

AXIALE SPONDYLOARTHRITIS

Reduzierte Erhaltungsdosis als neue Therapiestrategie zugelassen

Basierend auf den Ergebnissen der Phase-IIIb-Studie C-OPTIMISE (1) hat im August 2020 die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) Certolizumab Pegol bei erwachsenen Patienten mit axialer Spondylarthritis (axSpA) die Zulassungserweiterung für die Aufnahme einer reduzierten Erhaltungsdosis von 200 mg alle 4 Wochen (Q4W) erteilt, sobald eine anhaltende Remission nach 12 Monaten mit Certolizumab Pegol 200 mg alle zwei Wochen (Q2W) oder 400 mg Q4W erreicht wird. (2) Die Zulassung macht den TNF α -Inhibitor zum einzigen Biologikum in Europa mit der Option zur Dosisreduktion für Patienten mit röntgenologischer als auch nicht-röntgenologischer (r-/nr-)axSpA. Im Rahmen des virtuellen DGRh-Kongresses wurden zudem neue Erkenntnisse zu Certolizumab Pegol aus der C-axSpA-Studie (3) bei Erwachsenen mit nr-axSpA, der C-VIEW-Studie (4) zur Schubreduktion bei der akuten anterioren Uveitis und bei Frauen rund um die Schwangerschaft erörtert.

Bei axSpA-Patienten, die unter NSAR keine ausreichende Besserung ihrer Symptomatik erreichen, sprechen sich die ASAS/EULAR-Empfehlungen für den Einsatz von bDMARDs aus, entweder einem TNF α -Inhibitor wie Certolizumab Pegol (Cimzia®) oder auch einem IL-17A-Inhibitor. (5) Im Sinne der bei axialer SpA festgelegten Treat-to-target-Kriterien (6) wird als unzureichendes Ansprechen ein ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) $\geq 2,1$ oder BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) ≥ 4 definiert. Ein entscheidender Faktor für ein Fortschreiten der radiologischen Progression ist die Höhe des CRP-Spiegels. Ziel muss laut PD Dr. Xenofon Baraliakos, Herne, sein, die Entzündung und Krankheitsaktivität mit z. B. TNF α -Inhibitoren früh und dauerhaft zu unterdrücken bzw. zu senken. Erst kürzlich hatte eine 4-Jahres-Analyse der RAPID-axSpA-Studie gezeigt, dass die Reduktion der Entzündung bis zur Woche 12 mit Certolizumab Pegol das Risiko der Entwicklung von Fettläsionen als postinflammatorischem Vorläufer der Knochenneubildung über vier

Jahre hinweg minderte. (7) Langfristig scheint eine Hemmung der radiologischen Progression mit TNF α -Inhibitoren möglich, jedoch stellt sich auch aufgrund des meist jungen Alters der axSpA-Patienten die Frage, ob bei anhaltender Remission eine Dosisreduktion oder Therapiepause durchführbar ist, ohne den Behandlungserfolg zu gefährden.

C-OPTIMISE: Dosisreduktion nach Remission machbar

Diese Frage lässt sich nach Baraliakos für die Dosisreduktion von Certolizumab Pegol nach der C-OPTIMISE-Studie (1, 8) klar bejahen, gestützt von der Zulassungserweiterung der EMA. (2) Bei C-OPTIMISE handelt es sich um eine zweiteilige, randomisierte, placebokontrollierte Phase-IIIb-Studie an 736 Erwachsenen mit früher aktiver axSpA (55 % mit r- und 45 % mit nr-axSpA). Während der 48-wöchigen offenen Induktionsperiode erhielten die Patienten Certolizumab Pegol 200 mg Q2W mit einer Initialdosis von 400 mg in den Wochen 0, 2 und 4. (8) In Woche 48 wurden Patienten in anhaltender Remission (ASDAS $< 1,3$ in Woche 32 oder 36 und 48) für weitere 48 Wochen auf Certolizumab Pegol 200 mg Q2W (volle Erhaltungsdosis), 200 mg Q4W (reduzierte Erhaltungsdosis) oder Placebo (Absetzen) randomisiert. Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten, die in der Erhaltungphase frei von Krankheitsschüben (ASDAS $\geq 2,1$ bei zwei konsekutiven Visiten oder ASDAS $> 3,5$ zu beliebigem Zeitpunkt) blieben. (1)

