

Indikationserweiterung für Certolizumab Pegol

Neue Option bei Plaque-Psoriasis

Das bereits seit längerem zur Therapie der rheumatoiden Arthritis, der axialen Spondyloarthritis und der Psoriasis-Arthritis zugelassene Certolizumab Pegol (CZP) kann seit kurzem in der Europäischen Union auch für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (PSO) eingesetzt werden, die für eine systemische Therapie infrage kommen. Damit ist erstmals ein Fc-Fragment-freier, pegylierter Antikörper (pegTNFi) für die Therapie von Patienten mit PSO verfügbar.

■ Mit Certolizumab Pegol (CZP; Cimzia®) steht seit Juni 2018 eine neue medikamentöse Therapie für Patienten mit Plaque-Psoriasis (PSO) zur Verfügung. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 400 mg (verabreicht in 2 subkutanen Injektionen zu je 200 mg) in Woche 0, 2 und 4. Nach Erhalt der Anfangsdosis beträgt die Erhaltungsdosis bei erwachsenen Patienten mit Plaque-Psoriasis 200 mg alle 2 Wochen. Bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen kann eine Dosis von 400 mg alle 2 Wochen erwogen werden [1].

Pegylierung: Lange Halbwertszeit, geringe Immunogenität

CZP ist ein rekombinantes humanisiertes Antikörper-Fab'-Fragment gegen Tumornekrosefaktor (TNF)- α , das in *Escherichia coli* exprimiert und kovalent mit Polyethylenglykol (PEG) konjugiert wird (pegTNFi). Anders als konventionelle Antikörper besitzt CZP kein Fc-Fragment, sondern besteht ausschließlich aus dem pegylierten Fab'-Fragment (Abb. 1). Da es pegyliert ist, wird CZP verzögert aus dem Blutkreislauf eliminiert, unterliegt einer geringeren Clearance und Proteolyse und ist weniger immunogen [1].

Durch die Pegylierung verlängert sich die terminale Plasmaeliminationshalbwertszeit des Fab'-Fragments. Die Halbwertszeit der terminalen Eliminationsphase ($t_{1/2}$) beträgt

für alle untersuchten Dosierungen etwa 14 Tage. Das Fab'-Fragment wird als Proteinverbindung vermutlich durch Proteolyse zu Peptiden und Aminosäuren abgebaut [1]. Die dekonjugierte PEG-Komponente wird rasch aus dem Plasma ausgeschieden und in einem unbekanntem Ausmaß über die Nieren eliminiert [1].

CZP neutralisiert dosisabhängig sowohl membranassoziertes als auch lösliches TNF- α und hemmt somit dessen Funktion als wichtiger Entzündungsmediator. Werden humane Monozyten mit CZP inkubiert, wird dosisabhängig die Lipopolysaccharid-induzierte Produktion von TNF- α und Interleukin (IL)-1 β gehemmt. Da die Fc-Region des Antikörpers fehlt, induziert CZP in vitro weder eine komplementabhängige noch eine antikörperbedingte, zellvermittelte Zytotoxizität [1].

Hohe Krankheitslast – hoher medizinischer Bedarf

Die Prävalenz der Psoriasis beträgt in den westlichen Industrienationen etwa 1,5–2 % [2]. Ungefähr 80 % davon sind an einer Psoriasis vulgaris (PSO) erkrankt [2]. Deren Prävalenz beträgt in Deutschland ca. 2,1 %; somit sind in Deutschland etwa 2,0 Millionen Menschen betroffen [2]. Bei etwa 20 % der Patienten entzünden sich zusätzlich die Gelenke und es liegt eine Psoriasis-Arthritis (PsA) vor [2–4].

Weitere häufige Komorbiditäten sind chronisch-entzündliche Darmkrankungen, metabolische Stoffwechselstörungen, Diabetes, Adipositas und arterielle Hypertonie [2]. Beobachtet werden außerdem ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Folgeerkrankungen wie Myokardinfarkt und Schlaganfall. Auch psychische Störungen (Affektstörungen, Depression) scheinen mit der Psoriasis vermehrt einherzugehen [2]. Eine frühzeitige Diagnose und Therapie ist auch deshalb für eine langfristig gute Prognose der Patienten entscheidend.

