

Certolizumab pegol

Jan Strojil¹, Hana Ciferská²

¹Ústav farmakologie, LF UP v Olomouci

²3. interní klinika FN Olomouc a LF UP v Olomouci

Certolizumab pegol je humanizovaný anti-TNF α Fab' fragment s dvěma konjugovanými molekulami PEG, které prodlužují jeho biologický poločas. V současné době je v EU registrován pro léčbu revmatoidní artritidy, kde v řadě studií prokázal rychlý a trvalý účinek jak v kombinaci s metotrexátem, tak v monoterapii. V USA a dalších zemích je schválena i indikace v léčbě Crohnovy choroby, kde jsou účinky také srovnatelné s ostatními anti-TNF α léky, přestože přímé srovnání zatím chybí. Certolizumab pegol se podává subkutánní injekcí jednou za 2–4 týdny, je dobře snášen s minimem reakcí v místě injekce. Certolizumab pegol je v léčbě RA schválen v monoterapii, v závislosti na nastavení farmaekonomických parametrů má i potenciál stát se preferovanou látkou ve své farmakoterapeutické skupině. Je možné, že se jeho indikace v budoucnu dále rozšíří.

Klíčová slova: certolizumab pegol, revmatoidní artritida, Crohnova choroba, anti-TNF α , biologická léčba.

Certolizumab pegol

Certolizumab pegol is a humanized anti-TNF α Fab' fragment with two conjugated PEG molecules which extend its half-life significantly. In the EU, it is currently authorized for use in rheumatoid arthritis, where it has demonstrated rapid and sustained effect both in combination with methotrexate and in monotherapy. In the US and some other countries it is also authorized for use in Crohn's disease where its effects are also comparable with other anti-TNF α drugs, even though direct comparison is still lacking. Certolizumab pegol is administered by subcutaneous injection once in 2–4 weeks; it is well tolerated with minimum injection site reactions. Certolizumab pegol is approved in monotherapy; depending on how the pharmacoeconomic parameters will be set, it's has the potential to become the preferred choice in it's pharmacotherapeutic group. It's indications may broaden in the future.

Key words: certolizumab pegol, rheumatoid arthritis, Crohn's disease, anti-TNF α , biologic therapy.

Klin Farmakol Farm 2010; 24(3): 155–160

Registrován v říjnu roku 2009, certolizumab pegol (Cimzia® 200 mg inj sol, UCB Pharma, Belgie) představuje nejnovější přírůstek do skupiny inhibitorů tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF α). Přidává se tak k infliximabu (Remicade®, chimérická lidská-myší protilátka proti TNF α), adalimumabu (Humira®, plně humánní monoklonální protilátka proti TNF α), etanerceptu (Enbrel®, fúzní protein receptoru TNFR2 a IgFc) a ve stejné době registrovanému golimumabu (Simponi®, plně humánní protilátka proti TNF α).

Mechanismus účinku a kinetika

TNF α je zánětlivý cytokin zapojený do patogeneze různých autoimunitních chorob, včetně revmatoidní artritidy (RA) a Crohnovy choroby (CD), jeho zvýšené hladiny jsou nacházeny v záněcené tkáni (1).

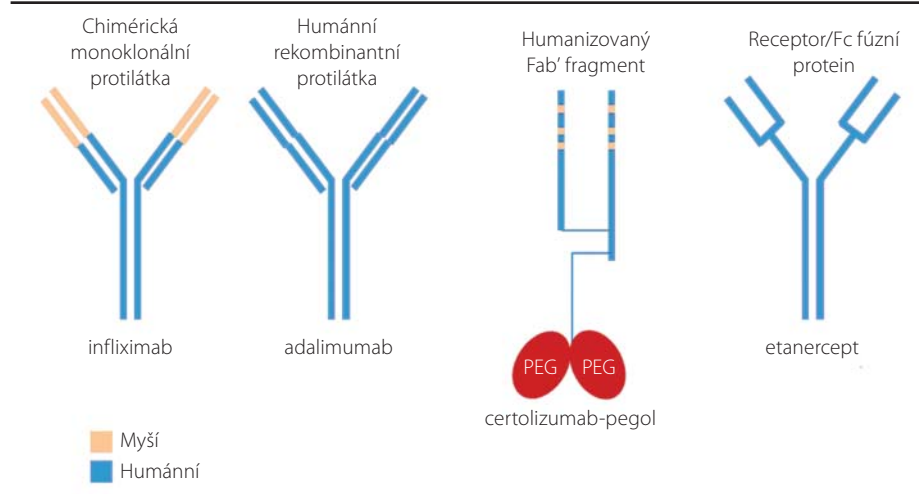
Certolizumab pegol (CZP) je rekombinantní humanizovaný antigen vázající fragment (Fab') specifický pro lidský TNF α vyráběný za použití kmene *E. coli*. Fragment je konjugovaný na dvě molekuly polyetylen glykolu (PEG) o molekulové hmotnosti přibližně 40 kDa, čímž je výrazně prodloužen jeho plazmatický poločas (2). Stejně jako ostatní anti TNF α protilátky i certolizumab pegol neutralizuje membránové a solubilní molekuly

TNF α , ale na rozdíl od nich díky chybějícímu Fc fragmentu nefixuje komplement a *in vitro* neaktivuje na protilátkách závislou buněčnou cytotoxicitu (3). Vazba PEG molekul je provedena cysteinovým můstkem tak, aby nebyla ovlivněna schopnost Fab' fragmentu vázat cílovou molekulu.

