente trattati con rituximab o abatacept.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

Non sono stati eseguiti studi comparativi diretti tra i vari inibitori TNFalfa attualmente in uso per la cura dell' AR (infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab pegol e golimumab), l'unico studio pubblicato è una meta-analisi indiretta che valuta l'efficacia e la sicurezza dei vari inibitori TNFalfa a confronto.

Per il Certolizumab Pegol dallo studio emerge che l'efficacia del farmaco, valutata dal confronto delle risposte ACR 50/70/90 dei vari studi, in monoterapia o in associazione a MTX è in linea con tutti gli altri TNFalfa (solo il Golimumab in alcuni studi si è dimostrato inferiore).

Sotto il profilo della sicurezza Certolizumab Pegol, sia in monoterapia che associato a MTX, presenta il più alto tasso di reazioni avverse gravi e infezioni serie rispetto agli altri e un abbandono dello studio, dovuto ad eventi avversi, paragonabile a quelli di infliximab e adalimumab.

6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

Dopo le prime 2 settimane di trattamento si ha un miglioramento dei segni e dei sintomi dell'AR e la risposta clinica è comunemente raggiunta entro 12 settimane. Un lieve dolore nel sito d'iniezione.

Dose terapeutica di mantenimento fissa (diversa per infliximab, etanercept e adalimumab).

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

FARMACO	COSTO/MG	DOSE	COSTO/SOMMINISTRAZIONE (PAZ 70 KG)	N° SOMMINISTR ANNO	COSTO ANNUO
Tocilizumab	€ 1,70	8 mg/kg	€ 952,805	13	€ 12.376,00
Infliximab	€ 4,43	3 – 7,5mg/kg	€ 1.041,60 – 2.792,76	8	€ 8.332,80 – 22.342,05
Etanercept	€ 4,79	50 mg	€ 239,50	52	€ 12.454,00
Adalimumab	€ 11,86 media 11,65 12,26	40 mg	€ 466,00 -474 media	26-52	€ 12.116,00 – 24.232
Abatacept	€ 1,293	750 mg	€ 1.012,50	13	€ 13.162,5
Rituximab	€ 4,35	1000 mg	€ 2.640,00	2-4	€ 5.280,00 - € 10.560
Certolizumab	€ 1,71	400 mg alle settimane 0,2 e 4, 200 mg ogni 2 sett	€ 341,5	30-26	€ 10.245 - € 8.879

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

- ☒ proposta di inserimento **accolta (eliminazione della nota limitativa)**
- ☐ proposta di inserimento **non accolta**
- ☐ proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

MOTIVAZIONI

L'efficacia di Certolizumab Pegol, in monoterapia o in associazione a MTX, è in linea con tutti gli altri TNFalfa e si mantiene anche nel lungo termine. Presenta un costo annuale di terapia inferiore rispetto agli altri farmaci biologici autorizzati.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

9. BIBLIOGRAFIA

1. Cimzia - Riassunto delle caratteristiche del prodotto - Scheda EMA aggiornata al 21.10.2013.
2. J.S. Smolen, R. Landewé, F.C. Breedveld, et al.; "EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update"; Ann Rheum Dis 2013;0:1–18.
3. E. Keystone, R. Landewé, R. Van Vollenhoven, B. Combe, V. Strand, P. Mease, L. Shaughnessy, B. VanLunen, D. Van der Heijde; "Long-term safety and efficacy of certolizumab pegol in combination with methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: 5-year results from the RAPID 1 trial and open-label extension"; Ann Rheum Dis 2013;0:1–7.
4. Weinblatt ME, Fleischmann R, Huizinga TW, Emery P, Pope J, Massarotti EM, van Vollenhoven RF, Wollenhaupt J, Bingham CO 3rd, Duncan B, Goel N, Davies OR, Dougados M.; "Efficacy and safety of certolizumab pegol in a broad population of patients with active rheumatoid arthritis: results from the REALISTIC phase IIIb study"; Rheumatology (2012) 51 (12): 2204-2214.
5. K.J. Aaltonen, L.M. Virkki, A. Malmivaara, Y.T. Konttinen, D.C. Nordstrom, M. Blom; "Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy and Safety of Existing TNF Blocking Agents in Treatment of Rheumatoid Arthritis"; PLoS ONE- January 2012 -Volume 7.
6. Keystone E., Van der Heijde D., Mason D., Landewè R., Van Vollenhoven R., Combe B., Emery P., Strand V., Mease P., Desai C. And Pavelka K.; "Certolizumab Pegol Plus Methotrexate Is Significantly More Efferctive Than Placebo Plus Methotrexate in Active Rheumatoid Arthritis"; Arthritis & Rheumatism vol. 58, n. 11 2008, pp 3319-3329.
7. Smolen J., Landewè R.B., Mease P., Brzezicki J., Mason D., Luijtens K., Van Vollenhoven R., Kavanaugh A., Schiff M., Burmester G.R., Strand V., Vencovsky J., Van der Heijde D.; "Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial; Ann Rheum Dis 2009; 68: 797-804;
8. Fleischmann R., Vencovsky J., Van Vollenhoven R., Borenstein D., Box J., Coteur G., Goel N., Brezinschek H-P., Innes A. and Strand V.; "Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in opatients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD study – Ann. Rheum Dis 2009; 68 (6): 805-811.
9. Marotta D., Nieddu M.E., Cossu A., Carcassi A. ; "Prevalenza dell'Artrite Reumatoide nel Nord Sardegna:lo studio di Tempio Pausania"; Reumatismo 2005; 57 (4) 273-276;