Die PSO kann die Lebensqualität der Patienten erheblich beeinträchtigen [5, 6]. Da die Hautläsionen häufig gut sichtbar sind, fühlen sich viele durch die Psoriasis stigmatisiert und sozial ausgegrenzt [7]. Depressionen werden bei zahlreichen Patienten mit Psoriasis beobachtet [8]. Die WHO hat die Psoriasis 2014

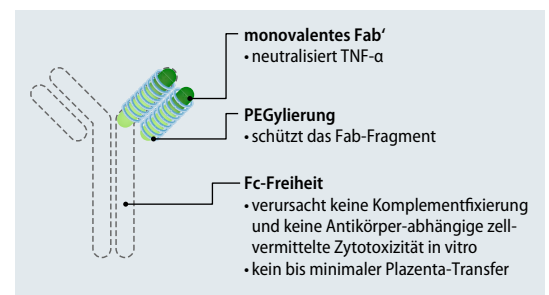


Abb. 1: Strukturelle Besonderheiten von Certolizumab Pegol; die klinische Relevanz der In-vitro Ergebnisse ist nicht bekannt (Quellen: © UCB Pharma GmbH, [1, 17])

auf die Liste der besonders versorgungsrelevanten, nicht ansteckenden Krankheiten gesetzt [9].

**Therapieziel
Erscheinungsfreiheit**

Das grundsätzliche Ziel jeder Psoriasis-Therapie ist die Erscheinungsfreiheit, also die vollständige Abwesenheit von kutanen Symptomen. Auch die häufigen Begleiterkrankungen der PSO müssen erkannt und behandelt werden [2, 9]. Weltweit besteht ein hoher Bedarf der Patienten mit PSO an Remission der Hautläsionen und einer Minderung der psychosozialen Belastungen durch die Erkrankung, was sich u.a. bei der Befragung von Patienten in einer deutschen Gesundheitsstudie zeigte [9, 10].

Bevor die Biologika zur Therapie der Psoriasis eingeführt wurden, beschränkten sich die Therapieoptionen im Wesentlichen auf topische Therapien, den Einsatz von UV-Licht und – in schwereren Fällen – der systemischen Anwendung von Fumarsäureestern, Ciclosporin, Methotrexat oder Vitamin-A-Präparaten.

Mit CZP wurde nun ein weiteres Biologikum zur Behandlung der PSO zugelassen, das bereits bei der Therapie der RA, der axialen Spondylarthrititis und der PsA eingesetzt wird. Die Zulassung in der Indikation

PSO beruht auf den Daten der Phase-III-Studien CIMPASI-1, CIMPASI-2 und CIMPACT [11, 13].

Studien CIMPASI-1- und -2

In den Studien CIMPASI-1 und -2 wurde CZP mit Placebo verglichen und dabei Wirksamkeit und Verträglichkeit beurteilt. An den Studien nahmen ≥18 Jahre alte Patienten mit mittelschwerer bis schwerer PSO teil, die für eine Phototherapie oder systemische Therapie geeignet und seit ≥6 Monaten erkrankt waren. Weitere Einschlusskriterien waren ein PASI (Psoriasis Area and Severity Index) von ≥12, ein Hautbefall (Body Surface Area = BSA) ≥10 % und ein Wert ≥3 auf einer 5-stufigen Skala des PGA (Physician's Global Assessment) [11].

Die Patienten erhielten randomisiert im Verhältnis 2:2:1 entweder

- CZP 400 mg alle 2 Wochen (Q2W),
- CZP 200 mg Q2W mit einer Anfangsdosis von 400 mg in den Wochen 0, 2 und 4
- oder Placebo Q2W.

