

**Certolizumab pegol en artritis reumatoidea severa. Evidencia de la vida real en una cohorte argentina: Logro de objetivos (T2T) a 3 meses y factores predictivos.**

**Certolizumab pegol in severe rheumatoid arthritis: Real-world evidence in an Argentine cohort: Achievement of targets (T2T) at 3 months and predictive factors.**

**Certolizumab pegol na artrite reumatoide severa: Evidência do mundo real em uma coorte argentina: Alcance de objetivos (T2T) em 3 meses e fatores preditivos.**

Rodrigo Garcia Salinas: Reumatólogo, Jefe de la Unidad de Artritis y Espondiloartritis del Hospital Italiano de La Plata, Universidad Nacional de La Plata. Argentina. ORCID: 0000-0002-5928-1092. [gsalinasrodrigo@gmail.com](mailto:gsalinasrodrigo@gmail.com)

Sebastian Magri: Medico Internista - Reumatólogo, Jefe de la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas del Hospital Italiano de La Plata, Universidad Nacional de La Plata. Argentina. ORCID: 0009-0005-5433-2726. [dr.sebastian.magri@gmail.com](mailto:dr.sebastian.magri@gmail.com)

Alvaro Ruta: Medico Internista - Reumatólogo, UGC Reumatología: Hospital Italiano de La Plata, Universidad Nacional de La Plata. Argentina. ORCID: 0009-0009-0637-7785 [alvaroruta@hotmail.com](mailto:alvaroruta@hotmail.com).

### **Abstract:**

**Introducción:** Certolizumab pegol (CTZ) es un agente biológico inhibidor de TNF-alfa, ha demostrado eficacia en el control de la AR. La identificación de factores predictivos para el éxito del tratamiento y la evaluación de su eficacia en un entorno de práctica clínica real son cruciales para la toma de decisiones. **Objetivo:** Evaluar la respuesta CTZ en pacientes con AR en una cohorte de vida real, midiendo la reducción en DAS 28, HAQ, frecuencia de remisión y LDA a los tres meses, identificar factores predictivos y evaluar la reducción en el uso de corticoides. **Métodos:** Estudio observacional prospectivo en la vida real incluyó pacientes mayores de 18 años con AR (ACR/EULAR 2010) que comenzaron CTZ y tuvieron seguimiento a los tres meses. Se registraron datos demográficos, clínicos, comorbilidades, tratamientos y actividad de la enfermedad. **Resultados:** De 2092 pacientes con AR tratados con CTZ entre 2016 y 2021, el 90% tenía mal pronóstico y el 60% alta actividad. De 1673 pacientes seguidos a tres meses, se observó una reducción en DAS 28 (-1.9) y HAQ (-0.63). A los tres meses, el 10.5% alcanzó remisión y el 40% LDA. Factores predictivos para remisión incluyeron edad (OR: 0.97) y DAS 28 (OR: 0.58); para LDA, edad (OR: 0.97), DAS 28 (OR: 0.61), CTZ de primera línea (OR: 1.6) y HAQ (OR: 0.61). Además, hubo una reducción en el uso de glucocorticoides (-3.1 mg prednisona).

Conclusiones: CTZ es efectivo en AR, destacando la selección de pacientes y un enfoque temprano en el tratamiento. Este estudio respalda la eficacia de CTZ.