Certolizumab, infliximab a adalimumab mají zřejmě podobnou klinickou účinnost a srovnání mechanismu jejich účinku umožnilo podrobnější náhled na to, který z účinků anti-TNF α terapie je pro úspěch léčby základ-

ní. Všechny látky účinně inhibují biologickou aktivitu sTNF, který zřejmě hraje v patogenezi zásadní roli. Tato inhibice samotná však nevysvětluje celý klinický účinek, protože např. etanercept ve studiích léčby Crohnovy choroby selhal (5). Svou roli zřejmě hraje TNF α exprimovaný na membráně buněk (mTNF), který je schopen se vázat na TNF α receptory na jiných buňkách a tyto aktivovat. Méně výrazná vazba etanerceptu na mTNF α může vysvětlovat jeho rozdílnou účinnost ve srovnání s ostatními protilátkami.

Obrázek 1. Rozdíly ve struktuře anti-TNF α látek. Upraveno dle (4)



Certolizumab pegol nevedl k na komplementu závislé cytotoxicitě (CDC) a na protilátkách závislé buněčné cytotoxicitě (ADCC), což je možno připsat na vrub chybění Fc regionu v molekule. Zdá se tedy, že buněčná deplece prostřednictvím CDC a/nebo ADCC není nutnou podmínkou účinnosti. Stejně tak nedochází při podání certolizumabu pegolu k žádnému zásadnímu zvýšení míry apoptózy monocytů či lymfocytů, což je jeden z možných mechanismů účinku infliximabu a adalimumabu. Je nicméně nutné pamatovat, že se jedná o výsledky *in vitro* a schopnost certolizumabu navodit apoptózu buněk lamina propria může být *in vivo* odlišná, existují důkazy, že tyto buňky jsou citlivější k apoptóze navozené infliximabem (6). Je možné, že přes svou vazbu na mTNF, certolizumab pegol vede k aktivaci odlišné intracelulární signalizační kaskády a jeho účinky jsou tak odlišné od ostatních TNFa inhibitorů (7).

Farmakokinetika

Certolizumab pegol je podáván podkožní injekcí, maximálních koncentrací dosahuje 54 až 171 hodin (2 dny až týden) po injekci. Biologická dostupnost po s.c. podání je přibližně 80% ve srovnání s i.v. aplikací, může být však ovlivněna přítomností neutralizačních protilátek. Distribuční objem byl stanoven na 6–8 litrů. Studie se značenou protilátkou u myši ukazují, že se certolizumab více kumuluje v zanícené tkáni, než je tomu v případě adalimumabu či infliximabu (8). Konjugace s PEG prodlužuje poločas Fab' fragmentu na hodnoty srovnatelné s poločasem kompletní protilátky, terminální plazmatický poločas ($t_{1/2}$) je 14 dní. Přítomnost protilátek proti certolizumabu vede ke zvýšení clearance přibližně 3× (9). Degradace Fab' fragmentu se předpokládá proteolýzou, dekonjugovaná PEG molekula se pak vylučuje renálně (10). Metabolismus u lidí nebyl studován. Studie farmakokinetiky u speciálních populací (renální či jaterní insuficience, děti, starší pacienti) nebyly zatím provedeny. Existují data ze studie zvířecího modelu (11) a popisu případu těhotné pacientky léčené certolizumabem (12), která naznačují, že konjugace fragmentu s molekulou PEG zabraňuje přestupu přes placentu. Klinický význam zatím není znám, FDA klasifikuje látku do skupiny B (zvířecí studie neukazují riziko, lidská data nejsou k dispozici), zatímco dle registrace EMEA je lék v těhotenství kontraindikován (9).

Farmakokinetické interakce s jinými léčivy se neočekávají, při kombinaci s jinými imuno-

modulátory může dojít ke zvýšení rizika komplikací (především současná léčba anakinrou či abataceptem), nicméně formální interakční studie nebyly provedeny (9).

Certolizumab může vést k falešnému zvýšení hodnot aPTT interferencí s některými metodami měření koagulace (13).

Klinická účinnost

V literatuře je k dispozici přes 40 publikací hodnotících certolizumab v léčbě revmatoidní artritidy (RA), Crohnovy choroby (CD) a psoriázy.

