

Cimzia

M R (F)

UCB Nordic

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 200 mg
(klar till opaliserande, färglös till gul lösning)

TNF-alfa-hämmare

Aktiv substans:

Certolizumabpegol

ATC-kod:

L04AB05

Läkemedel från UCB Nordic omfattas av Läkemedelsförsäkringen.
Läkemedlet distribueras också av företag som inte omfattas av
Läkemedelsförsäkringen, se Förpackningar.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

*Cimzia subventioneras endast när behandling med etanercept eller
adalimumab inte är lämpligt.*

Texten är baserad på produktresumé: 06/2022

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska
läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

Indikationer

Reumatoid artrit

Cimzia, i kombination med metotrexat (MTX), är indicerat för:

- behandling av måttlig till svår, aktiv reumatoid artrit (RA) hos vuxna patienter när behandling med sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARD) inklusive metotrexat är otillräcklig. Cimzia kan ges som monoterapi vid intolerans mot metotrexat eller om fortsatt behandling med metotrexat är olämplig.
- behandling av svår, aktiv och progredierande reumatoid artrit (RA) hos vuxna som inte tidigare behandlats med metotrexat eller andra sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARD).

Cimzia har visats minska progressionshastigheten av ledsador mätt med röntgen och förbättra fysiska funktioner när det ges tillsammans med metotrexat.

Axial spondylartrit

Cimzia är indicerat för behandling av vuxna patienter med svår aktiv axial spondylartrit, innefattande:

Ankyloserande spondylit (AS) (även kallad radiografisk axial spondylartrit)

Vuxna med svår aktiv ankyloserande spondylit som haft ett otillräckligt svar på, eller är intoleranta mot behandling med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID).

Axial spondylartrit utan radiografiska tecken på AS (även kallad icke-radiografisk axial spondylartrit)

Vuxna med svår aktiv axial spondylartrit utan radiografiska tecken på AS men med objektiva tecken på inflammation genom förhöjt C-reaktivt protein (CRP) och/eller magnetröntgen (MR), som haft ett otillräckligt svar på, eller är intoleranta mot NSAID.

Psoriasisartrit

Cimzia, i kombination med metotrexat, är indicerat för behandling av aktiv psoriasisartrit hos vuxna patienter när behandling med sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARD) haft otillräcklig effekt.

Cimzia kan ges som monoterapi vid intolerans mot metotrexat eller om fortsatt behandling med metotrexat är olämplig.

Plackpsoriasis

Cimzia är indicerat för behandling av måttlig till svår plackpsoriasis hos vuxna patienter som behöver systemisk behandling.

Detaljer gällande terapeutiska effekter finns i avsnitt Farmakodynamik.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Aktiv tuberkulos eller andra svåra infektioner såsom sepsis eller opportunistiska infektioner (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Måttlig till svår hjärtsvikt (NYHA klass III/IV) (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Dosering

Behandling ska initieras och övervakas av specialistläkare med erfarenhet av diagnostisering och behandling av de sjukdomstillstånd som Cimzia är indicerat för. Patienter ska föras med det speciella påminnelsekortet.

Dosering

Reumatoid artrit, psoriasisartrit, axial spondyloartrit, plackpsoriasis

Laddningsdos

Rekommenderad initial dos av Cimzia för vuxna patienter är 400 mg (givet som 2 subkutana injektioner om vardera 200 mg) veckorna 0, 2 och 4. För reumatoid artrit och psoriasisartrit ska metotrexat fortsätta ges under behandling med Cimzia när så är lämpligt.

Underhållsdos

Reumatoid artrit

Efter initial dos är den rekommenderade underhållsdosen av Cimzia för vuxna patienter med reumatoid artrit 200 mg varannan vecka. När kliniskt svar har bekräftats kan en alternativ underhållsdos om 400 mg var fjärde vecka övervägas. Patienter bör fortsätta med metotrexat under behandling med Cimzia, när så är lämpligt.

Axial spondylartrit

Efter initial dos är den rekommenderade underhållsdosen av Cimzia för vuxna patienter med axial spondylartrit 200 mg varannan vecka eller 400 mg var fjärde vecka. Efter minst ett års behandling med Cimzia kan en minskad underhållsdos om 200 mg var fjärde vecka övervägas för patienter med varaktig remission (se avsnitt Farmakodynamiska egenskaper).

Psoriasisartrit

Efter initial dos är den rekommenderade underhållsdosen av Cimzia för vuxna patienter med psoriasisartrit 200 mg varannan vecka. När kliniskt svar har bekräftats kan en alternativ underhållsdos om 400 mg var fjärde vecka övervägas. Patienter bör fortsätta med metotrexat under behandling med Cimzia, när så är lämpligt.

För ovan nämnda indikationer visar tillgängliga data att klinisk respons normalt uppnås inom 12 veckors behandling. Fortsatt terapi ska omprövas noggrant hos patienter som inte visar terapeutiskt svar inom de första 12 veckornas behandling.

Plackpsoriasis

Efter initial dos är underhållsdosen av Cimzia för vuxna patienter med plackpsoriasis 200 mg varannan vecka. En dos på 400 mg varannan vecka kan övervägas hos patienter med otillräcklig respons (se avsnitt Farmakodynamiska egenskaper).

Tillgängliga data för vuxna med plackpsoriasis visar att kliniskt svar normalt uppnås inom 16 veckors behandling. Fortsatt terapi ska omprövas noggrant hos patienter som inte visar terapeutiskt svar

inom de första 16 veckornas behandling. Vissa patienter med inledande partiellt svar kan förbättras senare med fortsatt behandling utöver 16 veckor.

Missad dos

Patienter som missar en dos ska rådas att injicera nästa dos Cimzia så snart de kommer ihåg det och sedan fortsätta injicering av följande doser som ordinerats.

Särskilda patientgrupper

Pediatrisk population (< 18 år)

Säkerhet och effekt för Cimzia för barn och ungdomar under 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Äldre (≥ 65 år)

Dosjustering är inte nödvändig. Populationsfarmakokinetiska analyser visade ingen ålderseffekt (se avsnitt Farmakokinetik).

Nedsatt njur- och leverfunktion

Cimzia har inte studerats hos dessa patientpopulationer. Inga doseringsrekommendationer kan göras (se avsnitt Farmakokinetik).

Administreringssätt

Hela innehållet (1 ml) i den förfyllda sprutan ska administreras endast som en subkutan injektion. Lämpliga injektionsställen innefattar lår och buk.

Efter lämplig träning i injektionsteknik kan patienten själv injicera med hjälp av den förfyllda sprutan om läkaren anser att det är lämpligt och med nödvändig medicinsk uppföljning. Den förfyllda sprutan med nålskydd ska endast användas av sjukvårdspersonal.

Läkaren bör diskutera med patienten vilket injektionsalternativ som är mest lämpligt.

Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Infektioner

Patienter måste övervakas noggrant med avseende på tecken och symtom på infektioner inklusive tuberkulos före, under och efter behandling med Cimzia. På grund av att elimineringen av certolizumabpegol kan ta upp till 5 månader, ska övervakning fortsätta under denna period (se avsnitt Kontraindikationer).

Behandling med Cimzia får inte initieras hos patienter med en kliniskt signifikant aktiv infektion, inklusive kroniska eller lokala infektioner, tills infektionen är under kontroll (se avsnitt Kontraindikationer).

Patienter som utvecklar en ny infektion under pågående behandling med Cimzia ska övervakas noggrant. Om en patient utvecklar en ny allvarlig infektion ska administrering av Cimzia avbrytas tills infektionen är under kontroll. Försiktighet ska iakttas när behandling med Cimzia övervägs till patienter med återkommande eller opportunistiska infektioner i anamnesen eller med underliggande tillstånd som kan göra patienter mer mottagliga för infektioner, inklusive samtidig användning av immunosuppressiva läkemedel.

Patienter med reumatoid artrit visar inte alltid typiska symtom på infektion, inklusive feber, på grund av sjukdomen och samtidig behandling med läkemedel. Därför är tidig upptäckt av infektion, särskilt atypiska kliniska tecken på en allvarlig infektion, kritisk för att minimera försening av diagnos och initiering av behandling.

Allvarliga infektioner, inklusive sepsis och tuberkulos (inklusive miliär, disseminerad och extrapulmonell sjukdom) och opportunistiska infektioner (t ex histoplasmos, nokardios, candidainfektion) har rapporterats hos patienter som fått Cimzia. Några av dessa infektioner har haft dödlig utgång.

Tuberkulos

Innan behandling med Cimzia påbörjas ska alla patienter undersökas med avseende på både aktiv och inaktiv (latent) tuberkulosinfektion. Undersökningen ska inkludera en detaljerad anamnes för patienter som tidigare haft tuberkulos, med möjlig tidigare exponering för patienter med aktiv tuberkulos och med tidigare och/eller pågående immunsuppressiv behandling. Lämpliga undersökningar t ex tuberkulintest och lungröntgen ska utföras på alla patienter (lokala rekommendationer kan förekomma). Det rekommenderas att dessa tester dokumenteras i patientens påminnelsekort. Förskrivare påminns om risken för falskt negativa resultat från tuberkulintest, speciellt hos patienter som har svår sjukdom eller nedsättning av immunförsvaret.

Om aktiv tuberkulos diagnosticeras före eller under behandling, ska behandling med Cimzia inte påbörjas alternativt sättas ut (se avsnitt Kontraindikationer).

Om inaktiv (latent) tuberkulos misstänks ska läkare med tuberkulosbehandling som specialitet konsulteras. I alla situationer som beskrivs nedan ska risk/nytta-balansen av behandling med Cimzia övervägas mycket noggrant.

Om latent tuberkulos diagnosticeras ska lämplig behandling mot tuberkulos påbörjas innan behandling med Cimzia påbörjas och i enlighet med lokala rekommendationer.

Behandling mot tuberkulos ska också övervägas före behandling med Cimzia hos patienter med latent eller aktiv tuberkulos i anamnesen hos vilka en adekvat behandling inte kan bekräftas samt hos patienter som har betydande riskfaktorer för tuberkulos trots ett negativ test för latent tuberkulos. Biologiska tester för tuberkulos bör övervägas innan behandling med Cimzia påbörjas om det finns risk för latent tuberkulosinfektion oavsett BCG-vaccinering.

Trots tidigare eller samtidig profylaktisk behandling mot tuberkulos har fall av aktiv tuberkulos förekommit hos patienter som behandlats med TNF-antagonister, inklusive Cimzia. En del patienter som tidigare har behandlats framgångsrikt för aktiv tuberkulos har utvecklat tuberkulos på nytt under behandling med Cimzia.

Patienterna ska instrueras att söka medicinsk rådgivning om tecken/symtom (t ex ihållande hosta, avmagring/viktninskning, svagt förhöjd kroppstemperatur, apati) som kan tyda på en tuberkulosinfektion inträffar under eller efter behandling med Cimzia.

Reaktivering av hepatit B-virus (HBV)

Reaktivering av hepatit B har förekommit hos patienter som får en TNF-antagonist inklusive certolizumabpegol och som är kroniska bärare av detta virus (dvs positiv för ytantigener). En del fall har haft dödlig utgång.

Patienter ska testas för HBV-infektion innan behandling med Cimzia påbörjas. För patienter som testats positivt för HBV-infektion rekommenderas konsultation hos läkare som är specialist på behandling av hepatit B.

Bärare av HBV som kräver behandling med Cimzia ska övervakas noggrant med avseende på tecken och symtom på aktiv HBV-infektion under hela behandlingen och under flera månader efter avslutad behandling. Det finns inte tillräckligt med data från behandling av patienter som är bärare av HBV med antiviral behandling tillsammans med TNF-antagonist för att förebygga HBV-reaktivering. Hos patienter som utvecklar HBV-reaktivering ska Cimzia avbrytas och effektiv antiviral behandling med lämplig stödjande behandling påbörjas.

Maligniteter och lymfproliferativa sjukdomar

Den eventuella betydelsen av behandling med TNF-antagonist för utveckling av maligniteter är okänd. Försiktighet bör iakttas vid övervägande av behandling med TNF-antagonist hos patienter med maligniteter i anamnesen eller vid övervägande om fortsatt behandling hos patienter som utvecklar maligniteter.

Med nuvarande kunskap kan en eventuell risk för utveckling av lymfom, leukemi eller andra maligniteter inte uteslutas hos patienter som behandlas med TNF-antagonister.

I kliniska studier med Cimzia och andra TNF-antagonister har fler fall av lymfom och andra maligniteter rapporterats hos patienter som fått TNF-antagonister än hos kontrollpatienter som fått placebo (se avsnitt Biverkningar). Efter marknadsföring har fall av leukemi rapporterats hos patienter behandlade med en TNF-antagonist. Det finns en ökad underliggande risk för lymfom och leukemi hos patienter med reumatoid artrit med en långvarig högaktiv inflammatorisk sjukdom vilket komplicerar riskuppskattningen.

Inga studier har utförts som inkluderar patienter med malignitet i anamnesen eller som fortsätter behandling av patienter som utvecklar maligniteter när de får Cimzia.

Hudcancer

Melanom och Merkel-cellscarcinom har rapporterats hos patienter som behandlats med TNF-antagonister inklusive certolizumabpegol (se avsnitt Biverkningar). Regelbunden undersökning av huden rekommenderas, i synnerhet för patienter med riskfaktorer för hudcancer.

Pediatrik malignitet

Maligniteter, vissa dödliga, har rapporterats hos barn, ungdomar och unga vuxna (upp till 22 års ålder) som behandlats med TNF-antagonister (behandling påbörjad $\leq$ 18 års ålder) efter marknadsföringen. Omkring hälften av fallen var lymfom. Övriga fall representerade ett flertal olika maligniteter och inkluderade sällsynta maligniteter som vanligen förknippas med immunsuppression. Risk för utveckling av maligniteter hos barn och ungdomar som behandlas med TNF-antagonister kan inte uteslutas.

Fall av hepatospleniskt T-cellslymfom har efter marknadsföring identifierats hos patienter som behandlats med TNF-antagonister. Denna sällsynta form av T-cellslymfom har ett mycket aggressivt förlopp och är vanligtvis dödlig. Majoriteten av rapporterade fall med TNF-antagonister inträffade hos ungdomar och unga män med Crohns sjukdom eller ulcerös kolit. Nästan alla dessa patienter hade behandlats med det immunosuppressiva läkemedlet azatioprin och/eller 6-merkaptopurin samtidigt med en TNF-antagonist vid eller före diagnos. En risk för utvecklande av hepatospleniskt T-cellslymfom hos patienter som behandlas med Cimzia kan inte uteslutas.

Kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL)

I en undersökande klinisk studie som utvärderade en annan TNF-antagonist, infliximab, hos patienter med måttlig till svår kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL), rapporterades flera maligniteter, huvudsakligen i lungor eller hals och nacke, hos patienter behandlade med infliximab jämfört med kontrollpatienter. Alla patienter var tidigare storrökare. Därför ska försiktighet iakttas vid behandling med alla TNF-antagonister hos KOL-patienter såväl som hos patienter med ökad risk för maligniteter på grund av storrökning.