### **Ingles.**

Introduction: Certolizumab pegol (CTZ) is a tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) inhibitor biological agent that has demonstrated efficacy in controlling rheumatoid arthritis (RA). Identifying predictive factors for treatment success and assessing its effectiveness in a real-world clinical setting are crucial for decision-making. Objective: To evaluate the response to CTZ in patients with RA in a real-world cohort, measuring the reduction in DAS 28, HAQ, frequency of remission, and low disease activity (LDA) at three months, identifying predictive factors, and evaluating the reduction in the use of corticosteroids. Methods: A prospective real-world observational study included patients over 18 years of age with RA (ACR/EULAR 2010 criteria) who initiated CTZ and were followed for three months. Demographic, clinical, comorbidity, treatment, and disease activity data were recorded. Results: Out of 2092 RA patients treated with CTZ between 2016 and 2021, 90% had a poor prognosis, and 60% had high disease activity. Among 1673 patients followed for three months, a reduction in DAS 28 (-1.9) and HAQ (-0.63) was observed. At three months, 10.5% achieved remission, and 40% achieved LDA. Predictive factors for remission included age (OR: 0.97) and DAS 28 (OR: 0.58); for LDA, age (OR: 0.97), DAS 28 (OR: 0.61), first-line CTZ (OR: 1.6), and HAQ (OR: 0.61). Additionally, there was a reduction in the use of glucocorticoids (-3.1 mg prednisone). Conclusions: CTZ is effective in RA, emphasizing patient selection and an early treatment approach. This study supports the efficacy of CTZ.

### **Portugués:**

Introdução: Certolizumab pegol (CTZ) é um agente biológico inibidor do fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) que demonstrou eficácia no controle da artrite reumatoide (AR). A identificação de fatores preditivos para o sucesso do tratamento e a avaliação de sua eficácia em um ambiente clínico do mundo real são cruciais para a tomada de decisões. Objetivo: Avaliar a resposta ao CTZ em pacientes com AR em uma coorte do mundo real, medindo a redução no DAS 28, HAQ, frequência de remissão e baixa atividade da doença (LDA) aos três meses, identificando fatores preditivos e avaliando a redução no uso de corticosteroides.

Métodos: Um estudo observacional prospectivo no mundo real incluiu pacientes com mais de 18 anos de idade com AR (critérios ACR/EULAR 2010) que iniciaram o CTZ e foram acompanhados por três meses. Foram registrados dados demográficos, clínicos, comorbidades, tratamento e atividade da doença. Resultados: Dos 2092 pacientes com AR tratados com CTZ entre 2016 e 2021, 90% tinham um prognóstico ruim e 60% tinham alta atividade da doença. Entre 1673 pacientes acompanhados por três meses, observou-se uma redução no DAS 28 (-1,9) e HAQ (-0,63). Aos três meses, 10,5% alcançaram a remissão e 40% alcançaram a LDA. Fatores preditivos para a remissão incluíram idade (OR: 0,97) e DAS 28 (OR: 0,58); para LDA, idade (OR: 0,97), DAS 28 (OR: 0,61), CTZ de primeira linha (OR: 1,6) e HAQ (OR: 0,61). Além disso, houve uma redução no uso de glucocorticoides (-3,1 mg de prednisona). Conclusões: O CTZ é eficaz na AR, enfatizando a seleção de pacientes e uma abordagem precoce ao tratamento. Este estudo apoia a eficácia do CTZ.

#### **Mensajes Claves:**

- El Certolizumab pegol (CTZ) muestra una reducción significativa en la actividad de la Artritis Reumatoide (AR) después de tres meses de tratamiento.
- La edad, el DAS 28 y el uso de CTZ como primera línea son factores predictivos cruciales para el éxito del tratamiento en pacientes con AR.
- Este estudio refuerza la eficacia de CTZ en pacientes con AR activa, respaldando la noción de que un enfoque temprano y personalizado puede proporcionar resultados positivos en la gestión de la AR.

#### **Palabras Claves:**

Artritis Reumatoidea, Tratamiento al objetivo, anti-TNF, remisión, baja actividad.

#### **Inglés:**

Rheumatoid Arthritis, Treat-to-Target, Anti-TNF, Remission, Low Disease Activity.

#### **Portugués:**

Artrite Reumatoide, Tratar-ao-Alvo, Anti-TNF, Remissão, Baixa Atividade da Doença.

## **Introducción:**

La Artritis Reumatoidea (AR) es una enfermedad autoinmune que afecta a millones de personas en todo el mundo, caracterizada por la inflamación crónica de las articulaciones, lo que puede llevar a daño articular y discapacidad. El tratamiento de la AR se ha beneficiado enormemente de los avances en terapias biológicas, y entre estas los anti-TNF, que son la droga más utilizada ante falla a DMARDsc en AR(1,2).