Revmatoidní artritida

Účinnost a bezpečnost certolizumabu pegolu v léčbě RA byla hodnocena jednak v kombinaci s metotrexátem (MTX), jednak v monoterapii. **Ve 2. fázi** hodnotila dvojité slepá placebem kontrolovaná studie účinnost v certolizumabu v léčbě RA u 203 pacientů s aktivní chorobou o průměrném trvání přes 9 let a předchozí léčbou v průměru čtyřmi chorobu modifikujícími léky (DMARDs) (14). Pacienti byli randomizováni do skupin léčených 3 dávkami 50, 100, 200, nebo 400 mg certolizumabu s.c. každé 4 týdny, nebo placebem. Výsledky ukázaly na dávce závislé zlepšení ACR skóre o 20, 50 či 70% (tabulka 1). Zvýšení dávky nad 400 mg/4 týdny již nemělo další terapeutický přínos.

Ve 3. fázi klinického hodnocení byla ve třech studiích sledována účinnost certolizumabu v kombinaci s MTX (≥ 10 až 25 mg/týden). Studie RAPID 1 (52 týdnů, 982 pacientů) a RAPID 2 (24 týdnů, 619 pacientů) byly dvojité slepé placebem kontrolované studie u pacientů s neúplnou odpovědí na MTX v anamnéze (15, 16). Tito byli randomizováni k léčbě placebem nebo certolizumabem v dávce 200 nebo 400 mg

každé 2 týdny s nasycovacími dávkami 400 mg podanými na úvod v týdnech 0, 2 a 4 v obou aktivních ramenech. Studie RAPID 1 hodnotila lyofilizovanou formulaci přípravku, zatímco RAPID 2 formu tekoutou. Pacienti, kteří nedosáhli do 14. týdne alespoň odpovědi ACR20, byli z hodnocení vyřazeni a měli možnost se zapojit od nezaslepených pokračujících studií.

Primárními endpointy RAPID 1 byla odpověď ACR20 ve 24. týdnů a změna od výchozích hodnot skóre mTSS (*Modified Total Sharp Score*, radiologické hodnocení poškození kloubu) v 52. týdnů. Studie RAPID 2 hodnotila ACR20 i poškození kloubů ve 24. týdnů. V obou studiích byl certolizumab pegol významně účinnější než placebo. Výsledky ve srovnání s placebem tabulka 2.

Takřka 40% v obou aktivních ramenech studie RAPID 1 dosáhlo v 52. týdnů ACR50 a něco málo přes 20% v obou ramenech pak ACR70. Stejně tak po 24. týdnech ve studii RAPID 2 dosáhlo ACR50 přes 30% v obou aktivních větvích a ACR70 přes 10% (vše $p < 0,01$ oproti placebu). V obou studiích byl výrazný rozdíl v procentu pacientů, kteří studii nedokončili pro nedostatek účinnosti při léčbě placebem (62,8% RAPID1 a 84,3% RAPID 2), na 200 mg certolizumabu (21,1% a 22%) a 400 mg (17,4% a 21,5%). V obou studiích bylo také pozorováno statisticky významné snížení skóre HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire-Disability Index*), které vyjadřuje míru fyzického funkčního omezení, spolu se zlepšením skóre kvality života (měřeno dotazníkem SF-36) a redukcí bolesti a únavy měřených pomocí analogových škál (17, 18).

Odpověď na léčbu byla rychlá, rozdíl proti placebu byl statisticky významný již po jednom týdnů léčby, zpomalení strukturálního posti-

Tabulka 1. Odpověď na léčbu vyjádřená jako redukce ACR skóre při léčbě různými dávkami certolizumabu (14)

	Placebo	CZP 50 mg	CZP 100 mg	CZP 200 mg	CZP 400 mg
ACR20	15 %	21 %	20 %	34 %	60 %
ACR50	0 %	8 %	5 %	17 %	40 %
ACR70	0 %	5 %	3 %	7 %	29 %

CZP – certolizumab pegol, ACR – American College of Rheumatology

Tabulka 2. Odpověď na léčbu a poškození kloubu ve studiích RAPID 1 a RAPID 2 (15, 16)

Studie	Parametr	Placebo	CZP 200 mg	CZP 400 mg
RAPID 1	ACR20 (24. týden)	13,6 %	58,8 %*	60,8 %*
	mTSS (52. týden)	+2,8	+0,4*	+0,2*
RAPID 2	ACR20	8,7 %	57,3 %*	57,6 %*
	mTSS (24. týden)	+1,2	+0,2*	-0,4*

* $p < 0,001$ vs. placebo, CZP – certolizumab pegol, mTSS – modifikované Sharpovo skóre, ACR – American College of Rheumatology

žení kloubu bylo u certolizumabem léčených pacientů patrné již v 16. týdnu. Časná odpověď na léčbu byla prognostickým faktorem pro udržení nízké aktivity onemocnění (19). Analýza dopadu léčby kombinací CZP + MTX ve srovnání s MTX v monoterapii na pracovní neschopnost a sociální, rodinnou a volnočasovou aktivitu pacientů ukázala, že přidání CZP k terapii u zaměstnaných pacientů významně snižuje počet dnů absence v zaměstnání a zvyšuje množství času, který je pacient schopen strávit s rodinou. Léčení pacienti získali v průměru 52 dnů/rok domácí aktivity a 42 dnů/rok pracovní schopnosti, výsledky byly podobné pro obě dávky a v obou studiích (20).