Kronisk hjärtsvikt

Cimzia är kontraindicerat vid måttlig till svår hjärtsvikt (se avsnitt Kontraindikationer). I en klinisk studie med en annan TNF-antagonist har försämrad kronisk hjärtsvikt och ökad mortalitet på grund av kronisk hjärtsvikt observerats. Fall med kronisk hjärtsvikt har även rapporterats hos patienter med reumatoid artrit som behandlats med Cimzia. Cimzia ska användas med försiktighet hos

patienter med mild hjärtsvikt (NYHA klass I/II). Behandling med Cimzia ska avbrytas hos patienter som utvecklar nya eller förvärrade symtom på kronisk hjärtsvikt.

Hematologiska reaktioner

Rapporter om pancytopeni, inklusive aplastisk anemi, har varit sällsynta med TNF-antagonister. Hematologiska biverkningar, inklusive medicinskt signifikant cytopeni (leukopeni, pancytopeni, trombocytopeni), har rapporterats med Cimzia (se avsnitt Biverkningar). Samtliga patienter ska uppmanas att omedelbart söka läkarvård om de utvecklar tecken eller symtom som indikerar bloddyskrasi eller infektion (t ex långvarig feber, blåmärken, blödning, blekhet) under behandling med Cimzia. Utsättning av behandlingen med Cimzia ska övervägas hos patienter med konstaterade signifikanta hematologiska avvikelser.

Neurologiska händelser

Användningen av TNF-antagonister har varit förknippad med sällsynta fall av nya eller förvärrade kliniska symtom och/eller radiografiska bevis på demyeliniserande sjukdom, inklusive multipel skleros. Hos patienter med existerande eller nyligen debuterad demyeliniserande sjukdom ska riskerna och nyttan av TNF-antagonister noggrant utvärderas före behandling med Cimzia. Sällsynta fall av neurologiska sjukdomar, inklusive sjukdomar med krampanfall, neurit och perifer neuropati, har rapporterats hos patienter som behandlats med Cimzia.

Överkänslighet

Svåra överkänslighetsreaktioner har i sällsynta fall rapporterats efter administrering av Cimzia. Vissa av dessa reaktioner uppkom efter första administreringen av Cimzia. Om svåra reaktioner

inträffar ska administreringen av Cimzia avbrytas omedelbart och lämpliga behandlingsåtgärder sättas in.

Det finns begränsade data från användning av Cimzia hos patienter som har fått en svår överkänslighetsreaktion mot någon annan TNF-antagonist; för dessa patienter måste försiktighet iakttas.

Immunsuppression

Eftersom tumörnekrosfaktor (TNF) medierar inflammation och modulerar cellulär immunrespons, finns risken att TNF-antagonister, inklusive Cimzia, orsakar immunsuppression som påverkar värdförsvaret mot infektioner och maligniteter.

Latexkänslighet

Nålskyddet inuti det avtagbara locket på den förfyllda sprutan med Cimzia innehåller ett derivat av latex (naturgummi) (se avsnitt Förpackningstyp och innehåll). Kontakt med naturgummi kan orsaka svåra allergiska reaktioner hos personer känsliga för latex. Hittills har antigen latexprotein inte kunnat påvisas i det avtagbara locket på den förfyllda sprutan med Cimzia. Trots detta kan en potentiell risk för överkänslighetsreaktioner inte uteslutas helt hos individer som är känsliga för latex.

Autoimmunitet

Behandling med Cimzia kan resultera i bildning av antinukleära antikroppar (ANA) och, i mindre vanliga fall, utveckling av ett lupusliknande syndrom (se avsnitt Biverkningar). Effekten av långtidsbehandling med Cimzia på utvecklingen av autoimmuna sjukdomar är okänd. Om en patient utvecklar symtom som påminner om lupusliknande syndrom efter behandling med Cimzia ska behandlingen avbrytas. Cimzia har inte studerats specifikt i en lupus-population (se avsnitt Biverkningar).

Vaccinationer

Patienter som behandlas med Cimzia kan få vaccinationer, med undantag för levande vacciner.

Det finns inga data avseende effekten av levande vacciner eller av sekundär överföring av infektion genom levande vacciner hos patienter som får Cimzia. Levande vacciner ska inte ges samtidigt med Cimzia.

I en placebo-kontrollerad klinisk studie på patienter med reumatoid artrit påvisades ingen skillnad i antikroppssvar mellan Cimzia- och placebogrupperna när pneumokockpolysackaridvaccin och influensavaccin gavs samtidigt med Cimzia. Patienter som gavs Cimzia samtidigt med metotrexat hade ett lägre humoralt svar jämfört med patienter som enbart gavs Cimzia. Den kliniska betydelsen av detta är okänd.

Samtidig användning med andra biologiska medel

Svåra infektioner och neutropeni sågs i kliniska studier vid samtidig användning av anakinra (en interleukin-1-antagonist) eller abatacept (en CD28-modulator) och en annan TNF-antagonist, etanercept, utan att ytterligare nytta erhöles jämfört med enbart TNF-antagonistbehandling. På grund av egenskaperna hos de biverkningar som sågs vid kombination av en annan TNF-antagonist med antingen abatacept eller anakinra, kan liknande toxicitet möjligen orsakas av kombination av anakinra eller abatacept och andra TNF-antagonister. Därför rekommenderas inte samtidig behandling med certolizumabpegol och anakinra eller abatacept (se avsnitt Interaktioner).

Kirurgi

Erfarenheten är begränsad med avseende på säkerhet vid operativa ingrepp hos patienter som behandlas med Cimzia. Halveringstiden om 14 dagar för certolizumabpegol ska beaktas om ett kirurgiskt ingrepp planeras. En patient som kräver operation under behandling med Cimzia ska övervakas noggrant med avseende på infektioner, och lämpliga åtgärder ska vidtas.

Laboratorietester med aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT)

Interferens med vissa koagulationstester har visats hos patienter behandlade med Cimzia. Cimzia kan orsaka felaktigt förhöjda aPTT-testresultat hos patienter utan koagulationsstörningar. Denna effekt har observerats med testerna PTT-Lupus Anticoagulant (LA) och Standard Target Activated Partial Thromboplastin time (STA-PTT) Automate från Diagnostica Stago och HemosIL APTT-SP liquid och HemosIL lyofiliserad silika från Instrumentation Laboratories. Andra aPTT-tester kan också påverkas. Det finns inga bevis för att behandling med Cimzia påverkar koagulation *in vivo*. När patienter fått Cimzia ska särskild uppmärksamhet ges åt tolkningen av onormala koagulationsresultat. Interferens med trombintid (TT)- och protrombintid (PT)-tester har inte observerats.

Äldre

I kliniska studier fanns en till synes högre incidens av infektioner hos patienter ≥ 65 år, jämfört med yngre patienter, även om erfarenheten är begränsad. Försiktighet ska iakttas vid behandling av äldre och särskild uppmärksamhet ägnas åt förekomst av infektioner.

Interaktioner

Samtidig behandling med metotrexat, kortikosteroider, icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) och

analgetika påverkade inte farmakokinetiken för certolizumabpegol baserat på en populationsfarmakokinetisk analys.

Kombination av certolizumabpegol och anakinra eller abatacept rekommenderas ej (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Samtidig administrering av Cimzia och metotrexat hade ingen signifikant påverkan på metotrexats farmakokinetik. I en jämförelse mellan studier föreföll farmakokinetiken för certolizumabpegol vara liknande den som observerats tidigare hos friska personer.

Graviditet

Kvinnor i fertil ålder

Användning av ett effektivt preventivmedel ska övervägas för kvinnor i fertil ålder. För kvinnor som planerar att skaffa barn kan fortsatt användning av preventivmedel övervägas i 5 månader efter den sista Cimziadosen p.g.a. dess elimineringshastighet (se avsnitt Farmakokinetiska egenskaper), men kvinnans behov av behandling bör även tas i beaktande (se nedan).

Graviditet

Prospektivt insamlade data från över 1 300 gravida kvinnor som exponerats för Cimzia, och där utfallen från graviditeterna är kända, inklusive över 1 000 gravida kvinnor som exponerats under den första trimestern, tyder inte på någon missbildande effekt av Cimzia. Ytterligare data samlas in eftersom de tillgängliga kliniska erfarenheterna fortfarande är för begränsade för att man ska kunna dra slutsatsen att det inte finns en ökad risk förknippad med administrering av Cimzia under graviditet.

Djurstudier med anti-rått-TNF α från gnagare gav inga bevis på försämrad fertilitet eller fosterskador. Djurstudierna är dock otillräckliga vad gäller reproduktionstoxikologiska effekter hos människa (se avsnitt Prekliniska säkerhetsuppgifter). På grund av hämningen av TNF α , Cimzia administrerat under graviditet kan påverka normalt immunförsvar hos nyfödda. Cimzia ska endast användas under graviditet om det finns ett kliniskt behov.

Icke-kliniska studier tyder på låg eller försumbar nivå av placentaöverföring av ett homologt Fab-fragment av certolizumabpegol (ingen Fc-region) (se avsnitt Prekliniska säkerhetsuppgifter).

I en klinisk studie behandlades 16 kvinnor med certolizumabpegol (200 mg varannan vecka eller 400 mg var 4:e vecka) under graviditeten. Plasmakoncentrationerna av certolizumabpegol som mättes hos 14 spädbarn vid födseln låg under detektionsgränsen i 13 prover; ett låg på 0,042 mikrog/ml med ett förhållande mellan spädbarn och moderplasma på 0,09 % vid födseln. Vid vecka 4 och vecka 8 låg koncentrationen hos alla spädbarnen under detektionsgränsen. Den kliniska betydelsen av låga nivåer av certolizumabpegol för spädbarn är okänd. Det rekommenderas att vänta minst 5 månader efter moderns sista administrering av Cimzia under graviditeten innan levande eller levande attenuerade vacciner (t.ex. BCG-vaccin) administreras, såvida inte fördelen med vaccinering helt klart överväger den teoretiska risken med administrering av levande eller levande attenuerade vacciner hos spädbarn.

Amning

I en klinisk studie med 17 ammande kvinnor som behandlats med Cimzia observerades minimal överföring av certolizumabpegol från plasma till bröstmjolk. Andelen av moderns dos av certolizumabpegol som når spädbarnet under en 24-timmarsperiod beräknades vara 0,04 % till 0,30 %. Dessutom, eftersom certolizumabpegol är ett protein som bryts ned i magtarmkanalen efter oral administrering, förväntas den absoluta biotillgängligheten vara mycket låg hos ammande spädbarn.

Följaktligen kan Cimzia användas under amning.

Fertilitet

Effekter på mätvärden för spermiernas rörlighet och en tendens till minskat antal spermier hos gnagare av hankön har observerats, utan märkbar effekt på fertiliteten (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

I en klinisk studie för att bedöma effekten av certolizumabpegol på parametrar för spermakvalitet, randomiserades 20 friska manliga försökspersoner till att få en subkutan dos på 400 mg certolizumabpegol eller placebo. Under 14-veckors uppföljning sågs inga behandlingseffekter av certolizumabpegol på parametrar för spermakvalitet jämfört med placebo.

Trafik

Cimzia kan ha en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel (inklusive svindel, synstörningar och trötthet) kan förekomma efter administrering av Cimzia (se avsnitt Biverkningar).

Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

Reumatoid artrit

Cimzia har studerats hos 4 049 patienter med reumatoid artrit i kontrollerade och öppna studier i upp till 92 månader.

I de placebokontrollerade studierna hade de patienter som fick Cimzia en cirka fyrfaldigt längre exponeringsduration jämfört med placebogrupperna. Denna skillnad i exponering beror huvudsakligen på att patienter som får placebo är mer benägna att avbryta behandlingen i förtid. Dessutom var patienter i studierna RA-I och RA-II som inte svarade på behandlingen tvungna att avbryta denna i vecka 16; majoriteten av dessa hade fått placebo.

Andelen patienter som avbröt behandlingen på grund av biverkning är i de kontrollerade studierna var 4,4% för patienter behandlade med Cimzia och 2,7% för patienter behandlade med placebo.

De vanligaste biverkningarna återfanns i organsystemklasserna Infektioner och infestationer, och rapporterades hos 14,4% av de patienter som fick Cimzia och 8,0% av de patienter som fick placebo, Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället, rapporterades hos 8,8% av de patienter som fick Cimzia och 7,4% av de patienter som fick placebo, samt Hud och subkutan vävnad, rapporterades hos 7,0% av de patienter som fick Cimzia och 2,4% av de patienter som fick placebo.

Axial spondylartrit

Cimzia studerades först hos 325 patienter med aktiv axial spondylartrit (inklusive ankyloserande spondylit och icke-radiografisk axial spondylartrit) i den kliniska studien AS001 i upp till 4 år. Studien inkluderar en 24-veckors placebokontrollerad fas följt av en 24-veckors dosblind period och en 156-veckors

öppen behandlingsperiod. Cimzia studerades därefter hos 317 patienter med icke-radiografisk axial spondylartrit i en placebokontrollerad studie i 52 veckor (AS0006). Cimzia studerades även hos patienter med axial spondylartrit (inklusive ankyloserande spondylit och icke-radiografisk axial spondylartrit) i en klinisk studie i upp till 96 veckor. Studien omfattade en 48-veckors öppen inkörningsfas (n=736) åtföljd av en 48-veckors placebokontrollerad fas (n=313) för patienter med varaktig remission (C-OPTIMISE). Cimzia studerades också i en 96-veckors öppen studie med 89 axSpA-patienter med dokumenterade skov av främre uveit i anamnesen. I samtliga fyra studier överensstämde säkerhetsprofilen för dessa patienter med säkerhetsprofilen för patienter med reumatoid artrit och tidigare erfarenhet av Cimzia.

Psoriasisartrit

Cimzia har studerats på 409 patienter med psoriasisartrit i den kliniska studien PsA001 i upp till 4 år. Studien inkluderar en 24-veckors placebokontrollerad fas följt av en 24-veckors dosblind period och en 168-veckors öppen behandlingsperiod.

Säkerhetsprofilen för patienter med psoriasisartrit som behandlades med Cimzia stämmer överens med säkerhetsprofilen för patienter med reumatoid artrit och tidigare erfarenhet av Cimzia.

Plackpsoriasis

Cimzia studerades hos 1 112 patienter med plackpsoriasis i kontrollerade och öppna studier i upp till 3 år. I fas III-programmet följdes inlednings- och underhållsperioderna av en 96 veckor lång öppen behandlingsperiod (se avsnitt Farmakodynamik). Den

långsiktiga säkerhetsprofilen för 400 mg Cimzia varannan vecka och 200 mg Cimzia varannan vecka var i stort sett överensstämmande och förenlig med tidigare erfarenhet av Cimzia.

I kontrollerade kliniska studier till och med vecka 16, var andelen patienter med allvarliga biverkningar 3,5 % av de patienter som behandlades med Cimzia, och 3,7 % av de patienter som fick placebo.