Patienten mit einer ≥50 %igen Reduktion des PASI (PASI50-Ansprechen) in Woche 16 wurden bis Woche 48 verblindet weiterbehandelt, die Patienten des Placebo-Arms jedoch nicht in der Analyse der Erhaltungsperiode berücksichtigt. Ko-primäre Endpunkte waren das PASI75-

Ansprechen und der Anteil der Patienten mit einem PGA-Wert von 0/1 (erscheinungsfrei, nahezu erscheinungsfrei und um ≥2 Stufen verbessert) in Woche 16. Als sekundäre Endpunkte wurden erhoben: der Anteil von Patienten mit PASI90-Ansprechen in Woche 16, mit einem PGA-Wert von 0/1 und mit einem bis Woche 48 erreichten PASI75-Ansprechen [11].

Nach 16 Wochen wurde in beiden CIMPASI-Studien unter CZP 400 mg Q2W und CZP 200 mg Q2W für das PASI75-Ansprechen, den PGA-Wert 0/1 und das PASI90-Ansprechen ein jeweils signifikant höherer Wert als in der Placebo-Gruppe registriert (p<0,0001). Die gepoolten PASI75-Ansprechraten aus beiden Studien betragen nach 16 Wochen 82,0 % (CZP 400 mg Q2W), 76,7 % (CZP 200 mg Q2W) und 9,9 % (Placebo) (Abb. 2) [11].

Die in Woche 16 mit den beiden CZP-Dosierungen von 400 mg und 200 mg (jeweils Q2W verabreicht) erreichten Ansprechraten hielten bis Woche 48 an:

- Patienten mit PASI75: 83,6 % und 70,7 % (gepoolte Daten),
- Patienten mit PASI90: 60,2 % und 42,8 % (CIMPASI-1); 62,0 % und 59,6 % (CIMPASI-2)
- Patienten mit PGA-Wert 0/1: 69,5 % und 52,7 % (CIMPASI-1); 66,6 % und 72,6 % (CIMPASI-2) [11].

Die aktuelle Datenauswertung von Reich et al. bestätigte, dass ein in Woche 16 erreichtes PASI75-Ansprechen bis Woche 48 erhalten bleibt (Abb. 3) [12].

Die Anzahl der unerwünschten bzw. schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse pro 100 Patientenjahre (PJ) bis zur Woche 16 betrug in der Studie CIMPASI-1 unter der 400-mg-Dosierung 375,9/19,0 und unter der 200-mg-Dosierung 292,3/6,9 (Placebo: 279,1/6,8). In CIMPASI-2 lagen die Werte bei 308,7/7,4 und 405,7/15,3 unter den beiden CZP-Dosierungen (Placebo: 388,9/0) [11].

Literatur:

1. Fachinformationen Cimzia®, Stand: Juni 2018
2. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-001I_S3_Therapie_PSORiasis-vulgaris_2017-12.pdf (letzter Aufruf: 9. Juni 2018)
3. Gladman DD et al., Ann Rheum Dis 2005, 64: ii14–ii17
4. Henes JC et al., Rheumatol Int 2014, 34:227–234
5. Böhm D et al., J Eur Acad Dermatol Venereol 2013, 27:220–226
6. Warren RB et al., Br J Dermatol 2011, 164 (Suppl 1): 1–14
7. Sampogna F et al., Acta Derm Venereol 2012, 92: 299–303
8. Misery L, Ann Dermatol Venereol 2012, 139 (Suppl 2): S53–S57
9. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204417/9789241565189-ger.pdf?sequence=11>. (letzter Aufruf: 9. Juni 2018)
10. Blome C et al., Arch Dermatol Res 2016, 308:69–78
11. Gottlieb AB et al., J Am Acad Dermatol 2018, 79: 302–314.e6
12. Reich K et al., IFPA 2018, 5th World Psoriasis & Psoriatic Arthritis Conference, Stockholm, Schweden, Poster 057