Studie RAPID 1 a 2 prokázaly, že certolizumab vede u RA k rychlé a udržitelné redukci příznaků choroby a zlepšení funkčního stavu pacienta. Dvouletá data z nezaslepeného pokračování RAPID 1, kde jsou pacienti léčeni alespoň po 6 měsících 400 mg s následným přechodem na 200 mg a 4 týdny ukazují, že míru ACR20/50/70 a mTSS se daří u pacientů udržet (21).

K dispozici jsou též výsledky studie FAST4WARD, která hodnotila 24týdenní monoterapii lyofilizovaným certolizumabem v dávce 400 mg a 4 týdny u 220 pacientů, u kterých došlo k selhání předchozí léčby alespoň jedním DMARD. Primárním sledovaným parametrem byla míra dosažení ACR20 ve 24. týdnu. Přes 68 % pacientů léčených placebem nedokončilo sledování pro nedostatek účinku, v rameni certolizumabu to bylo 22 %. Z pacientů na aktivní léčbě dosáhlo ACR20 ve 24. týdnu 45,5 % ve srovnání s jen 9,3 % léčených placebem ($p < 0,001$) (22). Podobně jako studie RAPID, studie FAST4WARD ukázala rychlý nástup účinku (významný rozdíl proti placebu již po 1. týdnu léčby), zlepšení funkčního stavu, kvality života, bolesti a únavy.

V současnosti pokračuje několik studií 3. fáze v léčbě RA. Studie REALISTIC hodnotí s.c. CZP 200 mg a 2 týdny s nasycovací dávkou u 1 000 pacientů, Dose Flex srovnává dávkování 200 mg a 2 týdny a 400 mg a 4 týdny přidané k MTX, studie CERTAIN hodnotí CZP u pacientů s nízkou aktivitou choroby. Studie 4. fáze, která má být dokončena tento rok, bude hodnotit odpověď na chřipkové a pneumokokové vakcíny u pacientů s RA léčených certolizumabem. Pro přehled dalších studií viz práci N. Goela (23).

Crohnova choroba

Studie 2. fáze hodnotila certolizumab pegol v dávkách 100, 200 a 400 mg podaných v týdnech 0, 4, a 8 oproti placebu (24). Studie se účastnilo 292 pacientů se středně závažnou až těžkou

formou Crohnovy choroby. Stav pacientů byl hodnocen ve 12. týdnu, primárním endpointem byla klinická odpověď (pokles CDAI o 100 nebo více bodů; [CDAI – index aktivity Crohnovy choroby, hodnotí symptomy pomocí dotazníku o 8 položkách]) nebo remise (CDAI 150 nebo méně bodů). Studie byla negativní, přestože míra odpovědi byla vyšší pro certolizumab, rozdíly nebyly ve 12. týdnu statisticky významné. U nejvyšší dávky byl rozdíl výraznější (44,4 % vs. 35,6 % ve 12. týdnu), nicméně ani ten nebyl na hranici významnosti ($p = 0,278$). Protože ve studii bylo poměrně velké zastoupení pacientů s nízkou hodnotou CRP (přibližně 40 % pacientů ve všech skupinách mělo CRP pod 10 mg/l, průměr byl 6,2–7,7 mg/l), byla provedena *post-hoc* analýza pacientů s vyšší vstupní hodnotou CRP. Při hodnocení skupiny pacientů se vstupním CRP nad 10 mg/l byl efekt 400 mg certolizumabu statisticky významný ve všech časových bodech. Relativně vysoká míra odpovědi na placebo klesala s rostoucí vstupní hodnotou CRP (z 34,9 % u CRP 5 a více na 17,9 % u CRP 10 a více).

Tyto výsledky vedly k navržení dalších studií, PRECISE 1 a PRECISE 2, které stratifikovaly pacienty dle CRP (< 10 a ≥ 10) a dle současného užívání imunosupresiv a kortikoidů. Do PRECISE 1 (25) bylo přímo randomizováno 662 pacientů s aktivní Crohnovou chorobou buď do skupiny léčené certolizumabem 400 mg v týdnu 0, 2, 4 a každé další 4 týdny, nebo do skupiny léčené odpovídajícím placebem. Indukce odpovědi byla hodnocena po 6 týdnech, odpověď potom v týdnech 6 a 26. Nutnost zvýšení dávky kortikoidů byla brána jako selhání léčby. Obě ramena studie trpěla poměrně vysokým počtem pacientů, kteří nedokončili sledování až do 16. týdne. Jen 53,5 % pacientů léčených placebem dokončilo studii, ve skupině certolizumabu to bylo 61,0 %. Počet pacientů, kteří ukončili studii v důsledku NÚ byl v obou skupinách podobný (12 % z randomizovaných ve skupině placeba, 11 % u certolizumabu), nejvíce pacientů ukončilo účast pro chybění klinického účinku nebo zhoršení (34 % placebo, 24 % certolizumab). Intention-to-treat populace zahrnovala všechny pacienty, kteří obdrželi alespoň jednu injekci léku. Míra odpovědi (pokles CDAI ≥ 100 bodů) po 6 a 26 týdnech léčby byla 16 a 23 % u placeba a certolizumabu, $p = 0,02$, nicméně počet pacientů v remisi se v obou skupinách významně nelišil. V rozporu se závěry studie Schreiber, et al. (24) neměla výchozí hodnota CRP na výsledek významný vliv (podíl nízkých hladin CRP byl však o něco nižší). Přibližně 28 % pacientů mělo anamnézu předchozí léčby