Andelen patienter som avbröt behandling på grund av biverkningar i de kontrollerade kliniska studierna var 1,5 % av de patienter som behandlades med Cimzia, och 1,4 % av de patienter som fick placebo.

De vanligaste biverkningarna som rapporterades till och med vecka 16 återfanns i organsystemklasserna Infektioner och infestationer, där de rapporterades hos 6,1 % av de patienter som fick Cimzia och hos 7,0 % av de patienter som fick placebo, Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället, där de rapporterades hos 4,1 % av de patienter som fick Cimzia och 2,3 % av de patienter som fick placebo, samt Hud och subkutan vävnad, där de rapporterades hos 3,5 % av de patienter som fick Cimzia och 2,8 % av de patienter som fick placebo.

Lista över biverkningar i tabellform

Biverkningar som huvudsakligen rapporterats i placebokontrollerade kliniska studier och efter marknadsföringen och som är åtminstone möjligen relaterade till Cimzia listas i tabell 1 efter frekvens och organsystemklass. Frekvensområden definieras enligt följande: Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta

($\geq 1/10\ 000$, $<1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1 Biverkningar i kliniska studier och efter marknadsföringen

Organklass	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer	Vanliga	Bakteriella infektioner (inklusive abscess), virala infektioner (inklusive herpes zoster, papillomvirus, influensa)
	Mindre vanliga	Sepsis (inklusive svikt i flera organ, septisk chock), tuberkulos (inklusive miliär, disseminerad och extrapulmonell sjukdom), svampinfektioner (inklusive opportunistiska)
Neoplasier: benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	Mindre vanliga	Maligniteter i blodet och lymfatiska systemet (inklusive lymfom och leukemi), tumörer i solida organ,
*Dessa händelser har förknippats med klassen TNF-antagonister men frekvensen för certolizumabpegol är inte känd. ** Dessa händelser har förknippats med klassen TNF-antagonister		

Organklass	Frekvens	Biverkningar
		icke-melanom hudcancer, pre-cancerösa lesioner (inklusive oral leukoplaki, melanocytiskt naevus), benigna tumörer och cystor (inklusive hudpapillom)
	Sällsynta	Gastrointestinala tumörer, melanom
	Ingen känd frekvens	Merkel-cellscarcinom*, Kaposi sarkom
Blodet och lymfsystemet	Vanliga	Eosinofila störningar, leukopeni (inklusive neutropeni, lymfopeni)
	Mindre vanliga	Anemi, lymfadenopati, trombocytopeni, trombocytos
	Sällsynta	Pancytopeni, splenomegali, erytrocytosis, onormal morfologi hos vita blodkroppar
Immunsystemet	Mindre vanliga	Vaskuliter, lupus erytematosus, läkemedelsöverkänslighet
*Dessa händelser har förknippats med klassen TNF-antagonister men frekvensen för certolizumabpegol är inte känd. ** Dessa händelser har förknippats med klassen TNF-antagonister		

Organklass	Frekvens	Biverkningar
		ghet (inklusive anafylaktisk chock), allergiska sjukdomar, positiv för auto-antikroppar
	Sällsynta	Angioneurotiskt ödem, sarkoidos, serumsjuka, pannikulit (inklusive erythema nodosum), försämring av symtomen vid dermatomyosit**
Endokrina systemet	Sällsynta	Störningar i sköldkörteln
Metabolism och nutrition	Mindre vanliga	Störningar i elektrolytbalansen, dyslipidemi, aptitstörningar, viktförändring
	Sällsynta	Hemosideros
Psykiska störningar	Mindre vanliga	Ångest och humörstörningar (inklusive relaterade symtom)
	Sällsynta	
*Dessa händelser har förknippats med klassen TNF-antagonister men frekvensen för certolizumabpegol är inte känd. ** Dessa händelser har förknippats med klassen TNF-antagonister		

Organklass	Frekvens	Biverkningar
		Självvmordsförsök, delirium, nedsatt mental funktion
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk (inklusive migrän), sensoriska störningar
	Mindre vanliga	Perifer neuropati, yrsel, tremor
	Sällsynta	Anfall, kranialnervsinflammation, försämrad koordination eller balans
	Ingen känd frekvens	Multipel skleros*, Guillain-Barrés syndrom*
Ögon	Mindre vanliga	Synstörningar (inklusive nedsatt syn), ögon- och ögonlocksinflammation, störningar i tårproduktionen
Öron och balansorgan	Mindre vanliga	Svindel, tinnitus
Hjärtat	Mindre vanliga	Kardiomyopatier (inklusive hjärtsvikt), ischemiska
*Dessa händelser har förknippats med klassen TNF-antagonister men frekvensen för certolizumabpegol är inte känd. ** Dessa händelser har förknippats med klassen TNF-antagonister		

Organklass	Frekvens	Biverkningar
		kranskärlsstörningar, arrytmier (inklusive förmaksflimmer), palpitationer
	Sällsynta	Perikardit, atrioventrikulärblock
Blodkärl	Vanliga	Hypertoni
	Mindre vanliga	Hemorragi eller blödning (lokaliserat var om helst), hyperkoagulation (inklusive tromboflebit, lungemboli), synkope, ödem (inklusive perifert och i ansikte), ekkymoser (inklusive hematom, petekier)
	Sällsynta	Cerebrovaskulär händelse, arterioskleros, Raynauds fenomen, livedo reticularis, telangiectasi
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mindre vanliga	Astma och relaterade symtom, pleurautgjutning och -symtom, täppta
*Dessa händelser har förknippats med klassen TNF-antagonister men frekvensen för certolizumabpegol är inte känd. ** Dessa händelser har förknippats med klassen TNF-antagonister		

Organklass	Frekvens	Biverkningar
		luftvägar och luftvägsinflammation, hosta
	Sällsynta	Interstitiell lungsjukdom, pneumonit
Magtarmkanalen	Vanliga	Illamående
	Mindre vanliga	Ascites, gastrointestinal sårbildning och perforation, gastrointestinal inflammation (lokaliserat var som helst), stomatit, dyspepsi, utspänd buk, torrhet i mun och svalg
	Sällsynta	Odynofagi, ökade tarmrörelser
Lever och gallvägar	Vanliga	Hepatit (inklusive ökning av leverenzymmer)
	Mindre vanliga	Hepatopati (inklusive cirros), kolestas, förhöjt bilirubin i blodet
	Sällsynta	Kolelitis
*Dessa händelser har förknippats med klassen TNF-antagonister men frekvensen för certolizumabpegol är inte känd. ** Dessa händelser har förknippats med klassen TNF-antagonister		

Organklass	Frekvens	Biverkningar
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Utslag
	Mindre vanliga	Alopeci, debut eller förvärring av psoriasis (inklusive palmoplantar pustulös psoriasis) och relaterade tillstånd, dermatit och eksem, störningar i svettkörtlarna, sår i huden, fotosensitivitet, akne, missfärgning av huden, torr hud, problem med naglar och nagelbädd
	Sällsynta	Flagande och fjällande hud, bullösa tillstånd, förändring av hårtexturen, Stevens-Johnsons syndrom**, erytema multiforme**, lichenoida reaktioner
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga	Muskelstörningar, ökning av kreatinfosfokinas i blodet
*Dessa händelser har förknippats med klassen TNF-antagonister men frekvensen för certolizumabpegol är inte känd. ** Dessa händelser har förknippats med klassen TNF-antagonister		

Organklass	Frekvens	Biverkningar
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	Nedsatt njurfunktion, blod i urinen, symtom från blåsa och urinrör
	Sällsynta	Nefropati (inklusive nefrit)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mindre vanliga	Störningar i menstruationscykel och uterina blödningsrubbingar (inklusive amenorré), bröstsjukdomar
	Sällsynta	Sexuell dysfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Feber, smärta (lokaliserad var som helst), asteni, klåda (lokaliserad var som helst), reaktioner vid injektionsstället
	Mindre vanliga	Frossa, influensaliknande sjukdom, förändrad temperaturperception, nattliga svettningar, blossande rodnad
	Sällsynta	Fistel (lokaliserad var som helst)
*Dessa händelser har förknippats med klassen TNF-antagonister men frekvensen för certolizumabpegol är inte känd. ** Dessa händelser har förknippats med klassen TNF-antagonister		

Organklass	Frekvens	Biverkningar
Undersökningar	Mindre vanliga	Förhöjt alkalisk fosfat as i blodet, förlängd koagulationstid
	Sällsynta	Ökning av urinsyra i blodet
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Mindre vanliga	Hudskador, försämrad läkning
*Dessa händelser har förknippats med klassen TNF-antagonister men frekvensen för certolizumabpegol är inte känd. ** Dessa händelser har förknippats med klassen TNF-antagonister		

Följande ytterligare biverkningar har observerats i mindre vanliga fall vid användning av Cimzia för andra indikationer: gastrointestinal stenosis och obstruktion, allmän försämring av fysisk hälsa, spontan abort och azoospermi.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Infektioner

Incidensen av nya fall av infektioner i placebokontrollerade kliniska studier på patienter med reumatoid artrit var 1,03 per patientår för alla Cimzia-behandlade patienter och 0,92 per patientår för placebo-behandlade patienter. Infektionerna bestod huvudsakligen av övre luftvägsinfektioner, urinvägsinfektioner, nedre luftvägsinfektioner och infektioner av herpesvirus (se avsnitt Kontraindikationer och Varningar och försiktighet).

I de placebokontrollerade studierna på patienter med reumatoid artrit fanns fler nya fall av allvarliga infektioner i den grupp som behandlades med Cimzia (0,07 per patientår; alla doser), jämfört med placebo (0,02 per patientår). De vanligaste allvarliga infektionerna inkluderade pneumoni och tuberkulosinfektioner. Allvarliga infektioner inkluderade även invasiva opportunistiska infektioner (t ex pneumocystisinfektion, svampinfektion i esofagus, nokardios, och disseminerad herpes zoster). Det finns inga bevis på en ökad risk för infektioner med fortsatt exponering över tiden (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Incidensen av nya fall av infektioner i placebokontrollerade kliniska studier på patienter med psoriasis var 1,37 per patientår för alla Cimzia-behandlade patienter och 1,59 per patientår för placebobehandlade patienter. Infektionerna bestod huvudsakligen av övre luftvägsinfektioner, och virusinfektioner (inklusive infektioner med herpesvirus). Incidensen av allvarliga infektioner var 0,02 per patientår för Cimzia-behandlade patienter. Inga allvarliga infektioner har rapporterats hos placebobehandlade patienter. Det finns inga bevis på en ökad risk för infektioner med fortsatt exponering över tid.

Maligniteter och lymfoproliferativa sjukdomar

Om man utesluter icke-melanom i huden, observerades 121 maligniteter inklusive 5 fall av lymfom i kliniska prövningar med Cimzia på patienter med reumatoid artrit där totalt 4 049 patienter behandlades, vilket representerade 9 277 patientår. Fall av lymfom inträffade med ett incidensförhållande om 0,05 per 100 patientår och melanom med ett incidensförhållande om 0,08 per 100 patientår med Cimzia i kliniska prövningar på patienter

med reumatoid artrit (se avsnitt Varningar och försiktighet). Ett fall av lymfom observerades i en fas III studie på patienter med psoriasisartrit.

Om man utesluter icke-melanom hudcancer, observerades 11 maligniteter, inklusive 1 fall av lymfom, i kliniska prövningar med Cimzia på patienter med psoriasis där totalt 1 112 patienter behandlades, vilket representerade 2 300 patientår.

Autoimmunitet

För patienter som hade negativt utgångsvärde för ANA utvecklade 16,7% av de patienter som behandlades med Cimzia positiva ANA-titrar jämfört med 12,0% av patienterna i placebo-gruppen i de pivotala studierna på patienter med reumatoid artrit. För patienter som hade negativt utgångsvärde för anti-dsDNA-antikroppar utvecklade 2,2% av dem som behandlades med Cimzia positiva anti-dsDNA-antikroppstitrar, jämfört med 1,0% av patienterna i placebogruppen. I både placebokontrollerade studier och öppna uppföljningsstudier på patienter med reumatoid artrit rapporterades lupusliknande symtom som mindre vanligt. Andra immunmedierade tillstånd har rapporterats i sällsynta fall; sambandet med Cimzia är inte känt. Inverkan av långtidsbehandling med Cimzia på utvecklingen av autoimmuna sjukdomar är okänd.

Reaktioner vid injektionsstället

I placebokontrollerade kliniska prövningar på patienter med reumatoid artrit utvecklade 5,8% av de patienter som behandlades med Cimzia reaktioner vid injektionsstället såsom erytem, klåda, hematom, smärta, svullnad eller blåmärken, jämfört med 4,8% av de patienter som fick placebo. Smärta vid injektionsstället

observerades hos 1,5% av de patienter som behandlades med Cimzia utan att något fall ledde till studieavbrott.

Förhöjt kreatinfosfokinas

Frekvensen av förhöjt kreatinfosfokinas (CPK) var generellt högre hos patienter med axSpA jämfört med patienter med RA.

Frekvensen var förhöjd både hos patienter som behandlades med placebo (2,8% mot 0,4% i axSpA- respektive RA-populationen) liksom hos patienter som behandlades med Cimzia (4,7% mot 0.8% i axSpA- respektive RA-populationen). Förhöjningarna av CPK i axSpA-studien var till största delen milda till måttliga, övergående och av okänd klinisk signifikans. Inget av fallen ledde till att patienten avslutade studien i förtid.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Ingen dosbegränsande toxicitet observerades under kliniska studier . Upprepade doser på upp till 800 mg subkutan och 20 mg/kg intravenöst har administrerats. I fall av överdosering rekommenderas att patienterna övervakas noggrant med avseende

på eventuella biverkningar eller effekter och lämplig symtomatisk behandling ska initieras omedelbart.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Cimzia har en hög affinitet till humant TNF α och binder med en dissociationskonstant (KD) på 90 pM. TNF α är ett viktigt proinflammatoriskt cytokin med en central roll i den inflammatoriska processen. Cimzia neutraliserar selektivt TNF α (IC₉₀ på 4 ng/ml för inhibering av humant TNF α i *in vitro*-testet L929 murint fibrosarcom-cytotoxicitet) men neutraliserar inte lymfotoxin α (TNF- β).

Cimzia visades neutralisera membranbundet och lösligt humant TNF α på ett dosberoende sätt. Inkubering av monocyter med Cimzia resulterade i en dosberoende hämning av lipopolysackarid (LPS)-inducerad produktion av TNF α och IL-1 β i humana monocyter.

Cimzia innehåller inte någon Fc (kristalliserbart fragment)-region, vilket normalt finns på en fullständig antikropp, och fixerar därför inte komplementet eller orsakar antikroppsberoende cellmedierad cytotoxicitet *in vitro*. Den inducerar inte heller apoptos *in vitro* i humana perifera monocyter eller lymfocyter från blod, eller neutrofil degranulering.