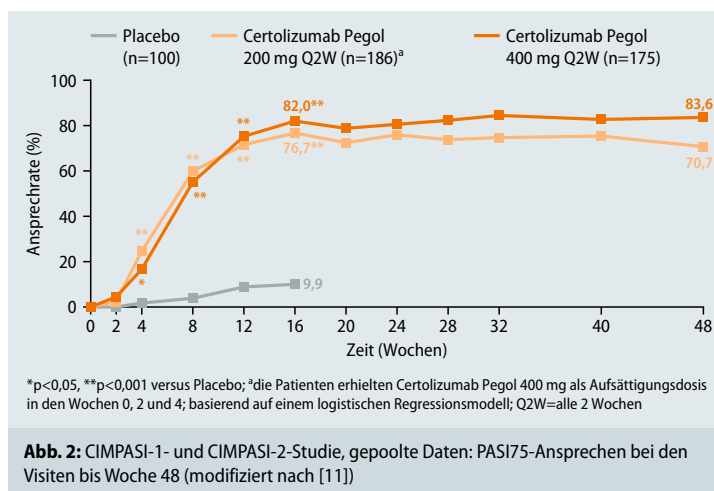


Abb. 2: CIMPASI-1- und CIMPASI-2-Studie, gepoolte Daten: PASI75-Ansprechen bei den Visiten bis Woche 48 (modifiziert nach [11])

In Woche 48 betragen die Werte für die unerwünschten bzw. die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in der Studie CIMPASI-1 für 200 mg CZP Q2W bzw. 400 mg CZP Q2W 257,6/10,4 bzw. 218,3/5,3; und in CIMPASI-2 betragen sie 277,5/7,5 bzw. 236,0/9,7.

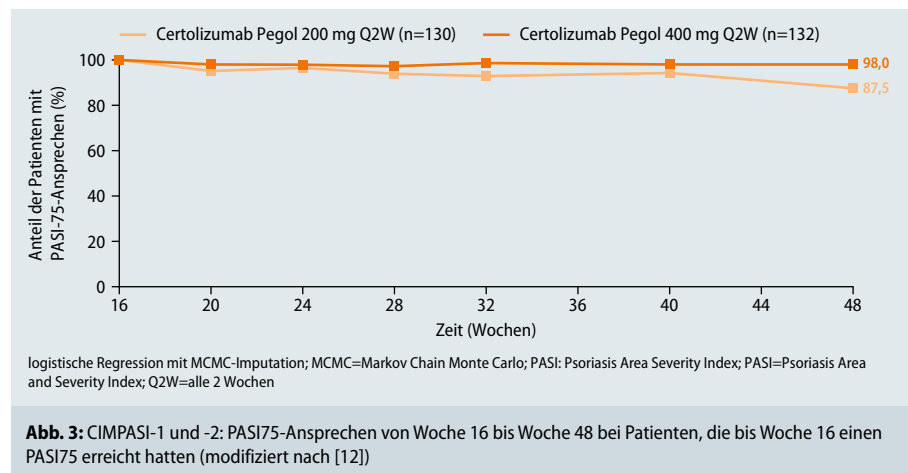
Die Inzidenz von Infektionen pro 100 PJ lag zu Woche 48 in CIMPASI-1 bei 115,9 und 102,5 und in CIMPASI-2 bei 111,2 und 98,1. Jeweils eine schwerwiegende Infektion im 400-mg-Arm wurde in beiden Studien beobachtet. Zudem wurde ein Todesfall durch einen Verkehrsunfall in CIMPASI-1 dokumentiert [11]. Die Therapie mit CZP war in beiden Dosierungen im Vergleich zu Placebo mit deutlichen und klinisch relevanten Besserungen bei moderater bis schwerer Psoriasis verbunden, wie die Autoren schlussfolgern [11]. Das Ansprechen auf Certolizumab Pegol habe bis zur Woche 48 angehalten und sei unter der höheren Dosis ausgeprägter gewesen. Das Sicherheitsprofil deckte sich mit dem der Substanzklasse [11].

