



Certolizumab pegol

Esmeralda Delgado Frías y José Federico Díaz González*

Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife, Islas Canarias, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 29 de octubre de 2010

Aceptado el 8 de noviembre de 2010

Palabras clave:

Artritis reumatoide

Anti-TNF

Certolizumab pegol

Eficacia

Seguridad

Daño estructural

R E S U M E N

El certolizumab pegol es un nuevo fármaco anti-TNF formado por el fragmento Fab' de un anticuerpo monoclonal murino humanizado unido a dos moléculas de polietilenglicol. El certolizumab pegol reconoce y neutraliza el TNF- α humano, soluble y unido a membrana, y ha demostrado eficacia clínica en ensayos controlados en la AR y en la enfermedad de Crohn. En esta revisión se resumen las características estructurales y los datos de eficacia clínica, de prevención del daño estructural, así como los datos de seguridad de este anti-TNF en pacientes con AR.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Certolizumab pegol

A B S T R A C T

Certolizumab pegol is a new anti-TNF drug formed by the Fab' fragment of a humanized mouse monoclonal antibody bound to two molecules of polyethylene glycol. Certolizumab pegol recognizes and binds to human TNF- α , both in its soluble and membrane bound form, and has shown clinical efficacy in controlled trials for the treatment of RA and Crohn's disease. In this review we summarize the structural characteristics and clinical efficacy data, as well as safety data of this anti-TNF agent in patients with RA.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Rheumatoid arthritis

Anti-TNF

Certolizumab pegol

Efficacy

Safety

Structural damage

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica, de origen desconocido y de naturaleza autoinmunitaria, que se caracteriza por la inflamación crónica de la membrana sinovial de las articulaciones diartrodiales. El curso natural de la AR tiende a la destrucción progresiva de la articulación generando deformidades, dolor e incapacidad funcional. El objetivo terapéutico es reducir la actividad de la enfermedad y preservar la capacidad funcional, de ahí que la eficacia de un tratamiento dependa de que sea capaz de detener o retrasar la progresión del daño estructural que presentan las articulaciones de los pacientes con AR¹. En la última década se han desarrollado fármacos biológicos para el manejo de la AR que actúan a través de: a) bloquear citocinas proinflamatorias, tales como el factor de necrosis tumoral (TNF)- α ; b) modular la activación de los linfocitos T, o c) eliminar las células B. Todos ellos

han demostrado, en ensayos clínicos controlados y aleatorizados, eficacia en el control de los síntomas y signos de la enfermedad y que son capaces de prevenir el daño de las estructuras articulares^{2,3}.

El TNF- α es una citocina proinflamatoria que se encuentra en forma soluble o unida a la membrana de los macrófagos y otras células que la producen en respuesta a diferentes estímulos. En pacientes con diversas enfermedades inflamatorias crónicas se han hallado concentraciones elevadas de TNF- α en sus tejidos diana. Este hallazgo, unido a los datos sobre la eficacia clínica del bloqueo farmacológico de esta citocina, ha confirmado el papel esencial del TNF- α en la patogenia de procesos como la AR, las espondiloartropatías, la psoriasis o en la enfermedad de Crohn. Hasta hace poco tiempo, los fármacos anti-TNF disponibles en el mercado eran: el infliximab (IFX) (anticuerpo monoclonal quimérico ratón/humano), el adalimumab (ADL) (anticuerpo monoclonal humano recombinante) y el etanercept (proteína de fusión del receptor soluble del TNF y el fragmento Fc de la IgG1). A ellos se han unido recientemente dos nuevos compuestos biológicos que comparten la misma diana terapéutica: el golimumab, un

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Federico.diaz.gonzalez@gmail.com (J.F. Díaz González).

Tabla 1
Características basales demográficas y de actividad de la enfermedad en los estudios RAPID 1, 2 y FAST4WARD.

Estudio	RAPID 1 N = 982	RAPID 2 N = 619	FAST4WARD N = 220
Edad media (DE)	52,0 (11,6)	51,9 (11,5)	53,8 (12,2)
Duración de la enfermedad en años, media (DE)	6,1 (4,3)	6,2 (4,2)	9,5 (NC)
Número de FAME previos (incluido MTX; media)	2,3	2,2	2,0
HAQ-DI, media (DE)	1,7 (0,60)	1,6 (0,59)	1,5 (0,64)
CRP (mg/l), media geométrica (CV)	14,7 (144,2)	13,6 (180,9)	11,5 (ND)
DAS28 (VSG), media (DE)	6,9 (0,8)	6,8 (0,83)	6,3 (1,00)

anticuerpo humano, y el certolizumab pegol (CZP). Este último es un fármaco biológico con características estructurales diferenciales del resto de los anti-TNF al estar formado por el fragmento Fab' de un anticuerpo monoclonal murino humanizado unido a dos moléculas de polietilenglicol (PEG). El CZP reconoce y neutraliza el TNF- α humano, soluble y unido a membrana, y ha demostrado eficacia clínica en ensayos controlados en la AR^{4,5} y en la enfermedad de Crohn^{6,7}.

En esta revisión se resumen las características estructurales y los datos de eficacia clínica, de prevención del daño estructural, así como los datos de seguridad del CZP en pacientes con AR.