Klinisk effekt

Reumatoid artrit

Cimzias effekt och säkerhet har utvärderats i 2 randomiserade, placebokontrollerade, dubbelblinda kliniska studier på patienter

≥ 18 år med aktiv reumatoid artrit, diagnosticerade enligt American College of Rheumatology (ACR)-kriterier, RA-I (RAPID 1) och RA-II (RAPID 2). Patienterna hade ≥ 9 svullna och ömma leder vardera och hade aktiv RA sedan minst 6 månader före studiestart. Cimzia administrerades subkutant tillsammans med oralt metotrexat i minst 6 månader med oförändrade doser om minst 10 mg per vecka under 2 månader i båda studierna. Det finns ingen erfarenhet med kombination av Cimzia och andra sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARD) än metotrexat.

I en randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblind klinisk studie (C-EARLY) bedömdes effekt och säkerhet av Cimzia hos DMARD-naiva vuxna patienter med aktiv reumatoid artrit. Patienterna i C-EARLY studien var ≥ 18 år, hade ≥ 4 svullna och ömma leder vardera och var diagnostiserade med måttlig till svår, aktiv och progredierande reumatoid artrit inom ett år (enligt definitionen i 2010 ACR/European League Against Rheumatism [EULAR] klassificeringskriterier). Patienterna hade en genomsnittlig tid sedan diagnos på 2,9 månader vid studiestart och var DMARD-naiva (inklusive metotrexat). I både Cimzia- och placeboarmen inleddes behandling med metotrexat vecka 0 (10 mg/vecka) och titrerades upp till maximal tolererad dos till vecka 8 (min 15 mg/vecka, max 25 mg/vecka tillåtet). Dosen bibehölls under hela studien (genomsnittlig dos av metotrexat efter vecka 8 för placebo och Cimzia var 22,3 mg/vecka respektive 21,1 mg/vecka).

Tabell 2 Beskrivning av de kliniska studierna

Studie-nummer	Antal patienter	Aktiv dosering	Syfte med studien
RA-I (52 veckor)	982	400 mg (0, 2, 4 veckor) med metotrexat 200 mg eller 400 mg varannan vecka med metotrexat	Utvärdering av behandling av tecken och symtom och hämning av strukturell skada. Co-primära effektmått: ACR 20 i vecka 24 och förändring från utgångsvärdet av mTSS i vecka 52.
RA-II (24 veckor)	619	400 mg (0, 2, 4 veckor) med metotrexat 200 mg eller 400 mg varannan vecka med metotrexat	Utvärdering av behandling av tecken och symtom och hämning av strukturell skada. Primärt effektmått: ACR 20 i vecka 24.
mTSS: modified Total Sharp Score * Bibehållen remission i vecka 52 definieras som DAS28 (ESR) < 2,6 i både vecka 40 och vecka 52.			

Studie-nummer	Antal patienter	Aktiv dosering	Syfte med studien
C-EARLY (till 52 veckor)	879	400 mg (0, 2, 4 veckor) med metotrexat 200 mg varannan vecka med metotrexat	Utvärdering av behandling av tecken och symtom och hämning av strukturell skada hos DMARD-naiva patienter. Primärt effektmål: andel patienter i bibehållen remission* i vecka 52.
mTSS: modified Total Sharp Score * Bibehållen remission i vecka 52 definieras som DAS28 (ESR) < 2,6 i både vecka 40 och vecka 52.			

Tecken och symtom

Resultaten från de kliniska studierna RA-I och RA-II visas i tabell 3. Statistiskt signifikant större ACR 20- och ACR 50-respons uppnåddes från vecka 1 respektive vecka 2 i båda studierna jämfört med placebo. Responsen bibehölls till vecka 52 (RA-I) och vecka 24 (RA-II). Av de 783 patienter som initialt randomiserades till aktiv behandling i RA-I fullföljde 508 patienter 52 veckor placebokontrollerad behandling och gick med i den öppna uppföljningsstudien. Av dessa fullföljde 427 patienter 2 års öppen

uppföljning och exponerades således för Cimzia i totalt 148 veckor. Den observerade responsfrekvensen avseende ACR 20 var vid denna tidpunkt 91%. Minskningen (RA-I) från utgångsvärdet i DAS28 (ESR) var också signifikant större ($p < 0,001$) i vecka 52 (RA-I) och vecka 24 (RA-II) jämfört med placebo och bibehölls under 2 år i den öppna uppföljningsstudien till RA-I.

Tabell 3 ACR-respons i de kliniska studierna RA-I och RA-II

	Studie RA-I metotrexat-kombination (24 och 52 veckor)		Studie RA-II metotrexat-kombination (24 veckor)	
Respons	Placebo + m etotrexat N=199	Cimzia 200 mg + m etotrexat varannan vecka N=393	Placebo + m etotrexat N=127	Cimzia 200 mg + m etotrexat varannan vecka N=246
ACR 20				
vecka 24	14%	59%**	9%	57%**

Cimzia mot placebo: * $p \leq 0,01$; ** $p < 0,001$

^a. Påtaglig klinisk respons (Major Clinical Response) definieras som uppnående av ACR 70-respons vid varje utvärdering under en 6-månaders-period

p-värden för jämförelse av behandlingarna är baserat på Walds test, knutet till en logistisk regressionsmodell där faktorer för behandling och region är inkluderat.

Responsen i procent är baserad på det antal patienter som bidrar med data (n) till det aktuella effektmåttet och tidpunkten, och detta antal kan skilja sig från N.

	Studie RA-I metotrexat-kombination (24 och 52 veckor)		Studie RA-II metotrexat-kombination (24 veckor)	
Respons	Placebo + m etotrexat N=199	Cimzia 200 mg + m etotrexat varannan vecka N=393	Placebo + m etotrexat N=127	Cimzia 200 mg + m etotrexat varannan vecka N=246
vecka 52	13%	53%**	N/A	N/A
ACR 50				
vecka 24	8%	37%**	3%	33%**
vecka 52	8%	38%**	N/A	N/A
ACR 70				
vecka 24	3%	21%**	1%	16%*
vecka 52	4%	21%**	N/A	N/A
Påtaglig klinisk respons ^a .	1%	13%**		

Cimzia mot placebo: * $p \leq 0,01$; ** $p < 0,001$

^a. Påtaglig klinisk respons (Major Clinical Response) definieras som uppnående av ACR 70-respons vid varje utvärdering under en 6-månaders-period

p-värden för jämförelse av behandlingarna är baserat på Walds test, knutet till en logistisk regressionsmodell där faktorer för behandling och region är inkluderat.

Responsen i procent är baserad på det antal patienter som bidrar med data (n) till det aktuella effektmåttet och tidpunkten, och detta antal kan skilja sig från N.

Både det primära och de sekundära effektmålen uppnåddes i C-EARLY studien. De viktigaste resultaten från studien presenteras i tabell 4.

Tabell 4 C-EARLY studien: procent patienter med bibehållen remission och bibehållen låg sjukdomsaktivitet i vecka 52

Respons	Placebo + metotrexat N=213	Cimzia 200 mg + metotrexat N=655
Bibehållen remission* (DAS28[ESR] < 2,6 i både vecka 40 och vecka 52)	15,0%	28,9%**
Bibehållen låg sjukdomsaktivitet (DAS28[ESR] ≤ 3,2 i både vecka 40 och vecka 52)	28,6%	43,8%**

*Primärt effektmål i C-EARLY studien (till vecka 52)

Fullt analys set. NRI (Non-responder Imputation) används där data saknas.

**Cimzia + metotrexat mot placebo + metotrexat: $p < 0,001$
p-värdet är baserat på en logistisk regressionsmodell där faktorer för behandling, region och tid sedan reumatoid artrit diagnos vid studiestart är inkluderat (≤ 4 månader mot > 4 månader)

Patienter i Cimzia + metotrexat-gruppen hade en större reduktion från studiestart i DAS 28 (ESR) jämfört med placebo +

metotrexat-gruppen, vilket observerades så tidigt som i vecka 2 och bibehölls till vecka 52 ($p < 0,001$ vid varje besök). Bedömningar av remission (DAS28 [ESR] $< 2,6$), låg sjukdomsaktivitet (Low Disease Activity) (DAS28 [ESR] $\leq 3,2$), ACR 50 och ACR70 vid varje besök visade att behandling med Cimzia + metotrexat ledde till snabbare och större behandlingssvar än vid behandling med placebo + metotrexat. Resultaten hos DMARD-naiva patienter kvarstod under 52 veckors behandling.

Radiografisk respons

I RA-I utvärderades strukturell ledskada med röntgen och uttrycktes som förändring i mTSS och dess komponenter, antal erosioner (erosion score) och minskning av ledspalten (joint space narrowing, JSN, score), i vecka 52 jämfört med utgångsvärdet. Patienter som behandlades med Cimzia visade signifikant mindre progression sett med röntgen än patienter som fick placebo i vecka 24 och vecka 52 (se tabell 5). I placebo-gruppen visade 52% av patienterna ingen progression (mTSS $\leq 0,0$) med röntgen i vecka 52 jämfört med 69% i den grupp som behandlades med Cimzia 200 mg.

Tabell 5 Förändringar under 12 månader i RA-I

	Placebo + meto trexat N=199 Medel (SD)	Cimzia 200 mg + metotrexat N=393 Medel (SD)	Cimzia 200 mg + metotrexat - Placebo + metotrexat Medelskillnad
mTSS			
vecka 52	2,8 (7,8)	0,4 (5,7)	-2,4
Erosion score			
vecka 52	1,5 (4,3)	0,1 (2,5)	-1,4
JSN score			
vecka 52	1,4 (5,0)	0,4 (4,2)	-1,0
p-värden var < 0,001 för både mTSS och erosion score (antal erosioner) samt ≤0,01 för JSN score (minskning av ledspalten). En ANCOVA anpassades till den rankade förändringen från utgångsvärdet för varje mätning med region och behandling som faktorer och rankat utgångsvärde som en kovariat.			

Av de 783 patienter som initialt randomiserades till aktiv behandling i RA-I fullföljde 508 patienter 52 veckor placebokontrollerad behandling och gick med i den öppna uppföljningsstudien. Bibehållen hämning av progressionen av strukturell skada visades i en undergrupp med 449 av dessa patienter som fullföljde minst 2 års behandling med Cimzia (RA-I och öppen uppföljningsstudie) och som hade data som gick att utvärdera vid tidpunkten för 2 års behandling.

I den kliniska studien C-EARLY, hämmades progression sett med röntgen hos patienter som behandlades med Cimzia + metotrexat mer än hos patienter som fick placebo + metotrexat i vecka 52 (se

tabell 6). I placebo + metotrexat-gruppen visade 49,7% av patienterna ingen progression med röntgen (förändring i $mTSS \leq 0,5$) i vecka 52 jämfört med 70,3% i den grupp som behandlades med Cimzia + metotrexat ($p < 0,001$).

Tabell 6 Radiografiska förändringar i vecka 52 i C-EARLY studien

	Placebo + meto trexat N=163 Medel (SD)	Cimzia 200 mg + metotrexat N=528 Medel (SD)	Cimzia 200 mg + metotrexat - Placebo + metotrexat Skillnad*
mTSS			
vecka 52	1,8 (4,3)	0,2 (3,2)	-0,978 (-1,005, -0,500)
Erosion score			
vecka 52	1,1 (3,0)	0,1 (2,1)	-0,500 (-0,508, -0,366)
JSN score			
vecka 52	0,7 (2,3)	0,1 (1,7)	0,000 (0,000, 0,000)

Radiografiskt set med linjär extrapolering.

* Hodges-Lehmann punktestimat av skillnad och 95% asymptotiskt (Moses) konfidensintervall.

**Cimzia + metotrexat mot placebo + metotrexat: $p < 0,001$.

p-värden för jämförelse av behandlingarna är baserat på en ANCOVA modell med behandling, region och tid sedan reumatoid artrit diagnos vid studiestart som faktorer i modellen (≤ 4 månader mot > 4 månader) och rankat värde innan start av behandlingen som kovariat.

Respons beträffande fysisk funktion samt hälsorelaterade resultat

I RA-I och RA-II rapporterade patienter behandlade med Cimzia signifikanta förbättringar av fysisk funktion utvärderat med Health Assessment Questionnaire – Disability Index (HAQ-DI) och av trötthet rapporterad med hjälp av Fatigue Assessment Scale (FAS) från vecka 1 och till slutet av studierna jämfört med placebo. I båda kliniska studierna rapporterade patienter behandlade med Cimzia signifikant större förbättring i SF-36 Physical and Mental Component Summaries och alla domänpoängen. Förbättring av fysiska funktioner och HRQoL bibehölls i 2 år i den öppna uppföljningsstudien till RA-I. Patienter behandlade med Cimzia rapporterade statistiskt signifikant förbättring i Work Productivity Survey jämfört med placebo.

I den kliniska studien C-EARLY, rapporterades signifikanta förbättringar avseende smärta i vecka 52 för patienter som behandlats med Cimzia + metotrexat jämfört med placebo + metotrexat (-48,5 mot -44 (minsta kvadrat medelvärde) ($p < 0,05$)). Utvärderingen av smärta gjordes med hjälp av PAAP (Patient Assessment of Arthritis Pain).

DoseFlex studien

Cimzias effekt och säkerhet vid två olika dosregimer (200 mg varannan vecka respektive 400 mg var fjärde vecka) jämfört med placebo har studerats i en 18 veckor, öppen "run-in" och 16 veckor randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad klinisk studie i vuxna patienter med aktiv reumatoid artrit diagnostiserade enligt ACR-kriterier och med en otillräcklig respons till metotrexat.

Patienterna fick en startdos om 400 mg Cimzia, vecka 0, 2 och 4 följt av 200 mg Cimzia varannan vecka under den inledande öppna delen av studien. Patienter som svarat på behandlingen (uppnådde ACR 20) vecka 16, randomiserades vecka 18 till 200 mg Cimzia varannan vecka, 400 mg Cimzia var fjärde vecka eller placebo i kombination med metotrexat under ytterligare 16 veckor (total studietid: 34 veckor). De tre grupperna var välbalanserade avseende kliniskt svar under den aktiva "run-in" perioden (ACR 20: 83-84% vecka 18).

Studiens primära effektmått var ACR 20 respons vid vecka 34. Resultaten vecka 34 finns i tabell 7. Båda behandlingsregimerna med Cimzia visade fortsatt kliniskt svar som var statistiskt signifikant jämfört med placebo vid vecka 34. Effektmåttet ACR 20 uppnåddes för både 200 mg Cimzia varannan vecka och 400 mg Cimzia var fjärde vecka.