CIMPACT-Studie

In der Studie CIMPACT erhielten die Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis randomisiert im Verhältnis 3:3:1:3 zunächst

- entweder CZP 400 mg Q2W
- oder CZP 200 mg Q2W mit einer Anfangsdosis von 400 mg in den Wochen 0, 2 und 4 oder Placebo Q2W über 16 Wochen
- oder Etanercept (ETN) 50 mg zweimal wöchentlich über 12 Wochen [13].

In Woche 16 wurden Patienten, die unter CZP ein PASI75-Ansprechen erreicht hatten, erneut randomisiert und erhielten dann entweder 200 mg oder 400 mg CZP Q2W oder aber in einem dritten Arm Placebo Q2W. Primärer Endpunkt der CIMPACT-Studie war die PASI75-Ansprechrates in Woche 12. Als sekun-



däre Endpunkte wurden die Ansprechrates PASI75, PASI90 und PGA-Wert 0/1 in Woche 16 erhoben sowie die PASI75-Ansprechrates in Woche 48 [13].

Anhaltendes Ansprechen

Ein PASI75-Ansprechen in Woche 12 erreichten unter 400 mg CZP 66,7 %, unter 200 mg CZP 61,3 % und im Placebo-Arm 5,0 % der Patienten (primärer Endpunkt). Signifikant mehr Patienten erreichten unter 400 mg CZP ein PASI75-Ansprechen als unter ETN. In Woche 16 zeigten mit 74,7 % und 68,2 % unter den beiden CZP-Dosierungen signifikant mehr Patienten ein PASI75-Ansprechen als unter Placebo (3,8 %; $p < 0,0001$), ebenso wurde häufiger ein PGA-Wert von 0/1 erreicht (58,4 % und 48,3 % versus 3,4 %; $p < 0,0001$) und auch das PASI90-Ansprechen trat unter CZP häufiger ein (49,1 % und 39,8 % versus 0,3 %; $p < 0,0001$) [13].

Die Anzahl unerwünschter bzw. schwerwiegender unerwünschter Ereignisse pro 100 PJ bis zur Woche 12 lag bei 309,2/10,6 (400 mg CZP) bzw. 299,5/2,7 (200 mg CZP) versus 393,3/41,0 unter Placebo. Bis Woche 48 beliefen sich die Inzidenzraten auf 201,3/11,3 und 214,0/7,7 unter den beiden CZP-Dosierungen. In den beiden CZP-Armen tra-

ten 79,7/2,9 und 93,8/1,9 (schwerwiegende) Infektionen auf.

Unter der Therapie mit CZP besserte sich bei Patienten mit PSO bis Woche 16 das Beschwerdebild im Vergleich zu Placebo, so die Autoren [13]. Bei Patienten mit einem bis Woche 16 erreichten PASI75-Ansprechen sei dieses bis zur Woche 48 erhalten geblieben. Unerwünschte Ereignisse seien konsistent zu dem bekannten Sicherheitsprofil anderer Anti-TNF α -Therapien [13].

Auch bei vorbehandelten Patienten effektiv

Den gepoolten Daten aus CIMPASI-1 und -2 zufolge ist die Therapie mit CZP auch bei bereits mit TNF-Blockern vorbehandelten Patienten mit PSO wirksam [11]: In Woche 48 wurde bei den mit einer Anti-TNF-Therapie vorbehandelten Patienten mit 400 mg CZP Q2W eine PASI75-Ansprechrates von 66,7 % erreicht; bei nicht vorbehandelten Patienten waren es 75,0 %. Unter den Patienten, die 200 mg CZP Q2W erhielten, zeigten 61,4 % der vorbehandelten und 63,4 % der nicht anti-TNF-vorbehandelten Patienten ein PASI75-Ansprechen.