El certolizumab pegol (CTZ) actúa como un inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), reduce la inflamación y los síntomas asociados. Su principal ingrediente activo es un anticuerpo monoclonal humanizado. El término "pegol" en su nombre se refiere a que el medicamento ha sido modificado químicamente con polietilenglicol (PEG) para aumentar su duración en el cuerpo y reducir la frecuencia de administración(3).

Certolizumab pegol ha sido objeto de varios estudios clínicos en el tratamiento de la Artritis Reumatoide (AR) con el objetivo de evaluar su eficacia y seguridad. El estudio RAPID (entre otros) : evaluó la eficacia en pacientes con AR activa que no habían respondido adecuadamente a terapias previas. Los resultados demostraron que CTZ mejoró significativamente los síntomas de la AR y la función articular en comparación con el placebo y estableció el concepto de "predictibilidad", que se refiere a que si la respuesta se da en los primeros 3 meses, la misma persistirá en el tiempo, concepto establecido en los objetivos del T2T (remisión y LDA)(4-6).

El objetivo de este estudio fue estimar la reducción del DAS 28 y el HAQ junto a las frecuencia de remisión y baja actividad de la enfermedad a los 3 meses en una cohorte de vida real de pacientes con AR que iniciaron tratamiento con CTZ, a su vez analizar los factores predictivos al basal para el logro de dicho objetivo. Adicionalmente evaluar la reducción de corticoides en el mismo periodo de tiempo.

## **Materiales y Métodos:**

Estudio observacional, prospectivo de práctica en vida real, donde se incluyeron pacientes consecutivos  $\geq 18$  años con AR según criterios clasificatorios ACR/EULAR 2010(7), que iniciaron tratamiento con Certolizumab y realizaron una visita de seguimiento a los 3 meses, los datos fueron recabados en el registro BIOARSITE. El registro BIOARSITE es una base de datos prospectiva en la cual se recopilan datos de pacientes que inician tratamiento con Certolizumab pegol en condiciones de vida real. En el mismo se consignaron características sociodemográficas, clínicas, comorbilidades, tratamientos previos y actuales, dosis actual de glucocorticoides (GCO-prednisona). Se determinó la actividad de la enfermedad mediante DAS28, HAQ y dosis de GCO al basal y a los tres meses(8,9).

#### Análisis estadístico:

Se utilizaron estadísticas descriptivas para resumir las características de los pacientes. Las variables continuas se expresaron como medianas y rangos intercuartiles (IQR) o como medias y desviaciones estándar (DE) y las variables categóricas se expresaron como porcentajes. Las comparaciones se realizaron utilizando pruebas paramétricas y no paramétricas. Test de Chi<sup>2</sup> o test exacto de Fischer y prueba de T o Mann Whitney y ANOVA o Kruskal Wallis según la naturaleza de las variables. Los factores predictivos al logro de remisión-LDA a los tres meses se analizaron con regresión logística binaria.

Este estudio observacional fue aprobado por los comité de ética institucionales de cada centro y se llevó a cabo de acuerdo con las normas vigentes: Declaración de Helsinki, la resolución 1480/11 del Consejo de Salud local Ministerio y normativa local aplicable a este tipo de estudios. Se respetó la confidencialidad del paciente de acuerdo con la ley local y se tomó el consentimiento para su publicación.

#### Resultados:

Se enrolaron 2092 pacientes con AR que iniciaron tratamiento con CTZ entre 2016 a 2021, 90% tenían factores de mal pronóstico y el 60% tenían alta actividad, (tabla 1).

Un total 1673 pacientes realizaron una visita de seguimiento a los 3 meses. La reducción del DAS 28 fue de -1.9 (3.8-5.7, p 0.001), la del HAQ -0.63 (1.17-1.8, p 0.001) fig 1. A los 3 meses 10.5% (IC95%:9-12) alcanzaron remisión y 40% (IC95% 38-42) LDA fig 2.