infiximabem, u této podskupiny nebyl rozdíl oproti placebu statisticky významný (odpověď v 15 % certolizumab vs. 11 % placebo, $p = 0,41$).

Studie PRECISE 2 byla designem podobná studiím ACCENT I (infiximab) a CLASSIC I a II (adalimumab), zahrnovala 668 pacientů s CDAI 220–450 bodů, kterým byla podána nezaslepená 6týdenní indukce certolizumabem (400 mg v týdnech 0, 2 a 4) (26). Celkem 428 pacientů s klinickou odpovědí (pokles CDAI ≥ 100) bylo poté randomizováno k léčbě certolizumabem nebo placebem, podobně jako v PRECISE 1. Významné množství pacientů opět studii nedokončilo (14 % pro NÚ a 35 % pro nedostatek účinku u placeba, u certolizumabu 10 % pro NÚ a 21 % pro neúčinnost). Ve 26. týdnu bylo při léčbě certolizumabem 63 % respondérů z 6. týdne v remisi ve srovnání s 36 % na placebu (48 % a 29 % v remisi). To odpovídá kombinované míře odpovědi 40 % pro indukční a udržovací fázi (31 % míra remise). Přibližně čtvrtina pacientů měla anamnézu léčby infiximabem (ztráta účinku nebyla vyžadována pro zařazení, primární selhání infiximabu naopak zařazení vylučovalo). U této skupiny byla míra odpovědi nižší, nicméně stále statisticky významně odlišná od placeba (44 % vs. 25 % u anamnézy infiximabu a 69 % vs. 40 % bez předchozí léčby anti-TNF). Nedávná *post-hoc* sub-analýza PRECISE 2 ukázala lepší efekt u pacientů s kratším trváním choroby (27).

Pacienti, kteří dokončili PRECISE 2 mohli pokračovat ve studii PRECISE 3, otevřené pokračovací studii hodnotící certolizumab pegol 400 mg každé 4 týdny po 54 týdnů bez možnosti zvýšení dávky. Aktivita byla měřena pomocí Harvey-Bradshaw indexu (odpověď ve 26. týdnu 56,3 % a 37,6 % a remise 48 % a 32 %, [Harvey-Bradshaw index je zjednodušená verze CDAI, obsahuje jen 5 klinických položek]). U pacientů, kteří dosáhli ve 26. týdnu klinické odpovědi, byla míra jejího udržení po dalších 54. týdnech pokračovací léčby (80 týdnů od začátku PRECISE 2) 66,1 % a 63,3 % u těch užívajících v PRECISE 2 certolizumab a placebo. U těch ve 26. týdnu v remisi byla tato udržena u 48 % na kontinuální léčbě a 32 % s přerušením léčby (placebo v PRECISE 2) (28). Pacientům, kteří během 26 týdnů studie PRECISE 2 zrelabovali, byla nabídnuta účast ve studii PRECISE 4, která hodnotila úspěšnost reindukce certolizumabem u pacientů s relapsem Crohnovy choroby. U 49 pacientů, kteří zrelabovali na léčbě certolizumabem byla přidaná 400 mg dávka účinná v navození odpovědi u 63 % pacientů, přibližně u poloviny z nich pak

byla odpověď udržena do 52. týdne. U pacientů zrelabovaných na placebové léčbě v PRECISE 2 byla provedena reindukce certolizumabem následovaná udržovací léčbou. Míra odpovědi na reindukci byla 65 % a byla udržena u o něco více než poloviny z těchto pacientů (29).

Kromě indukce remise byl popsán, stejně jako u ostatních anti-TNF α léků, vliv na kvalitu života. Analýza ze studie PRECISE 2 ukazuje, že u pacientů s odpovědí na léčbu certolizumabem bylo dosaženo klinicky významného zlepšení kvality života související se zdravím, které bylo udrženo po dobu sledování ve studii (30). Studie CONCISE, která měla za cíl hodnotit podíl pacientů, u kterých se podaří vysadit kortikoidy, musela být předčasně ukončena pro malý počet pacientů (23). Pokračuje její nezaslepená fáze. Studie MUSIC hodnotila vliv léčby CZP na hojení sliznice u 89 pacientů léčených CZP (400 mg v týdnech 0, 2 a 4, následováno 400 mg á 4 týdny s možností zvýšit na 400 mg á 2 týdny, pokud došlo ke ztrátě účinku). Podařilo se demonstrovat účinek na hojení sliznice již v 10. týdnu léčby (pokles CDEIS skóre o -6,5 bodu). Probíhá též studie 2. fáze u dětí s CD, funguje registr pro pacienty léčené CZP nazvaný SECURE. Pro bližší přehled probíhajících studií viz opět N. Goela (23).