Einen PGA-Wert von 0/1 hatten 53,8 % und 59,6 % der mit 400 mg CZP Q2W behandelten Patienten so-

13. Lebwohl M et al., J Am Acad Dermatol 2018, 79:266-276.e5
 14. Blauvelt A et al., 76th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology 2018 San Diego, USA, Poster
 15. van der Heijde D et al., RMD Open 2018, 4: e000582
 16. Mease PJ et al., Ann Rheum Dis 2014, 73:48-55
 17. Mariette X et al., Ann Rheum Dis 2018, 77: 228-233
 18. Clowse ME et al., Ann Rheum Dis 2017, 76: 1890-1896

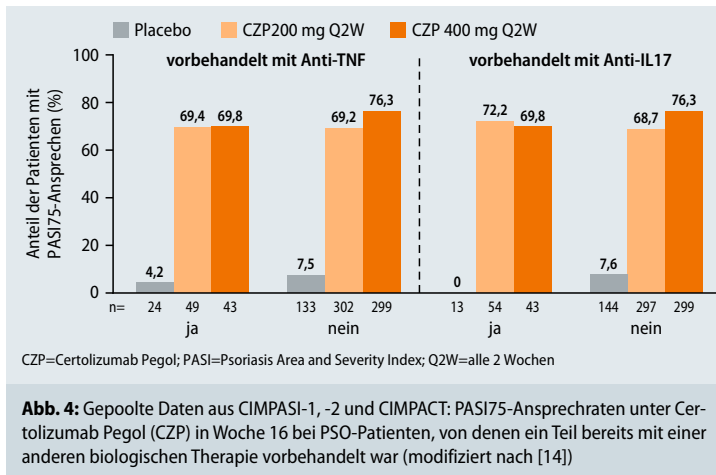


Abb. 4: Gepoolte Daten aus CIMPASI-1, -2 und CIMPACT: PASI75-Ansprechraten unter Certolizumab Pegol (CZP) in Woche 16 bei PSO-Patienten, von denen ein Teil bereits mit einer anderen biologischen Therapie vorbehandelt war (modifiziert nach [14])

wie 50,0 % und 53,5 % unter der niedrigeren Dosierung [11]. Die biologische Aktivität von CZP sei bei bereits vorbehandelten Patienten somit nicht niedriger, stellten die Autoren fest.

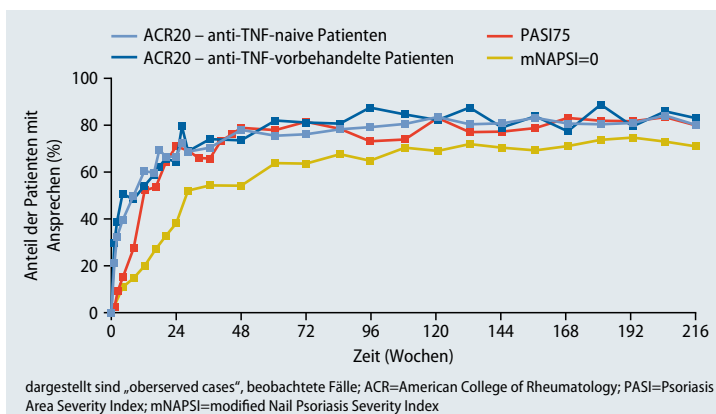
Dies bestätigte sich in einer gepoolten Subgruppenanalyse: Blauvelt et al. werteten die Daten von PSO-Patienten (n=850) aus drei Phase-III-Studien aus (CIMPASI-1 und -2, CIMPACT), um die Wirksamkeit von CZP bis zur Woche 16 zu ermitteln [14] (Abb. 4). Mit beiden CZP-Dosierungen wurde ein klinisch aussagekräftiges PASI75-Ansprechen erreicht, sowohl bei den Patienten mit

als auch bei denen ohne vorherige biologische Therapie.

Dies entspricht dem, was schon bei Patienten mit PsA beobachtet wurde: Haut- und Gelenksymptome sprachen unabhängig von einer Vorbehandlung mit einem TNF α -Blocker auf CZP an [15]. Die bei anti-TNF-vorbehandelten und -naiven Patienten erzielten ACR20-Ansprechraten waren vergleichbar (Abb. 5).