Eine anhaltende Remission in der Induktionsphase hatten 323 Patienten (43,9 %) erreicht, von denen 313 in die Erhaltungphase gingen. Den primären Endpunkt, während der Erhaltungphase schubfrei zu bleiben, erreichten 83,7 % der Teilnehmer mit der vollen und 79,0 % mit der reduzierten Certolizumab Pegol-Erhaltungsdosis im Vergleich zu nur 20,2 % der Patienten auf Placebo (je $p < 0,001$) (Abb.). Weder der Krankheitsstatus (r-axSpA: 83,9 und 82,1 vs. 17,9 %; nr-axSpA: 83,3 und 75,5 vs. 22,9 %), das Alter noch das Geschlecht beeinflussten das Therapieergebnis. Auch im ASAS40-Ansprechen (84,6 und 73,3 vs. 21,2 %; je $p < 0,001$), der ASAS partiellen Remission (77,9 und

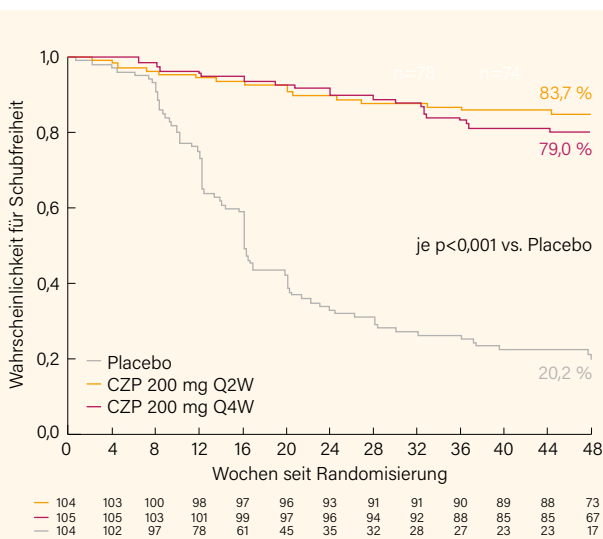


Abb.: C-OPTIMISE-Studie: Signifikant geringere Wahrscheinlichkeit für einen klinischen Schub unter der vollen (200 mg Q2W) und halben Erhaltungsdosis (200 mg Q4) von Certolizumab Pegol (CZP) gegenüber Placebo. (mod. nach 1)

70,5 vs. 17,3 %; je $p < 0,001$) und im BASDAI50-Ansprechen (83,7 und 77,1 vs. 22,1%; $p < 0,001$) sowie weiteren sekundären Endpunkten zeigte sich in Woche 96 ein vergleichbares Bild. (1)

Eine fortgesetzte Therapie mit Certolizumab Pegol nach dem Erreichen einer anhaltenden Remission ist somit unabdingbar, während eine Halbierung der Dosis auf dem Wege einer Intervallverlängerung eine gute und sichere Option darstellt, betonte Baraliakos. Von den Patienten, die mit der reduzierten Erhaltungsdosis einen Schub erlebten, gelangten 60 % mit der vollen Certolizumab Pegol-Erhaltungsdosis nach 12 Wochen wieder in eine Remission. Insgesamt wurden fünf schwerwiegende therapiebedingte unerwünschte Ereignisse gemeldet, die alle bei Patienten unter der vollen Certolizumab Pegol-Erhaltungsdosis auftraten. Es wurden im Studienverlauf keine neuen Signale hinsichtlich der Verträglichkeit von Certolizumab Pegol im Vergleich zu früheren Studien beobachtet. (1, 8)

C-OPTIMISE ist somit die erste und einzige randomisiert-kontrollierte Studie im gesamten Spektrum der axialen SpA mit drei Therapiearmen (volle Dosis, reduzierte Dosis und Placebo), die starke Hinweise für die Dosierungsoptionen zur Behandlung von axSpA-Patienten liefert, die mit einem TNF α -Inhibitor eine anhaltende Remission erreicht haben. Gerade für jüngere axSpA-Patienten ist die Aussicht auf eine dosireduzierte Fortführung der Therapie mit Certolizumab Pegol vorteilhaft und auch im Hinblick auf Kostenaspekte ist die erfolgte Zulassungserweiterung zu begrüßen.