En el análisis multivariado los factores predictivos al basal para el logro de remisión fueron: La edad (OR: 0.97 IC95%: 0.96-0.99  $p: 0.04$ ) y el DAS 28 (OR: 0.58 IC95%: 0.45-0.54  $p:>0.001$ ), y para LDA: La edad (OR: 0.97 IC95%: 0.96-0.99  $p: 0.01$ ), el DAS 28 (OR: 0.61 IC95%: 0.49-0.76  $p:>0.001$ ), CTZ en primera línea (OR: 1.6 IC95%: 1.1-2.4  $p:0.03$ ), HAQ (OR: 0.61 IC95%: 0.44-0.84). La reducción de glucocorticoides a los 3 meses fue (mg de prednisona): -3.1 (5.4-8.5 p 0.001) fig 3.

## Discusión

Este estudio prospectivo en pacientes con Artritis Reumatoide (AR) tratados con Certolizumab (CTZ) proporciona valiosa información sobre los factores predictivos de respuesta terapéutica a los tres meses de seguimiento. Los resultados indican que un porcentaje significativo de pacientes experimentó mejoras sustanciales en la actividad de la enfermedad y la funcionalidad articular después de iniciar el tratamiento con CTZ, aun en presencia de factores de mal pronóstico y falla a otros tratamiento. Estos hallazgos son consistentes con investigaciones previas en los cuales se demuestra la rápida respuesta de CTZ, pudiendo esta respuesta predecir la persistencia de la misma en el tiempo (predictibilidad)(4–6,10,11).

La respuesta en los primeros tres meses son cruciales ya que los estudios pragmáticos basados en el T2T demostraron que la respuesta clínica en este periodo también se asocia a mejoría a largo plazo de la capacidad funcional por HAQ y menos progresión radiográfica(12–14).

Uno de los hallazgos clave de este estudio es que la edad y la actividad de la enfermedad al inicio del tratamiento son factores predictivos importantes para alcanzar la remisión y una baja actividad de la enfermedad. Esto sugiere que los pacientes más jóvenes y aquellos con una enfermedad menos activa al inicio pueden tener una mayor probabilidad de responder positivamente al CTZ. Además, el uso de CTZ como tratamiento de primera línea y la mejoría

en la funcionalidad articular, evaluada mediante el índice de calidad de vida HAQ, también se asociaron con una mayor probabilidad de alcanzar una baja actividad de la enfermedad. Esto nos muestra que estamos ante una población de AR de mejor pronóstico con menos uso de drogas biológicas previas(15,16).

Es importante destacar que, además de los factores mencionados, otros aspectos clínicos y demográficos pueden influir en la respuesta al tratamiento con CTZ. Por lo tanto, es esencial considerar una evaluación integral de los pacientes antes de decidir la terapia más adecuada(17).

La reducción rápida de corticoides es también un factor importante, ya que es ampliamente conocido los efectos adversos de los mismo y, en general, su uso está asociado a mayor frecuencia de infecciones severas y oportunistas(18,19).

Este estudio tiene limitaciones, incluyendo su diseño observacional y la falta de un grupo de control, lo que podría sesgar los resultados. Sin embargo, los resultados sugieren la importancia de una evaluación cuidadosa de la edad, la actividad de la enfermedad y la funcionalidad articular al seleccionar a los pacientes candidatos para el tratamiento con CTZ en la AR.

En conclusión, el uso de CTZ en nuestra cohorte de pacientes con AR y factores de mal pronóstico demostró una reducción significativa y rápida (3 meses) de la actividad de la enfermedad y mejoría del HAQ. Los factores predictivos al inicio del tratamiento para reemisión y LDA fueron la actividad baja al inicio, menor edad, menor HAQ y el uso CTZ en primera línea. CTZ demostró una rápida reducción de corticoides.

#### Referencias:

1. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis. JAMA. 2018 Oct 2;320(13).
2. Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, Kerschbaumer A, Sepriano A, Aletaha D, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. Ann Rheum Dis. 2022 Nov 10;
3. Radner H, Aletaha D. Anti-TNF in rheumatoid arthritis: an overview. Wien Med Wochenschr. 2015 Jan;165(1–2):3–9.