Tabell 7 ACR svar för DoseFlex studien vecka 34

Behandlingsregim vecka 0 till 16	Cimzia 400 mg + metotrexat vecka 0, 2 och 4, därefter Cimzia 200 mg + metotrexat varannan vecka		
Randomiserad, dubbelblind behandlingsregim vecka 18 till 34	Placebo + metotrexat N=69	Cimzia 200 mg + metotrexat varannan vecka N=70	Cimzia 400 mg + metotrexat var fjärde vecka N=69
ACR 20 p-värde*	45% N/A	67% 0.009	65% 0.017
ACR 50 p-värde*	30% N/A	50% 0.020	52% 0.010
ACR 70 p-värde*	16% N/A	30% 0.052	38% 0.005
N/A: ej tillämpligt * p-värden för jämförelse av behandlingarna (Cimzia 200 mg jämfört med placebo och Cimzia 400 mg jämfört med placebo) är baserat på Walds test, knutet till en logistisk regressionsmodell där faktorer för behandling är inkluderat.			

Axial spondylartrit(subpopulationer av icke-radiografisk axial spondylartrit och ankyloserande spondylit)

AS001

Effekt och säkerhet hos Cimzia har utvärderats i en, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie (AS001) med 325 patienter ≥ 18 år gamla med aktiv axial spondylartrit som

debuterat i vuxen ålder och som pågått i minst 3 månader, definierat enligt Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) Criteria för klassificering av axial spondylartrit. Populationen av patienter med axial spondylartrit innefattade subpopulationer med och utan (icke-radiografisk axial spondylartrit (nr-axSpA)) radiografiska tecken på ankyloserande spondylit (AS) (även kallad radiografisk axial spondylartrit). Patienterna hade aktiv sjukdom, definierat enligt Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) ≥ 4 , ryggsmärta ≥ 4 på en Numerical Rating Scale (NRS) från 0 till 10 och förhöjt CRP eller tecken på sakroiliit på magnetresonanstomografi (MR). Patienterna skulle ha varit intoleranta mot, eller haft ett otillräckligt svar på åtminstone en NSAID. Totalt 16% av patienterna hade tidigare exponerats för TNF-antagonist. Patienterna behandlades med en laddningsdos på 400 mg Cimzia vid vecka 0, 2 och 4 (för båda behandlingsgrupperna) eller placebo, följt av antingen 200 mg Cimzia varannan vecka, 400 mg Cimzia var fjärde vecka eller placebo. Totalt 87,7% av patienterna fick parallell behandling med NSAID. Den primära effektvariabeln var respons på ASAS20 vid vecka 12.

Den 24 veckor långa dubbelblinda placebokontrollerade behandlingsperioden i studien följdes av en 24-veckors dosblind period och en 156-veckors öppen behandlingsperiod. Maximal varaktighet av studien var 204 veckor. Alla patienter fick Cimzia, både i den dosblinda och i den öppna uppföljningsperioden. Totalt 199 patienter (61,2% av de randomiserade patienterna) fullföljde studien fram till vecka 204.

Utfall avseende primärt effektmått

I AS001-studien erhöles respons på ASAS20 vid vecka 12 hos 58% av patienterna som fick 200 mg Cimzia varannan vecka och hos

64% av patienterna som fick 400 mg Cimzia var fjärde vecka jämfört med 38% av patienterna som fick placebo ($p < 0,01$). I den totala populationen var andelen patienter som svarade på ASAS20 kliniskt relevant och signifikant högre vid varje besök från vecka 1 till vecka 24 ($p \leq 0,001$ vid varje besök) för behandlingsgrupperna som fick 200 mg Cimzia varannan vecka och 400 mg Cimzia var fjärde vecka jämfört med placebo. Vid vecka 12 och 24 var andelen patienter med ett ASAS40 svar större i grupperna behandlade med Cimzia jämfört med placebo.

Liknande resultat erhöles både i subpopulationerna med ankyloserande spondylit och icke-radiografisk axial spondylartrit. Hos kvinnliga patienter skiljde sig inte ASAS20-svaret statistiskt signifikant jämfört med placebo förrän efter vecka 12.

Förbättringar i ASAS 5/6, partiell remission och BASDAI-50 var statistiskt signifikanta vid vecka 12 och vecka 24 och upprätthölls till vecka 48 i den totala populationen liksom i subpopulationerna. Utfallet avseende primärt effektmått i AS001-studien visas i Tabell 8.

Av de patienter som var kvar i studien bibehölls förbättringar av alla tidigare nämnda primära effektmått fram till vecka 204 i den totala populationen liksom i subpopulationerna.

Tabell 8 Utfall avseende primärt effektmått i den kliniska studien AS001 (procent av patienterna)

Parametrar	Ankyloserande spondylit		Icke-radiografisk axial spondylartrit		Axial spondylartrit Hela populationen	
	Placebo N=57	Cimzia alla dos-regimer ^(a) N=121	Placebo N=50	Cimzia alla dos-regimer ^(a) N=97	Placebo N=107	Cimzia alla dos-regimer ^(a) N=218
ASAS20^(b,c)	37% 33%	60%* 69%**	40% 24%	61%* 68%**	38% 29%	61%** 68%**
Vecka 12 Vecka 24						
ASAS40^(c,d)	19% 16%	45%** 53%**	16% 14%	47%** 51%**	18% 15%	46%** 52%**
Vecka 12 Vecka 24						
ASAS 5/6^(c,d)	9% 5%	42%** 40%**	8% 4%	44%** 45%**	8% 5%	43%** 42%**

(a) Cimzia alla dosregimer = data från Cimzia 200 mg administrerad varannan vecka efter en laddningsdos på 400 mg vecka 0, 2 och 4 samt Cimzia 400 mg administrerad var 4:e vecka efter en laddningsdos på 400 mg vecka 0, 2 och 4

(b) Resultat från randomiserade patienter

(c) p-värden för jämförelse av behandlingarna är baserat på Walds test, knutet till en logistisk regressionsmodell där faktorer för behandling och region är inkluderat.

(d) Fullt analys set

NA = ej tillgängligt

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

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

Parametrar	Ankyloserande spondylit		Icke-radiografisk axial spondylartrit		Axial spondylartrit Hela populationen	
	Placebo N=57	Cimzia alla dos-regimer ^(a) N=121	Placebo N=50	Cimzia alla dos-regimer ^(a) N=97	Placebo N=107	Cimzia alla dos-regimer ^(a) N=218
Vecka 12 Vecka 24						
Partiell remission (c,d)	2% 7%	20%** 28%**	6% 10%	29%** 33%**	4% 9%	24%** 30%**
Vecka 12 Vecka 24						
BASDAI 50 (c,d)	11% 16%	41%** 49%**	16% 20%	49%** 57%**	13% 18%	45%** 52%**
Vecka 12 Vecka 24						

(a) Cimzia alla dosregimer = data från Cimzia 200 mg administrerad varannan vecka efter en laddningsdos på 400 mg vecka 0, 2 och 4 samt Cimzia 400 mg administrerad var 4:e vecka efter en laddningsdos på 400 mg vecka 0, 2 och 4

(b) Resultat från randomiserade patienter

(c) p-värden för jämförelse av behandlingarna är baserat på Walds test, knutet till en logistisk regressionsmodell där faktorer för behandling och region är inkluderat.

(d) Fullt analys set

NA = ej tillgängligt

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

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

Rörlighet i ryggraden

Rörligheten i ryggraden utvärderades i den dubbelblinda placebokontrollerade perioden med hjälp av BASMI vid flera tidpunkter inklusive baseline, vecka 12 och vecka 24. Kliniskt relevanta och statistiskt signifikanta skillnader hos patienter behandlade med Cimzia jämfört med patienter behandlade med placebo påvisades vid varje besök efter baseline. Skillnaden mot placebo tenderade att vara större hos patienter med nr-axSpA än hos subpopulationen med AS, vilket skulle kunna bero på mindre kronisk strukturell skada hos patienter med nr-axSpA.

Förbättringen av BASMI linear score som uppnåts vid vecka 24 bibehölls till vecka 204 för de patienter som var kvar i studien.

Respons avseende fysisk funktion och hälsorelaterade utfall

I AS001-studien rapporterade patienter behandlade med Cimzia signifikanta förbättringar av fysisk funktion utvärderad enligt BASFI, och med avseende på smärta utvärderad enligt Total och Nattlig Ryggsmärta NRS-skalar, jämfört med placebo. Patienter behandlade med Cimzia rapporterade signifikanta förbättringar jämfört med placebo, med avseende på trötthet (fatigue), rapporterat via BASDAI-fatigue delfrågan, hälsorelaterad livskvalitet mätt via ankyloserande spondylit QoL (ASOoL) och SF-36 Physical and Mental Component Summaries-skalorna och alla delvärden. Patienter behandlade med Cimzia rapporterade signifikanta förbättringar av axial spondylartrit-relaterad produktivitet i arbete och i hushållsarbete, rapporterat via Work Productivity Survey, jämfört med patienter som behandlats med placebo. För de patienter som var kvar i studien bibehölls förbättringarna av alla tidigare nämnda effektmått i hög utsträckning till vecka 204.

Hämning av inflammation utvärderat med magnetröntgen (MR)

I en röntgensubstudie av 153 patienter undersöktes tecken på inflammation med MR vid vecka 12 och uttryckt som förändring från baseline i SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) poäng för sacroiliacalederna och ASSpiMRI-a poäng enligt Berlinmetoden för ryggraden. Signifikant förhindrande av tecken på inflammation i både sacroiliacalederna och ryggraden observerades vid vecka 12 hos patienter behandlade med Cimzia (alla dosgrupper), i den totala axial spondylartrit populationen liksom i subpopulationer av ankyloserande spondylit och icke-radiografisk axial spondylartrit.

Av de patienter som var kvar i studien, och som hade värden både vid baseline och vecka 204, bibehölls i stor utsträckning hämningen av tecken på inflammation i både sacroiliacalederna (n=72) och ryggraden (n=82) fram till vecka 204 i den totala axial spondylartrit populationen liksom i både AS och nr-axSpA subpopulationerna.

C-OPTIMISE

Effekt och säkerhet av dosminskning och utsättning av behandling hos patienter med varaktig remission bedömdes hos vuxna patienter (i åldern 18–45 år) med tidig aktiv axSpA (symtomens varaktighet mindre än 5 år), ASDAS-poäng $\geq 2,1$ (och liknande inklusionskriterier för sjukdom som i AS001-studien), som haft otillräckligt svar på minst två NSAID eller haft en intolerans eller kontraindikation mot NSAID. Patienterna tillhörde såväl axSpA-subpopulationerna AS som nr-axSpA och inkluderades i en

öppen 48-veckors inkörningsperiod (del A) under vilken de alla fick tre laddningsdoser på 400 mg Cimzia vid vecka 0, 2 och 4 följt av 200 mg Cimzia varannan vecka från vecka 6 till vecka 46.

Patienter som uppnådde varaktig remission (definierad som inaktiv sjukdom [ASDAS < 1,3] under en period på minst 12 veckor) och förblev i remission vid vecka 48 randomiserades till del B och fick antingen 200 mg Cimzia varannan vecka (n=104), 200 mg Cimzia var fjärde vecka (dosminskning, n=105) eller placebo (utsättning av behandling, n=104) i 48 veckor.

Den primära effektvariabeln var den andel patienter som inte upplevde ett skov under del B.

Patienter som upplevde ett skov under del B, dvs. hade ASDAS $\geq$ 2,1 vid två på varandra följande besök eller ASDAS > 3,5 vid något besök under del B, fick undsättningsbehandling bestående av 200 mg Cimzia varannan vecka i minst 12 veckor (med en laddningsdos om 400 mg Cimzia vid vecka 0, 2 och 4 för placebobehandlade patienter).

Kliniskt svar

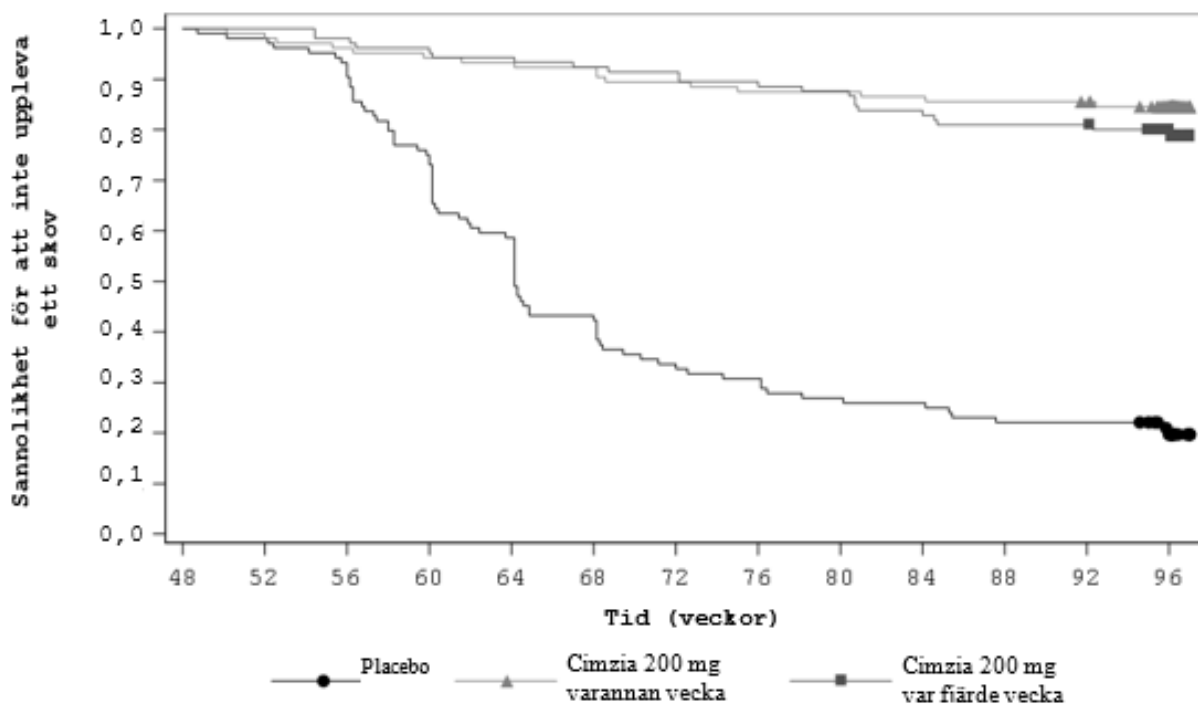
Andelen patienter som uppnådde varaktig remission vid vecka 48 i del A var 43,9 % av den totala axSpA-populationen och var liknande i subpopulationerna nr-axSpA (45,3 %) och AS (42,8 %).

Av de patienter som randomiserades till del B (n=313) upplevde en statistiskt signifikant ($p < 0,001$, NRI) större andel inget skov när

de fortsatte behandlingen med 200 mg Cimzia varannan vecka (83,7 %) eller 200 mg Cimzia var fjärde vecka (79,0 %) jämfört med utsättning av behandling (20,2 %).

Skillnaden i tiden till skov mellan gruppen med behandlingsutsättning och någondera av de grupper som fick behandling med Cimzia var statistiskt signifikant ($p < 0,001$ i varje jämförelse) och kliniskt betydelsefull. I placebogruppen började skov förekomma ungefär 8 veckor efter utsättning av Cimzia, och merparten av skoven inträffade inom 24 veckor efter utsättning av behandling (figur 1).