Certolizumab pegol není v současné době v EU schválen pro léčbu Crohnovy choroby, v USA a Švýcarsku je schválena indikace pro léčbu Crohnovy choroby u pacientů s nedostatečnou odpovědí na konvenční léčbu.

Psoriáza

Certolizumab byl hodnocen ve dvou studiích u pacientů s chronickou psoriázou. Studie Ortonneho, et al. hodnotila efekt 200 mg a 400 mg dávky á 2 týdny u 176 pacientů (31). U 39 % na 200 mg a 46,6 % na 400 mg certolizumabu došlo ke snížení závažnosti choroby měřené pomocí skóre PASI o více jak 90 % (ve srovnání s pouze 1,7 % pacientů na placebo se stejným zlepšením). Další studie hodnotila opakovanou léčbu u pacientů, u kterých došlo po vysazení certolizumabu k relapsu choroby – odpověď na léčbu byla podobná jako při první léčbě (32).

Bezpečnost

Nežádoucí účinky (NÚ) hlášené v klinických studiích certolizumabu byly ve většině případů mírné až středně závažné a přechodné a většinou se jejich výskyt nelišil mezi placebem a aktivní léčbou. Četnost odstoupení/vyřazení ze studie pro NÚ byla též podobná jako u pla-

ceba, pohybovala se dle studie mezi 1 a 7 %. Četnost bolesti v místě vpichu je u certolizumabu velmi nízká, významně nižší než u placeba. Mezi NÚ s četností vyšší než placebo se řadily infekce horních cest dýchacích, močové infekce a imunogenita. Je nutno si uvědomit, že expozice pacientů v aktivních skupinách byla výrazně delší než u placeba, kde významná část pacientů ze studie vystupovala (viz popis studií výše). Stejně jako u ostatních anti-TNF α léků je problémem riziko invazivních mykotických infekcí či reaktive hepatitis B nebo TBC. Incidence TBC byla vyšší ve studiích RAPID 1 a 2, kde se vyskytlo po pěti případech (15, 16). Vždy šlo o země s vyšší prevalencí, případně pacienty ve vyšším riziku. Pro přehled efektu anti-TNF α léků na imunitu TBC viz práci Harrise a Keana (33). Ve studiích byl hlášen numericky vyšší výskyt malignit, včetně lymfomů, (incidence lymfomu 0,07 na 100 pacient-roků a melanomu 0,02 na 100 pacient-roků), ale příčinná souvislost není jednoznačná, pacienti s vysokou aktivitou choroby mají zvýšené riziko rozvoje lymfomu. Je nicméně nutné si uvědomit, že žádná ze studií neměla dostatečnou sílu k detekci méně častých NÚ, navíc je situace komplikována tím, že i kontrolní skupiny byly exponovány aktivní látkou během indukce, případně jsou pak pacienti předléčeni infliximabem. To vše komplikuje hodnocení incidence NÚ a rozhodně je na místě opatrnost a pečlivé sledování pacientů.

Imunogenita

Ve studii PRECISE 1 se za 26 týdnů vyvinuly protilátky proti certolizumabu u 26 z 331 pacientů (8 %), z toho u 5/126 (4 %) na imunosupresivní léčbě a 21/205 (10 % bez imunosuprese) (25). V PRECISE 2 mělo 9 % z pacientů detekovatelné protilátky proti certolizumabu, takřka u všech se protilátky vyvinuly až během udržovací fáze. Incidence neutralizujících protilátek byla opět nižší (3 x-6 x) u pacientů užívajících imunosupresiva (26). Z pacientů s detekovatelnými protilátkami udrželo ve 26. týdnu odpověď 71 % ve srovnání s 62 % těch s negativním výsledkem testu na protilátky (statistická významnost neuvedena) (26). V dlouhodobém sledování ve studii PRECISE 3 byl menší výskyt protilátek a vyšší hladiny CZP u pacientů, u kterých nebyla léčba přerušena (28).

U pacientů, kteří byli původně ANA negativní, došlo u 2–17 % léčených CZP k rozvoji pozitivní ANA ve srovnání s 1–10 % léčenými placebem (22, 25, 26). Výjimečně byly v klinických studiích hlášeny případy lupusu podobného syndromu (*lupus-like syndrome*), spojitost s léčbou certoli-

zumabem není známa, stejně jako jeho dopad na možný rozvoj autoimunit.