Patienten mit PsA: Langzeitwirksamkeit belegt

Bei Patienten mit PsA linderte CZP in der Studie RAPID-PsA Gelenksymptome, psoriatische Hautverän-



dargestellt sind „observed cases“, beobachtete Fälle; ACR=American College of Rheumatology; PASI=Psoriasis Area Severity Index; mNAPSI=modified Nail Psoriasis Severity Index

Abb. 5: Rapid-PsA-Studie bei Patienten mit PsA (n=409 randomisiert): Entwicklung von PASI75- und ACR20-Ansprechen sowie Anteil der Patienten mit mNAPSI-Wert 0 unter Certolizumab Pegol (200 mg oder 400 mg Q2W) über 4 Jahre (modifiziert nach [15])

derungen und extraartikuläre Manifestationen [16]. Dieser Therapieeffekt hielt lange an [15]. Nach vier Jahren waren Enthesitis, Daktylitis und Nagelpsoriasis bei 71 %, 81 % bzw. 65 % (observed cases, OC) der Patienten komplett beseitigt. Bis Woche 48 hatten 60,4 % der Patienten im Disease Activity Index für Psoriatic Arthritis (DAPSA) eine niedrige Krankheitsaktivität oder Remission erreicht, in Woche 216 lag dieser Anteil bei 66,3 % (non responder imputation, NRI). Die PASI75-Ansprechraten lag in Woche 48 bei 78,7 % und erreichte 79,6 % bis zur Woche 216 (OC; Abb. 5). Ein NAPSII-Wert von 0 wurde bis zur Woche 216 bei 71,2 % der Patienten erreicht.

Frauen im gebärfähigen Alter: pharmakokinetische Studien

Für Certolizumab Pegol liegen evidenzbasierte pharmakokinetische Studien vor, die den Übergang in die Plazenta bzw. Muttermilch untersucht haben [17, 18].

Die Plazentagängigkeit des Anti-TNF α -Antikörpers wurde in der prospektiven CRIB-Studie bei 16 Frauen untersucht, die während der Schwangerschaft mit CZP (200 mg Q2W oder 400 mg alle 4 Wochen [Q4W]) behandelt wurden [17]. Die Plasmaspiegel lagen bei 13 von 14 auswertbaren Neugeborenen unter der Nachweisgrenze [17]. In Woche 4 und 8 waren alle Plasmakonzentrationen der Säuglinge unter der Nachweisgrenze [17].

In der CRADLE-Studie wurde die Muttermilch von 17 stillenden Frauen untersucht, die mit CZP behandelt wurden (16 Frauen: 200 mg Q2W; 1 Frau: 400 mg Q4W) [17]. Dabei wurde ein minimaler Transfer von CZP vom Plasma in die Muttermilch beobachtet.

Impressum
 Pharmawissen aktuell
 450264 in:
 Der Deutsche Dermatologe
 9/2018
 Der Hautarzt 9/2018
 Literaturarbeit
 „Indikationserweiterung für Certolizumab Pegol: Neue Option bei Plaque-Psoriasis“
 Berichterstattung:
 Dr. Silke Wedekind, Frankfurt/M.
 Redaktion: Sabine Jost
 Leitung Corporate Publishing: Ulrike Hafner (verantwortlich)
 Springer Medizin Verlag GmbH
 Heidelberger Platz 3
 14197 Berlin
 Geschäftsführer:
 Joachim Krieger, Fabian Kaufmann
 Die Springer Medizin Verlag GmbH ist Teil der Fachverlagsgruppe Springer Nature.
 © Springer Medizin Verlag GmbH
 Druck: Druckpress GmbH, Leimen
 Mit freundlicher Unterstützung der UCB Pharma GmbH, Monheim
 Die Herausgeber der Zeitschrift übernehmen keine Verantwortung für diese Beilage.