4. Keystone E, Landewé R, van Vollenhoven R, Combe B, Strand V, Mease P, et al. Long-term safety and efficacy of certolizumab pegol in combination with methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: 5-year results from the RAPID 1 trial and open-label extension. *Ann Rheum Dis*. 2014 Dec;73(12):2094–100.
5. Smolen J, Landewé RB, Mease P, Brzezicki J, Mason D, Luijckens K, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):797–804.
6. Fleischmann R, Vencovsky J, van Vollenhoven RF, Borenstein D, Box J, Coteur G, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD study. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun 1;68(6):805–11.
7. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis and Rheumatism*. 2010.
8. van Riel PLCM, Renskers L. The Disease Activity Score (DAS) and the Disease Activity Score using 28 joint counts (DAS28) in the management of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(5 Suppl 101):S40–4.
9. Citera G, Arriola MS, Maldonado-Cocco JA, Rosemffet MG, Sánchez MM, Goñi MA, et al. Validation and crosscultural adaptation of an Argentine Spanish version of the Health Assessment Questionnaire disability index. *Journal of Clinical Rheumatology*. 2004;
10. Weinblatt ME, Fleischmann R, van Vollenhoven RF, Emery P, Huizinga TWJ, Cutolo M, et al. Twenty-eight-week results from the REALISTIC phase IIIb randomized trial: efficacy, safety and predictability of response to certolizumab pegol in a diverse rheumatoid arthritis population. *Arthritis Res Ther*. 2015 Nov 15;17:325.
11. Sarzi-Puttini P, Filippucci E, Adami S, Meroni PL, Batticciotto A, Idolazzi L, et al. Clinical, Ultrasound, and Predictability Outcomes Following Certolizumab Pegol Treatment (with Methotrexate) in Patients with Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis: 52-Week Results from the CZP-SPEED Study. *Adv Ther*. 2018 Aug;35(8):1153–68.
12. Aletaha D, Funovits J, Keystone EC, Smolen JS. Disease activity early in the course of treatment predicts response to therapy after one year in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum*. 2007 Oct;56(10):3226–35.
13. Vermeer M, Kuper HH, Bernelot Moens HJ, Hoekstra M, Posthumus MD, van Riel PLCM, et al. Adherence to a treat-to-target strategy in early rheumatoid arthritis: results of the DREAM remission induction cohort. *Arthritis Res Ther*. 2012 Nov 23;14(6):R254.
14. Vermeer M, Kuper HH, Moens HJB, Drossaers-Bakker KW, van der Bijl AE, van Riel PLCM, et al. Sustained beneficial effects of a protocolized treat-to-target strategy in very early rheumatoid arthritis: three-year results of the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring remission induction cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Aug;65(8):1219–26.
15. Saraux A, Flipo RM, Fagnani F, Massol J, Cukierman G, Joubert JM, et al. Early non-response to certolizumab pegol in rheumatoid arthritis predicts failure to achieve low disease activity at 1 year: data from a prospective observational study. *RMD Open*. 2020 Jan;6(1).
16. Luo Y, Chalkou K, Yamada R, Funada S, Salanti G, Furukawa TA. Predicting the treatment response of certolizumab for individual adult patients with rheumatoid

arthritis: protocol for an individual participant data meta-analysis. *Syst Rev.* 2020 Jun 12;9(1):140.

17. Soriano ER, Dellepiane A, Salvatierra G, Benítez CA, Salinas RG, Baruzzo C. Certolizumab pegol in a heterogeneous population of patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis. *Future Sci OA.* 2018 Apr;4(4):FSO289.
18. Winthrop KL. Infections and biologic therapy in rheumatoid arthritis: our changing understanding of risk and prevention. *Rheum Dis Clin North Am.* 2012 Nov;38(4):727–45.
19. Garcia Salinas RN, Lázaro MA, Scarafia S, Cusa A, Martire M V, Capozzi N, et al. Performance of the RABBIT infection risk score in an Argentinian rheumatoid arthritis cohort. *Clin Rheumatol.* 2021 Feb;40(2):513–9.

Tabla 1: Características basales de los pacientes incluidos.