Podávání

Certolizumab se podává subkutánně, jednou za dva až čtyři týdny. K dispozici je ve formě předplněné injekční stříkačky připravené k aplikaci (lyofilizovaná forma vyžaduje rekonstituci). Na rozdíl od infliximabu tedy nemusí pacient pro každou dávku docházet a může si jej aplikovat sám, podobně jako v případě adalimumabu či etanerceptu (který je ale nutné rekonstituovat).

Jiné možnosti léčby

Podobně jako studie GAIN u adalimumabu (34), studie WELCOME u CZP (pacienti s předchozím selháním na infliximabu) (35) ukázala, že pokud u pacienta dojde ke ztrátě účinku či přerušení léčby z důvodu intolerance, může být nasazení odlišného anti-TNF α léku racionální. Míra odpovědi je vyšší než u placeba, ale nikoliv tak vysoká, jako u anti-TNF α naivních pacientů. Další možnosti biologické léčby zahrnují abatacept (inhibitor T buněčné signalizace), rituximab (anti-CD20 protilátka), anakinru (antagonista receptoru pro IL-1) a tocilizumab (protilátka proti receptoru pro IL-6), v USA k léčbě CD též natalizumab (anti α 4-integrin protilátka).

Další souvislosti a přehled dostupných alternativ je možno najít v dostupných meta-analýzách, ať již přímo studií certolizumabu (36), nebo anti-TNF α léčby obecně (Cochrane (37)).

Shrnutí

Certolizumab pegol představuje další ze skupiny anti-TNF α léků s prokázanou účinností a rychlým nástupem účinku u RA a CD. V současné době není možné přímé srovnání s ostatními TNF α inhibitory, protože chybí data ze srovnávacích head-to-head studií. Z dostupných dat lze nicméně předpokládat, že účinnosti jsou si velmi podobné a záviset bude na individuální citlivosti pacienta či předchozí expozici léčbě. Bezpečnostní profil je podobný ostatním lékům stejné skupiny, s varováním týkajícím se TBC, malignit a srdečního selhání. Certolizumab pegol je schválen v monoterapii, v závislosti na nastavení farmakonomických parametrů (výše úhrady, náklady na management léčby) má i potenciál stát se preferovanou látkou ve své farmakoterapeutické skupině. Je možné, že se jeho schválené indikace v budoucnu dále rozšíří.

Práce byla podpořena granty GAČR 303/09/H048 a IGA UPOL 31/SPP911100071.