Weitere aktuelle Studien: C-axSpAnd und C-VIEW

Obwohl die Effektivität von Certolizumab bei nr-axSpA bereits in der RAPID-axSpA-Studie (9) nachgewiesen wurde, folgte im vergangenen Jahr die Publikation der randomisierten, placebokontrollierten C-axSpAnd-Studie mit 317 auf NSAR versagenden Patienten, in der auf dem Boden einer variablen Basistherapie mit NSAR oder COX-2-Hemmern, csDMARDs (z. B. Sulfasalazin, Methotrexat), Steroiden und Opioiden Certolizumab Pegol 200 mg Q2W gegen Placebo über 52 Wochen geprüft wurde. (3) Primärer Endpunkt war der ASDAS-MI (Major Improvement) in Woche 52, erläuterte Prof. Dr. Jens Gert Kuipers, Bremen. Dieses Ziel wurde signifikant erreicht: So erfüllten 47,2 vs. 7,0 % ($p < 0,0001$) der Patienten unter Certolizumab Pegol und Placebo das ASDAS-MI-Kriterium und bereits nach 12 Wochen war dieser Vorteil mit 35,2 vs. 6,3 % signifikant. Auch im ASAS40-Ansprechen war Certolizumab Pegol sowohl nach 12 Wochen (47,8 vs. 11,4 %) als auch nach 52 Wochen (56,6 vs. 15,8 %) Placebo signifikant überlegen. (3) Mit einer Remission im natürlichen Verlauf der nr-axSpA oder mit NSAR alleine ist somit eher selten zu rechnen, meistens werden hierzu bDMARDs, also die etablierten TNF α - oder die neu zugelassenen IL-17A-Inhibitoren benötigt, betonte Kuipers. Hervorzuheben ist die besonders gute Evidenz für Certolizumab Pegol aus nunmehr zwei Phase-III-Studien in diesem Kollektiv. (3, 9)

Eine wichtige Komorbidität bei axSpA-Patienten stellt mit einer Inzidenz von bis zu 40 % die akute anteriore Uveitis (AAU) dar. Kuipers stellte hierzu die 48-Wochen-Zwischenanalyse der offenen, über 96 Wochen laufenden Phase-IV-Studie C-VIEW vor. Es zeigte sich, dass Krankheitsschübe der AAU bei 89 axSpA-Patienten mit einer Vorgeschichte rezidivierender AAU während der ersten 48 Wochen unter Certolizumab Pegol 200 mg Q2W (Aufsättigung mit 400 mg in Woche 0, 2 und 4) im Vergleich zu einem 48-wöchigen Zeitraum vor Studienbeginn signifikant um 87 % reduziert wurden ($p < 0,001$). Bei den Patienten wurde auch eine klinisch relevante Verbesserung der Aktivität der axSpA-Erkrankung festgestellt. (4) Diese Ergebnisse liefern wichtige Informationen für die Behandlungsplanung, so Kuipers.

Was bei Frauen und Schwangeren zu beachten ist

Auf geschlechtsspezifische Aspekte der axSpA ging Dr. Susanna Späthling-Mestekemper, München, ein. So ist zu beachten, dass Frauen eine höhere Krankheitslast als Männer aufweisen, sowohl aufgrund einer längeren Latenz bis zur Diagnosestellung, einer im Schnitt höheren Krankheitsaktivität als auch einem schlechteren Therapieansprechen. Im Hinblick auf eine Schwangerschaft gilt es zu bedenken, dass eine aktive axSpA einen Risikofaktor für Mutter und Kind darstellt. Das Absetzen von TNF α -Inhibitoren in der Schwangerschaft steigert das Risiko für einen Schub und die Krankheitsaktivität bleibt in dieser Zeit auch nach einem Neustart der Therapie erhöht. Die gute Nachricht ist, dass Certolizumab Pegol aufgrund des in der CRIB-Studie (10) gezeigten nur minimalen Plazentatransfers, wenn klinisch notwendig, in der Schwangerschaft nicht abgesetzt werden muss. Auch das Stillen unter laufender Certolizumab-Therapie ist bei klinischer Notwendigkeit möglich, wie die Ergebnisse der CRADLE-Studie (11) gezeigt haben. ○

Quelle: Satellitensymposium und Pressekonferenz von UCB, virtueller DGRh-Kongress, 10./11. September 2020

Report mit freundlicher Unterstützung der UCB Pharma GmbH

Literatur:

- 1 Landewé R et al., *Ann Rheum Dis* 2020; 79(7): 920-928
- 2 Fachinformation Cimzia®, Stand August 2020
- 3 Deodhar A et al., *Arthritis Rheumatol* 2019; 71(7): 1101-1111
- 4 van der Horst-Bruinsma I et al., *RMD Open* 2020; 6(1): e001161
- 5 van der Heijde D et al., *Ann Rheum Dis* 2017; 76(6): 978-991
- 6 Smolen JS et al., *Ann Rheum Dis*. 2018; 77(1): 3-17
- 7 Baraliakos X et al., *Ann Rheum Dis* 2020; 79(Suppl 1): 67
- 8 Landewé R et al., *Rheumatol Ther* 2020; 7(3): 581-599
- 9 Landewé R et al., *Ann Rheum Dis* 2014; 73(1): 39-47
- 10 Mariette X et al., *Ann Rheum Dis* 2018; 77(2): 228-233
- 11 Clowse ME et al., *Ann Rheum Dis* 2017; 76(11): 1890-1896