Estructura y distribución tisular del cetolizumab pegol

Como se ha comentado, el CZP es un fármaco biológico formado por la unión de un fragmento FabI de un anticuerpo monoclonal murino humanizado a dos moléculas de PEG, un polímero no inmunógeno y no tóxico. Al carecer de la región Fc, presente en los anticuerpos monoclonales completos, el CZP no induce citotoxicidad mediada por anticuerpos ni por complemento. Además, su estructura pegilada le confiere una semivida plasmática de aproximadamente 14 días y le permite una mejor distribución en tejidos blandos. En experimentos in vivo en los que se ha comparado la distribución tisular del CZP con la del ADL e IFX en ratones con artritis inducida por colágeno, se observa que la cantidad de CZP que penetra en el tejido inflamado en comparación con el tejido normal fue mayor con este compuesto que con los otros dos anti-TNF⁸.

Mecanismo de acción

El CZP reconoce y neutraliza específicamente al TNF- α humano, tanto su forma soluble como la unida a membrana, de una forma dependiente de la dosis. Se ha estudiado in vitro su mecanismo de acción comparativamente a IFX, ADL y etanercept⁹, observándose que la afinidad y la actividad para neutralizar el TNF- α soluble humano es superior a la de IFX y ADL. Como ya se ha comentado, al carecer de la región Fc, el CZP no produce in vitro citotoxicidad dependiente del complemento ni de anticuerpos. El CZP tampoco induce apoptosis en los cultivos de linfocitos T y monocitos obtenidos de sangre periférica de donantes sanos^{10–12}.

Propiedades farmacológicas

Las propiedades farmacológicas de los fragmentos FabI en sangre son muy pobres. La pegilación retrasa la eliminación de las moléculas peptídicas del torrente sanguíneo al disminuir el aclaramiento renal, la proteólisis y la inmunogenicidad. El CZP tiene una vida media en sangre de aproximadamente 14 días para todas las dosis estudiadas. Su metabolismo no se ha estudiado en humanos, pero los datos obtenidos en animales indican que, una vez escindida de la fracción Fab, el PEG es eliminado por vía renal.

Los datos del perfil farmacocinético provienen de 4 estudios realizados en 126 voluntarios sanos que recibieron dosis de hasta 800 mg de CZP por vía sc y hasta 10 mg/kg por vía iv. Estos estudios demuestran que una sola dosis sc o iv de CZP produce una

concentración en plasma con una relación lineal entre la dosis administrada y la concentración plasmática máxima a las 5 semanas usando el régimen posológico recomendado para la AR. Tras la administración subcutánea, el pico de concentración plasmática se alcanza entre la hora 54 y la 171, y la biodisponibilidad tras la inyección sc es del 80% en relación con la iv. La farmacocinética observada en pacientes con AR es similar a la observada en sujetos sanos.

En cuanto a la interacción con otros compuestos, la administración conjunta de CZP y metotrexato (MTX) no tiene efecto significativo sobre la farmacocinética de este último. Los pacientes tratados con MTX tienen menor incidencia de anticuerpos anti-CZP, por lo que los valores plasmáticos terapéuticos de CZP tienden a mantenerse de manera más prolongada cuando se administra de forma conjunta con MTX en pacientes con AR. No hay estudios que determinen las interacciones del CZP con corticoides, antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos o inmunodepresores.

Eficacia clínica en artritis reumatoide

El CZP está aprobado en Estados Unidos para el tratamiento de la enfermedad de Crohn y para el control de los signos y los síntomas de AR moderada o grave y, recientemente, la European Medicines Agency lo ha aprobado para el tratamiento de la AR en Europa.

Los datos de eficacia y seguridad de CZP en el tratamiento de la AR que han permitido su comercialización provienen de un programa de ensayos clínicos de fase III en pacientes adultos con enfermedad activa. Se han realizado 3 estudios aleatorizados multicéntricos, doble ciego, controlados con placebo, en fase III: FAST4WARD, RAPID 1, RAPID 2. Estos dos últimos estudios se han prolongado de forma abierta. Las características de los pacientes que se incluyeron en estos estudios se muestran en la [tabla 1](#).

El estudio FAST4WARD (Efficacy and Safety of CerTolizumab Pegol – 4 Weekly DosAge in RheumatoiD Arthritis)¹³ es un estudio aleatorizado, multicéntrico, internacional, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos de 24 semanas de duración. El objetivo fue evaluar eficacia y seguridad frente a placebo de una pauta de 400 mg de CZP, en monoterapia, por vía sc, cada 4 semanas, en pacientes con AR activa que habían experimentado un fracaso con al menos un fármaco antirreumático modificador de enfermedad previo, incluido MTX. Se incluyó a pacientes que tenían una enfermedad activa: 9 o más articulaciones dolorosas, 9 o más tumefactas de un total de 68 y al menos uno de los siguientes: rigidez matutina $\geq$ 45 min, velocidad de sedimentación glomerular $\geq$ 28 mm/h o proteína C reactiva $\geq$ 10 mg/l. Se incluyó a 220 pacientes aleatorizados 1:1 a recibir tratamiento con CZP 400 mg sc (n = 111) o placebo (n = 109), cada 4 semanas. Como variable principal se realizó el análisis de la respuesta ACR 20 en la semana 24. No se analizaron los datos de progresión radiográfica. Hubo una elevada tasa de abandonos en el grupo placebo, un 68,8%, en relación con el hecho de que los pacientes que en la semana 12 no tenían una respuesta ACR 20 se retiraban del estudio por ineficacia, pudiendo entrar en una fase de extensión abierta. La [figura 1](#) muestra que el porcentaje de pacientes que alcanzaron la respuesta ACR 20 en la

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3383390>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3383390>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)