Literatura

1. Felfmann M, Brennan FM, Maini RN. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Annu Rev Immunol* 1996; 14: 397–440.
2. Chang JT & Lichtenstein GR. Drug insight: antagonists of tumor-necrosis factor- α in the treatment of inflammatory bowel disease. *Nature Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* 2006; 3: 220–228.
3. Nesbitt A, Fossati G, Bergin M, Stephens P, Stephens S, et al. Mechanism of action of certolizumab pegol (CDP870): In vitro comparison with other anti-tumor necrosis factor α agents, *Inflammatory Bowel Diseases*, 2007; 13: 1323–1332.
4. Hanauer SB. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease: overview of randomized clinical studies. *Rev Gastroenterol Disord.* 2004; 4(Suppl 3): S18–24.
5. Sandborn WJ, Hanauer SB, Katz S, et al. Etanercept for active Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2001; 121: 1088–1094.
6. Di Sabatino A, Ciccocioppo R, Cinque B, et al. Defective mucosal T cell death is sustainably reverted by infliximab in a caspase dependent pathway in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2003; 53: 70–77.
7. Nesbitt A, Fossati G, Bergin M, Stephens P, Stephens S, et al. Mechanism of action of certolizumab pegol (CDP870): in vitro comparison with other anti-tumor necrosis factor α agents. *Inflamm Bowel Dis.* 2007; 13(11): 1323–1332.
8. Palfraam R, Airey M, Moore A, Vugler A, Nesbitt A. Use of biofluorescence imaging to compare the distribution of certolizumab pegol, adalimumab and infliximab in the inflamed paws of mice with collageninduced arthritis. *J Immunol Methods* 2009; 348: 36–41.
9. Cimzia SPC, EMEA, dostupné online http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001037/WC500069763.pdf, stáhnuto 15. 7. 2010.
10. Parton T, King L, Parker G, et al. The PEG moiety of certolizumab pegol is rapidly cleared from the blood of humans by the kidneys once it is cleaved from the Fab' [abstract no. THU0051]. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(Suppl 3): 189.
11. Stephens S, Brown D, Nesbitt A, Foulkes B. Lack of placental transfer and accumulation in milk of an anti-TNF PEGylated Fab' fragment in rats. *J Crohn's Colitis* 2007; 1: 43.
12. Mahadevan U, Abreu MT. Certolizumab use in pregnancy: Low levels detected in cord blood. *Gastroenterology* 2009; 136: 146.
13. Smolen J, Landewe RB, Mease P, Brzezicki J, Mason D, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial, *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2008; 68: 797–804.
14. Keystone E, Choy E, Kalden J, Klareskog L, Sany J, Smolen J, et al. CDP870, a novel, PEGylated humanised TNF inhibitor is effective in treating the signs and symptoms of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2946.
15. Keystone E, van der Heijde D, Mason DH, Landewe R, van Vollenhoven R, Combe B, et al. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 3319–3329.
16. Smolen J, Landewe RB, Mease P, Brzezicki J, Mason D, Luitjens 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; 68: 797–804.
17. Mease P. Certolizumab pegol for rheumatoid arthritis: effective in combination with methotrexate or as a monotherapy. *Int J Clin Rheumatol* 2009; 4: 253–266.
18. Strand V, Mease P, Burmester GR, Nikai E, Coteur G, van Vollenhoven R, et al. Rapid and sustained improvements in health-related quality of life, fatigue and other patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis patients treated with certolizumab pegol plus methotrexate over 1 year: results from the RAPID 1 randomized controlled trial. *Arthritis Res Ther* 2009; 11: 170.
19. Schiff M, Keystone EC, Kvien TK, Curtis JR, Emery P, Luitjens K, et al. DAS28 (ESR) response at week 12 is predictive of long-term disease activity in rheumatoid arthritis patients treated with certolizumab pegol. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 543.
20. Kavanaugh A, Smolen JS, Emery P, Purcaru O, Keystone E, Richard L, et al. Certolizumab pegol with methotrexate improves home and workplace productivity and social activities in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 1592–1600.
21. Keystone EC, Fleischmann R, Smolen J, Strand V, Landewe R, Combe B. Sustained efficacy of certolizumab pegol added to methotrexate (MTX) in the treatment of rheumatoid arthritis (RA): 2-year results from the RAPID 1 trial. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 237.
22. Fleischmann R, Vencovsky J, van Vollenhoven RF, Borenstein D, Box J, 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, *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2008; 68: 805–811.
23. Goel N, Stephens S. Certolizumab pegol. *mAbs* 2:2, 137–147; March/April, 2010
24. Schreiber S, Rutgeerts P, Fedorak RN, Khaliq-Kareemi M, Kamm MA, et al. A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2005; 129: 807–818.
25. Sandborn W, Feagan B, Stoinov S, Honiball P, Rutgeerts P, et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease, *The New England journal of medicine*, 2007; 357: 228.
26. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, Thomsen OO, Hanauer SB, et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease, *New England Journal of Medicine*, 2007; 357: 239.
27. Schreiber S, Colombel JF, Bloomfield R, Nikolaus S, Schölmerich J, Panés J, Sandborn WJ. PRECISE 2 Study Investigators. Increased response and remission rates in short-duration Crohn's disease with subcutaneous certolizumab pegol: an analysis of PRECISE 2 randomized maintenance trial data. *Am J Gastroenterol.* 2010; 105(7): 1574–1582.
28. Lichenstien G, Thomsen O, Schreiber S, Lawrance I, Hanauer S, Bloomfield R, et al. Long-term remission with certolizumab pegol in Crohn's disease over 3.5 years: results from the PRECISE 3 study. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 450.
29. Sandborn WJ, Schreiber S, Hanauer SB, Colombel JF, Bloomfield R, Lichtenstein GR; PRECISE 4 Study Investigators. Re-induction With Certolizumab Pegol in Patients With Relapsed Crohn's Disease: Results From the PRECISE 4 Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010; 8(8): 696–702.
30. Coteur G, Feagan B, Keininger DL, Kosinski M. Evaluation of the meaningfulness of health-related quality of life improvements as assessed by the SF-36 and the EQ-5D VAS in patients with active Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009; 29(9): 1032–1041.
31. Ortonne JP, Reich K, Sterry W, Terpstra I. Safety and efficacy (PASI 90 and global evaluation) of subcutaneous certolizumab pegol in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: results from a doubleblind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 4.
32. Ortonne JP, Reich K, Keininger DL. Certolizumab pegol improved health-related quality of life in patients with psoriasis: data from a phase II study. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 121.
33. Harris J, Keane J. How tumour necrosis factor blockers interfere with tuberculosis immunity *Clin Exp Immunol.* 2010; 161(1): 1–9.
34. Sandborn WJ, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2007; 146: 829–838.
35. Sandborn WJ, Vermeire S, D'Haens GR, Colombel J-F, Fedorak RN, Spehlmann ME, et al. Welcome: a randomized, double-Blind, controlled trial comparing certolizumab pegol 400mg every 2 weeks with every 4 weeks for maintenance of response and remission in patients with moderate to severe Crohn's disease with secondary failure to infliximab. *Gastroenterology* 2009; 136: 27–143.
36. Shao LM, Chen MY, Cai JT. Meta-analysis: the efficacy and safety of certolizumab pegol in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009; 29(6): 605–614.
37. Behm BW, Bickston SJ. Tumor necrosis factor- α antibody for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; 23(1): CD006893.

MUDr. Jan Strojil

Ústav farmakologie, LF UP
Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc
jan.strojil@upol.cz