Figur 1 Kaplan-Meier-kurva över tid till skov



Patienter för vilka data saknas betraktades som icke-svaranden (NRI; Non-responder imputation). Resultaten motsvarar den randomiserade uppsättningen

Anm.: Tid till skov definierades som tiden från randomiseringdatumet till det datum skovet inträffade. För studiedeltagare som inte hade ett skov uteslöts tiden till skov vid datumet för besöket vecka 96.

Kaplan-Meier-grafen kortades ned till 97 veckor när < 5 % av deltagarna var kvar i studien.

Resultat för del B visas i tabell 9.

Tabell 9 Bibehållande av kliniskt svar i del B vid vecka 96

Effektmått	Placebo (utsättn ing av behandling) n=104	200 mg CIMZIA varannan vecka n=104	200 mg CIMZIA var fjärde vecka n=105
ASDAS-MI, n (%) 1			
Del B baseline (vecka 48)	84 (80,8)	90 (86,5)	89 (84,8)
vecka 96	11 (10,6)	70 (67,3)*	61 (58,1)*
ASAS40, n (%)¹			
Del B baseline (vecka 48)	101 (97,1)	103 (99,0)	101 (96,2)
vecka 96	22 (21,2)	88 (84,6)*	77 (73,3)*
BASDAI förändring från del B baseline (v ecka 48),			

Effektmått	Placebo (utsättn ing av behandling) n=104	200 mg CIMZIA varannan vecka n=104	200 mg CIMZIA var fjärde vecka n=105
minsta kvadrat-medelv ärdet (SE) ²			
vecka 96	3,02 (0,226)	0,56 (0,176)*	0,78 (0,176)*
ASDAS förändring från del B baseline (v ecka 48), minsta kvadrat-medelv ärdet (SE) ²			
vecka 96	1,66 (0,110)	0,24 (0,077)*	0,45 (0,077)*

¹ Patienter för vilka data saknas betraktades som icke-svaranden (NRI; Non-responder imputation). Resultaten motsvarar den randomiserade uppsättningen

² Med användning av en blandad modell för upprepade mätningar (MMRM). Resultaten motsvarar den randomiserade uppsättningen
 ASDAS-MI = Skalan för avsevärd förbättring av ankyloserande spondylit-aktivitet (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score-Major Improvement); ASAS: Assessment of Sponyloarthritis international Society; ASAS40 = ASAS40 % svarsriterium; SE = standardfel;

Anm.: Avsevärd förbättring enligt ASDAS definieras som en minskning från baseline $\geq 2,0$.

Anm.: Del A baseline användes som referensvärde för att fastställa kliniska förbättringsvariabler enligt ASDAS och ASAS-variabler

* Nominellt $p < 0,001$, CIMZIA jämfört med placebo

Hämning av inflammation utvärderat med magnetröntgen (MR)

I del B bedömdes tecken på inflammation med MR vid vecka 48 och vid vecka 96 uttryckt som förändringar från baseline i SIJ SPARCC- och ASspiMRI-a-poäng enligt Berlinmetoden. Patienter som hade en varaktig remission vid vecka 48 hade ingen eller en väldigt låg nivå av inflammation, och ingen betydelsefull ökning av inflammation observerades vid vecka 96 oavsett vilken behandlingsgrupp de tillhörde.

Återbehandling av patienter som får ett skov

I del B fick 70 % (73/104) av de patienter som fick placebo, 14 % (15/105) av de patienter som fick 200 mg Cimzia var fjärde vecka och 6,7 % (7/104) av de patienter som fick 200 mg Cimzia varannan vecka ett skov efter vilket de behandlades med 200 mg Cimzia varannan vecka.

Av de 15 patienter som fick skov i gruppen som fick 200 mg Cimzia var fjärde vecka genomgick samtliga patienter 12 veckors undsättningsbehandling med Cimzia och hade tillgängliga ASDAS-data, varav 12 (80 %) enligt ASDAS hade låg eller inaktiv sjukdomsaktivitet (dvs. samtliga ASDAS $< 2,1$) 12 veckor efter att de åter börjat få den öppna behandlingen.

Av de 73 patienter som fick skov i gruppen för behandlingsutsättning genomgick 71 patienter 12 veckors undsättningsbehandling med Cimzia och hade tillgängliga ASDAS-data, varav 64 (90 %) enligt ASDAS hade låg eller inaktiv sjukdomsaktivitet (dvs. samtliga ASDAS $< 2,1$) 12 veckor efter att de åter börjat få den öppna behandlingen.

Utifrån resultaten från C-OPTIMISE kan en dosminskning hos patienter med varaktig remission ett år efter behandling med Cimzia övervägas (se Dosering och administreringssätt). Utsättning av behandling med Cimzia är förknippat med en hög risk för skov.

Icke-radiografisk axial spondylartrit (nr-axSpA)

Effekt och säkerhet för Cimzia utvärderades i en 52 veckor lång randomiserad, dubbelblind och placebokontrollerad multicenterstudie (AS0006) hos 317 patienter ≥ 18 år med axial spondylartrit som debuterat i vuxen ålder och ryggsmärta som pågått i minst 12 månader. Patienter skulle uppfylla ASAS-kriterierna för nr-axSpA (ingen familjehistorik och bra svar på NSAID) och ha haft objektiva tecken på inflammation påvisat med nivåer av C-reaktivt protein (CRP) över den övre normalgränsen och/eller sakroiliit på magnetresonanstomografi (MR) som är tecken på inflammatorisk sjukdom [positivt CRP ($> \text{ULN}$) och/eller positiv MR] men utan definitiva radiografiska tecken på strukturell skada i sakroiliakalederna. Patienter hade aktiv sjukdom definierat enligt BASDAI ≥ 4 och ryggsmärta ≥ 4 på NRS från 0 till 10. Patienter skulle ha varit intoleranta mot eller haft ett otillräckligt svar på minst två NSAID. Patienterna behandlades med placebo eller en laddningsdos på 400 mg Cimzia vid vecka 0, 2 och 4 följt av 200 mg Cimzia varannan vecka. Användning och dosjustering av standardvård (t.ex. NSAID, DMARD, kortikosteroider och analgetika) tilläts när som helst. Den primära effektvariabeln var poäng enligt skalan för större förbättring av ankyloserande spondylit-aktivitet (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score major improvement, ASDAS-MI) vid vecka 52. ASDAS-MI-respons definierades som en ASDAS-minskning (förbättring) $\geq 2,0$ i förhållande till baseline eller resultat med lägsta möjliga poäng. ASAS 40 var ett sekundärt effektmått.

Vid baseline hade 37 % och 41 % av patienterna hög sjukdomsaktivitet ($ASDAS \geq 2,1, \leq 3,5$) och 62 % och 58 % av patienterna hade en mycket hög sjukdomsaktivitet ($ASDAS > 3,5$) i CIMZIA-gruppen respektive placebogruppen.

Kliniskt svar

Studie AS0006, utförd med patienter utan radiografiska tecken på inflammation i sakroiliakalederna, bekräftade effekten som tidigare uppvisats i denna undergrupp i AS001-studien.

En statistiskt signifikant större andel av patienterna som behandlades med Cimzia uppnådde ASDAS-MI-respons vid vecka 52 jämfört med patienterna som behandlades med placebo.

Patienter som behandlades med Cimzia hade även förbättringar jämfört med placebo i flera komponenter av axial spondylartrit-aktivitet, inklusive CRP. Vid både vecka 12 och 52 var ASAS 40-responserna signifikant bättre än för placebo. De huvudsakliga resultaten visas i tabell 10.

Tabell 10: ASDAS-MI- och ASAS 40-responser i AS0006 (procentandel av patienter)

Parametrar	Placebo N = 158	Cimzia ^a 200 mg varannan vecka N = 159
ASDAS-MI Vecka 52	7 %	47 %*
ASAS 40 Vecka 12	11 %	48 %*
Vecka 52	16 %	57 %*

^a Cimzia administrerat varannan vecka efter en laddningsdos på 400 mg vid vecka 0, 2 och 4.

* $p < 0,001$

Alla procentandelar återspeglar andelen patienter som svarade i den fullständiga analysuppsättningen.

Vid vecka 52 var procentandelen av patienter som uppnådde inaktiv sjukdom enligt ASDAS ($ASDAS < 1,3$) 36,4 % i Cimzia-gruppen jämfört med 11,8 % i placebogruppen.

Vid vecka 52 uppvisade patienter som behandlades med Cimzia en kliniskt betydelsefull förbättring enligt MASES jämfört med placebo (genomsnittlig LS-förändring från baseline -2,4 respektive -0,2).

Psoriasisartrit

Effekt och säkerhet av Cimzia utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad klinisk multicenterstudie (PsA001) med 409 patienter ≥ 18 år som drabbats av psoriasisartrit i vuxen ålder och med aktiv psoriasisartrit under minst 6 månader enligt CASPAR (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis) kriterierna. Patienterna hade ≥ 3 svullna och ömma leder och förhöjda nivåer av akutfasreaktanter. Patienterna hade även aktiv hudpsoriasis eller dokumenterad sjukdomshistoria och hade inte svarat på en eller flera sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARD). Tidigare behandling med en TNF-antagonist var tillåtet och 20% av patienterna hade tidigare behandlats med TNF-antagonister. Patienterna fick en startdos med 400 mg Cimzia vecka 0, 2 och 4 (för båda behandlingsgrupperna) eller placebo och därefter 200 mg Cimzia varannan vecka eller 400 mg var fjärde vecka eller placebo varannan vecka. Andelen patienter som fick samtidig behandling med NSAID och konventionell DMARD var 72,6% respektive 70,2%. De två primära effektmåten var andelen patienter som uppnådde ACR 20 svar vecka 12 och förändring från

baseline med avseende på mTSS (modified Total Sharp Score) vecka 24. Effekt och säkerhet av Cimzia för patienter med psoriasisartrit och vars dominerande symtom var sacroilitis eller axiell spondylartrit har inte utvärderats separat.

Den 24 veckor långa dubbelblinda placebokontrollerade behandlingsperioden i studien följdes av en 24-veckors dosblind period och en 168-veckors öppen behandlingsperiod. Maximal varaktighet av studien var 216 veckor. Alla patienter fick Cimzia, både i den dosblinda och i den öppna uppföljningsperioden. Totalt 264 patienter (64,5%) fullföljde studien fram till vecka 216.

ACR svar

Patienter som behandlats med Cimzia hade statistiskt signifikant högre ACR 20 svar vecka 12 och vecka 24 jämfört med placebobehandlade patienter ($p < 0,001$). Andelen patienter med ACR 20 svar var kliniskt relevant för behandlingsgrupperna med 200 mg Cimzia varannan vecka och 400 mg var fjärde vecka jämfört med placebo vid varje besök efter baseline till och med vecka 24 (nominellt $p \leq 0,001$ vid varje besök). Patienter som behandlats med Cimzia hade även signifikant förbättring avseende ACR 50 och 70 svar. Förbättring avseende parametrar karaktäristiska för perifer aktiv psoriasisartrit (t ex antalet svullna leder, antalet ömma leder, daktylit och entesit) sågs hos Cimziabehandlade patienter (nominellt $p\text{-värde} < 0.01$) vecka 12 och vecka 24.

Viktiga effektmått från den kliniska studien PsA001 finns i tabell 11.

Tabell 11 Viktiga effektmått för den kliniska studien PsA001
(procent av patienterna)

Respons	Placebo N=136	Cimzia^(a) 200 mg Q2W N=138	Cimzia^(b) 400 mg Q4W N=135
ACR20			
Vecka 12	24%	58%**	52%**
Vecka 24	24%	64%**	56%**
ACR50			
Vecka 12	11%	36%**	33%**
Vecka 24	13%	44%**	40%**
ACR70			
Vecka 12	3%	25%**	13%*
Vecka 24	4%	28%**	24%**
Respons	Placebo N=86	Cimzia^(a) 200 mg Q2W	Cimzia^(b) 400 mg

(a) Cimzia dos administrerad varannan vecka efter en startdos om 400 mg vecka 0, 2 och 4

(b) Cimzia dos administrerad var fjärde vecka efter en startdos om 400 mg vecka 0, 2 och 4

(c) Patienter med minst 3% psoriasis BSA vid baseline

*p<0.01, Cimzia vs placebo

**p<0.001, Cimzia vs placebo

***p<0.001 (nominellt), Cimzia vs placebo

Resultat från randomiserade populationer. Behandlingsskillnader: Cimzia 200 mg-placebo, Cimzia 400 mg-placebo (och motsvarande 95% konfidensintervall samt p-värde) har utvärderats enligt ett tvåsidigt Wald asymptotiskt standardfelstest. NRI (Non-responder Imputation) används för patienter som missat behandling eller där data saknas.

Respons	Placebo N=136	Cimzia^(a) 200 mg Q2W N=138	Cimzia^(b) 400 mg Q4W N=135
		N=90	Q4W N=76
PASI 75^(c)	14%	47%***	47%***
Vecka 12	15%	62%***	61%***
Vecka 24	N/A	67%	62%
Vecka 48			

(a) Cimzia dos administrerad varannan vecka efter en startdos om 400 mg vecka 0, 2 och 4

(b) Cimzia dos administrerad var fjärde vecka efter en startdos om 400 mg vecka 0, 2 och 4

(c) Patienter med minst 3% psoriasis BSA vid baseline

*p<0.01, Cimzia vs placebo

**p<0.001, Cimzia vs placebo

***p<0.001 (nominellt), Cimzia vs placebo

Resultat från randomiserade populationer. Behandlingsskillnader: Cimzia 200 mg-placebo, Cimzia 400 mg-placebo (och motsvarande 95% konfidensintervall samt p-värde) har utvärderats enligt ett tvåsidigt Wald asymptotiskt standardfelstest. NRI (Non-responder Imputation) används för patienter som missat behandling eller där data saknas.

Av 273 patienter som randomiserats till 200 mg Cimzia varannan vecka eller 400 mg Cimzia var fjärde vecka var 237 (86,6%) fortfarande kvar på denna behandling vecka 48. Av de 138 patienter som randomiserats till 200 mg Cimzia varannan

vecka hade 92, 68 respektive 48 stycken ACR 20, ACR 50 respektive ACR 70 svar vid vecka 48. Av de 135 patienter som randomiserats till 400 mg Cimzia var fjärde vecka hade 89, 62 respektive 41 stycken ACR 20, ACR 50 respektive ACR 70 svar.