<b>Características % basales</b>	<b>AR Certolizumab (n 2092)</b>
Mujeres %	79
TBQ %	27
Seropositivos %	90
Erosiva %	70
EPI %	7
HTA %	35
Diabetes %	9
ACV %	0.6
IAM %	2
MACE %	2.6
Corticoides %	67
DMARc %	90
MTX %	77
CTZ en 1 línea %	62
Falla a 1 DMARDb o td %	31
Falla a 1 anti-TNF %	33
DAS 28 alta actividad %	58
<b>Caractaresticas (DS)</b>	
Edad al inicio (años)	55 (14)
Peso Kg	71 (13)
Evolución AR meses (RIC)	86 (42-156)
Dosis de Corticoides (Pred)DS	7.8 (4)
NAD	10.4 (5.4)
NAI	8.1 (4.8)
PCR mg/l (RIC)	12 (7-26)
ERS mm/hr	48 (20.3)
VAS pte (mm) (RIC)	50 (8-70)
VAS med (mm) (RIC)	60 (50-80)
HAQ (DS)	1.7 (0.7)
DAS 28 (DS)	5.7 (1)
FR titulo (DS)	147 (76-320)
ACPA titulo (DS)	200 (78-320)

Figura 1: Cambio de DAS 28 y HAQ del basal a los 3 meses.

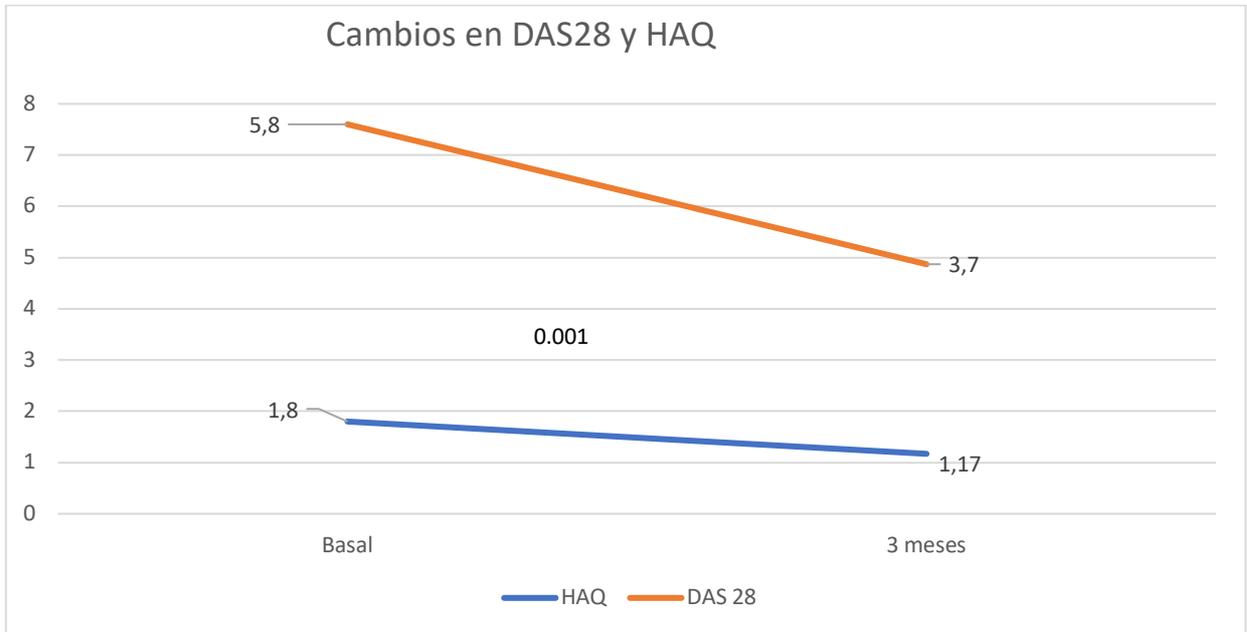


Figura 2: Frecuencia de DAS28 remisión y LDA.



Figura 3 Cambio en la dosis de corticoides.