Av de patienter som var kvar i studien bibehölls ACR 20, 50 och 70 svaret fram till vecka 216. Detta var också fallet för andra parametrar för perifer aktivitet (t ex antal svullna leder, antal ömma leder, daktylit och entesit)

Radiografisk utvärdering

I den kliniska studien PsA001, gjordes en radiografisk utvärdering avseende utveckling av strukturella skador som uttrycktes som förändring av mTSS (modified Total Sharp Score) och dess komponenter ES (Erosion Score) och JSN (joint Space Narrowing Score) vid vecka 24 jämfört med baseline. mTSS skalan var modifierad för psoriasisartrit genom att inkludera även de distala interfalangeallederna i handen. Cimziabehandlingen motverkade utvecklingen av strukturella skador jämfört med placebo vecka 24 mätt som förändring från baseline i total mTSS poäng (LSmedel [$\pm$ SE] poäng: 0,28 [$\pm$ 0,07] i placebogrupper jämfört med 0,06 [$\pm$ 0,06] i samtliga Cimzia behandlingsgrupper; $p=0,007$). Den motverkade utvecklingen av strukturella skador kvarstod vid behandling med Cimzia upp till vecka 48 för de subgrupper av patienter som hade en högre risk för strukturella skador (patienter med mTSS poäng vid baseline på >6). Den motverkade utvecklingen av strukturella skador var ytterligare bibehållen upp till vecka 216 för patienter som var kvar i studien.

Fysiskt funktionssvar och hälsorelaterade utfall

I den kliniska studien PsA001, rapporterades signifikanta förbättringar avseende fysiska funktionstest för patienter som behandlats med Cimzia jämfört med placebo. Utvärderingen gjordes med hjälp av HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire – Disability Index) för smärta utvärderat enligt PAAP (Patient Assessment of Arthritis Pain) och trötthet (fatigue) rapporterat enligt FAS (Fatigue Assessment Scale). För patienter behandlade med Cimzia rapporterades signifikanta förbättringar i hälsorelaterad livskvalitet (QoL) jämfört med placebo. Utvärderingen gjordes enligt psoriasisartrit livskvalitet (PsAQoL) och SF-36 Physical and Mental Components och med psoriasisartrit relaterad produktivitet i arbete och i hushållsarbete, rapporterat via Work Productivity Survey. Förbättringar av alla tidigare nämnda effektmått bibehölls fram till vecka 216.

Plackpsoriasis

Cimzias effekt och säkerhet har utvärderats i 2 placebokontrollerade studier (CIMPASI-1 och CIMPASI-2) och en placebo- och aktivt kontrollerad studie (CIMPACT) hos patienter ≥ 18 år med måttlig till svår kronisk plackpsoriasis under minst 6 månader. Patienter hade en PASI-poäng (Psoriasis Area and Severity Index, index av drabbad yta och grad av psoriasis) ≥ 12 , BSA-involvering (Body Surface Area, kroppsytan) $\geq 10\%$, PGA (Physician's Global Assessment, läkarnas globala skattningsmetod) ≥ 3 , och var i behov av systemisk terapi och/eller fototerapi och/eller fotokemoterapi. Patienter som var "primary non-responders", d.v.s. inte visade terapeutiskt svar på någon tidigare biologisk behandling (definierat som inget svar inom de första 12 veckornas behandling) var exkluderade från fas

III-studierna (CIMPASI-1, CIMPASI-2 och CIMPACT). I

CIMPACT-studien utvärderades Cimzias effekt och säkerhet jämfört med etanercept.

I studierna CIMPASI-1 och CIMPASI-2 var de co-primära effektmåttarna andelen med patienter som uppnådde PASI 75 och PGA "läkt" eller "nästan läkt" (med minst en 2-poängsreduktion från baseline) vecka 16. I CIMPACT-studien var det primära effektmåttet andelen med patienter som uppnådde PASI 75 vecka 12. PASI 75 och PGA vecka 16 var viktiga sekundära effektmått. PASI 90 vecka 16 var ett viktigt sekundärt effektmått i alla 3 studier.

CIMPASI-1 och CIMPASI-2 utvärderades 234 patienter respektive 227 patienter. I båda studier randomiserades patienter till placebo eller 200 mg Cimzia varannan vecka (efter en laddningsdos på 400 mg Cimzia vid vecka 0, 2 och 4) eller 400 mg Cimzia varannan vecka. Vid vecka 16 fortsatte patienter som randomiserats till Cimzia och som uppnådde en PASI 50-respons att få Cimzia upp till vecka 48 med samma randomiserade dos. Patienter som ursprungligen randomiserats till placebo och som uppnått PASI 50-respons men inte PASI 75-respons vecka 16 fick 200 mg Cimzia varannan vecka (med laddningsdos 400 mg Cimzia vecka 16, 18 och 20).). Patienter med otillräckligt svar vecka 16 (patienter som inte uppnått PASI 50) hade möjlighet att få 400 mg Cimzia varannan vecka med öppen behandling under högst 128 veckor.

CIMPACT-studien utvärderade 559 patienter. Patienter randomiserades till placebo eller 200 mg Cimzia varannan vecka (efter en laddningsdos på 400 mg Cimzia vid vecka 0, 2 och 4) eller 400 mg Cimzia varannan vecka upp till vecka 16, eller 50 mg

etanercept två gånger per vecka, fram till vecka 12. Patienter som ursprungligen randomiserats till Cimzia som uppnådde en PASI 75-respons vecka 16 randomiserades igen baserat på deras ursprungliga doseringsschema. Patienter på 200 mg Cimzia varannan vecka randomiserades igen till 200 mg Cimzia varannan vecka, 400 mg Cimzia var fjärde vecka eller placebo. Patienter på 400 mg Cimzia varannan vecka randomiserades igen till 400 mg Cimzia varannan vecka, 200 mg Cimzia varannan vecka eller placebo. Patienter utvärderades dubbelblindat och placebokontrollerat till och med vecka 48. Patienter som inte uppnådde en PASI 75-respons vecka 16 gick in i en "escape"-arm och fick 400 mg Cimzia varannan vecka med öppen behandling under högst 128 veckor.

I alla tre studier följdes den blindade 48 veckor långa underhållsperioden av en 96 veckor lång öppen behandlingsperiod för patienter som uppnådde PASI 50-respons vid vecka 48. Alla dessa patienter, inklusive de som fick Cimzia 400 mg varannan vecka, påbörjade den öppna perioden med Cimzia 200 mg varannan vecka.

Patienterna var huvudsakligen män (64 %) och vita (94 %), med en genomsnittlig ålder på 45,7 år (18 till 80 år). Av dessa var 7,2 % $\geq$ 65år. Av de 850 patienter som randomiserats till placebo eller Cimzia i dessa placebokontrollerade studier var 29 % av patienterna behandlingsnaiva för tidigare systemisk terapi för psoriasisbehandling. 47 % hade fått tidigare fototerapi eller fotokemoterapi och 30 % hade fått tidigare biologisk terapi för behandling av psoriasis. Av de 850 patienterna hade 14 % fått minst en TNF-antagonist, 13 % hade fått en anti-IL-17 och 5 % hade fått en anti-IL-12/23. 18 % av patienter rapporterade tidigare

psoriasisartrit vid baseline. Genomsnittlig PASI-poäng vid baseline var 20 och varierade mellan 12 och 69. PGA-poäng vid baseline varierade mellan måttlig (70 %) och svår (30 %). Genomsnittlig BSA vid baseline var 25 % och varierade mellan 10 % och 96 %.

Kliniskt svar vid vecka 16 och 48

De viktigaste resultaten av studierna CIMPASI-1 och CIMPASI-2 visas i tabell 12.

Tabell 12: Kliniskt svar i studierna CIMPASI-1 och CIMPASI-2 vid vecka 16 och vecka 48

	Vecka 16			Vecka 48	
CIMPASI-1					
	Placebo N=51	Cimzia 200 mg Q2W ^{a)} N=95	Cimzia 400 mg Q2W N=88	Cimzia 200 mg Q2W N=95	Cimzia 400 mg Q2W N=88
PGA läkt eller nästan läkt ^{b)}	4,2 %	47,0 %*	57,9 %*	52,7 %	69,5 %
PASI 75	6,5 %	66,5 %*	75,8 %*	67,2 %	87,1 %
PASI 90	0,4 %	35,8 %*	43,6 %*	42,8 %	60,2 %
CIMPASI-2					
	Placebo N=49	Cimzia 200 mg Q2W ^{a)} N=91	Cimzia 400 mg Q2W N=87	Cimzia 200 mg Q2W N= 91	Cimzia 400 mg Q2W N= 87

PGA läkt eller nästan läkt ^b	2,0 %	66,8 %*	71,6 %*	72,6 %	66,6 %
PASI 75	11,6 %	81,4 %*	82,6 %*	78,7 %	81,3 %
PASI 90	4,5 %	52,6 %*	55,4 %*	59,6 %	62,0 %

a) 200 mg Cimzia administrerades varannan vecka, vilket föregicks av en laddningsdos på 400 mg Cimzia vid vecka 0, 2, 4.

b) PGA 5-kategoriskala. Framgångsrik behandling med svaren "läkt" eller "nästan läkt" innebär inga tecken på psoriasis eller normal till rosa färg på lesioner, ingen förtjockning av placket och ingen till minimal fokal fjällning.

* Cimzia jämfört med placebo: $p < 0,0001$.

Svarsfrekvenser och p-värden för PASI och PGA uppskattades baserat på en logistisk regressionsmodell där data som saknas imputerades genom att använda multipla imputationer baserat på MCMC-metoden (Markov Chain Monte Carlo). Försöksperson i "escape"-arm eller som avbröt studien (eftersom de inte uppnådde PASI 50-respons) räknades som "non-responder" vecka 48. Resultat är från den randomiserade populationen.

Huvudresultaten av CIMPACT-prövningen visas i tabell 13.

Tabell 13: Kliniskt svar i CIMPACT-studie vecka 12 och vecka 16

	Vecka 12					Vecka 16	
	Placebo N=57	Cimzia 200 mg Q2W ^{a)}	Cimzia 400 mg Q2W	Etanerc ept 50 mg BiW	Placebo N=57	Cimzia 200 mg Q2W	Cimzia 400 mg Q2W

		N=165	N=167	N=170		N=165	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 läkt eller nästan läkt ^{b)}	1,9 %	39,8 %**	50,3 %*	39,2 %	3,4 %	48,3 %*	58,4 %*

a) 200 mg Cimzia administrerades varannan vecka, vilket föregicks av en laddningsdos på 400 mg Cimzia vid vecka 0, 2, 4.

b) PGA 5-kategoriskala. Framgångsrik behandling med svaren "läkt" eller "nästan läkt" innebär inga tecken på psoriasis eller normal till rosa färg på lesioner, ingen förtjockning av placket och ingen till minimal fokal fjällning.

* Cimzia jämfört med placebo: $p < 0,0001$.

§ Doseringsschemat med 200 mg Cimzia jämfört med etanercept 50 mg två gånger i veckan visade ekvivalens/"non-inferiority" (skillnad mellan etanercept och 200 mg Cimzia varannan vecka var 8,0 %, 95 % CI -2,9; 18,9) baserat på en förspecificerad ekvivalensmarginal på 10 %.

§§ Cimzia 400 mg varannan vecka, jämfört med etanercept 50 mg två gånger i veckan, visade överlägsenhet ($p < 0,05$)

** Cimzia vs Placebo $p < 0,001$. Responsfrekvenser och p-värden baserade på en logistisk regressionsmodell.

** Cimzia jämfört med Placebo $p < 0,001$. Responsfrekvenser och p-värden baserade på en logistisk regressionsmodell.

Saknade data imputerades med användning av multipel imputation baserat på MCMC-metoden.

Resultaten är från den randomiserade populationen.

I alla 3 studier var responsfrekvensen för PASI 75 signifikant större för Cimzia jämfört med placebo med början med vecka 4.

Båda Cimzia-doser visade effekt jämfört med placebo oavsett ålder, kön, kroppsvikt, kroppsmasseindex (body mass index, BMI), psoriasissjukdomens varaktighet, tidigare systemisk behandling och tidigare behandling med biologiska läkemedel.

Bibehållande av respons

I en integrerad analys av CIMPASI-1 och CIMPASI-2, bland patienter som uppnådde PASI 75 vid vecka 16 och fick 400 mg Cimzia varannan vecka (N=134 av 175 randomiserade patienter) eller 200 mg Cimzia varannan vecka (N=132 av 186 randomiserade patienter) var frekvenserna för bibehållande av respons vid vecka 48 98,0 % respektive 87,5 %. Bland patienter med PGA som var läkt eller nästan läkt vid vecka 16 och som fick 400 mg Cimzia varannan vecka (N=103 av 175) eller 200 mg Cimzia varannan vecka (N=95 av 186) var frekvenserna för bibehållande av respons vid vecka 48 85,9 % respektive 84,3 %.

Efter ytterligare 96 veckors öppen behandling (vecka 144) utvärderades bibehållandet av respons. 21 % av de randomiserade patienterna kunde inte följas upp vid vecka 144. Ungefär 27 % av de patienter som fullföljde studien och påbörjade den öppna behandlingen (vecka 48–144) med Cimzia 200 mg varannan vecka fick doshöjning till Cimzia 400 mg varannan vecka för bibehållande av respons. I en analys där alla patienter med behandlingssvikt betraktades som icke-svaranden var bibehållandet av respons i behandlingsgruppen som fick Cimzia 200 mg varannan vecka efter ytterligare 96 veckors öppen behandling 84,5 % för resultatmåttet PASI 75 för studiepatienter som uppnådde respons vid vecka 16

och 78,4 % för resultatmåttet PGA läkt eller nästan läkt. Bibehållandet av respons i behandlingsgruppen som fick Cimzia 400 mg varannan vecka och som påbörjade den öppna perioden med Cimzia 200 mg varannan vecka var 84,7 % för PASI 75 för studiepatienter som uppnådde respons vid vecka 16 och 73,1 % för PGA läkt eller nästan läkt.

Dessa responsfrekvenser var baserade på en logistisk regressionsmodell där data som saknas imputerades för 48 eller 144 veckor genom att använda multipla imputationer (MCMC-metoden) i kombination med NRI vid behandlingssvikt.

I CIMPACT-studien, bland de som uppnådde PASI 75 vid vecka 16 som fick 400 mg Cimzia varannan vecka och som återigen randomiserades till antingen 400 mg Cimzia varannan vecka, 200 mg Cimzia varannan vecka eller placebo, förekom det en högre andel av dem som uppnådde PASI 75 vid vecka 48 i Cimzia-grupperna jämfört med placebo (98,0 %, 80,0 % respektive 36,0 %). Bland de som uppnådde PASI 75 vid vecka 16 som fick 200 mg Cimzia varannan vecka och som återigen randomiserades till antingen 400 mg Cimzia var fjärde vecka, 200 mg Cimzia varannan vecka eller placebo, förekom det också en högre andel av dem som uppnådde PASI 75 vid vecka 48 i Cimzia-grupperna jämfört med placebo (88,6 %, 79,5 % respektive 45,5 %). "Non-responder imputation" användes för data som saknades.

Livskvalitet/patientrapporterade utfall

Statistiskt signifikanta förbättringar vid Vecka 16 (CIMPASI-1 och CIMPASI-2) från baseline jämfört med placebo påvisades i DLQI (Dermatology Life Quality Index). Genomsnittliga minskningar (förbättringar) i DLQI från baseline sträckte sig från -8,9 till -11,1

med Cimzia 200 mg varannan vecka, från -9,6 till -10,0 med Cimzia 400 mg varannan vecka, jämfört med -2,9 till -3,3 för placebo vid Vecka 16.

Vid vecka 16, förknippades dessutom Cimzia-behandling med en större andel av patienter som uppnådde en DLQI på 0 eller 1 (400 mg Cimzia varannan vecka, 45,5 % respektive 50,6 %; 200 mg Cimzia varannan vecka, 47,4 % respektive 46,2 %, jämfört med placebo, 5,9 % respektive 8,2 %).

Förbättringar i DLQI-poäng bibehölls eller minskade något till och med vecka 144.

Cimzia-behandlade patienter rapporterade förbättringar jämfört med placebo i HADS-skalan (Hospital Anxiety and Depression).

Immunogenicitet

Nedanstående data återspeglar den andel patienter vars testresultat betraktades som positiva för antikroppar mot certolizumabpegol enligt ELISA-metoden och senare enligt en känsligare metod och är starkt beroende av testets känslighet och specificitet. Den observerade incidensen av antikroppspositivitet (inklusive neutraliserande antikropp) i ett test är starkt beroende av ett flertal faktorer, inklusive testets känslighet och specificitet, testmetod, hantering av prover, tidpunkten för provinsamlingen, samtidig behandling med andra läkemedel och bakomliggande sjukdom. Av dessa skäl kan jämförelse av incidensen av antikroppar mot certolizumabpegol i nedan beskrivna studier med incidensen av antikroppar i andra studier eller mot andra produkter vara missvisande.

Reumatoid artrit

Den totala procentandelen av patienter med antikroppar mot Cimzia som var mätbara vid minst ett tillfälle var 9,6% i placebokontrollerade studier för reumatoid artrit. Ungefär en tredjedel av antikroppspositiva patienter hade antikroppar med neutraliserande aktivitet *in vitro*. Patienter som samtidigt behandlades med immunsuppressiva läkemedel (metotrexat) hade en lägre frekvens av antikropps bildning än patienter som inte tog immunsuppressiva läkemedel vid studiestart. Antikropps bildning var förknippad med lägre läkemedelskoncentrationer i plasma och, hos vissa patienter, minskad effekt.

I två oblandade långtidstudier (upp till 5 års exponering) var den totala procentandelen av patienter med mätbara mängder antikroppar mot Cimzia vid minst ett tillfälle 13% (8,4% av samtliga patienter hade en övergående antikropps bildning och ytterligare 4,7% hade en bestående bildning av antikroppar mot Cimzia). Den totala andelen patienter som var antikroppspositiva med en ihållande minskning av plasma koncentrationen av Cimzia uppskattades vara 9,1%. I likhet med resultaten från placebokontrollerade studier var positiva testresultat för antikroppar associerat med minskad effekt hos vissa patienter.

En farmakodynamisk modell baserad på data från fas III-studier förutspår att omkring 15% av patienterna utvecklar antikroppar inom 6 månader vid rekommenderad dosering (200 mg varannan vecka efter en startdos) utan samtidig behandling med metotrexat. Detta tal minskar med ökande doser av samtidig behandling med metotrexat. Dessa data är rimligt överensstämmande med observerade data.

Psoriasisartrit

Den totala andelen patienter med antikroppar mot Cimzia som var mätbart vid åtminstone ett tillfälle upp till vecka 24 var 11,7% i den placebokontrollerade fas III studien med psoriasisartritpatienter. Antikropps bildningen var associerad med sänkt plasmakoncentration av läkemedlet.

Under loppet av hela studien (upp till 4 års exponering) var den totala andelen av patienter med antikroppar mot Cimzia, som var mätbara vid minst ett tillfälle, 17,3% (8,7% hade en övergående antikropps bildning och ytterligare 8,7% hade en bestående bildning av antikroppar mot Cimzia). Den totala andelen patienter som var antikroppspositiva, med en ihållande minskning av läkemedlets plasmakoncentration, uppskattades vara 11,5%

Plackpsoriasis

I placebo- och aktivt kontrollerade fas III-studierna var andelen patienter positiva för antikroppar mot Cimzia vid minst ett tillfälle under behandling upp till vecka 48 8,3 % (22/265) och 19,2 % (54/281) för 400 mg Cimzia varannan vecka respektive 200 mg Cimzia varannan vecka. I CIMPASI-1 och CIMPASI-2 var 60 patienter antikroppspositiva, 27 av dessa patienter hade neutraliserandeantikroppar. Antikroppspositivitet som inträffade för första gången under den öppna behandlingsperioden observerades hos 2,8 % (19/668) av patienterna. Neutraliserande antikropparg var associerade med sänkta plasmakoncentrationer av läkemedlet och hos vissa patienter med minskad effekt.

Axial spondylartrit

AS001

Den totala andelen patienter med antikroppar mot Cimzia som var mätbart vid åtminstone ett tillfälle upp till vecka 24 var 4,4 % i den placebokontrollerade AS001 fas III-studien med patienter med axial spondylartrit (subpopulationer av ankyloserande spondylit och icke-radiografisk axial spondylartrit). Antikropps bildning var associerad med sänkt plasmakoncentration av läkemedlet.

Under loppet av hela studien (upp till 192 veckor) var den totala andelen av patienter med mätbara antikroppar mot Cimzia vid minst ett tillfälle 9,6 % (4,8 % hade övergående antikropps bildning och ytterligare 4,8 % hade bestående bildning av antikroppar mot Cimzia). Den totala andelen patienter som var antikroppspositiva med en ihållande minskning av läkemedlets plasmakoncentration uppskattades vara 6,8 %.

AS0006 och C-OPTIMISE

Ett test med högre känslighet och läkemedelstolerans användes för första gången i AS0006-studien (och senare även i C-OPTIMISE-studien), vilket ledde till att en större andel av proverna hade mätbara antikroppar mot Cimzia och därmed en högre incidens av patienter som betraktades som antikroppspositiva. I AS0006 var den totala incidensen av patienter som var antikroppspositiva för Cimzia 97 % (248/255 patienter) efter upp till 52 veckors behandling. Endast de högsta koncentrationerna förknippades med minskade plasmanivåer av Cimzia men dock observerades ingen påverkan på effekt. Liknande resultat avseende antikroppar mot Cimzia sågs i C-OPTIMISE. Resultat från C-OPTIMISE indikerade även att en minskning av dos en till 200 mg Cimzia var fjärde vecka inte ändrade resultaten avseende immunogenicitet.

Cirka 22 % (54/248) av patienterna i AS0006 som var anti-Cimzia-antikroppspositiva vid vilken tidpunkt som helst hade antikroppar som klassificerades som neutraliserande. Antikropparnas neutraliserande status bedömdes inte i C-OPTIMISE.

Farmakokinetik

Plasmakoncentrationerna av certolizumabpegol var proportionella mot dosen över ett brett område. Farmakokinetiken hos patienter med reumatoid artrit och psoriasis överensstämde med den som sågs hos friska försökspersoner.

Absorption

Efter subkutan administrering nåddes maximal plasmakoncentration av certolizumabpegol mellan 54 och 171 timmar efter injektion. Biotillgängligheten (F) för certolizumabpegol är cirka 80% (mellan 76% och 88%) efter subkutan administrering jämfört med en intravenös administrering.

Distribution

Den skenbara distributionsvolymen (V/F) uppskattades till 8,01 liter i populationsfarmakokinetisk analys på patienter med reumatoid artrit och med 4,71 liter i populationsfarmakokinetisk analys på patienter med plackpsoriasis.

Metabolism och eliminering

PEGylering, kovalent bindning av PEG-polymerer till peptider, fördröjer elimineringen av dessa enheter från cirkulationen genom en mängd mekanismer, inklusive minskad renal clearance, minskad proteolys och minskad immunogenicitet. I enlighet med detta är certolizumabpegol ett Fab'-fragment av en antikropp konjugerat

med PEG i syfte att förlänga den terminala halveringstiden för eliminering av Fab' från plasma till ett värde jämförbart med en produkt med hela antikroppar. Den terminala elimineringsfasens halveringstid ($t_{1/2}$) var cirka 14 dagar för alla doser som testades. Clearance efter subkutan dosering uppskattades till 21,0 ml/h i en farmakokinetisk analys på en population med reumatoid artrit, med en interindividuell variation på 30,8% (CV) och en variation mellan olika tillfällen på 22,0%. Närvaron av antikroppar mot certolizumabpegol vid utvärdering med den tidigare ELISA-metoden resulterade i en cirka trefaldig ökning av clearance. Jämfört med en 70-kilos person är clearance 29% lägre respektive 38% högre än hos individer med reumatoid artrit som väger 40 kg respektive 120 kg. Clearance efter subkutan dosering hos patienter med psoriasis var 14 ml/t med en interindividuell variation på 22,2% (CV).

Fab'-fragmentet innehåller proteinkomponenter och förväntas brytas ned till peptider och aminosyror genom proteolys. Den dekonjugerade PEG-komponenten eliminieras snabbt från plasma och utsöndras renalt i okänd omfattning.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Inga specifika kliniska studier har utförts för att undersöka effekten av nedsatt njurfunktion på farmakokinetiken hos certolizumabpegol eller dess PEG-fraktion. Emellertid visade populationsfarmakokinetiska analyser baserade på personer med milt nedsatt njurfunktion ingen effekt av creatininclearance. Data är otillräckliga för att ge en doseringsrekommendation vid måttligt och svårt nedsatt njurfunktion. Farmakokinetiken för PEG-fraktion en av certolizumabpegol förväntas vara beroende av

njurfunktionen men har inte undersökts hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Inga specifika kliniska studier har utförts för att undersöka effekten av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken hos certolizumabpegol.

Äldre (≥ 65 år)

Inga specifika kliniska studier har utförts hos äldre försökspersoner. Det observerades dock ingen effekt av ålder i en populationsfarmakokinetisk analys på patienter med reumatoid artrit där 78 personer (13,2% av populationen) var 65 år eller äldre och den äldsta personen var 83 år. Populationsfarmakokinetiska analyser visade ingen ålderseffekt hos vuxna patienter med plackpsoriasis.

Kön

Farmakokinetiken hos certolizumabpegol påverkades inte på grund av kön. Eftersom clearance minskar med minskad kroppsvikt kan kvinnor generellt uppnå något högre systemisk exponering för certolizumabpegol.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Baserat på data från kliniska studier i fas II och fas III hos patienter med reumatoid artrit fastställdes i populationen ett dos-respons-samband mellan genomsnittliga plasmakoncentration av certolizumabpegol under ett dosintervall (C_{avg}) och effekt (ACR 20). certolizumabpegol. Den typiska C_{avg} som producerar halva den maximala sannolikheten för ACR 20-respons (EC50) var 17 $\mu\text{g/ml}$ (95% CI: 10-23 $\mu\text{g/ml}$). På liknande sätt, baserat på data

från kliniska studier i fas III hos patienter med psoriasis, fastställdes i populationen ett dos-respons-samband mellan plasmakoncentration av certolizumabpegol och PASI med ett EC90-värde som var 11,1 µg/ml.

Prekliniska uppgifter

De pivotala icke-kliniska säkerhetsstudierna utfördes på cynomolgusapa. I råtta och apa, vid doser som var högre än de som ges till människa, visade histopatologin cellulär vakuolisering, övervägande bland makrofager, i ett antal organ (lymfkörtlar, injektionsställen, mjälten, binjurar, uterus, cervix uteri, plexus koroidea i hjärnan och epitelcellerna i plexus koroidea). Det är troligt att dessa fynd beror på cellulärt upptag av PEG-delen. Funktionella *in vitro*-studier på humana vakuoliserade makrofager indikerade att alla testade funktioner kvarstod. Studier på råtta indikerade att >90% av administrerat PEG utsöndrades inom 3 månader efter en enstaka dos, huvudsakligen via urinen.

Certolizumabpegol korsreagerar inte med TNF hos gnagare. Därför har reproduktionstoxikologiska studier genomförts med en homolog reagens som känner igen TNF från råtta. Värdet av dessa data för utvärdering av risk för människa kan vara begränsat. Inga oönskade effekter sågs på moderns välbefinnande eller fertilitet hos honor, embryo-fetala, peri- och postnatale reproduktiva indikatorer hos råtta som fick en PEGylerad gnagar-anti-rått-TNFα-Fab' (cTN3 PF) efter ihållande TNFα-suppression. Hos råtta av hankön sågs minskad rörlighet hos spermier och en trend mot minskat antal spermier.

Distributionsstudier har visat att överföring av cTN3 PF via placenta och mjölk till foster- och neonatalcirkulationen är försumbar.

Certolizumabpegol binder inte till den humana, neonatala Fc-receptorn (FcRn). Data från en human *ex vivo*-modell för placentaöverföring (closed-circuit placenta transfer model) tyder på en låg eller försumbar överföring till fostret. Experiment på FcRn-medierad transcytos i celler som transfekterats med den humana FcRn visade dessutom att överföringen är försumbar (se avsnitt Amning).

Inga mutagena eller klastogena effekter påvisades i prekliniska studier. Karcinogenicitetsstudier har inte utförts med certolizumabpegol.

Innehåll

Varje förfylld spruta innehåller 200 mg certolizumabpegol per ml samt natriumacetat, natriumklorid, vatten för injektionsvätskor. Nålskyddet består av styrenbutadiengummi, vilket innehåller ett derivat av latex (naturgummi) (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Certolizumabpegol är ett Fab'-fragment av en rekombinant humaniserad antikropp mot tumörnekrosfaktor alfa (TNF α) tillverkat i *Escherichia coli* och konjugerat med polyetylenglykol (PEG).

Blandbarhet

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

Miljöpåverkan

Certolizumabpegol

Miljörisk: Användning av aminosyror, proteiner och peptider bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

Detaljerad miljöinformation

According to the European Medicines Agency guideline on environmental risk assessments for pharmaceuticals (EMA/CHMP/SWP/4447/00), vitamins, electrolytes, amino acids, peptides, proteins, carbohydrates, lipids, vaccines and herbal medicinal products are exempted because they are unlikely to result in significant risk to the environment.

However, even though biomolecules, such as vaccines and hormones, are exempted they should still be regarded as biologically active.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

2 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C – 8°C).

Får ej frysas.

Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

De förfyllda sprutorna kan förvaras vid rumstemperatur (högst 25 °C) under en enda period på högst 10 dagar med skydd mot ljus. I slutet av denna period **måste** de förfyllda sprutorna **användas eller kasseras**.

Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Utförliga instruktioner för förberedelser och administrering av Cimzia i förfylld spruta finns i bipacksedeln.

Detta läkemedel är endast avsett för engångsbruk. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

pH för lösningen är cirka 4,7.

Förpackningsinformation

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 200 mg (klar till opaliserande, färglös till gul lösning)

2 styck förfylld spruta, 9286:72, (F)

3 x 2 x 200 milligram förfylld spruta (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

Följande produkter har även parallelldistribuerade förpackningar:
Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 200 mg